

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 404**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

C07C 55/22 (2006.01)

C07C 55/10 (2006.01)

C07C 55/00 (2006.01)

C07C 59/265 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019 PCT/US2019/067717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20132381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019 E 19842497 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023 EP 3898638**

54 Título: **Formas cristalinas de un inhibidor de par4**

30 Prioridad:

21.12.2018 US 201862783223 P

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

05.04.2024

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**SCHLAM, ROXANA F.;
CUNIERE, NICOLAS;
MBACHU, VICTORIA A.;
SHI, ZHONGPING y
VLAHOVA, PETINKA I.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 964 404 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de un inhibidor de par4

5 Campo de la invención

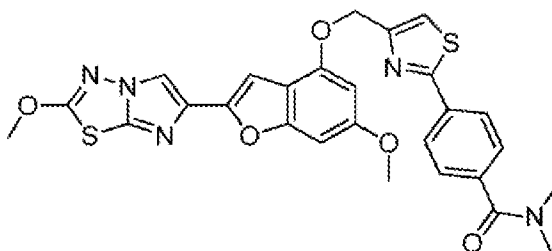
La presente invención se refiere a co-cristales del antagonista del receptor 4 activado por proteasa (PAR4), 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo [2,1-b][1,3, 4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi) metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida. La presente invención también se refiere a procesos de preparación, composiciones farmacéuticas y métodos para el uso de los co-cristales de la presente invención.

Fundamento de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como la warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios tales como la aspirina y clopidogrel (PLAVIX®).

Las terapias antiplaquetarias actuales tienen limitaciones que incluyen un mayor riesgo de hemorragia, así como una eficacia parcial (reducción relativa del riesgo cardiovascular en el intervalo del 20 al 30 %). Por tanto, el descubrimiento y desarrollo de antitrombóticos orales o parenterales seguros y eficaces para la prevención y tratamiento de una amplia variedad de trastornos tromboembólicos sigue siendo un objetivo importante.

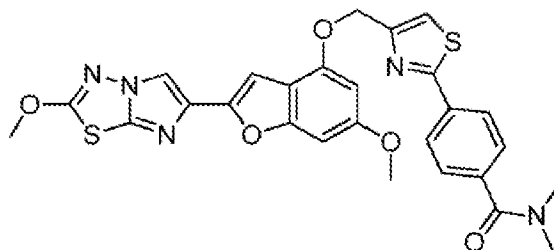
La alfa-trombina es el activador conocido más potente de la agregación y desgranulación plaquetarias. La activación de las plaquetas está implicada causalmente en las oclusiones vasculares aterotrombóticas. La trombina activa las plaquetas al escindir los receptores acoplados a la proteína G denominados receptores activados por proteasa (PAR). Los PAR proporcionan su propio ligando críptico presente en el dominio extracelular del extremo N que se desenmascara por la escisión proteolítica, con la unión posterior intramolecular al receptor para inducir la señalización (mecanismo de ligando unido; Coughlin, SR, *Nature*, 407: 258-264 (2000)). Los péptidos sintéticos que imitan la secuencia del extremo N recién formado tras la activación proteolítica pueden inducir la señalización independientemente de la escisión del receptor. Las plaquetas son un factor clave en los eventos aterotrombóticos. Las plaquetas humanas expresan al menos dos receptores de trombina, comúnmente denominados PAR1 y PAR4. Los inhibidores de PAR1 se han investigado extensamente y varios compuestos, incluidos vorapaxar y atopaxar, han avanzado a ensayos clínicos en etapa tardía. Recientemente, en el ensayo TRACER de fase III en pacientes con ACS, vorapaxar no redujo significativamente los eventos cardiovasculares, pero aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor (Tricoci, P., *N. Eng. J. Med.*, 366(1):20-33(2012)). Por tanto, sigue existiendo la necesidad de descubrir nuevos agentes antiplaquetarios con una eficacia mayor y efectos secundarios hemorrágicos reducidos. El compuesto de la fórmula (I), 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo [2,1-b] [1,3,4] tiadiazol-6-il)benzofuran-4- il) oxi) metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida (Compuesto (I)), es un inhibidor del PAR4, y su síntesis y preparación como un material sólido en forma libre, y su uso se describen en WO2013/163279.



(I).

Resumen de la invención

La invención está dirigida a co-cristales que comprenden el compuesto de la fórmula (I),



(I).

y ácido succínico o cítrico, composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo y dichos co-cristales y composiciones para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los patrones de PXRD simulados (inferior, calculado a partir de coordenadas atómicas generadas a temperatura ambiente) y experimentales (superior) para el co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I).

10 La Figura 2 muestra la DSC del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 3 muestra la TGA del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 4 muestra el espectro FT-Raman del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 5 muestra el espectro FT-IR del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I).

15 La Figura 6 muestra los patrones de PXRD simulados (inferior, calculado a partir de coordenadas atómicas generadas a temperatura ambiente) y experimentales (superior) para la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 7 muestra la DSC de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 8 muestra la TGA de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 9 muestra el FT-Raman de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

20 La Figura 10 muestra el C-13 CPMAS SSNMR de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 11 muestra el FT-IR de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

25 La Figura 12 muestra los patrones de PXRD simulados (inferior, calculado a partir de coordenadas atómicas generadas a temperatura ambiente) y experimentales (superior) de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 13 muestra la DSC de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

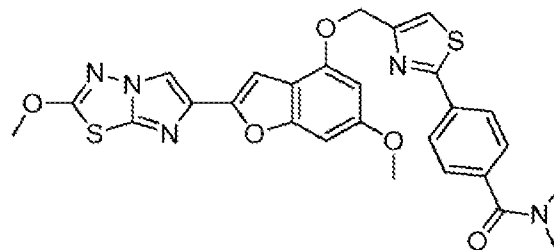
La Figura 14 muestra la TGA de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I).

La Figura 15 muestra la disolución de los co-cristales de ácido cítrico y ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) frente a la disolución de la forma libre del compuesto de la fórmula (I).

30 La Figura 16 muestra el perfil farmacocinético (PK) de los co-cristales de ácido cítrico y ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) en el perro.

Descripción detallada

35 En una modalidad de la presente invención, es un co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y un co-formador, en donde el co-formador es un ácido cítrico o un ácido succínico.



(I).

40 En otra modalidad de la presente invención, el co-formador es ácido succínico.

En otra modalidad, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido succínico se caracteriza por uno o más de los siguientes:

a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

ES 2 964 404 T3

Sistema cristalino, grupo espacial Dimensiones de la celda unitaria	Triclínico, P-1 $a = 7.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $b = 9.6 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $c = 20.1 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $1401 \pm 30 \text{ \AA}^3$	$\alpha = 103 \pm 1^\circ$ $\beta = 92 \pm 1^\circ$ $\gamma = 98 \pm 1^\circ$
Volumen unidades de fórmula por celda unitaria Temperatura	2 temperatura ambiente	

en el que la medición de la estructura monocristalina se realiza a temperatura ambiente;

b) un patrón PXRD observado sustancialmente como se muestra en la Figura 1;

- 5 c) un patrón PXRD que comprende 4 o más valores 2θ seleccionados de 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , y 25.9 ± 0.2 , (obtenido a temperatura ambiente y ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$);

d) un espectro de infrarrojos sustancialmente como se muestra en la Figura 5; y/o

e) un espectro FT-Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

- 10 En otra modalidad, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido succínico tiene una relación del compuesto de la fórmula (I) a ácido succínico de 1: 0.5.

En otra modalidad de la presente invención, el co-formador es ácido cítrico.

- 15 En otra modalidad, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y el ácido cítrico está en la forma N-1 y se caracteriza por uno o más de los siguientes:

a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Sistema cristalino, grupo espacial Dimensiones de la celda unitaria	Triclínico, P-1 $a = 10.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $b = 12.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $c = 13.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $1717 \pm 30 \text{ \AA}^3$	$\alpha = 94 \pm 1^\circ$ $\beta = 98 \pm 1^\circ$ $\gamma = 98 \pm 1^\circ$
Volumen unidades de fórmula por celda unitaria Temperatura	2; temperatura ambiente;	

- 20 b) un patrón PXRD sustancialmente como se muestra en la Figura 6; y/o

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente) seleccionados entre 6.4 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , y 26.6 ± 0.2 .

- 25 En otra modalidad de la invención, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y el ácido cítrico tiene una relación de 1:1.

En otra modalidad de la invención, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido cítrico consiste esencialmente en la Forma N-1.

En otra modalidad de la invención, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido cítrico comprende la Forma N-1.

- 30 En otra modalidad, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y el ácido cítrico está en la forma N-2 y se caracteriza por uno o más de los siguientes:

a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Sistema cristalino, grupo espacial Dimensiones de la celda unitaria	Triclínico, P-1 $a = 10.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $b = 17.8 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $c = 20.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$ $3462 \pm 30 \text{ \AA}^3$	$\alpha = 111 \pm 1^\circ$ $\beta = 93 \pm 1^\circ$ $\gamma = 102 \pm 1^\circ$
Volumen Temperatura unidades de fórmula por celda unitaria	temperatura ambiente; 4;	

- 35 b) un patrón PXRD sustancialmente como se muestra en la Figura 12; y/o

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente) seleccionados entre 4.6 ± 0.2 , 5.5 ± 0.2 , 8.4 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , y 25.2 ± 0.2 .

- 40 En otra modalidad de la invención, la forma N-1 del co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido cítrico tiene una relación de 1:1.

En otra modalidad de la invención, la forma N-2 del co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido cítrico tiene una

relación de 1:1.

En otra modalidad de la invención, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido cítrico consiste esencialmente en la Forma N-2.

5 En otra modalidad de la invención, el co-cristal del compuesto de la fórmula (I) y ácido cítrico comprende la Forma N-2.

10 En otra modalidad de la invención, la presente invención se dirige a cualquiera de los co-cristales en forma sustancialmente pura.

En otra modalidad de la invención, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más, 5 o más, o 6 o más valores 2θ seleccionados entre 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , y 25.9 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente).

15 En otra modalidad de la invención, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un PXRD que tiene al menos uno o más valores 2θ seleccionados entre 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , y 25.9 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente).

20 En otra modalidad de la invención, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más, o 5 o más valores 2θ seleccionados entre 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , y 25.9 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente).

25 En otra modalidad de la invención, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más, o 5 o más, o 6 o más valores 2θ seleccionados entre 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , y 25.9 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente).

30 En otra modalidad de la invención, el co-cristal de ácido succínico tiene una estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Temperatura	temperatura ambiente	
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = $7.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$	alfa = $103 \pm 1^\circ$
	b = $9.6 \pm 0.5 \text{ \AA}$	beta = $92 \pm 1^\circ$
	c = $20.1 \pm 0.5 \text{ \AA}$	gamma = $98 \pm 1^\circ$
Volumen	$1401 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
unidades de fórmula por celda unitaria	2.	

35 En otra modalidad, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un FT-IR sustancialmente de acuerdo con la Figura 5. En otra modalidad, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene picos a $1627,9$, $1704,4$ y $3102,1 \text{ cm}^{-1}$ ($\pm 0,4 \text{ cm}^{-1}$).

En otra modalidad, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un FT-Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 4. En otra modalidad, el co-cristal de ácido succínico se caracteriza por un espectro FT-Raman que tiene picos a $975,3$, $1185,0$, $1242,9$, $1455,6$ y $3104,4 \text{ cm}^{-1}$ ($\pm 0,3 \text{ cm}^{-1}$).

40 En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD sustancialmente de acuerdo con la Figura 6. En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más, o 5 o más, o 6 o más valores 2θ seleccionados entre 6.4 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , y 26.6 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente). En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD que tiene al menos uno o más valores 2θ seleccionados entre 6.4 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , y 26.6 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente). En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD que comprende valores 2θ seleccionados entre 6.4 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , y 26.6 ± 0.2 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente).

50 En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico tiene una estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a la estructura de un solo cristal que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Temperatura	temperatura ambiente	
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = $10.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$	alfa = $94 \pm 1^\circ$
	b = $12.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$	beta = $98 \pm 1^\circ$

	(continuación)	
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1	
	$c = 13.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$	$\text{gamma} = 98 \pm 1^\circ$
Volumen	$1717 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
unidades de fórmula por celda unitaria	2.	

En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un FT-IR sustancialmente de acuerdo con la Figura 11. En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene picos en los picos a 1585,7, 1725,9 y 3150,5 cm^{-1} ($\pm 0,4 \text{ cm}^{-1}$).

5 En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un FT-Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 9. En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un espectro FT-Raman que tiene picos en 755,3, 807,7, 982,1, 1191,2, 1367,8, 1450,6 y 2978,9 cm^{-1} ($\pm 0,3 \text{ cm}^{-1}$).

10 En otra modalidad, la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD sustancialmente de acuerdo con la Figura 12. En otra modalidad, la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más, o 5 o más, o 6 o más valores 2θ seleccionados entre 4.6 ± 0.2 , 5.5 ± 0.2 , 8.4 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , y 25.2 ± 0.2 . En otra modalidad, la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD que tiene al menos una o más valores 2θ seleccionados de 4.6 ± 0.2 , 5.5 ± 0.2 , 8.4 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , y 25.2 ± 0.2 . En otra modalidad, la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se caracteriza por un PXRD que comprende valores 2θ seleccionados entre 4 o más, o 5 o más valores 2θ seleccionados entre 4.6 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , y 25.2 ± 0.2 . (CuK α $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente).

20 En otra modalidad, la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico tiene una estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

	Temperatura	temperatura ambiente
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 10.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$	$\text{alfa} = 111 \pm 1^\circ$
	$b = 17.8 \pm 0.5 \text{ \AA}$	$\text{beta} = 93 \pm 1^\circ$
	$c = 20.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$	$\text{gamma} = 102 \pm 1^\circ$
Volumen	$3462 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
unidades de fórmula por celda unitaria	4.	

25 En otra modalidad, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otra modalidad, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (1).

35 En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye además otro u otros agentes terapéuticos. En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el agente o agentes antiplaquetarios son antagonistas de P2Y12 y/o aspirina. Preferiblemente, los antagonistas de P2Y12 son clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un anticoagulante o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el agente o agentes anticoagulantes son inhibidores de FXa o inhibidores de trombina. Preferiblemente, los inhibidores de FXa son apixaban o rivaroxaban. Preferiblemente, el inhibidor de trombina es dabigatrán.

40 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico que incluye el paso de administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) descritas en este documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2.

50 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, que incluye las etapas de administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las formas co-cristalinas del compuesto de la fórmula (I) descritas en este documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos,

trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

5 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, que incluye las etapas de administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) descrita en este documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en 10 síndrome coronario agudo, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio con elevación del ST, infarto de miocardio sin elevación del ST, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, trombosis relacionada con el cáncer y trombosis como resultado de implantes, dispositivos y procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. 15

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, que incluye las etapas de administrar a un paciente (por ejemplo, un humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) descrita en este documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en 20 síndrome coronario agudo, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio con elevación de ST e infarto de miocardio sin elevación de ST. 25

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, que incluye las etapas de administrar a un paciente (por ejemplo, un humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) descrita en este documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular. 30

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un co-cristal de la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, que incluye las etapas de administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) descrita en el presente documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2, o solvatos del mismo, en donde el trastorno tromboembólico es una enfermedad 35 arterial periférica. 40

El trastorno tromboembólico se puede seleccionar de angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. 45

Un co-cristal de la presente invención se puede usar en un método para inhibir o prevenir la agregación plaquetaria, que incluye el paso de administrar a un sujeto (como un ser humano) que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las formas co-cristalinas del compuesto de la Fórmula (I) descrita en el presente documento, por ejemplo, el co-cristal de ácido succínico, el co-cristal de ácido cítrico, el co-cristal de ácido cítrico N-1 o el co-cristal de ácido cítrico N-2. En todavía una modalidad adicional, las formas de co-cristales individuales del Compuesto (I) son sustancialmente puras. 50 55

En otra modalidad más, las formas co-cristalinas individuales del Compuesto (I) contienen al menos aproximadamente 90 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 95 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99 % en peso de Compuesto (I), basado en el peso de las formas co-cristalinas individuales del Compuesto (I). 60

En otra modalidad, el Compuesto de la fórmula (I) puede tener una mezcla de los co-cristales descritos en el presente documento.

