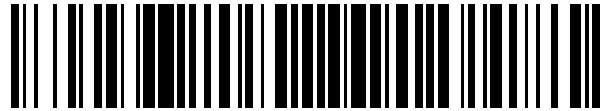


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 231**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/20** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2008 E 08853236 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2215072**

54 Título: **Forma polimórfica de rotigotina**

30 Prioridad:

**28.11.2007 EP 07121795**

**28.11.2007 US 990721 P**

**14.10.2008 EP 08166576**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.10.2015**

73 Titular/es:

**UCB PHARMA GMBH (100.0%)**

**ALFRED-NOBEL-STRASSE 10**

**40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**WOLFF, HANS-MICHAEL;**

**QUERE, LUC y**

**RIEDNER, JENS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 547 231 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

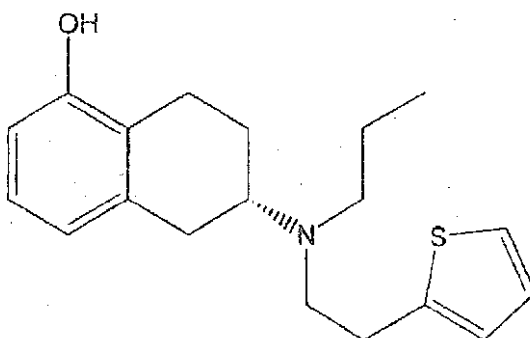
Forma polimórfica de rotigotina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica (forma II) de Rotigotina y a un procedimiento para su producción, forma que es útil para la fabricación de un medicamento estable para tratar o aliviar síntomas de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos relacionados con la dopamina.

**Antecedentes técnicos**

La Rotigotina es el nombre común internacional (INN) del compuesto (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol que tiene la estructura mostrada a continuación



10 La Rotigotina es un agonista de dopamina D1/D2/D3 no ergolínic que se parece a la dopamina estructuralmente y tiene un perfil de receptor similar pero una mayor afinidad por el receptor.

En contraste con los compuestos ergolínicos, la Rotigotina tiene una muy baja afinidad por receptores 5 HT<sub>2</sub>B y de este modo un bajo riesgo de inducir fibrosis.

15 Las acciones de receptores no dopaminérgicos (tales como agonismo de 5-HT<sub>1A</sub> y antagonismo de A<sub>2B</sub>) pueden contribuir a otros efectos beneficiosos, tales como actividad antidisquinética, actividad neuroprotectora y efectos antidepresivos.

20 La Rotigotina se describe como agente activo para tratar pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson (descrita en el documento WO 2002/089777), síndrome de Parkinson plus (descrito en el documento WO 2005/292331), depresión (descrita en el documento WO 2005/009424) y el síndrome de piernas inquietas (descrito en el documento WO 2003/092677) así como para el tratamiento o prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas (descrito en el documento WO 2005/063237).

25 Las composiciones farmacéuticas conocidas que contienen Rotigotina comprenden un sistema terapéutico transdérmico (TTS) (descrito en el documento WO 99/49852), una forma de depósito (descrita en el documento WO 02/15903), un dispositivo iontoforético (descrito en el documento WO 2004/050083) y una formulación intranasal (descrita en el documento WO 2005/063236).

Cada una de las anteriormente citadas publicaciones se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

30 Ya se conoce una forma cristalina de Rotigotina y de aquí en adelante se designará como forma polimórfica (I). Se usa, por ejemplo, como material de partida en la preparación de la matriz descrita en el documento WO 2004/058247 para la administración transdérmica de Rotigotina.

35 Sorprendentemente se ha identificado ahora una forma cristalina adicional de Rotigotina (forma polimórfica (II)) y se ha encontrado que muestra una estabilidad termodinámica enormemente aumentada y una mejorada vida útil así como una forma cristalina cúbica que representa una ventaja sobre las partículas en forma de aguja de la forma polimórfica (I) con respecto a sus propiedades de manejo tales como propiedades de filtración, fluidez, comportamiento electrostático, etc.

40 El descubrimiento de un segundo polimorfo cristalino de Rotigotina es especialmente sorprendente ya que la Rotigotina es un fármaco comercial que se conoce desde mediados de los ochenta y ha sido bien investigado durante la pasada década. Además, no se observó ninguna indicación de la presencia de un segundo polimorfo cristalino de Rotigotina en un primer examen de polimorfismo que se efectuó previamente durante el desarrollo de su formulación.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una nueva forma polimérica (forma II) de Rotigotina ((-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol).

5 La nueva forma polimérica de Rotigotina según la presente invención tiene por lo menos una de las siguientes características:

un espectro de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico por lo menos a uno de los siguientes ángulos  $2\theta^\circ (\pm 0,2)$ : 12,04, 13,68, 17,72 y/o 19,01, medido con radiación Cu-K $\alpha$  (1,54060 Å);

un espectro Raman que comprende por lo menos un pico a los siguientes números de onda ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ): 226,2, 297,0, 363,9, 737,3, 847,3, 1018,7 y/o 1354,3;

10 un pico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con una  $T_{\text{inicio}}$  a  $97^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  medido con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ; y/o

un punto de fusión de  $97^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$

15 En una realización la nueva forma polimérica de Rotigotina se caracteriza por dos, tres o cuatro de los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo  $2\theta^\circ (\pm 0,2)$ : 12,04, 13,68, 17,72, 19,01, medidos con radiación Cu-K $\alpha$  (1,54060 Å);

En una realización la nueva forma polimérica de Rotigotina según la invención se caracteriza por picos en su espectro Raman a los números de onda 297,0, 847,3 y 1018,7  $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ .

20 Las temperaturas dadas aquí incluyen variaciones de  $\pm 2^\circ\text{C}$  debido a imprecisiones de las medidas, por ejemplo, de un experimento de DSC. Los ángulos  $2\theta$  dados aquí incluyen variaciones de  $\pm 0,2$  debido a imprecisiones de la medida de los experimentos de difracción de rayos X de polvo. Finalmente, los números de onda dados aquí incluyen variaciones de  $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$  debido a imprecisiones de los experimentos de Raman.

La presente invención proporciona también una sustancia farmacológica de Rotigotina que comprende por lo menos alrededor de 5%, más preferentemente por lo menos alrededor de 10%, de la nueva forma polimérica de Rotigotina como se define anteriormente.

25 En una realización preferida la sustancia farmacológica de Rotigotina comprende por lo menos alrededor de 50%, más preferentemente por lo menos alrededor de 70%, de la nueva forma polimérica (II) de Rotigotina como se define anteriormente. Lo más preferentemente sustancialmente toda o toda (100%) la Rotigotina en la sustancia farmacológica de Rotigotina está presente en la nueva forma polimérica (II). "sustancialmente toda" se desea que se refiera a una sustancia farmacológica de Rotigotina que comprende forma II en la que preferentemente por lo menos 80%, más preferentemente por lo menos 90%, aún más preferentemente por lo menos 95% de la Rotigotina está presente como forma (II).

En el contexto de la presente solicitud todos los porcentajes se dan en peso a menos que se indique lo contrario.

35 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la nueva forma polimérica (II) de Rotigotina como se define anteriormente y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir la nueva forma polimérica (II) de Rotigotina como se define anteriormente, que comprende templar Rotigotina sólida de forma polimérica (I) durante por lo menos 10 días a  $40^\circ\text{C}$ .

40 En dicho procedimiento de templado la Rotigotina de forma polimérica (I) puede estar en estado seco o en estado de suspensión. Cuando está en estado de suspensión, la suspensión se prepara preferentemente en ciclohexano o etanol.

45 En otra realización preferida de la presente invención la nueva forma polimérica (II) de Rotigotina como se define anteriormente se produce cuantitativamente añadiendo a la Rotigotina de forma polimérica (I) en estado de suspensión cristales de Rotigotina de forma polimérica (II) obtenidos del procedimiento de templado o de precipitación etanólica.

En otra realización de la presente invención la nueva forma polimérica (II) de Rotigotina como se define anteriormente se produce cuantitativamente añadiendo a la Rotigotina de forma polimérica (I) en estado seco a  $40^\circ\text{C}$  cristales de Rotigotina de forma polimérica (II). Los cristales de siembra de la forma (II) usados se pueden obtener de experimentos de suspensión etanólica, precipitación etanólica o de otro procedimiento de templado.

50 En otro aspecto de la presente invención la nueva forma polimérica (II) de Rotigotina como se define anteriormente se usa para tratar un paciente que padece una enfermedad sensible al tratamiento con agonistas de receptor D2.

En varias realizaciones de la presente invención la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina como se define anteriormente se usa para tratar un paciente que padece enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, fibromialgia o síndrome de piernas inquietas.

### Breve descripción de los dibujos

- 5 Figura 1. Difractograma experimental de rayos X de polvo de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina.
- Figura 2. Cadena polimérica (Zig-Zag) unida por H de moléculas de Rotigotina en cristales de nueva forma polimórfica (II).
- Figura 3. Cadena polimérica (Zig-Zag) unida por H de moléculas de Rotigotina en cristales de forma polimórfica (I).
- Figura 4. Difractograma experimental de rayos X de polvo de la forma polimórfica (I) de Rotigotina.
- 10 Figura 5. Espectro Raman de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina.
- Figura 6. Superposición de los espectros Raman de la nueva forma polimórfica (II) y la forma polimórfica (I) de Rotigotina.
- Figura 7. Termograma de DSC de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina
- Figura 8. Termograma de DSC de la forma polimórfica (I) de Rotigotina.

### 15 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una nueva forma cristalina de (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol, señalada aquí como forma (II). La forma II difiere de la forma I en la estructura de la red cristalina del (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol, y las dos formas dan distintos diagramas de difracción de rayos X de polvo (XRD), espectros Raman y termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

- 20 La forma (I) de Rotigotina se caracteriza por un diagrama de XRD que comprende un pico alrededor de  $20,23 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ).

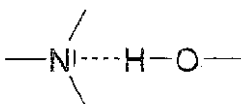
La caracterización de la forma II y distinguir la misma de la forma I se consigue usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Específicamente, la verificación de que la forma II está presente se puede efectuar usando técnicas tales como punto de fusión, espectroscopía de infrarrojos (IR), resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR) o espectroscopía Raman. Las técnicas que incluyen calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD) son también útiles para distinguir polimorfos, y específicamente la forma II de la forma I. Se puede usar una o más de las técnicas precedentes para identificar una forma polimórfica de Rotigotina.

La forma I y la forma II tienen picos característicos distintivos en sus diagramas de difracción de rayos X de polvo como se proporciona en las figuras 1 y 4. Por lo menos uno de estos picos, y preferentemente una mayoría de estos picos, estará presente en el diagrama de difracción de rayos X de polvo para una forma dada.