La presente invención incluye el uso de co-cristales del compuesto de la fórmula (I) para uso en terapia. 65

La presente invención está dirigida al uso de co-cristales del compuesto de la fórmula (I) para su uso en el tratamiento

o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

Al preparar una composición farmacéutica, se busca una forma del ingrediente activo que tenga un equilibrio de propiedades deseadas, tales como, por ejemplo, velocidad de disolución, solubilidad, biodisponibilidad y/o estabilidad durante el almacenamiento. Por ejemplo, se busca una forma del ingrediente activo que tenga suficiente solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad durante el almacenamiento para evitar que la forma suficientemente soluble y biodisponible se convierta durante el almacenamiento en otra forma que tenga un perfil de solubilidad y/o biodisponibilidad indeseable.

La presente invención proporciona al menos una forma co-cristalina del Compuesto (I) que sorprendentemente proporciona un equilibrio de propiedades buscadas en una composición farmacéutica. La presente invención también se dirige a otros aspectos importantes.

Esta invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en la presente. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad para describir modalidades adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una modalidad está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales.

Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden ser entendidas más fácilmente por los expertos en la técnica al leer la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen anteriormente y a continuación en el contexto de modalidades separadas, también pueden combinarse para formar una modalidad única. A la inversa, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una modalidad única, también pueden combinarse para formar sub-combinaciones de las mismas.

Los nombres utilizados en este documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo, "N-1", etc., son simplemente identificadores que deben interpretarse de acuerdo con la información de caracterización presentada en este documento y no deben limitarse para excluir cualquier otra sustancia que posea características físicas y químicas similares o idénticas.

Las definiciones establecidas en este documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, porcentajes en peso, temperaturas, etc., precedidos por la palabra "aproximadamente" deben entenderse como solo aproximaciones, de modo que se puedan usar ligeras variaciones por encima y por debajo del número indicado para lograr sustancialmente los mismos resultados. como el número indicado. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos precedidos por la palabra "aproximadamente", o "sustancialmente de acuerdo" son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos reportados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

Todas las mediciones están sujetas a errores experimentales y están dentro del espíritu de la invención.

Como se usa en este documento, "co-cristal" significa material cristalino en estado sólido que está compuesto por dos o más moléculas en la misma red cristalina que están en estado neutro, interactúan a través de interacciones no iónicas y son sólidos como componentes individuales a temperatura ambiente.

Como se usa en este documento, "polimorfos" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma estructura química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales.

Como se usa en la presente, "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que comprende además moléculas de un solvente o solventes incorporados en la estructura de red cristalina. Cuando el disolvente es agua, la forma se denomina "hidrato". Las moléculas solventes en el solvato pueden estar presentes en una configuración regular y/o una configuración no ordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas solventes. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas solventes puede resultar a partir de la pérdida parcial de solvente a partir del solvato. Los solvatos pueden aparecer como dímeros u oligómeros que comprenden más de una molécula o co-cristal del compuesto de la fórmula (I) dentro de la estructura de red cristalina.

Como se utiliza en la presente "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo, y/o iones que no es cristalina. Un sólido amorfo no presenta un patrón de difracción de rayos-X definitivo.

5 Como se usa en este documento, "sustancialmente puro", cuando se usa en referencia a una forma de co-cristal, significa un compuesto que tiene una pureza mayor del 90 % en peso, incluyendo mayor del 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99 % en peso, y también incluye aproximadamente 100 % en peso del co-cristal del Compuesto (I), basado en el peso del compuesto. El material restante comprende otra(s) forma(s) del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma co-cristalina del Compuesto (I) puede considerarse sustancialmente pura porque tiene una pureza superior al 90 % en peso, medida por medios que en este momento son conocidos y generalmente aceptados en la técnica, donde el resto menos del 10 % en peso del material comprende otra(s) forma(s) de Compuesto (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

10 Cuando se disuelven, las formas co-cristalinas del compuesto de fórmula (I) pierden su estructura cristalina y, por lo tanto, se denominan solución del compuesto de la fórmula (I). Sin embargo, todas las formas de la presente invención pueden usarse para la preparación de formulaciones líquidas en las que el fármaco se disuelve o suspende. Además, las formas co-cristalinas del compuesto de la fórmula (I) pueden incorporarse en formulaciones sólidas.

15 Como se usa en este documento, un patrón XRPD (difracción de rayos X en polvo) o PXRD (difracción de rayos X en polvo) "que comprende" o que tiene un número de picos seleccionados de un grupo específico de picos, está destinado a incluir patrones PXRD que tienen picos adicionales que no están incluidos en el grupo especificado de picos. Por ejemplo, un patrón PXRD que comprende al menos uno o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más, valores 2θ seleccionados de: A, B, C, D, E, F, G y H, está destinado a incluir un patrón PXRD que tiene: (a) al menos uno o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, valores 2θ seleccionados de: A, B, C, D, E, F, G y H; y (b) cero o más picos que no sean uno de los picos A, B, C, D, E, F, G y H.

20 Como se usa en este documento, el término "DSC" se refiere a calorimetría diferencial de barrido. El término "TGA" se refiere al análisis termogravimétrico. El término "IR" se refiere a espectroscopia infrarroja. La abreviatura "FT" significa Transformada de Fourier.

25 El término "temperatura ambiente" generalmente significa aproximadamente 22 °C, pero puede variar hacia arriba o hacia abajo en 7 °C.

30 Cuando se usa el término "sustancialmente de acuerdo" en relación con los patrones de XRPD o PXRD, debe entenderse que la medición de las ubicaciones de los picos para una forma cristalina dada del mismo compuesto variará dentro de un margen de error. También debe entenderse que las intensidades de los picos pueden variar entre diferentes exploraciones PXRD de la misma forma cristalina del mismo compuesto. Las intensidades relativas de los diferentes picos no deben limitarse a una comparación de diferentes exploraciones PXRD.

35 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir y/o antagonizar PAR4 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en este documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que resultan en el efecto terapéutico o preventivo, cuando se administran en combinación, serial o simultáneamente.

40 El término "trombosis", como se usa en este documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (pl. Trombos) dentro de un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de tejidos irrigados por el vaso. El término "embolia", como se usa en este documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o material extraño que ha sido llevado a su sitio de alojamiento por la corriente sanguínea. El término "tromboembolismo", como se usa en este documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen para taponar otro vaso. El término "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

50 El término "trastornos tromboembólicos", como se usa en este documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. El término "trastornos tromboembólicos" como se usa en este documento también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero sin limitarse a, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, infarto de miocardio primero o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que favorece la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, entre otros: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, stents, oxigenadores de sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones artificiales o cámaras cardíacas e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero no se limitan a: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra modalidad, el término "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

65

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto PAR4 es preferiblemente de aproximadamente menos de 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg o menos de 1 mg/kg. En otra modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es menos de 5 mg/kg. En otra modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es menos de 1 mg/kg. En otra modalidad, la dosis es de 8 mg a 48 mg. Las dosis efectivas varían, como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración y el uso del excipiente.

Las formas co-cristalinas se administran típicamente mezcladas con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes, y similares, y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los co-cristales de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los co-cristales de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación adecuadas (composiciones farmacéuticas) para la administración pueden contener de 1 miligramo a 100 miligramos aproximadamente de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo normalmente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para hacer tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar como sigue:

Cápsulas

5 Se puede preparar un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

10 Cápsulas de Gelatina Blanda

Se puede preparar e inyectar una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Tabletas

20 Los comprimidos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación sea 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Dispersión

25 Puede prepararse una dispersión secada por pulverización para la administración oral mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Inyectable

30 Puede prepararse una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando 1,5 % en peso de ingrediente activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución debe hacerse isosmótica con cloruro de sodio y esterilizarse.

35 Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 ml contenga 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 ml de vainillina.

40 Cuando se administran dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores con el co-cristal del compuesto de la fórmula I, generalmente la cantidad de cada componente en una dosis diaria típica y una forma de dosificación típica puede reducirse en relación con la dosis habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

45 Particularmente cuando se proporciona como una unidad de dosificación única, existe la posibilidad de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando las formas co-cristalinas del compuesto (I) y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, se formulan de tal manera que aunque los principios activos se combinan en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de manera que uno de estos componentes no se libera en el estómago, sino que se libera en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede estar recubierto con un material que afecta una liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener un recubrimiento entérico adicional de manera que la liberación de este componente se produzca solo en el intestino. Todavía otro enfoque implicaría la formulación de un producto combinado en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero tal como un grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conocen en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

65 Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea administrados en una forma de dosificación única o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, una vez armado

con la presente divulgación.

Como se discutió anteriormente, los compuestos de la presente invención, incluidas las formas co-cristalinas del compuesto de la fórmula I, pueden administrarse por vía oral, intravenosa o ambas.

5

Ejemplos

Las formas cristalinas se pueden preparar por una variedad de métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un solvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una masa fundida, transformación de estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico, y pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas co-cristalinas a partir de una mezcla de solventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del solvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de solventes, la siembra de cristales en una mezcla de solventes supersaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de solventes, y la adición de anti-solventes (contra-solventes) a la mezcla de solventes.

15

Para las técnicas de cristalización que emplean solvente, la elección del solvente o solventes por lo general depende de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización, y la presión de vapor del solvente. Se pueden emplear combinaciones de solventes, por ejemplo, el compuesto puede ser solubilizado en un primer solvente para proporcionar una solución, seguido por la adición de un anti-solvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un anti-solvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad.

20

En un método para preparar cristales, un compuesto se suspende y/o se agita en un solvente adecuado para proporcionar una pasta aguada, que puede calentarse para promover la disolución. El término "pasta aguada", como se utiliza en la presente, significa una solución saturada del compuesto, que puede contener también una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un solvente a una temperatura dada.

25

Pueden añadirse cristales de semillas a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. La siembra se puede emplear para controlar el crecimiento de un polimorfo particular o para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño deseado de una partícula de producto promedio como se describe, por ejemplo, en "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin y J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971,26, 369-377. En general, se necesitan semillas de pequeño tamaño para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Se pueden generar semillas de tamaño pequeño tamizando, moliendo o micronizando cristales grandes, o mediante microcristalización de soluciones. Se debe tener cuidado de que la molienda o micronización de cristales no dé lugar a cualquier cambio en la forma de cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambiar a amorfo o a otro polimorfo).

30

35

Una mezcla de cristalización enfriada puede filtrarse al vacío, y los sólidos aislados se pueden lavar con un solvente adecuado, tal como solvente de recristalización frío, y se pueden secar bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como resonancia magnética nuclear de estado sólido, calorimetría diferencial de barrido, difracción de polvo de rayos x, o similar, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad de más de aproximadamente 70 % por peso de rendimiento aislado, preferiblemente mayor que 90 % por peso de rendimiento aislado, con base en el peso del compuesto empleado originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto puede compactarse o pasarse a través de una malla para desmontar el producto, si es necesario.

45

La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido o espectroscopía Raman o IR. Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular a partir de datos de rayos X de cristal único. Véase Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (Abril 1963).

50

55

Las formas co-cristalinas del compuesto de la fórmula (I) según la invención pueden caracterizarse usando diversas técnicas, cuyo funcionamiento es bien conocido por los expertos en la técnica. Las formas pueden caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X de cristales individuales, que se basa en mediciones de células unitarias de un cristal individual de la forma a una temperatura analítica fija. Una descripción detallada de células unitarias se proporciona en Stout & Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3. Alternativamente, la disposición única de átomos en relación espacial dentro de la red cristalina puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Otro medio para caracterizar la estructura cristalina es por análisis de difracción de rayos x en polvo en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa el material en polvo puro, ambos funcionan a la misma temperatura analítica, y las

60

65

mediciones para la forma en cuestión caracterizadas como una serie de valores 2θ (normalmente cuatro o más).

Se pueden utilizar otros medios para caracterizar la forma, tales como resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR), calorimetría de barrido diferencial, análisis termogravimétrico y FT-Raman y FT-IR. Estas técnicas también pueden usarse en combinación para caracterizar la forma del sujeto. Además de las técnicas descritas específicamente en el presente documento, la presencia de una forma cristalina particular puede determinarse mediante otros métodos analíticos adecuados.

EJEMPLO 1

4- (4 - (((6-metoxi-2- (2-metoxiimidazo [2,1-b] [1,3,4] tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol- 2-il) -N, N-dimetilbenzamida: co-cristal de ácido succínico (1: 0,5)

A un reactor de vidrio de 250 ml se añadieron el compuesto de la fórmula (I) en forma libre (2 g, 3,561 mmol), diclorometano (100 ml) y metanol (20 ml). La masa de reacción se calentó a 39 °C, hasta su completa disolución. A continuación, se añadió ácido succínico (0,45 g, 3,8 mmol) en una porción. Después de 3 días, se separaron por destilación 50 ml de la masa de la solución, hasta que se formó una suspensión. Se añadió acetato de etilo (70 ml). Los volátiles se eliminaron a sequedad y se cargó acetato de etilo (100 ml) en la mezcla de reacción y la masa de reacción se agitó durante 12 h. Después, la suspensión resultante se separó por filtración y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo (10 ml). El sólido se secó en un horno de vacío durante 24 h (30 mmHg, 50 °C) para dar el co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I). El producto se obtuvo como un sólido blanco (1,8 g, rendimiento del 41 %), con una pureza del 99,4 % por HPLC. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 2 H), 8,03 (s, 2 H), 8,01 (s, 2 H), 7,94 (s, 2 H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 4 H) , 7,03 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 5,39 (s, 4H), 4,20 (s, 6H), 3,90 - 3,77 (m, 6H), 3,31 (s, 5H), 3,00 (s ancho, 6H), 2,94 (s ancho, 6H), 2,43 - 2,41 (m, 4H).

El co-cristal de ácido succínico tiene una estequiometría de una molécula del compuesto de la fórmula (I) a 0,5 moléculas de ácido succínico, o un hemisuccinato del compuesto de la fórmula (I).

El co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) dio el patrón PXRD que se muestra en la Figura 1, el Calorímetro de Barrido Diferencial (DSC) que se muestra en la Figura 2 y el análisis termogravimétrico (TGA) que se muestra en la Figura 3.

El PXRD del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) ha seleccionado picos 2θ a 4,5, 9,5, 14,6, 16,3, 17,6, 21,4, 22,4 y 25,9 (todos los picos a grados $2\theta \pm 0,2$). El PXRD se obtuvo a temperatura ambiente, y las posiciones de los picos de difracción (grados $2\theta \pm 0,2$), en base a un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un NIST otro estándar adecuado.

El co-cristal de ácido succínico también se caracteriza por un PXRD que tiene al menos uno o más, o 4 o más, valores 2θ seleccionados entre 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 y 25.9 ± 0.2 .

El co-cristal de ácido succínico también se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más valores 2θ seleccionados entre 4.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , y 25.9 ± 0.2 .

Se obtuvo una radiografía monocristalina del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Temperatura	temperatura ambiente		
Longitud de onda	1.54178 Å		
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 7.5209(7) Å	alfa = 103.201(4) °	
	b = 9.6255(6) Å	beta = 91.833(5) °	
	c = 20.089(1) Å	gamma = 97.501(6) °	
Volumen	1400,8 ± 2 Å ³		
Densidad calculada	1.471 g/cm ³		
unidades de fórmula por celda unitaria	2.		