En una realización de la invención el diagrama de XRD de la forma II exhibe un pico característico a  $13,68 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ), en otra realización el diagrama de XRD de la forma II exhibe un pico característico a  $17,72 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ) y en otra realización más el diagrama de XRD de la forma II exhibe un pico característico a  $19,01 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ). Preferentemente, el diagrama de XRD de la forma II exhibe picos característicos a  $13,68$  y  $17,72 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ). Más preferentemente, el diagrama de XRD de la forma II puede comprender picos a  $13,68$ ,  $17,72$  y  $19,01 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ).

La nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina ((-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol) se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que comprende picos a uno o más de  $12,04$ ,  $12,32$ ,  $12,97$ ,  $13,68$ ,  $17,13$ ,  $17,72$ ,  $19,01$ ,  $20,40$ ,  $20,52$ ,  $21,84$ ,  $21,96$ ,  $22,01$ ,  $22,91$  y  $22,96 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ), medidos con una irradiación de Cu-K $\alpha$  ( $1,54060$  Å). En particular, la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo:  $1,204$ ,  $13,68$ ,  $17,72$ , y  $19,01 \pm 0,2$  ( $2\theta^\circ$ ), medidos con una irradiación de Cu-K $\alpha$  ( $1,54060$  Å) (Figura 1).

La comparación de la red cristalina entre la nueva forma polimórfica (II) y la forma polimórfica (I) (Figuras 2 y 3) muestra que los principales enlaces de hidrógeno intermolecular son similares en los dos casos:



45 Sin embargo, se observa una drástica diferencia conformacional para el ángulo de torsión del anillo de tiofeno con

respecto a la cadena CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> adyacente. Es esta diferencia de aproximadamente 100° (ángulo de torsión) entre los dos polimorfos conformacionales la que conduce a un empaquetado más denso y a un cambio en la simetría del cristal.

Los resultados de la comparación de la red cristalina se resumen en la siguiente tabla:

		Forma (I)	Forma (II)
Sistema cristalino		Tetragonal	ortorrómbico
Grupo espacial		P4 <sub>3</sub>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensiones de la celda unidad	Longitud de la celda [Å*]	a 8,2030(10) b 8,2030(10) c 26,899(5)	a 8,4310(10) b 13,620(2) c 14,868(2)
	Ángulo de la celda [*]	α 90 β 90 γ 90	α 90 β 90 γ 90
	Volumen celular [Å <sup>3</sup> ]	1810,01	1707,3
		Z:4 Z':0	Z:4 Z':0
Densidad (calculada) [g/cm <sup>3</sup> ]		1,158	1,227

5

Estos resultados están apoyados por la diferente solubilidad de los dos polimorfos en EtOH. La solubilidad a temperatura ambiente de la forma polimórfica (I) de Rotigotina en EtOH es de alrededor de 500 mg/ml (1:2 [peso/peso]), mientras que la solubilidad de la nueva forma polimórfica (I) de Rotigotina en EtOH es alrededor de 60-100 mg/ml (0,6-1:10 [peso/peso]), es decir, la solubilidad de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina en EtOH es por lo menos cinco veces más baja que la solubilidad de la forma polimórfica (I) de Rotigotina en EtOH.

10

Las diferencias cristalográficas entre las dos formas polimórficas de Rotigotina se vuelven más evidentes cuando se comparan sus difractogramas de rayos X como se muestra en las Figs. 1 y 4.

La nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina se puede también caracterizar por su espectro Raman (Figura. 5).

15

Además, los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) revelan la diferencia entre las dos formas polimórficas de Rotigotina (Figuras 7 y 8). Básicamente, la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina exhibe tanto un más alto punto de fusión como una mayor entalpía de fusión, y aplicando las reglas de Burger-Ramberger, se podría afirmar que la forma (II) es termodinámicamente más estable que la forma (I) a cualquier temperatura considerada. Por lo tanto, los dos polimorfos de Rotigotina parecen estar monotrópicamente relacionados.

20

La forma polimorfa (II) de Rotigotina se puede caracterizar adicionalmente y distinguir de la forma (I) mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). Un termograma de DSC de la forma (II) se proporciona en la figura. 7, y se obtuvo utilizando técnicas de DSC conocidas por los expertos en la técnica. Un experto en la técnica sería fácilmente capaz de determinar las condiciones necesarias para obtener un termograma de DSC de la forma (II). Varios calorímetros diferenciales de barrido están disponibles para los expertos en la técnica e incluyen el calorímetro diferencial de barrido de Mettler Toledo (DSC822e) que usa temperaturas de aproximadamente 25°C a 250°C, en particular de alrededor de 30°C a alrededor de 140°C y la temperatura se incrementa a varias velocidades que incluyen 1°C/min, 10°C/min, 20°C/min, entre otros instrumentos y condiciones. Un experto en la técnica reconocería que las posiciones de los picos en el termograma DSC pueden variar dependiendo de factores cinéticos tales como, por ejemplo, velocidad de calentamiento y tamaño de partícula.

25

30

El termograma de DSC de la forma (II) difiere del termograma de DSC de la forma (I) e incluye un pico con una T<sub>inicio</sub> de alrededor de 97°C ± 2°C. El termograma de DSC de la forma (I) difiere del termograma de DSC de forma (II) e incluye un pico con una T<sub>inicio</sub> de alrededor de 77°C ± 2°C

La nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina se puede preparar por los siguientes procedimientos. En estos procedimientos, "Rotigotina" quiere decir la base libre, es decir, (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol.

35

La nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina se puede preparar ilustrativamente por los siguientes procedimientos.

(i) La preparación de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina por templado comprende:

- colocar Rotigotina de forma polimórfica (I) en una bolsa de Aluthene
- sellar y almacenar la bolsa a 38-40°C durante 10 días.

(ii) La preparación de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina de una suspensión etanólica comprende:

- 5 - suspender Rotigotina de forma polimórfica (I) en etanol
- agitar durante 2 h a de 50 a 150 rpm
  - añadir opcionalmente a la suspensión etanólica de Rotigotina de forma polimórfica (I) Rotigotina de forma polimórfica (II)
  - agitar durante otras 24 h a de 50 a 150 rpm a temperatura ambiente
- 10 - filtración de la suspensión
- secado de la Rotigotina de la forma polimórfica (I) hasta peso constante.

La forma cristalina de Rotigotina se puede preparar sustancialmente como un único polimorfo, por ejemplo, que comprende más de 95% de la forma (II), o se puede cristalizar en combinación con la forma (I) u otros polimorfos. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Rotigotina comprende por lo menos 50% de la forma (II). En algunas realizaciones, la forma cristalina de Rotigotina comprende por lo menos 70% de la forma (II). En algunas realizaciones, la forma cristalina de Rotigotina comprende por lo menos 80% de la forma (II). En otras realizaciones más, la forma cristalina de Rotigotina comprende por lo menos 90% de la forma (II).

La forma polimórfica (II) de Rotigotina se puede usar como una sustancia activa terapéutica.

20 Cuando se usa Rotigotina de la nueva forma polimórfica (II) para tratar un paciente que padece una enfermedad sensible al tratamiento con agonistas de la dopamina D1/D2/D3, en particular los agonistas del receptor D2, se puede administrar oral o parenteralmente. En general, se administra parenteralmente, por ejemplo, en forma de un sistema terapéutico transdérmico (TTS), por inyección, tal como en la forma de una suspensión de depósito, por medio de un dispositivo iontoforético o en la forma de una formulación intranasal.

25 Las enfermedades que se tratan generalmente con Rotigotina de la nueva forma polimórfica (II) son la enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, fibromialgia y síndrome de piernas inquietas. La dosis respectiva variará dependiendo de los síntomas, edad, sexo, peso y sensibilidad de los pacientes, el método de administración, el tiempo y los intervalos de administración y preparaciones farmacéuticas, etc. Por consiguiente, no hay ninguna limitación particular con respecto a la dosis.

30 Las preparaciones farmacéuticas que contienen la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina como sistemas terapéuticos transdérmicos, inyecciones o comprimidos, etc., se preparan según métodos comúnmente conocidos en el estado de la técnica.

La invención y el mejor modo para llevarla a cabo se explicarán con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

35 [Preparación]

#### Ejemplo de Preparación 1

Se colocó una muestra de la forma polimórfica (I) de Rotigotina, lote 16208652, en una bolsa pequeña Aluthene® (2006 fabricación Bischoff + Klein). La muestra se cerró herméticamente y se almacenó a 38-40°C durante 10 días. Después de este tiempo de incubación se disolvió 1 g de la muestra en 2 g de EtOH, después de lo cual ocurrió una fuerte precipitación de la forma II.

#### Ejemplo de Preparación 2

45 Se cargaron 5,277 kg de la forma polimórfica (I) de rotigotina (lote SPM 5904) en una botella de plástico de 20 l y se convirtieron con 5,3 l de EtOH en una suspensión etanólica. La suspensión se transfirió a un reactor con flujo de nitrógeno y la botella de plástico se lavó con 8,1 l más de EtOH. El líquido de lavado se transfirió también al reactor y la suspensión resultante se agitó durante 24 h a 75 rpm a temperatura ambiente. Subsecuentemente, la suspensión cristalina se descargó del reactor vía un filtro de succión de vidrio. El reactor se lavó con 2,6 l de EtOH y después el líquido de lavado se usó para lavar el filtrado obtenido. Finalmente, el filtrado se transfirió a cuatro láminas de metal pesadas y se secó durante 43 h a 40°C hasta peso constante.

En ambos ejemplos la formación exitosa de Rotigotina de la forma polimórfica (II) se confirmó mediante datos analíticos de DSC y XRD.

Además, forma polimórfica (I) de rotigotina se podría transformar cuantitativamente en la forma polimórfica (II) de Rotigotina en un procedimiento según el ejemplo de preparación 2, cuando a la suspensión etanólica de la forma polimórfica (I), se le añadieron semillas de Rotigotina de la forma polimórfica (II).

[Caracterización de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina en comparación con la forma polimórfica (I) de Rotigotina]

Difracción de Rayos X de un solo cristal

Se han obtenido cristales individuales apropiados para difracción la mediante la rápida evaporación de una disolución en metanol del lote de referencia 7769396 de la forma polimórfica (II) de Rotigotina. Los datos de difracción de rayos X de monocristales (Oxford Gemini R Ultra, irradiación de Mo-K $\alpha$  (0,71073 Å)) son los siguientes: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NOS, M = 315,46, P ortorrómbicos 2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, a = 8,4310 (10) Å, b = 13,620 (2) Å, c = 14,868 (2) Å,  $\alpha = \beta = \gamma$  90°, V [Å<sup>3</sup>] = 1707,3, Z = 4, D<sub>c</sub> [g/ cm<sup>3</sup>] = 1,227,  $\lambda$  = 1,54178 Å. El factor de desacuerdo final R es 4%.