Las coordenadas atómicas de la radiografía monocristalina del co-cristal de ácido succínico se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Coordenadas atómicas del co-cristal de ácido succinato

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
S1	1.3819	1.0196	0.3789	C24	0.2564	0.1992	0.9920
S2	0.7569	0.4869	0.6965	C25	0.2529	-0.0588	0.9814
N1	1.2580	1.0724	0.5123	C26	1.1240	1.5674	0.9257
N2	1.4110	1.2469	0.4731	C27	1.6643	1.3165	0.3026
N3	1.5027	1.2961	0.4223	C1A	0.9198	0.2959	0.4847
N4	0.7484	0.6470	0.8167	C2A	0.9469	0.4532	0.5200
N5	0.3134	0.0672	0.9555	O1A	0.8302	0.2168	0.5217
O1	1.2217	1.3320	0.6754	O2A	0.9747	0.2484	0.4300
O2	0.9340	0.9577	0.7554	H2	1.4037	1.4072	0.5620
O3	1.0570	1.4185	0.9115	H8	1.0862	0.9976	0.6269
O4	1.5673	1.1838	0.3121	H9	1.1903	1.4944	0.8017
O5	0.4178	-0.0757	0.8652	H11	0.9418	1.1606	0.8709
C1	1.2781	1.2022	0.5618	H13A	0.7596	0.9324	0.8240
C2	1.3725	1.3113	0.5387	H13B	0.9547	0.9076	0.8446
C3	1.3401	1.1067	0.4604	H15	0.8764	0.7121	0.6758
C4	1.4962	1.1865	0.3716	H18	0.5560	0.2468	0.7232
C5	1.2023	1.2016	0.6267	H19	0.4316	0.0645	0.7711
C6	1.1440	1.3005	0.7326	H21	0.5601	0.3188	0.9581
C7	1.0753	1.1557	0.7190	H22	0.6856	0.5006	0.9107
C8	1.1150	1.0935	0.6504	H24A	0.3231	0.2325	1.0355
C9	1.1432	1.3976	0.7948	H24B	0.1305	0.1822	0.9990
C10	1.0669	1.3400	0.8459	H24C	0.2776	0.2708	0.9658
C11	0.9935	1.1945	0.8352	H25A	0.1387	-0.1048	0.9589
C12	0.9972	1.1015	0.7722	H25B	0.2408	-0.0299	1.0299
C13	0.8653	0.8919	0.8068	H25C	0.3390	-0.1251	0.9726
C14	0.8180	0.7344	0.7755	H26A	1.2475	1.5798	0.9149
C15	0.8322	0.6670	0.7094	H26B	1.1148	1.6097	0.9734
C16	0.7090	0.5131	0.7815	H26C	1.0548	1.6137	0.8985
C17	0.6313	0.3948	0.8115	H27A	1.5917	1.3924	0.3147
C18	0.5558	0.2622	0.7706	H27B	1.6922	1.3050	0.2556
C19	0.4807	0.1528	0.7993	H27C	1.7737	1.3406	0.3313
C20	0.4775	0.1732	0.8699	H2A1	1.0025	0.4686	0.5651
C21	0.5576	0.3044	0.9107	H1A1	0.8341	0.4795	0.5272
C22	0.6330	0.4135	0.8823	H1A	0.8025	0.1272	0.4991
C23	0.3986	0.0463	0.8965				

5 La DSC del co-cristal de ácido succínico mostró una endotermia variable a aproximadamente 182 °C, lo que representó una masa fundida con descomposición. El TGA del co-cristal de ácido succínico mostró una pérdida de peso insignificante hasta 150 °C.

El FT-IR y FT-Raman se muestran en las Figuras 4 y 5 respectivamente y mostraron picos característicos en el rango de 1700 a 3500 cm⁻¹.

10 El espectro FT-Raman para el co-cristal de ácido succínico tiene picos característicos a 975,3, 1185,0, 1242,9, 1455,6 y 3104,4 cm⁻¹ (± 0,3 cm⁻¹).

El espectro FT-IR para el co-cristal de ácido succínico tiene picos característicos a 1627,9, 1704,4 y 3102,1 cm⁻¹ (±0,4 cm⁻¹).

15 Ejemplo 2

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida: co-cristal de ácido cítrico (1: 1), forma N-1. N-

20 Una mezcla de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida (6,1 g, 11 mmol, 1,0 eq) y ácido cítrico (3,3 g, 18 mmol, 1,6 eq) en acetato de etilo (210 ml) se calentó a 76 °C durante 10 h y luego se enfría lentamente a temperatura ambiente y se deja agitar durante 16 h. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc (80 ml) seguido del secado de la torta al vacío en el horno a 55 °C durante 1 día para dar 8,0 g (rendimiento del 98 %) de la forma N-1 del ácido cítrico co-cristal como un sólido blanco.

25 Procedimiento alternativo

A ácido cítrico (222,5 g, 1,16 mol, 1,3 eq) se le añadió EtOAc (17 L) y se calentó a 55 °C durante 2 h para dar una solución transparente. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida (500,00 g, 0,89 mol, 1,0 eq) seguido de EtOAc (1 L). La mezcla se calentó a 76 °C durante 1 h, se añadió como semillas co-cristal de ácido cítrico de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il) -N, N-dimetilbenzamida (1,0 g, 0,2 % en peso) en EtOAc (15 ml). La mezcla se calentó durante 30 min más y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se dejó agitar durante 5 h. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con EtOAc (3 L) seguido del secado de la torta al vacío en el horno a 50 °C durante 3 días para dar 663,7 g (rendimiento del 99 %) en pureza 99,8 AP de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico como un sólido blanco.

La forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) tiene una estequiometría de 1 molécula del compuesto de fórmula (I) por cada molécula de ácido cítrico (1:1).

La Forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) dio el patrón PXRD mostrado en la Figura 6, el DSC mostrado en la Figura 7 y el TGA mostrado en la Figura 8.

La forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) tiene un PXRD con 2 picos seleccionados a 6,4, 12,7, 14,4, 17,1, 23,9, 25,0 y 26,6, (todos los picos en grados 2 θ). El PXRD se obtuvo a temperatura ambiente, y las posiciones de los picos de difracción (grados 2 θ), se basan en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2 calibrado con un NIST u otro estándar adecuado.

La forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) tiene un PXRD con 2 picos seleccionados a 6,4, 12,7, 14,4 y 26,6 (todos los picos en grados 2 θ). El PXRD se obtuvo a temperatura ambiente, y las posiciones de los picos de difracción (grados 2 θ), se basan en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2 calibrado con un NIST u otro estándar adecuado.

La forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico también se caracteriza por un PXRD que tiene uno o más, o 4 o más, 2 valores seleccionados entre 6.40.2, 12.70.2, 14.4 \pm 0.2, 17.1 \pm 0.2, 23.9 \pm 0.2, 25.0 \pm 0.2, y 26.6 \pm 0.2.

La forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico también se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más 2 valores seleccionados entre 6.40.2, 12.70.2, 14.4 \pm 0.2, y 26.6 \pm 0.2.

Se obtuvo una radiografía monocristalina de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Temperatura	temperatura ambiente		
Longitud de onda	1.54178 Å		
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.293(1) Å	alfa = 94.005(7) °	
	b = 12.270(2) Å	beta = 98.188(7) °	
	c = 13.937(2) Å	gamma = 98.166(8) °	
Volumen	1717.1(4) Å ³		
Densidad calculada	1.458 g/cm ³		
unidades de fórmula por celda unitaria	2		

Las coordenadas atómicas de la radiografía monocristalina de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
S1	0.4512	0.2863	0.0346	O4A	0.1933	0.5023	0.1043
S2	-0.1441	0.8204	0.2062	O5A	0.2960	0.3715	0.1681
O1	0.2395	0.6123	-0.2546	O6A	0.2312	0.8560	0.3198
O2	-0.0047	0.8097	-0.0771	O7A	0.3254	0.7611	0.4332
O3	0.0104	0.8900	-0.4059	C1A	0.2109	0.5546	0.3320
O4	0.6135	0.1678	-0.0342	C2A	0.1252	0.5423	0.4139
O5	-0.6703	1.0474	0.4089	C3A	0.2224	0.4387	0.1736
N1	0.3138	0.4519	-0.0458	C4A	0.1510	0.4546	0.2594
N2	0.4482	0.3695	-0.1267	C5A	0.2605	0.7644	0.3553
N3	0.5346	0.2939	-0.1355	C6A	0.2014	0.6641	0.2873
N4	-0.2186	0.9346	0.0679	H1	0.4173	0.4544	-0.2496
N5	-0.5866	1.2223	0.3927	H6	0.1554	0.6310	-0.0458

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C1	0.3986	0.4421	-0.1876	H9	0.1647	0.7329	-0.4003
C2	0.3948	0.3784	-0.0436	H11	-0.0537	0.9041	-0.2414
C3	0.3156	0.4921	-0.1366	H13A	0.6484	0.1157	-0.1636
C4	0.5418	0.2462	-0.0559	H13B	0.7482	0.0848	-0.0777
C5	0.2397	0.5788	-0.1613	H13C	0.7614	0.2064	-0.1072
C6	0.1695	0.6386	-0.1096	H14A	0.1468	0.8857	-0.4910
C7	0.1205	0.7163	-0.1722	H14B	0.0116	0.9120	-0.5442
C8	0.1643	0.6967	-0.2600	H14C	0.0252	0.7910	-0.5197
C9	0.1331	0.7493	-0.3426	H15A	-0.1850	0.8463	-0.1133
C10	0.0506	0.8285	-0.3329	H15B	-0.0760	0.9508	-0.0793
C11	0.0021	0.8511	-0.2453	H17	-0.0259	0.7544	0.0869
C12	0.0364	0.7957	-0.1658	H20	-0.2839	0.8978	0.3374
C13	0.7000	0.1415	-0.1012	H21	-0.4284	0.9766	0.4215
C14	0.0519	0.8679	-0.4977	H23	-0.5284	1.1471	0.1961
C15	-0.1056	0.8751	-0.0674	H24	-0.3877	1.0645	0.1097
C16	-0.1332	0.8696	0.0352	H26A	-0.4142	1.2742	0.3470
C17	-0.0843	0.8031	0.0993	H26B	-0.4545	1.3616	0.4203
C18	-0.2338	0.9175	0.1577	H26C	-0.5262	1.3431	0.3121
C19	-0.3212	0.9714	0.2133	H27A	-0.7613	1.2107	0.4406
C20	-0.3341	0.9473	0.3081	H27B	-0.6959	1.3331	0.4355
C21	-0.4196	0.9953	0.3589	H27C	-0.6419	1.2655	0.5198
C22	-0.4923	1.0709	0.3180	H1A	0.3765	0.5958	0.4066
C23	-0.4797	1.0963	0.2246	H3A	0.1166	0.4960	0.5267
C24	-0.3949	1.0467	0.1727	H4A	0.2349	0.4901	0.0597
C25	-0.5889	1.1146	0.3758	H6A	0.2650	0.9091	0.3587
C26	-0.4867	1.3077	0.3657	H4A1	0.1492	0.3885	0.2939
C27	-0.6794	1.2612	0.4522	H4A2	0.0597	0.4618	0.2352
O1A	0.3438	0.5445	0.3654	H6A1	0.2461	0.6648	0.2306
O2A	0.0121	0.5695	0.3989	H6A2	0.1086	0.6683	0.2655
O3A	0.1700	0.4982	0.4882				

La DSC de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico mostró una endotermia variable a aproximadamente 185-190 °C, lo que representaba una masa fundida con descomposición. El TGA de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico mostró una pérdida de peso insignificante hasta 150 °C.

5 La RMN de estado sólido de C-13 (SSNMR de C-13) del co-cristal de ácido cítrico mostró picos como se muestra en la Tabla 4. El C-13 SSNMR es consistente con Z= 2.

10 Tabla 4: Co-cristal de ácido cítrico N-1 C-13 Desplazamientos químicos

(ppm)	(ppm)
182	126.3
175.5	122.9
172.3	113
171.1	109.2
167	99
160.1	94.9
156	86.7
154.1	74.7
151.4	65.5
148.2	60.4
141.3	55.8
135.9	42.9
133.7	40.9
131.2	40
	35.2

La espectroscopía IR y Raman de la forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico mostró picos como se muestra en las Figuras 9 y 11. Los espectros demostraron picos característicos que se muestran en el rango de 1700 a 3500 cm⁻¹.

15 El espectro FT-Raman para el co-cristal de ácido cítrico N-1 tiene picos característicos a 755,3, 807,7, 982,1, 1191,2,

1367,8, 1450,6 y 2978,9 cm^{-1} ($\pm 0,3 \text{ cm}^{-1}$).

El espectro FT-IR para el co-cristal de ácido cítrico N-1 tiene picos característicos a 1585,7, 1725,9 y 3150,5 cm^{-1} ($\pm 0,4 \text{ cm}^{-1}$).

5

Ejemplo 3

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida: co-cristal de ácido cítrico (1: 1), forma N-2. N-

10

Una mezcla de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4] tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N, N-dimetilbenzamida (5,00 g, 8,9 mmol, 1 eq) y ácido cítrico (2,50 g, 13,4 mmol, 1,5 eq) en 200 ml de EtOAc se calentó a 74 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 h. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con EtOAc (20 ml) seguido del secado de la torta al vacío en el horno a 55 °C durante 1 día para dar 6,5 g (rendimiento del 97 %) de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico como sólido blanco en agujas.

15

La forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) contiene 1 molécula del compuesto de la fórmula (I) por cada molécula de ácido cítrico (1: 1).

20

La Forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) dio el patrón PXRD mostrado en la Figura 12, el DSC mostrado en la Figura 13 y el TGA mostrado en la Figura 14.

La forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) tiene un PXRD con 2 θ picos seleccionados a 4,6, 14,6, 16,4, 21,0 y 25,2 (todos los picos a grados 2 θ ±0,2). El PXRD se obtuvo a temperatura ambiente y las posiciones de los picos de difracción (grados 2 θ ±0,2, con base en un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2 θ calibrados con un estándar adecuado NIST.

25

La forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) tiene un PXRD con 2 θ picos seleccionados a 4,6, 5,5, 8,4, 11,3, 14,6, 16,4, 21,0, 24,2 y 25,2, (todos los picos en grados 2 θ ±0,2). El PXRD se obtuvo a temperatura ambiente y las posiciones de los picos de difracción (grados 2 θ ±0,2, con base en un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2 θ calibrados con un estándar adecuado NIST.

30

La forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico también se caracteriza por un PXRD que tiene uno o más, o 4 o más valores 2 θ seleccionados entre 4.6±0.2, 5.5±0.2, 8.4±0.2, 11.3±0.2, 14.6±0.2, 16.4±0.2, 21.0±0.2, 24.2±0.2, y 25.2 ±0.2.

35

La forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico también se caracteriza por un PXRD que tiene 4 o más valores 2 θ seleccionados entre 4.6±0.2, 14.6±0.2, 16.4±0.2, 21.0±0.2, y 25.2 ±0.2.

40

Se obtuvo una radiografía monocristalina de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la fórmula (I) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Temperatura	temperatura ambiente		
Longitud de onda	1.54178 Å		
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.4364(4) Å	alfa = 111.270(2) °	
	b = 17.8418(8) Å	beta = 92.635(3) °	
	c = 20.5491(9) Å	gamma = 101.641(3) °	
Volumen	3462.4(3) Å ³		
Densidad calculada	1.446 g/cm ³		
unidades de fórmula por celda unitaria	4		

Las coordenadas atómicas de la radiografía monocristalina de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico se muestran en la Tabla 5.

45

Tabla 5

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
S1A	1.3310	0.7354	0.5021	C17A	0.5743	0.8576	0.6817
S2A	0.4560	0.7843	0.6928	C18A	0.3450	0.8447	0.6976
O1A	1.1165	1.0559	0.5766	C19A	0.2074	0.8178	0.7076
O2A	0.7224	0.9856	0.6550	C20A	0.1562	0.7380	0.7022

ES 2 964 404 T3

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
O3A	0.8398	1.2529	0.6454	C21A	0.0304	0.7147	0.7157
O4A	1.5651	0.7506	0.4617	C22A	-0.0485	0.7716	0.7351
O5A	-0.2774	0.7204	0.7003	C23A	0.0000	0.8505	0.7380
N1A	1.3618	0.8842	0.5136	C24A	0.1266	0.8733	0.7242
N2A	1.1688	0.8494	0.5467	C25A	-0.1862	0.7457	0.7489
N3A	1.4787	0.8671	0.4896	C26A	-0.3437	0.7303	0.8269
N4A	0.3948	0.9154	0.6924	C27A	-0.1039	0.7825	0.8731
N5A	-0.2089	0.7523	0.8134	H2A	0.9429	0.9077	0.6056
C1A	0.9221	1.0276	0.6170	H5A	1.0531	1.2020	0.5996
C2A	0.9786	0.9572	0.6007	H7A	0.7037	1.1350	0.6649
C3A	1.0931	0.9768	0.5770	H11A	1.3508	1.0045	0.5305
C4A	1.0087	1.0859	0.6016	H13A	1.0143	1.3283	0.6699
C5A	0.9913	1.1636	0.6097	H13B	0.9021	1.3656	0.6495
C6A	0.8738	1.1794	0.6341	H13C	0.9558	1.2995	0.5907
C7A	0.7816	1.1219	0.6492	H14A	1.6625	0.8097	0.4087
C8A	0.8043	1.0462	0.6412	H14B	1.7455	0.7617	0.4375
C9A	1.1929	0.9309	0.5519	H14C	1.7180	0.8448	0.4888
C10A	1.2734	0.8247	0.5236	H15A	0.5496	1.0093	0.6392
C11A	1.3118	0.9534	0.5317	H15B	0.6098	1.0457	0.7191
C12A	1.4725	0.7921	0.4827	H17A	0.6609	0.8537	0.6757
C13A	0.9356	1.3167	0.6383	H20A	0.2079	0.6995	0.6892
C14A	1.6822	0.7953	0.4481	H21A	-0.0027	0.6607	0.7119
C15A	0.5982	0.9985	0.6749	H23A	-0.0528	0.8885	0.7493
C16A	0.5248	0.9223	0.6829	H24A	0.1586	0.9267	0.7260
H26A	-0.3902	0.7701	0.8231	C23B	1.4293	0.8360	0.9069
H26B	-0.3436	0.7299	0.8735	C24B	1.3255	0.7665	0.8778
H26C	-0.3865	0.6764	0.7931	C25B	1.6190	0.9253	0.9936
H27A	-0.0209	0.7996	0.8582	C26B	1.6008	0.9733	1.1221
H27B	-0.0998	0.7389	0.8895	C27B	1.8027	1.0251	1.0738
H27C	-0.1222	0.8286	0.9104	H4B	0.7471	0.4913	1.0036
S1B	0.5594	0.5998	1.2742	H6B	0.7120	0.2888	0.7500
S2B	1.1726	0.5790	0.7956	H8B	0.3909	0.2354	0.8380
N1B	0.4242	0.4780	1.1705	H11B	0.3459	0.3823	1.0729
N2B	0.6072	0.5252	1.1322	H13D	0.3750	0.1134	0.7475
N3B	0.3447	0.4793	1.2218	H13E	0.3553	0.0961	0.6668
N4B	1.0939	0.6095	0.9156	H13F	0.3107	0.1710	0.7209
N5B	1.6697	0.9689	1.0605	H14D	0.1733	0.5046	1.3077
O1B	0.4772	0.3577	0.9610	H14E	0.2115	0.5318	1.3890
O2B	0.8449	0.4158	0.8440	H14F	0.2531	0.4548	1.3361
O3B	0.5007	0.1896	0.7202	H15C	0.9411	0.4809	0.9385
O4B	0.3617	0.5617	1.3404	H15D	0.8430	0.5248	0.9140
O5B	1.6767	0.9384	0.9467	H17B	1.0003	0.4608	0.7686
C1B	0.6566	0.3891	0.9088	H20B	1.3144	0.7121	1.0103
C2B	0.5337	0.3352	0.9001	H21B	1.4937	0.8245	1.0554
C3B	0.5687	0.4260	1.0083	H23B	1.4558	0.8681	0.8807
C4B	0.6747	0.4474	0.9810	H24B	1.2837	0.7526	0.8326
C5B	0.7250	0.3723	0.8487	H26D	1.5086	0.9682	1.1100
C6B	0.6660	0.3025	0.7888	H26E	1.6371	1.0254	1.1600
C7B	0.5460	0.2540	0.7840	H26F	1.6115	0.9291	1.1364
C8B	0.4736	0.2684	0.8405	H27D	1.8461	1.0083	1.0325
C9B	0.5265	0.4576	1.0792	H27E	1.8540	1.0224	1.1126
C10B	0.5405	0.5346	1.1860	H27F	1.7939	1.0807	1.0850
C11B	0.4143	0.4270	1.0997	O1C	0.7831	0.6012	0.4018
C12B	0.4074	0.5408	1.2783	O2C	0.9404	0.7581	0.5441
C13B	0.3756	0.1385	0.7133	O3C	1.0462	0.6593	0.5261
C14B	0.2397	0.5088	1.3436	O4C	0.4498	0.4070	0.3877
C15B	0.9062	0.4910	0.8986	O5C	0.6139	0.4260	0.3268
C16B	1.0154	0.5341	0.8712	O6C	0.9247	0.4868	0.3879
C17B	1.0446	0.5097	0.8050	O7C	0.8368	0.4575	0.4756
C18B	1.1810	0.6399	0.8832	O8C	0.8560	0.8242	1.1341
C19B	1.2840	0.7181	0.9153	O9C	0.8059	0.6897	1.2373

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C20B	1.3445	0.7419	0.9829	O10C	0.8179	0.6314	1.1240
C21B	1.4508	0.8107	1.0105	O11C	1.0582	0.8819	1.0424
C22B	1.4933	0.8583	0.9726	O12C	1.2146	0.9688	1.1232
O13C	0.8728	0.7087	1.0120	H2C	1.0152	0.7857	0.5473
O14C	1.0666	0.6951	1.0509	H3C1	0.7469	0.6602	0.5362
C1C	0.7690	0.5603	0.4498	H3C2	0.8145	0.6003	0.5580
C2C	0.9446	0.6828	0.5318	H4C	0.4185	0.3675	0.3509
C3C	0.8120	0.6271	0.5246	H5C1	0.6173	0.4999	0.4859
C4C	0.5652	0.4460	0.3801	H5C2	0.5726	0.5594	0.4542
C5C	0.6246	0.5184	0.4470	H7C	0.8829	0.4237	0.4665
C6C	0.8530	0.4979	0.4332	H8C	0.7896	0.7867	1.1250
C7C	0.9685	0.7917	1.1316	H9C1	1.0507	0.7320	1.1849
C8C	0.8570	0.6898	1.1866	H9C2	0.9867	0.8001	1.2339
C9C	0.9736	0.7551	1.1883	H10C	0.7536	0.5974	1.1257
C10C	1.1140	0.9052	1.0993	H11C	1.0887	0.9043	1.1959
C11C	1.0928	0.8630	1.1502	H11D	1.1693	0.8413	1.1548
C12C	0.9629	0.7271	1.0581	H12C	1.2238	0.9912	1.0946
H1C	0.7373	0.6351	0.4107	H14G	1.0601	0.6609	1.0106

5 La DSC de la forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico mostró una endotermia variable a aproximadamente 180 °C, lo que representó una masa fundida variable con descomposición. El TGA del co-cristal de ácido succínico mostró una pérdida de peso insignificante hasta 150 °C.

Los datos analíticos para cada uno de los co-cristales descritos en este documento se obtuvieron usando los siguientes procedimientos.

10 Datos de cristal único

Para las formas de co-cristales de ácido cítrico aquí descritas, se usó un difractor Bruker X8 APEX II CCD equipado con un generador de rayos X de ánodo giratorio de microfoco MICROSTAR-H de radiación monocromática de Cu K α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) para recolectar datos de difracción a temperatura ambiente. Para la forma de co-cristal de ácido succínico, se utilizó un difractor Bruker X8 Prospector Ultra equipado con una fuente de rayos X de microfoco μS de radiación monocromática de Cu K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) y un detector APEX II para recopilar datos de difracción a temperatura ambiente. La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de programas APEX2 (Bruker AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 EE.UU.). Los parámetros finales de la celda unitaria se determinaron utilizando el conjunto de datos completo. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron mediante un enfoque de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el paquete de software SHELXTL (G. M. Sheldrick, SHELXTL v6.14, Bruker AXS, Madison, WI EE.UU.). Los refinamientos de estructura implicaron la minimización de la función definida por $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, donde w es un factor de ponderación apropiado basado en errores en las intensidades observadas, F_o es el factor de estructura basado en reflexiones medidas y F_c es el factor de estructura basado en reflexiones calculadas. La concordancia entre el modelo de estructura cristalina refinada y los datos experimentales de difracción de rayos X se evalúa utilizando los factores residuales $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ y $wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|]^2$. Los mapas de diferencia de Fourier se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Todos los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno se calcularon generalmente utilizando geometría idealizada, refinada isotrópicamente y se incluyeron en los cálculos de factores de estructura con parámetros fijos. Hubo algunas excepciones en las que los átomos de hidrógeno se ubicaron a partir de los mapas de diferencia de Fourier y se refinaron isotrópicamente, como los átomos ácidos de hidrógeno del ácido succínico en la estructura co-cristalina.

35 PXRD

Los datos de PXRD se obtuvieron utilizando un Bruker C2 GADDS (sistema de difracción de detector de área general). La radiación fue Cu K α (40 KV, 40mA). La distancia del detector de muestras fue de 15 cm. Las muestras se colocaron en capilares de vidrio sellados con diámetros $\leq 1 \text{ mm}$. El capilar se rotó durante la recopilación de datos. Los datos de transmisión se recopilaron durante aproximadamente $2 \leq 2\theta \leq 32^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón PXRD 1-dimensional tradicional con un tamaño de paso de 0,05 grados 2θ en el rango aproximado de 2 a 32 grados 2θ .

DSC

45 Se utilizaron los modelos TA INSTRUMENT® Q2000, Q1000 o 2920 para generar datos DSC. La medición se realizó

utilizando recipientes herméticos estándar de TA Instruments. La medición se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en un ambiente de nitrógeno desde temperatura ambiente hasta 300 °C, con un tamaño de muestra de aproximadamente 2-10 mg. El gráfico de DSC se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

5 TGA

Se utilizaron los modelos TA INSTRUMENT® Q5000, Q500 o 2950 para generar datos TGA. La medición se realizó utilizando bandejas estándar TA Instruments Platinum. La medición se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en un ambiente de nitrógeno desde temperatura ambiente hasta 300 °C, con un tamaño de muestra de aproximadamente 10-30 mg.

Resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR)

Todas las mediciones de RMN de C-13 de estado sólido se realizaron con un espectrómetro de RMN Bruker DSX-400, 400 MHz. Se obtuvieron espectros de alta resolución utilizando desacoplamiento de protones de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y la polarización cruzada de amplitud de rampa (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (A.E. Bennett, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu y S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Para cada experimento se utilizaron aproximadamente 70 mg de la muestra, empaquetada en un rotor de circonio con diseño de recipiente. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron al adamantano externo con la resonancia de alta frecuencia establecida en 38,56 ppm (W.L. Earl y D.L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 35-54).

Espectroscopía Raman

Los espectros Raman se adquirieron a una resolución de 4 cm⁻¹ con 64 barridos co-agregados, usando un espectrofotómetro IS50 FT-Raman. La longitud de onda de la excitación del láser fue de 1064 nm. Se utilizó un divisor de haz de CaF₂ y un detector InGaaS de alta sensibilidad.

Espectroscopia de infrarrojos

Los espectros infrarrojos se adquirieron a una resolución de 4 cm⁻¹ con 64 barridos co-agregados, utilizando un espectrofotómetro IS50 FT-IR, que incorpora un divisor de haz KBr y un detector DTGS. La preparación de la muestra se realizó mediante el método de reflectancia total atenuada (ATR) utilizando un accesorio de muestreo ATR de diamante de rebote único. Se incluyó un paso de corrección ATR para corregir la longitud del camino.

DATOS DE DISOLUCIÓN:

Se ensayó la disolución de la forma N-1 del ácido cítrico y los co-cristales de ácido succínico del compuesto de la fórmula (I) frente a la de la forma libre del compuesto de la fórmula (I). Las propiedades de disolución, velocidad y extensión, y la solubilidad máxima se probaron en FaSSIF (líquido intestinal simulado en ayunas). Este experimento se realizó en un *pION Microdissolution Profiler™*, un instrumento de disolución de bajo volumen y ahorro de API con sondas de fibra óptica UV (UVFO) para medir el perfil de disolución en tiempo real en medios biorrelevantes. El experimento se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

45 Aparato: perfilador de microdisolución de plon
Medio FaSSIF, pH 6.5
Volumen: 15 ml a 37 °C
Agitación 150 rpm con barra agitadora pequeña
Dosis: Polvo de API a 0,2 mg/ml o 3 mg/vial

50 Duración del estudio: 180 min
Puntos de tiempo: varios puntos de tiempo para capturar la velocidad de disolución inicial y hasta 180 min (tiempo típico de absorción)
Los resultados se analizaron mediante análisis UVFO: Rango de curva estándar 0 - 3 µg/ml; Ventanas de sonda de 10 mm de longitud de trayectoria; longitud de onda de detección 315 nm; pendiente ~ 17 µg/ml/AU; R² = 0,99.

55 Los resultados se muestran en la Figura 15 y en la Tabla 6 a continuación.

60 La disolución de los co-cristales de ácido succínico y cítrico en FaSSIF fue mejor que la forma libre. El co-cristal de ácido cítrico tiene una velocidad de disolución, un AUC (grado de disolución) y un pico de solubilidad 3-4 veces más rápidos en comparación con el co-cristal de ácido succínico.

RENDIMIENTO *IN VIVO*:

65 Para demostrar la capacidad del co-cristal para ser absorbido, se realizó un estudio farmacocinético en el modelo de perro. Los co-cristales se probaron utilizando las siguientes formulaciones:

1. Cápsula de co-cristal de ácido succínico (dosis de 5 mg) - Perros en ayunas pretratados con pentagastrina
2. Cápsula de co-cristal de ácido cítrico (dosis de 5 mg)- Perros en ayunas pretratados con pentagastrina

El diseño del estudio es el siguiente:

5 Cruce en 4 perros machos en ayunas (~10 kg); dosis 5 mg/perro; enjuague con 50 ml de agua; lavado de 2 semanas entre tratamientos; 8 puntos de muestra de sangre por tratamiento.

Los resultados se muestran en las Tablas 7 y la Figura 16.

10 El co-cristal de ácido cítrico y el co-cristal de ácido succínico exhiben una absorción sistémica medible en el modelo de perro a las dosis relevantes. La biodisponibilidad osciló entre el 32 y el 55 % en relación con una formulación de referencia bien absorbida.

15 La variabilidad PK (% CV) de ambas cápsulas de co-cristales fue alta, principalmente debido a que un perro mostró niveles en sangre muy bajos/indetectables.

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede poner en práctica de otra manera que la descrita específicamente en el presente documento.