Las fuerzas de cohesión del empaquetamiento cristalino de la forma polimórfica (II) de Rotigotina están principalmente formadas por cadenas poliméricas en zig-zag de enlaces de hidrógeno vía el átomo de nitrógeno básico (N1) y el oxígeno del fenol (O1).

Esta determinación de la estructura confirma que la forma polimórfica (II) es un verdadero polimorfo de Rotigotina y confirma la aparición de polimorfismo conformacional.

La determinación de la estructura de la forma polimórfica (II) de Rotigotina permite simular un patrón de rayos X de polvo teórico (Mercury 1.5) caracterizado por los siguientes picos: 8,82, 12,06, 12,34, 13, 13,7, 14,32, 17,18, 17,76, 19,04, 20,44, 22,06, 23,02, 24,26 y 27,76 (° 2 $\theta$ ).

Difracción de Rayos X de polvo experimental

El análisis de rayos X se realizó en un sistema de difracción de polvo STOE STADI-P con una irradiación de Cu-K $\alpha$  (1,54060 Å), en el que se mostró que el patrón experimental de la forma polimórfica (II) de Rotigotina coincide perfectamente con su patrón de polvo simulado.

Según realizaciones de la invención, los patrones de XRD de la forma (I) y la forma (II) contienen picos que son específicos para cada forma. El patrón de XRD de la forma (II) contiene picos que no están presentes en el patrón de XRD de la forma (I), e incluye un pico a alrededor de 17,72  $\pm$  0,2 (° 2 $\theta$ ). En otra realización, el patrón de XRD de la forma (II) difiere del patrón XRD de la forma (I) e incluye un pico a alrededor de 13,68  $\pm$  0,2 (° 2 $\theta$ ). En otra realización, el patrón de XRD de la forma (II) difiere del patrón XRD de la forma (I) e incluye un pico a alrededor de 19,01  $\pm$  0,2 (° 2 $\theta$ ). En otra realización, el patrón de XRD de la forma (II) difiere del patrón XRD de la forma (I) e incluye picos a alrededor de 17,72  $\pm$  0,2 (° 2 $\theta$ ) y 19,01  $\pm$  0,2 (° 2 $\theta$ ). Importantemente, el patrón de XRD de la forma (II) carece de un pico a alrededor de 20,23  $\pm$  0,2 (° 2 $\theta$ ).

Los resultados demuestran además claramente la diferencia entre los dos polimorfos de Rotigotina. (Figuras 1 y 4). El patrón de difracción de rayos X experimental de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina se caracteriza por picos a ángulos de difracción (2 $\theta$ ) de 12,04, 12,32, 12,97, 13,68, 17,72, 19,01, 20,40, 20,52, 21,84, 21,96, 22,01, 22,91 y 22,96, mientras que el patrón experimental de la forma polimórfica (I) se caracteriza por picos a ángulos de difracción (2 $\theta$ ) de 10,83, 12,68, 14,66, 15,32, 16,66, 16,68, 20,23, 22,67, 25,17, 25,47, 26,27, 27,75 y 29,55. Cada uno de estos picos, ya sea solos o en combinación con otros, se pueden tomar como base para caracterizar Rotigotina de la forma (I) o la forma (II), respectivamente.

Espectroscopía Raman

Se colocó una muestra de Rotigotina en una cubierta de vidrio y, a continuación, basado en solo un solo cristal, la muestra se focalizó con 10x y 50x-WD: Raman HJY ARAMIS, láser de 784,9 nm, 4  $\times$  20 s, obj. 10x+ 50x-WD, orificio de 500  $\mu$ m, rendija de 100  $\mu$ m. La adquisición se realizó en 4  $\times$  20 segundos con el objetivo 50x-WD.

Los resultados se muestran en las Figuras. 5 y 6. La Figura 5 representa el espectro de la forma polimórfica (II) de Rotigotina mientras que la figura 6 muestra la superposición de los lotes 7769396 (forma polimórfica (II) de referencia) y WE 11664 PS-7 (predominantemente forma polimórfica (I)). Esta superposición resalta varios picos discriminativos de estos dos lotes. La nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina comprende por lo menos un pico, preferentemente por lo menos dos picos, por lo menos tres o por lo menos cuatro picos a números de onda (cm<sup>-1</sup>) seleccionados de 226,2, 297,0, 363,9, 710,0, 737,3, 743,3, 750,8, 847,3, 878,3, 1018,7, 1075,6, 1086,2, 1214,3, 1255,1, 1278,2, 1330,7, 1354,3 y 1448,7  $\pm$  3 cm<sup>-1</sup>, mientras que la forma polimórfica (I) presenta picos característicos a números de onda (cm<sup>-1</sup>) de 238,4, 277,3, 307,6, 445,9, 682,6, 747,2, 882,2, 1027,2, 1039,4, 1081,6 y 1324,3  $\pm$  3 cm<sup>-1</sup>. La nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina ((-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol) se caracteriza por un espectro Raman que comprende por lo menos un pico, preferentemente por lo menos dos, por

lo menos tres o por lo menos cuatro picos a números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados de entre 710,0, 737,3, 743,3, 847,3, 1018,7, 1214,3, 1278,2,  $1354,3 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ . En particular, la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes picos: 226,2, 297,0, 363,9, 737,3, 847,3, 1018,7 y  $1354,3 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ .

5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

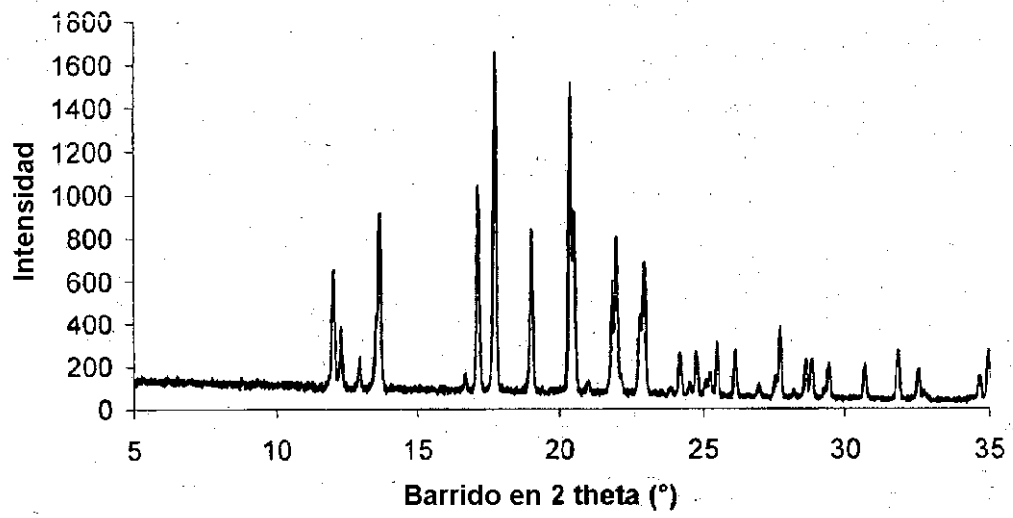
Las investigaciones del comportamiento térmico de Rotigotina de la forma polimórfica (I) (lote 1608726) y de la forma polimórfica (II) (lote 7769396) se realizaron en un sistema Mettler Toledo DSC y en un instrumento TA (Q-1000). Los análisis se llevaron a cabo con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  en crisoles de aluminio perforado en un intervalo de temperatura de  $30^\circ\text{C}$  a  $140^\circ\text{C}$ .

- 10 Los resultados se resumen en la figura. 7 y la figura 8. El termograma de DSC de la nueva forma polimórfica (II) exhibe un pico endotérmico con una  $T_{\text{inicio}}$  a  $97^\circ \pm 2^\circ\text{C}$  y una  $T_{\text{pico}}$  a  $98^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ , mientras que la aparición del pico endotérmico de la forma polimórfica (I) es a  $77^\circ \pm 2^\circ\text{C}$  en las mismas condiciones. Para ambos polimorfos sólo se pudo observar un solo pico en sus termogramas, indicando que dichos polimorfos estaban libres de cualquier impureza del respectivo otro polimorfo, con respecto a la sensibilidad de DSC.
- 15 En resumen, las dos formas polimórficas de Rotigotina se pueden diferenciar por su respectivo punto de fusión y su respectiva entalpía de fusión. Ambos son mayores para la nueva forma polimórfica (II) y mediante la aplicación de las reglas de Burger-Ramberger, se pudo demostrar que la forma polimórfica (II) es termodinámicamente más estable que la forma polimórfica (I) a todas las temperaturas consideradas. Por lo tanto, los dos polimorfos de Rotigotina lo más probablemente están monotrópicamente relacionados.
- 20 El punto de fusión de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina también se puede medir con el método capilar (en un baño de agua/aceite con una lupa) o con un Kofler Hotbench.