20 Tabla 6: disolución de co-cristales del compuesto de la fórmula (I) y la forma libre

Datos medios						
N=4	AUC (µg.min/ml)			Tasa de disolución (µg/ml/min)		Solubilidad máxima (µg/ml)
	Media	SD	%CV	Media	SD	Media
Ácido succínico	272.622	59.446	21.805	0.144	0.010	2.456
Ácido cítrico	988.900	153.85 0	15.558	0.584	0.093	6.358
Forma Libre	0	0	0	0	0	0

* Todos los valores de forma libre estaban por debajo del límite de detección, es decir, sin señal.
 AUC - Área bajo la curva (calculada por regla trapezoidal),
 Desviación estándar SD
 Coeficiente de variación CV
 Forma N-1 de co-cristales de ácido cítrico

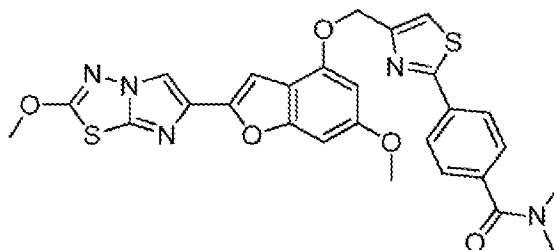
Tabla 7

Tabla de parámetros farmacocinéticos									
	Dosis (mg)	C _{máx} (ng/ml)		T _{máx}	AUC _{0-24h} (ng*h/ml)		BA (%)		CV (%)
		Media	SD		Media	SD	Media	SD	
Co-cristal de Ac. succínico	5	12,22	9,52	1,5	93,97	66,64	31,94	22,65	70,92
Co-cristal de Ac. cítrico	5	29,28	20,51	2,0	161,61	107,98	54,93	36,70	66,82

C_{máx} - concentración plasmática máxima en el perfil de la evolución temporal
 AUC - área bajo la curva desde el tiempo 0-24 h
 BA: biodisponibilidad en relación con una formulación de referencia bien absorbida
 CV - coeficiente de variación
 Forma N-1 de co-cristales de ácido cítrico

REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal del compuesto de la Fórmula (1)



(I)

5

y un co-formador, en el que el co-formador es ácido succínico o ácido cítrico.

2. El co-cristal de la reivindicación 1, en el que el co-formador es ácido succínico.

10

3. El co-cristal de la reivindicación 2, en el que el co-cristal se caracteriza por uno o más de los siguientes:

a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 7.5±0.5 Å	alfa = 103±1°
	b = 9.6±0.5 Å	beta = 92±1°
	c = 20.1±0.5 Å	gamma = 98±1°
Volumen	1401±30 Å ³	
unidades de fórmula por celda unitaria	2	

15

en el que la medición de la estructura monocristalina se realiza a temperatura ambiente;

b) un patrón PXRD observado sustancialmente como se muestra en la Figura 1;

c) un patrón PXRD que comprende 4 o más valores 2θ seleccionados de 4.5±0.2, 9.5±0.2, 14.6±0.2, 16.3±0.2, 17.6±0.2, 21.4±0.2, 22.4±0.2 y 25.9±0.2, (obtenido a temperatura ambiente y (CuKα λ = 1,5418 Å);

20

d) un espectro de infrarrojos sustancialmente como se muestra en la Figura 5; y/o

e) un espectro FT-Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

4. El co-cristal de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación del compuesto de la Fórmula (I) al ácido succínico es 1:0,5.

25

5. El co-cristal de la reivindicación 1, en el que el co-formador es ácido cítrico.

6. El co-cristal de la reivindicación 5, en el que el co-cristal está en la Forma N-1 y se caracteriza por uno o más de los siguientes:

30

a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.3±0.5 Å	alfa = 94±1°
	b = 12.3±0.5 Å	beta = 98±1°
	c = 13.9±0.5 Å	gamma = 98±1°
Volumen	1717±30 Å ³	
unidades de fórmula por celda unitaria	2;	

35

b) un patrón PXRD sustancialmente como se muestra en la Figura 6; y/o

c) un patrón PXRD que comprende cuatro o más valores 2θ (CuKα λ = 1,5418 Å a temperatura ambiente) seleccionados entre 6.4±0.2, 12.7±0.2, 14.4±0.2, 17.1±0.2, 23.9±0.2, 25.0±0.2 y 26.6 ±0.2.

7. El co-cristal de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que la relación del compuesto de la Fórmula (I) al ácido cítrico es 1:1.

40

8. El co-cristal de las reivindicaciones 5 a 7, que consiste esencialmente en la Forma N-1 como se define en la reivindicación 6.

9. El co-cristal de la reivindicación 5, en el que el co-cristal está en la Forma N-2 y se caracteriza por uno o más de los siguientes:

5 a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a

Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.4±0.5 Å	alfa = 111±1 °
	b = 17.8±0.5 Å	beta = 93±1 °
	c = 20.5±0.5 Å	gamma = 102±1 °
Volumen	3462±30 Å ³	
unidades de fórmula por celda unitaria	4	

en el que la medición de la estructura monocristalina se realiza a temperatura ambiente;

b) un patrón PXRD sustancialmente como se muestra en la Figura 12; y/o

10 c) un patrón PXRD que comprende cuatro o más valores 2θ (CuK α λ = 1.5418 Å a temperatura ambiente) seleccionado entre 4.6±0.2, 5.5±0.2, 8.4±0.2, 11.3±0.2, 14.6±0.2, 16.4±0.2, 21.1±0.2, 24.2±0.2 y 25.2 ±0.2.

10. El co-cristal de la reivindicación 9, en el que la relación entre el compuesto de la Fórmula (I) al ácido cítrico es 1:1.

15 11. El co-cristal de la reivindicación 9, que consiste esencialmente en la Forma N-2 como se define en la reivindicación 9.

12. El co-cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en forma sustancialmente pura.

20 13. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un co-cristal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, solos o en combinación con otro agente terapéutico.

14. Un co-cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 13, para su uso en terapia.

25 15. Un co-cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

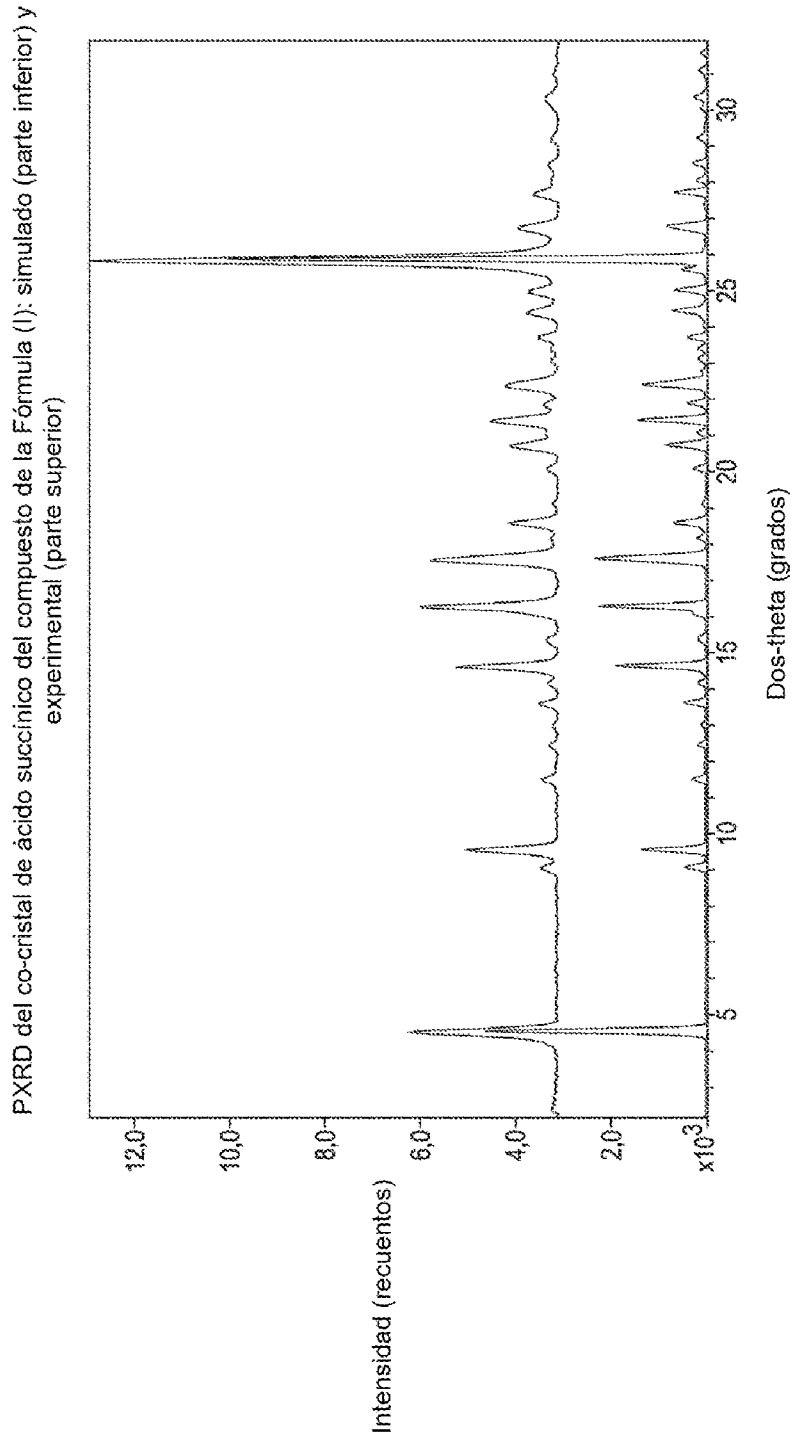


FIG. 1

Termograma de DSC del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la Fórmula (I)

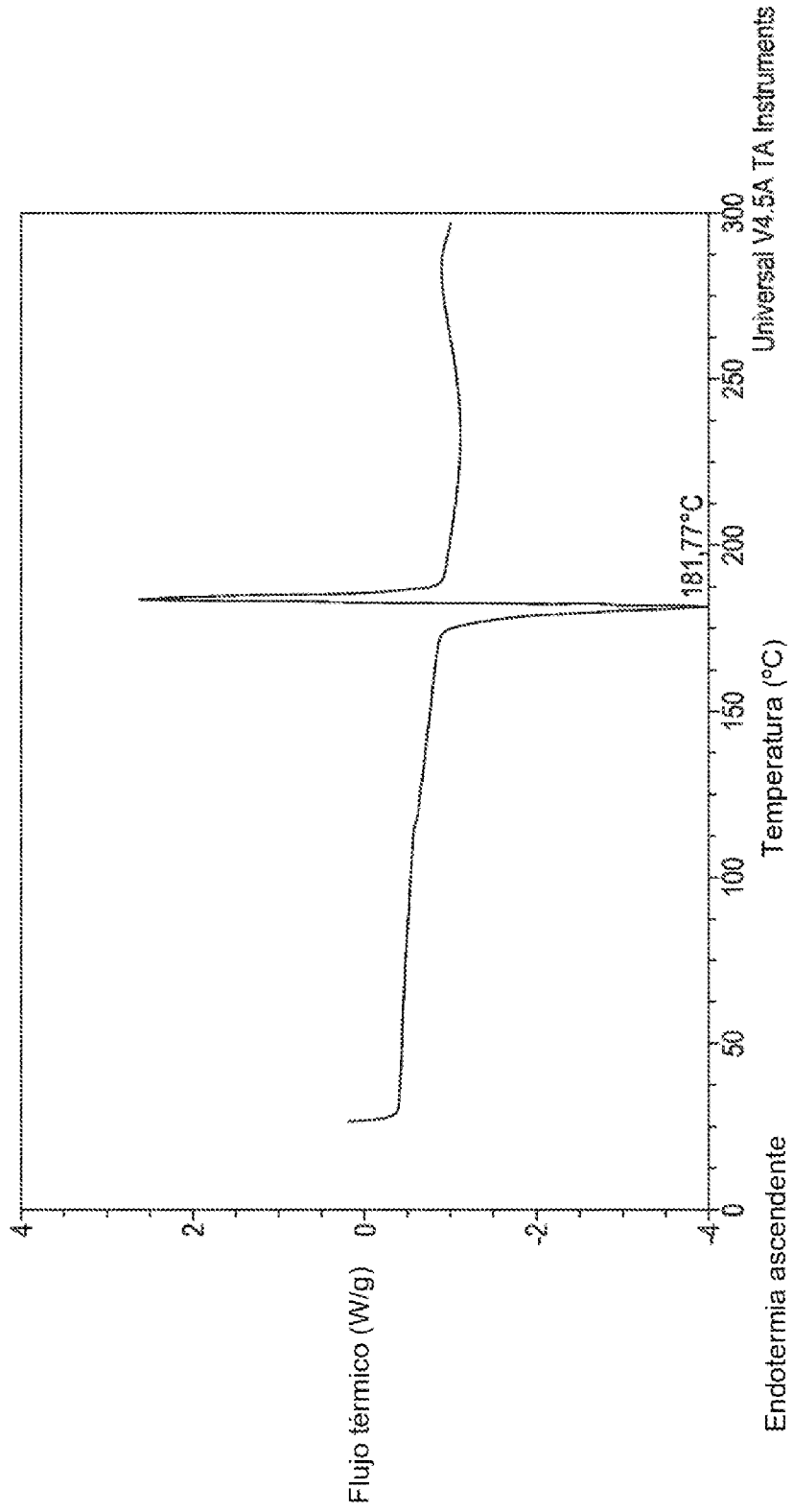


FIG. 2

Termograma de TGA del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la Fórmula (I)

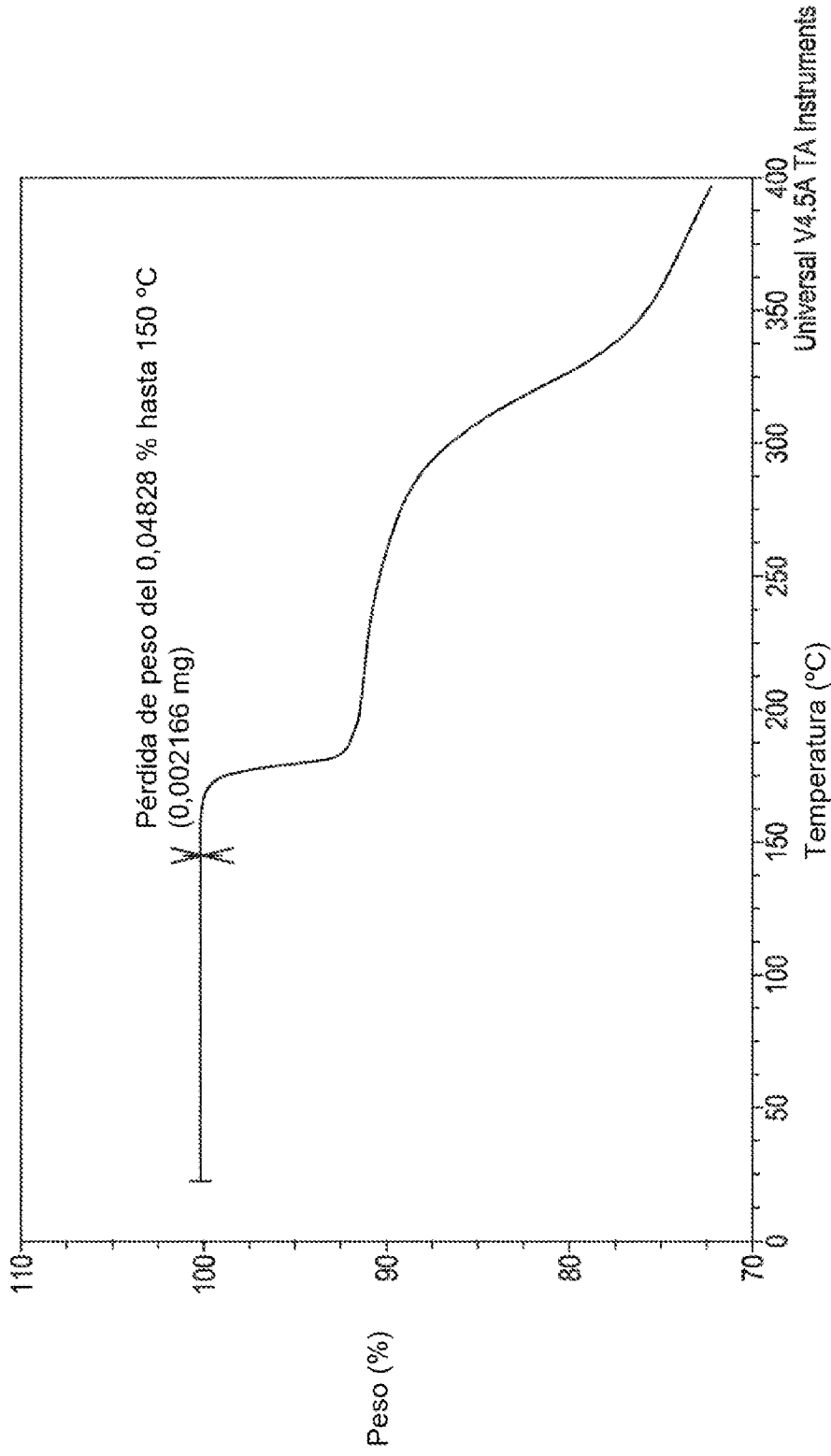


FIG. 3

Espectros de FT-Raman del co-cristal de ácido succínico del compuesto de la
Fórmula (I)

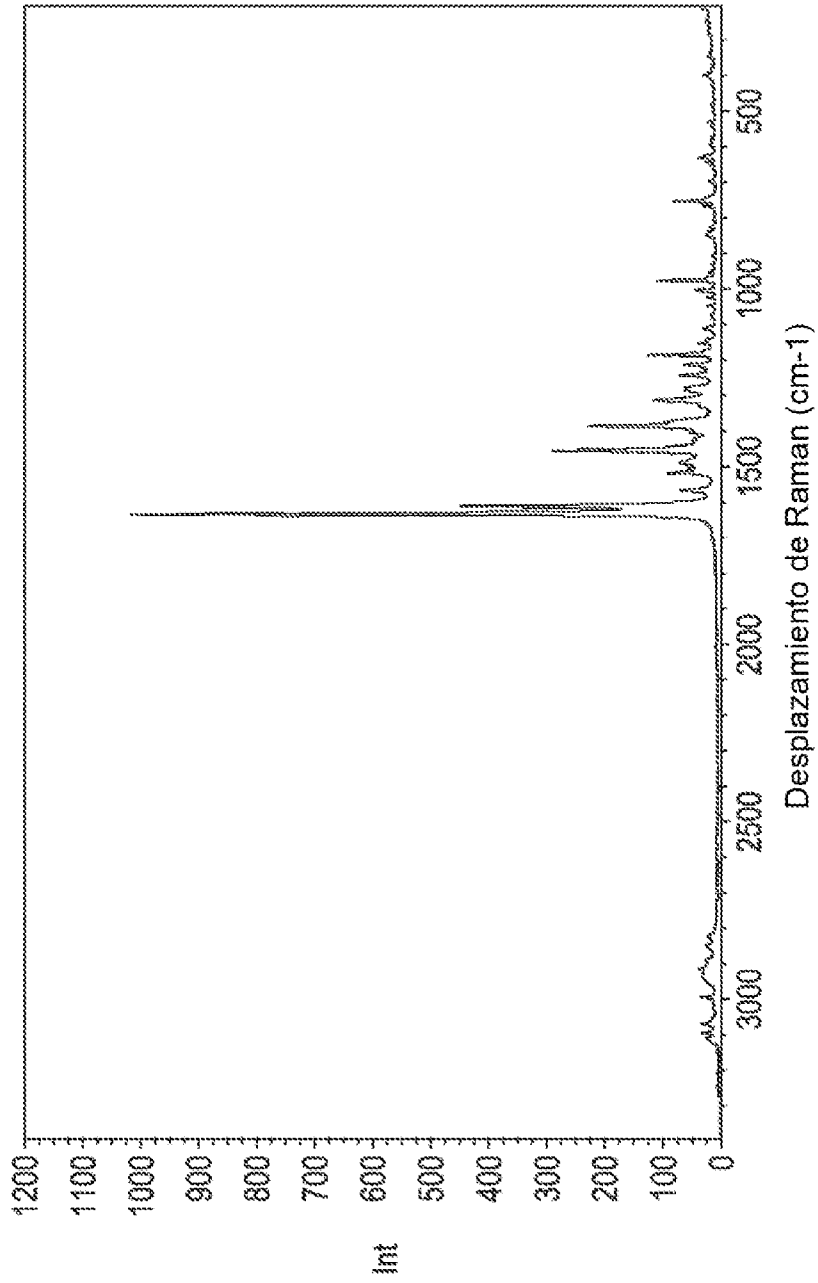


FIG. 4

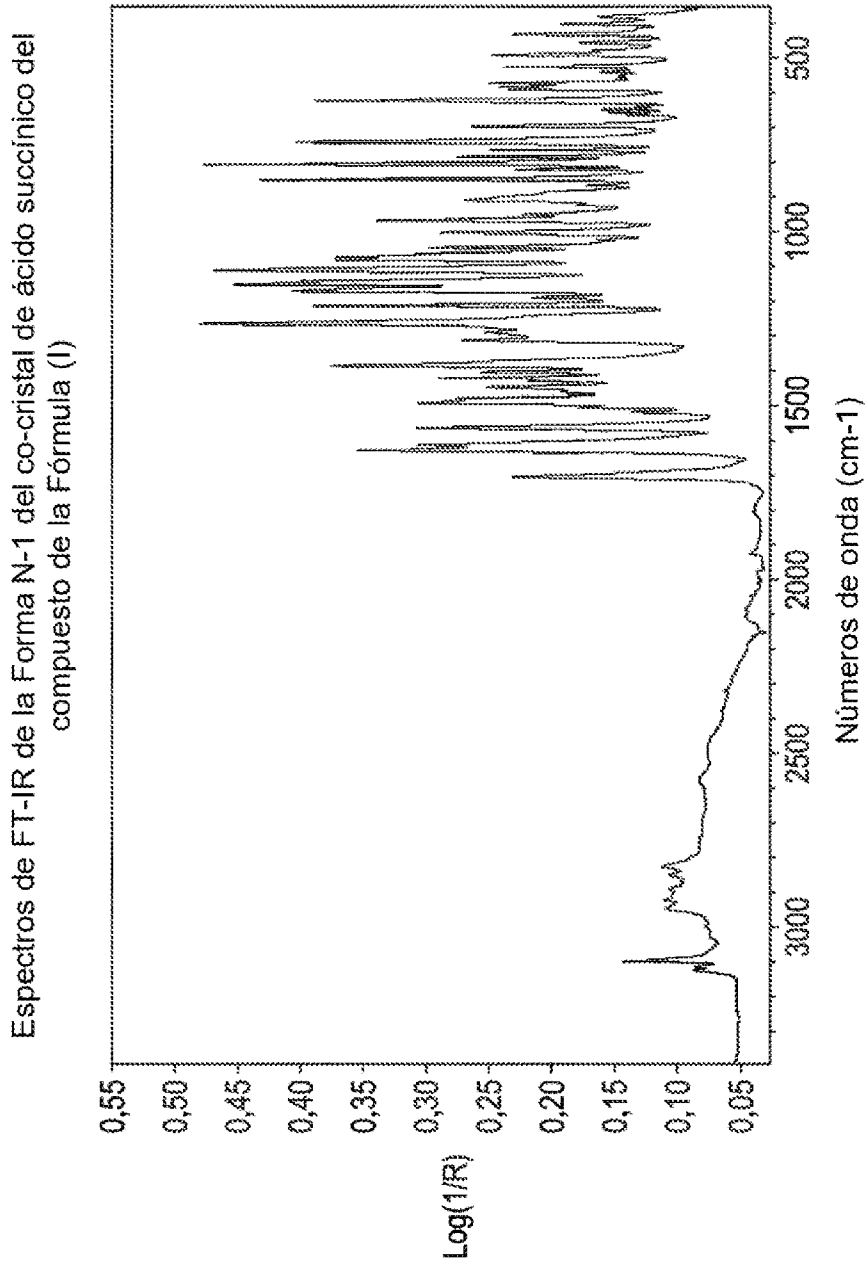


FIG. 5

Patrones de PXRD de la Forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I):
simulado (parte inferior) y experimental (parte superior)

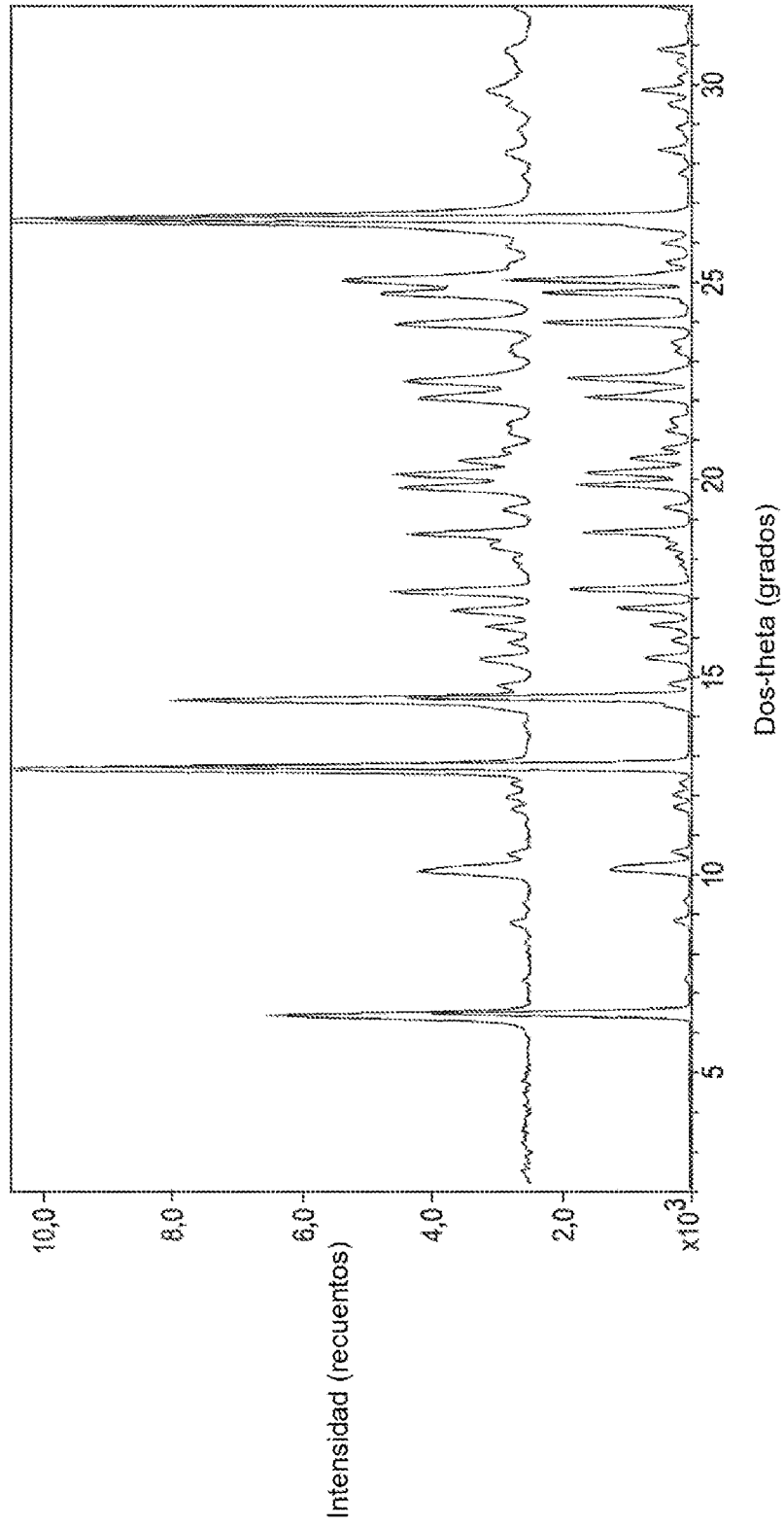


FIG. 6

Termograma de DSC de la Forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I)

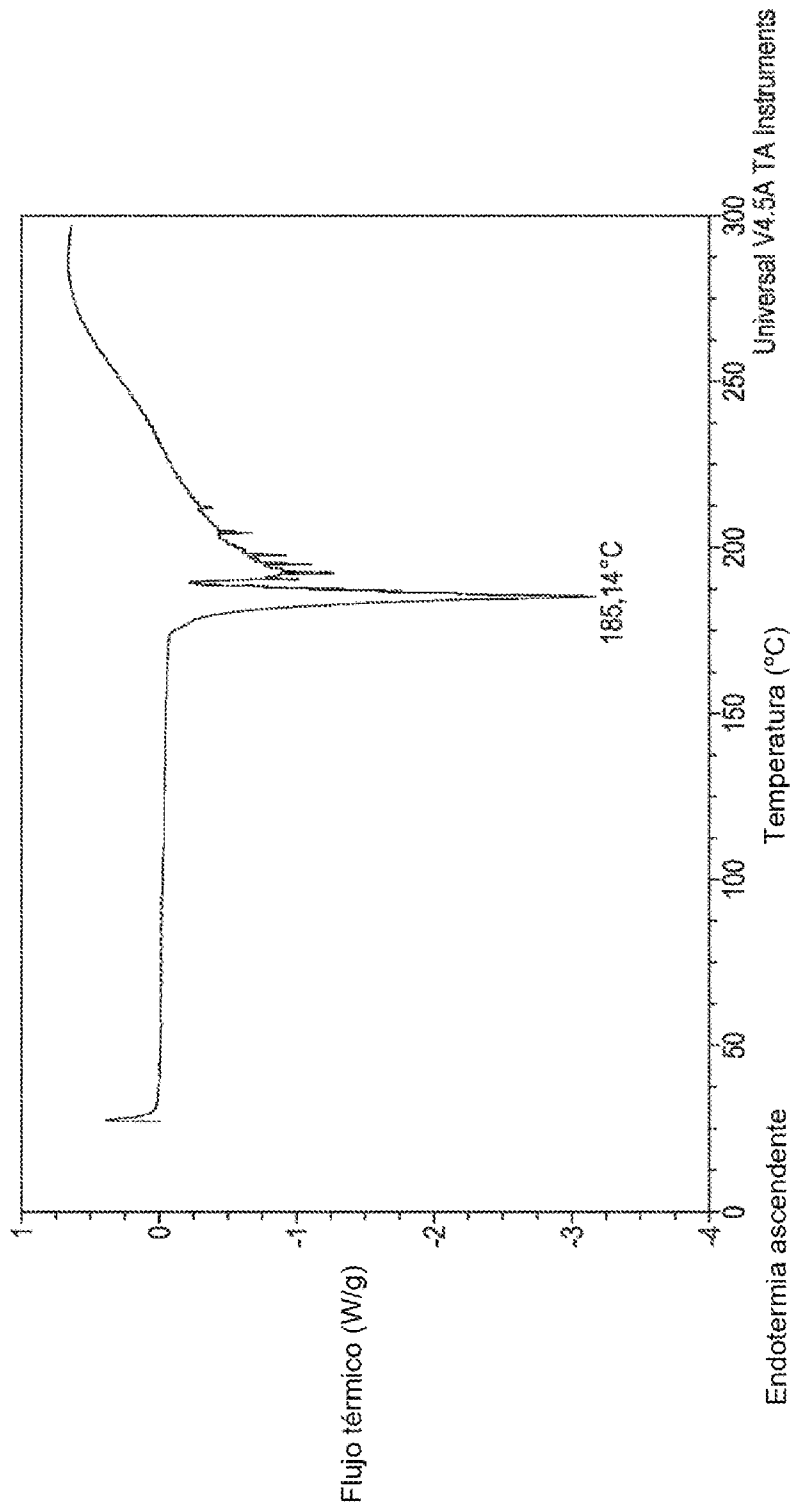


FIG. 7

Termograma de TGA de la Forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I)