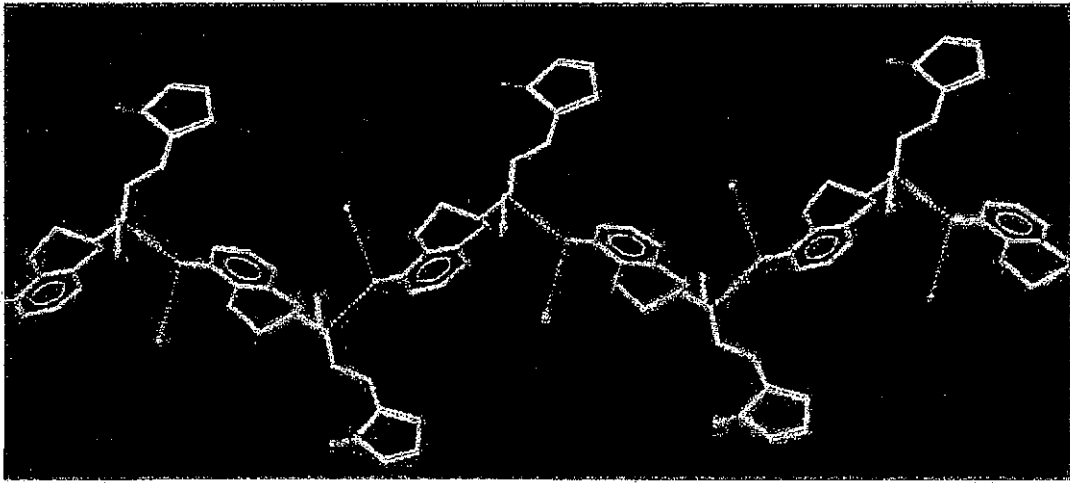


## REIVINDICACIONES

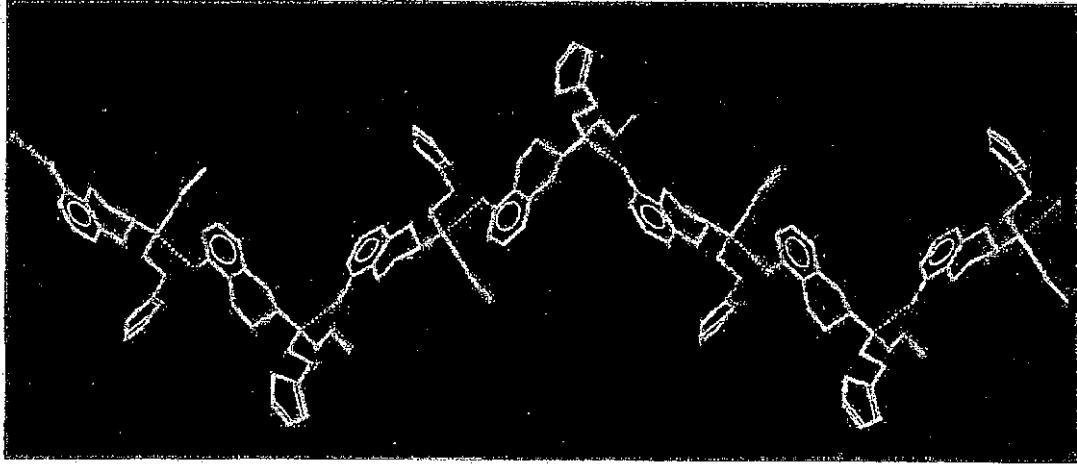
1. Una forma polimórfica (II) de Rotigotina ((-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol) que tiene por lo menos uno de
- 5 un espectro de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a los siguientes ángulos  $2\theta^\circ$  ( $\pm 0,2$ ): 12,04, 13,68, 17,13, 17,72 y 19,01, medidos con irradiación de Cu-K $\alpha$  (1,54060 Å);
- un espectro Raman que comprende por lo menos un pico a los siguientes números de onda ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ): 226,2, 297,0, 363,9, 710,0, 737,3, 743,3, 750,8, 847,3, 1018,7, 1075,6, 1086,2, 1214,3, 1255,1, 1278,2, 1330,7, 1354,3 y 1448,7;
- un pico de DSC con una  $T_{\text{inicio}}$  a  $97^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  medido con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ;
- un punto de fusión de  $97^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ .
- 10 2. Una forma polimórfica de Rotigotina que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo medido con irradiación de Cu-K $\alpha$  (1,54060 Å) substancialmente como se muestra en la Figura 1.
3. Una sustancia farmacológica de Rotigotina que comprende por lo menos 5% de una forma polimórfica de Rotigotina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.
- 15 4. Una sustancia farmacológica de Rotigotina que comprende por lo menos 50% de una forma polimórfica de Rotigotina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.
5. Una sustancia farmacológica de Rotigotina que comprende por lo menos 90% de una forma polimórfica de Rotigotina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.
6. Una sustancia farmacológica de Rotigotina que comprende por lo menos 95% de una forma polimórfica de Rotigotina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.
- 20 7. Una sustancia farmacológica de Rotigotina según cualquiera de las reivindicaciones 3-6 para su uso como sustancia activa terapéutica.
8. Un polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso como sustancia activa terapéutica.
- 25 9. El uso de la forma polimórfica de Rotigotina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o de la sustancia farmacológica de Rotigotina según las reivindicaciones 3-6 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en un método para la producción de una composición farmacéutica.
10. El uso según la reivindicación 9, en el que la composición farmacéutica está en la forma de un sistema terapéutico transdérmico.
- 30 11. El método para la producción de una composición farmacéutica usando la forma polimórfica de Rotigotina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o la sustancia farmacológica de Rotigotina según las reivindicaciones 3-6 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. El método según la reivindicación 11, en el que la composición farmacéutica está en la forma de un sistema terapéutico transdérmico.
- 35 13. Una forma polimórfica de Rotigotina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sustancia farmacológica de Rotigotina según las reivindicaciones 3-6 para su uso en un método para tratar un paciente que padece un trastorno relacionado con la dopamina, en el que tal trastorno se selecciona de enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, fibromialgia y/o síndrome de piernas inquietas.
- 40 14. El uso de una forma polimórfica de Rotigotina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o de la sustancia farmacológica de Rotigotina según las reivindicaciones 3-6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece un trastorno relacionado con la dopamina, en el que el trastorno relacionado con la dopamina se selecciona de enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, fibromialgia y/o síndrome de piernas inquietas.