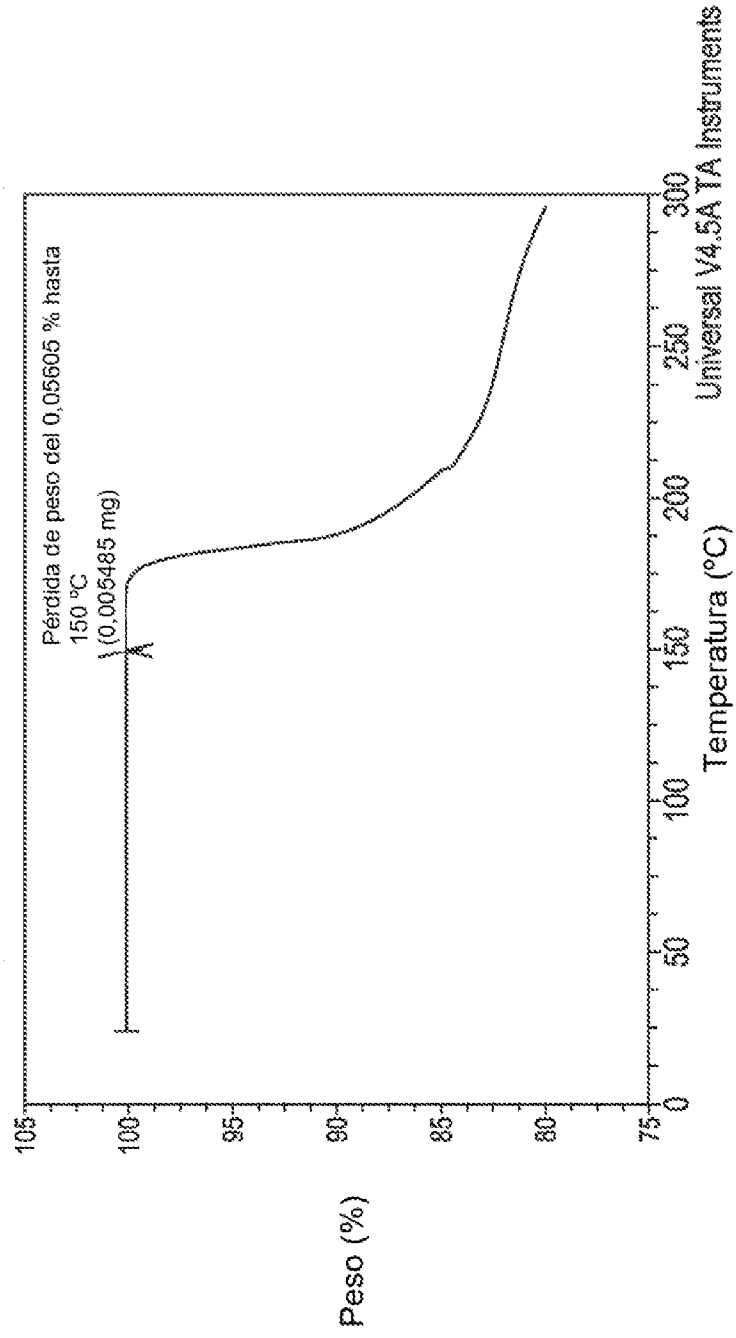


FIG. 8

Espectros de FT-Raman de la Forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I)

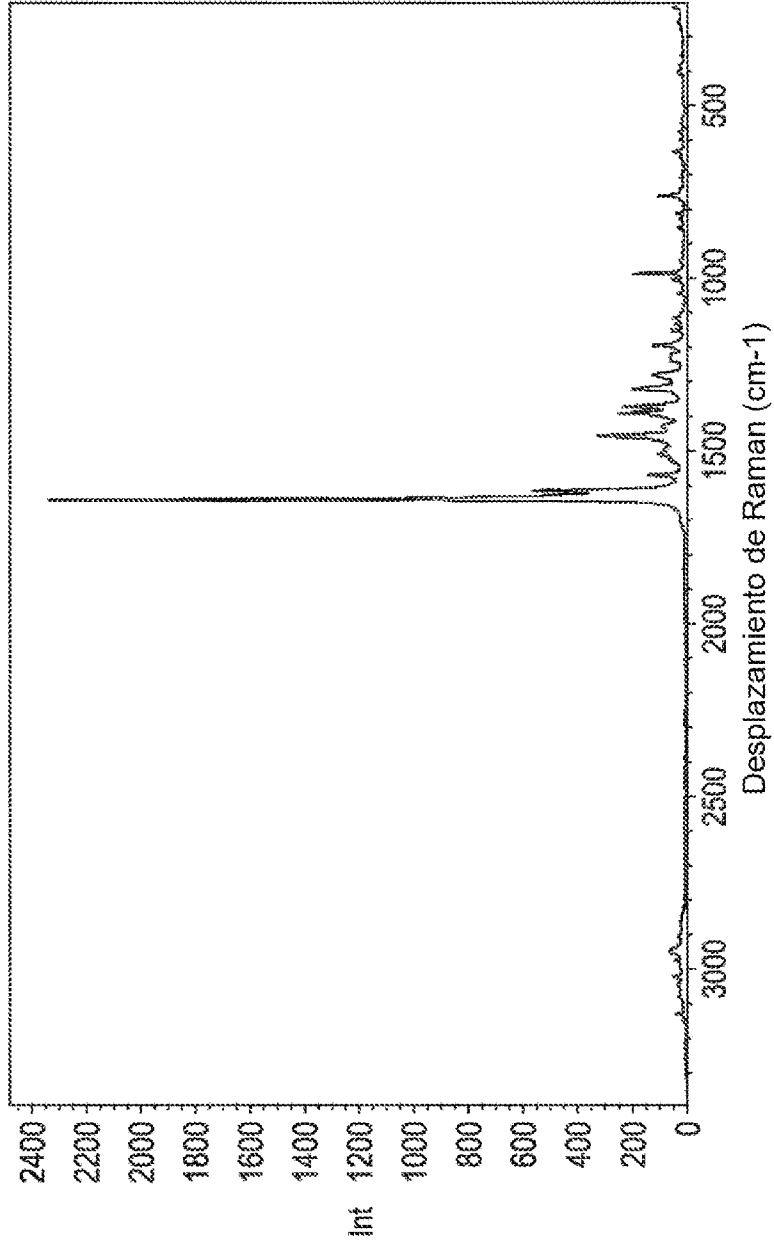


FIG. 9

Espectros de C-13 CPMAS ssNMR de la Forma N-1 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I)

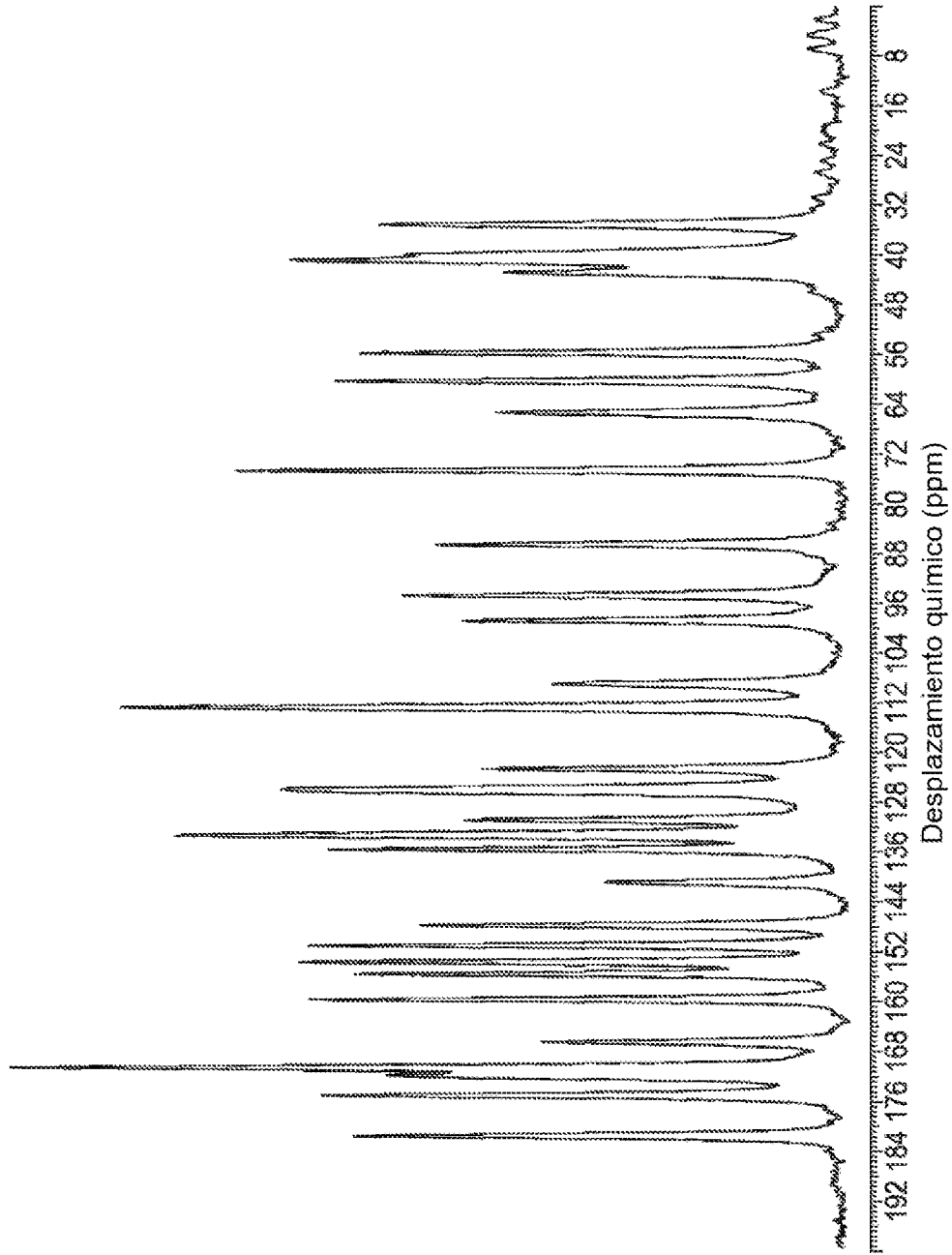


FIG. 10

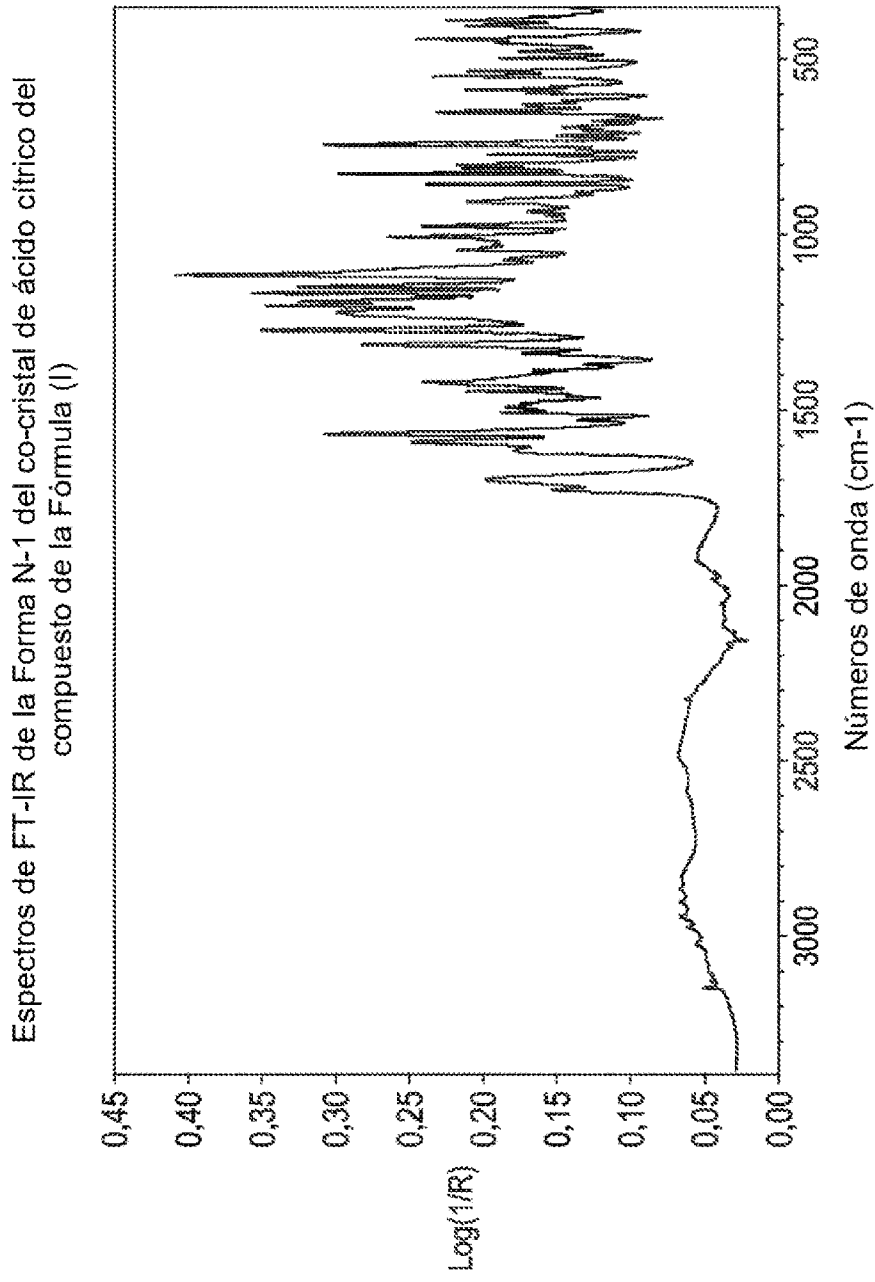


FIG. 11

Patrones de PXRD de la Forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I): simulado (parte inferior) y experimental (parte superior)

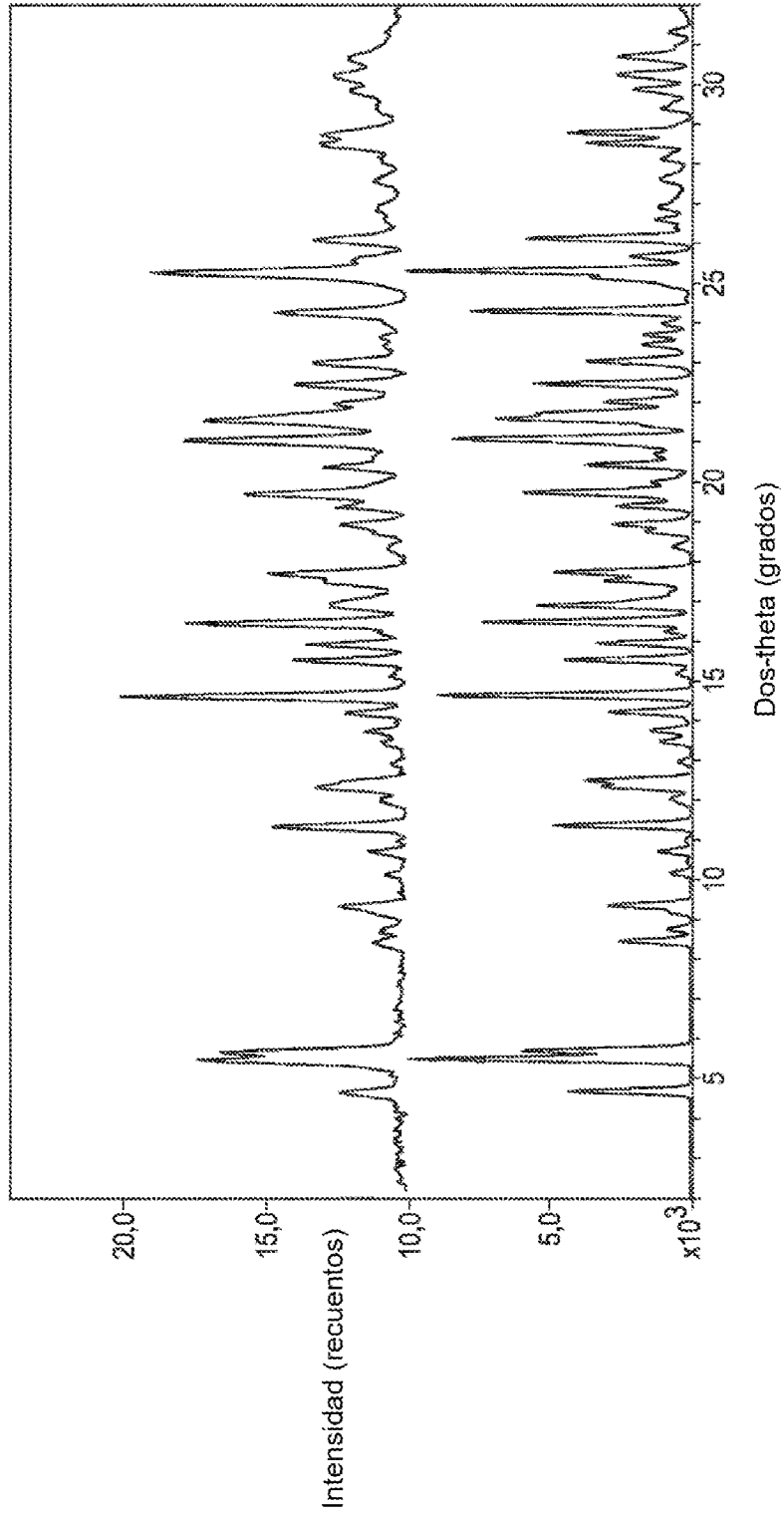


FIG. 12

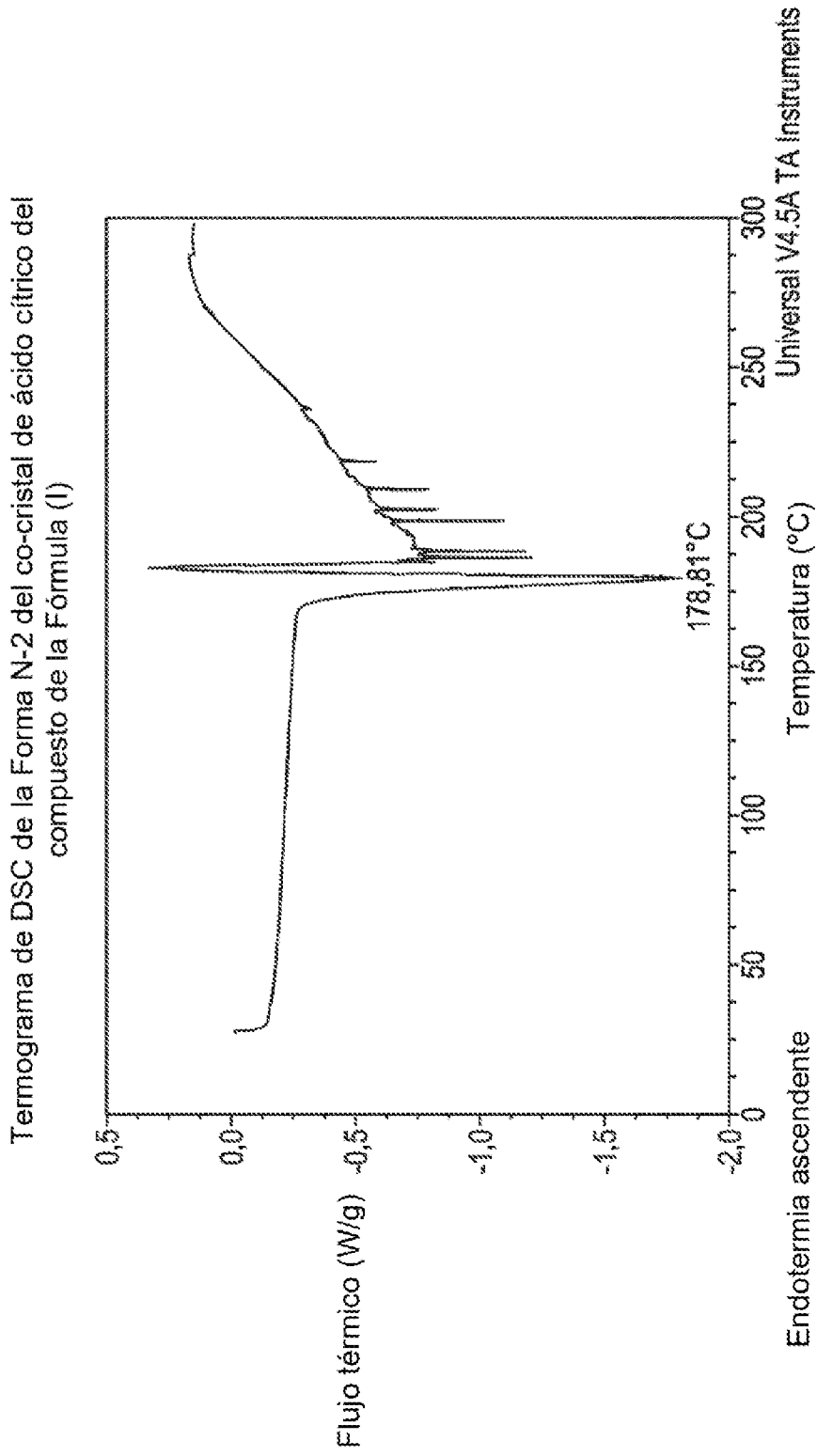


FIG. 13

Termograma de TGA de la Forma N-2 del co-cristal de ácido cítrico del compuesto de la Fórmula (I)

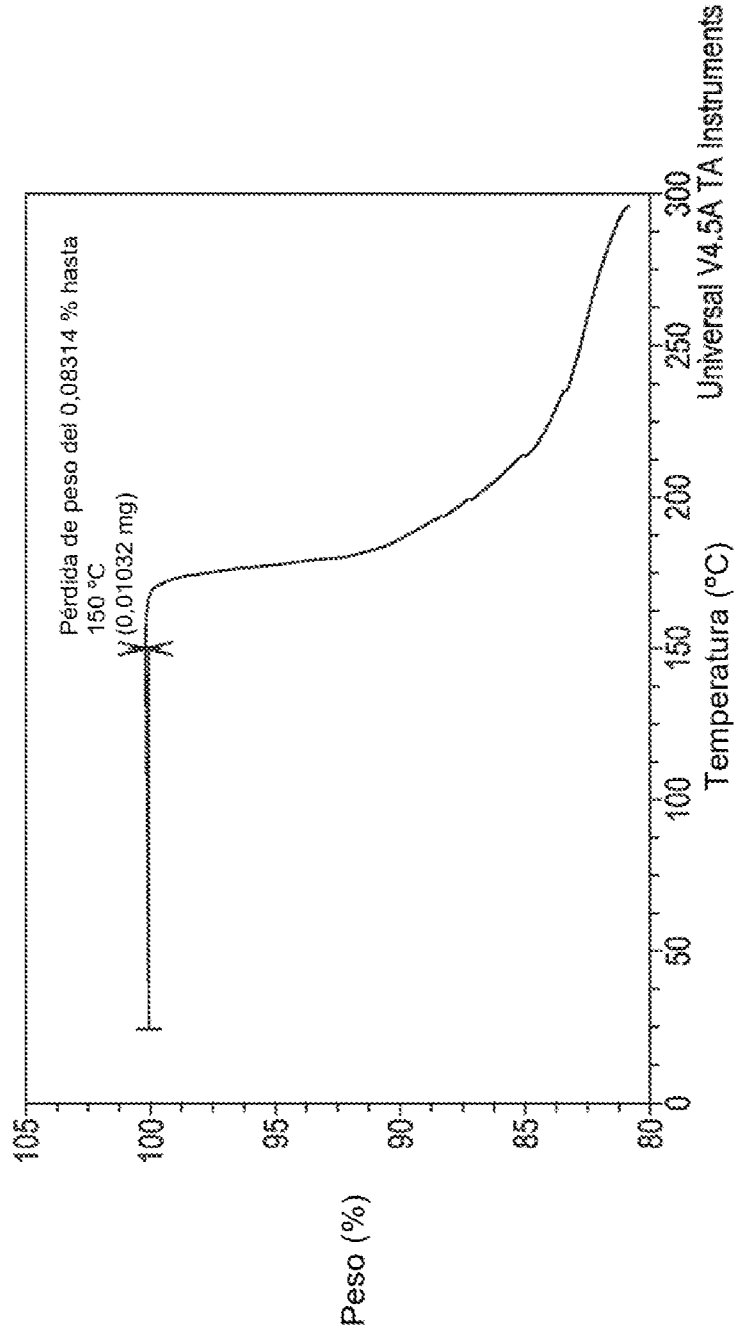


FIG. 14

* Todos los valores de la forma libre se encontraban por debajo del límite de detección (es decir, sin señal).

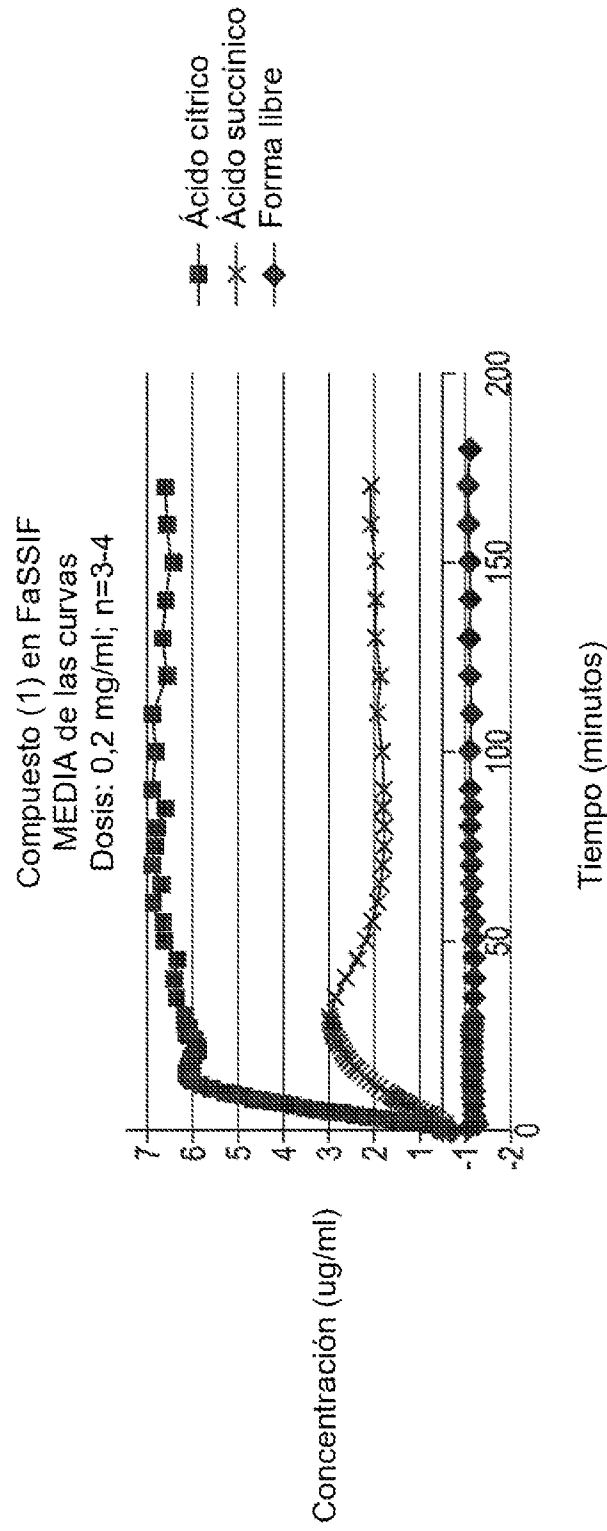


FIG. 15

Perfil de farmacocinética (PK) de los co-cristales de ácido cítrico y ácido succínico del compuesto de la Fórmula (I) en el perro.

PK del co-cristal del compuesto (1) en el perro
Dosis: 5 mg

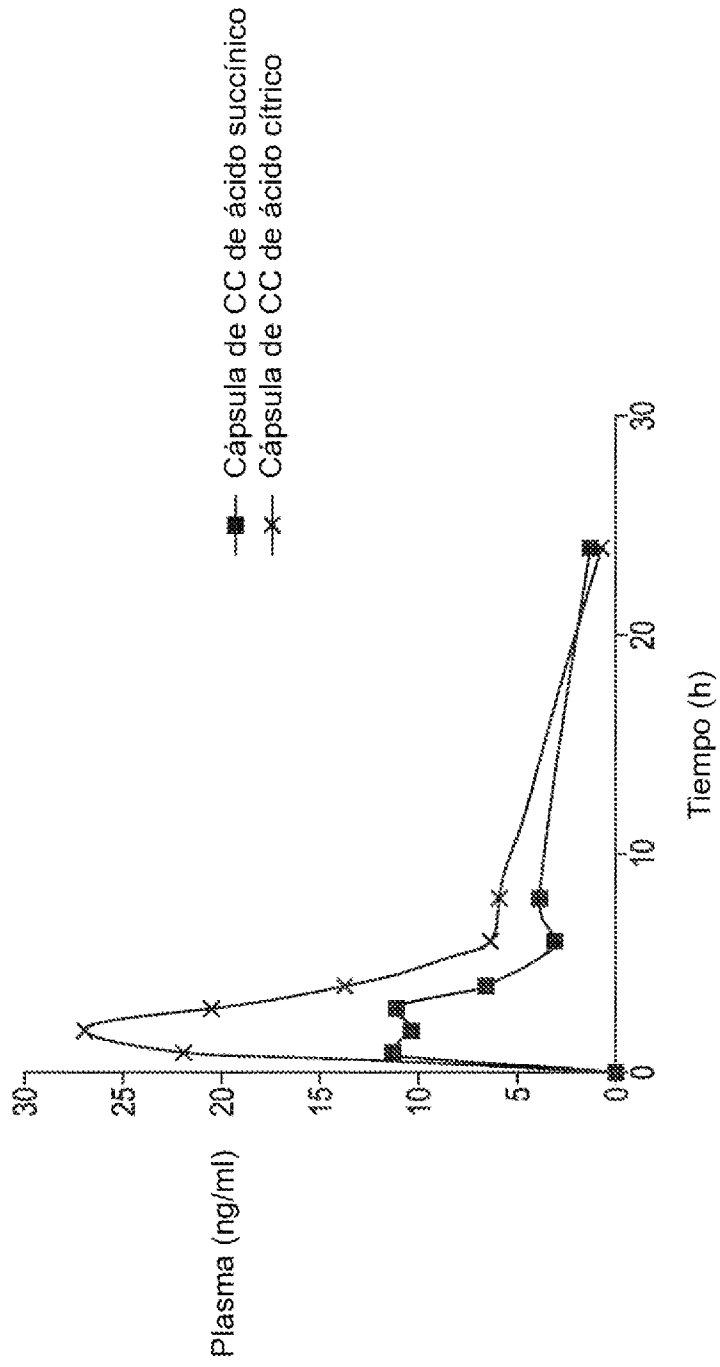


FIG. 16