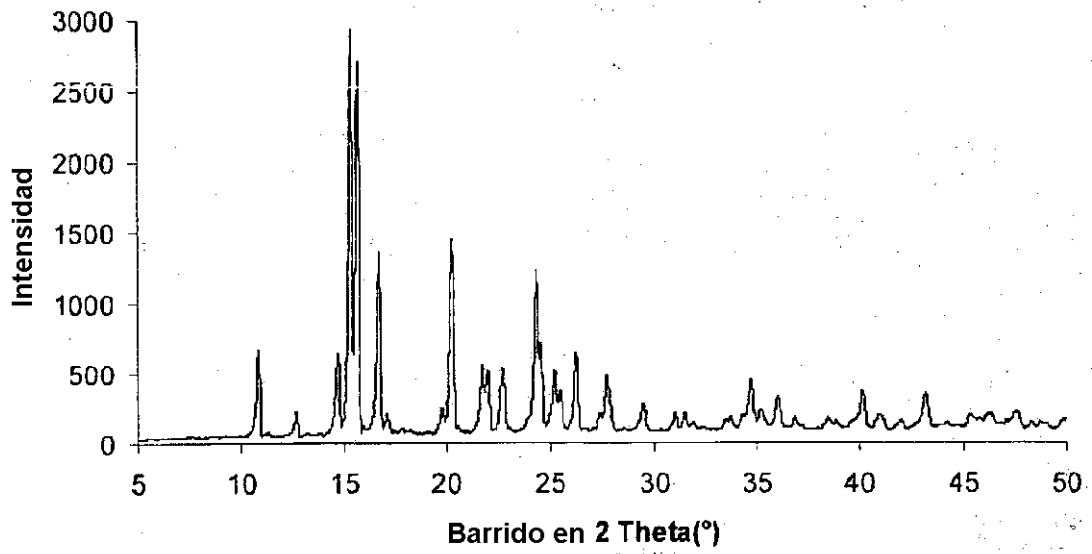
**Figura 1** Difractograma experimental de rayos X de polvo de la nueva forma polimórfica (II) de Rogitotina



**Figura 2** Cadena polimérica (Zig-Zag) unida por H de moléculas de Rotigotina en cristales de la nueva forma polimórfica (II)



**Figura 3** Cadena polimérica (Zig-Zag) unida por H de moléculas de Rotigotina en cristales de la forma polimórfica (I)



**Figura 4** Difractograma experimental de rayos X de polvo de la forma polimórfica (I) de Rotigotina

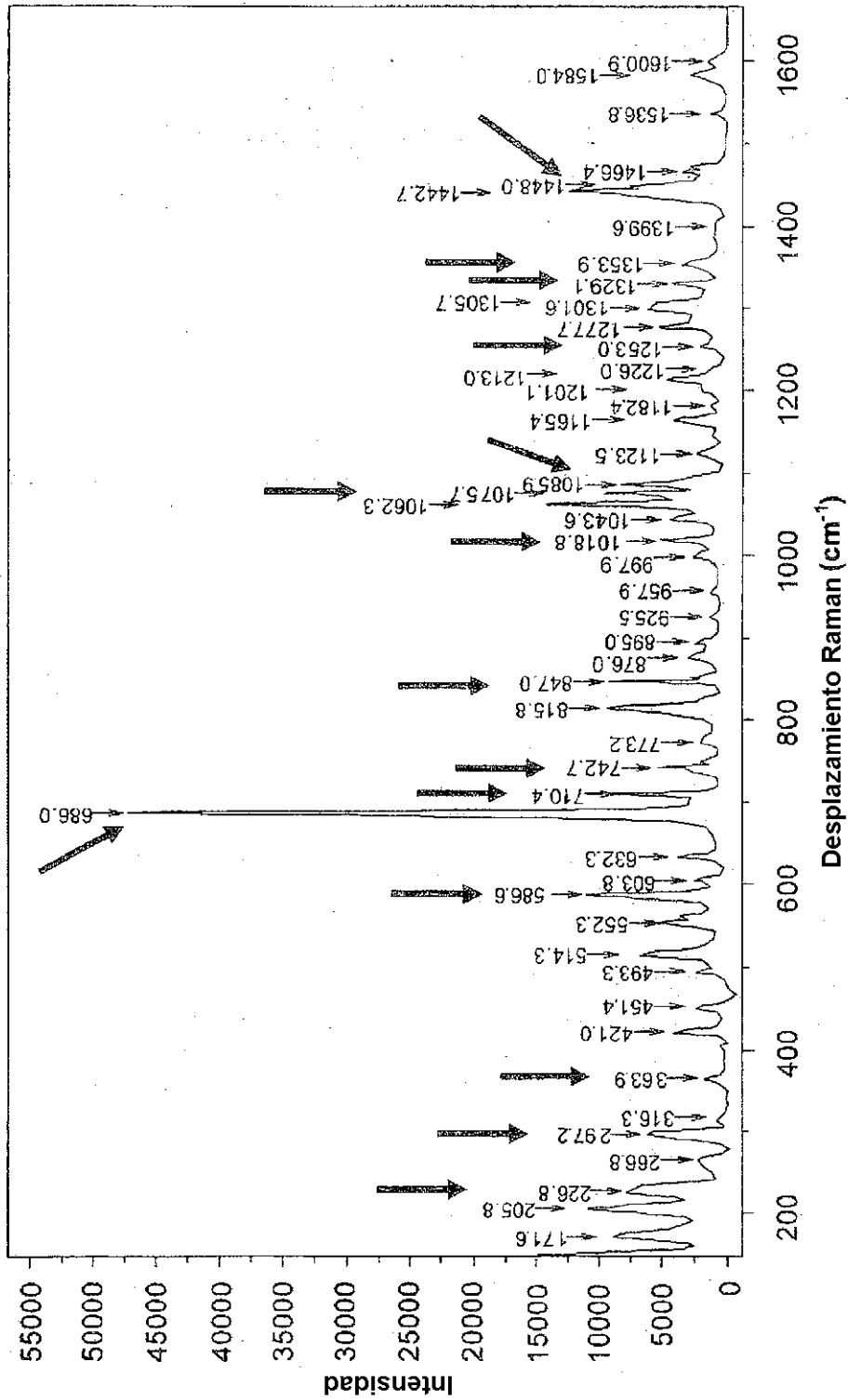


Figura 5 Espectro Raman de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina

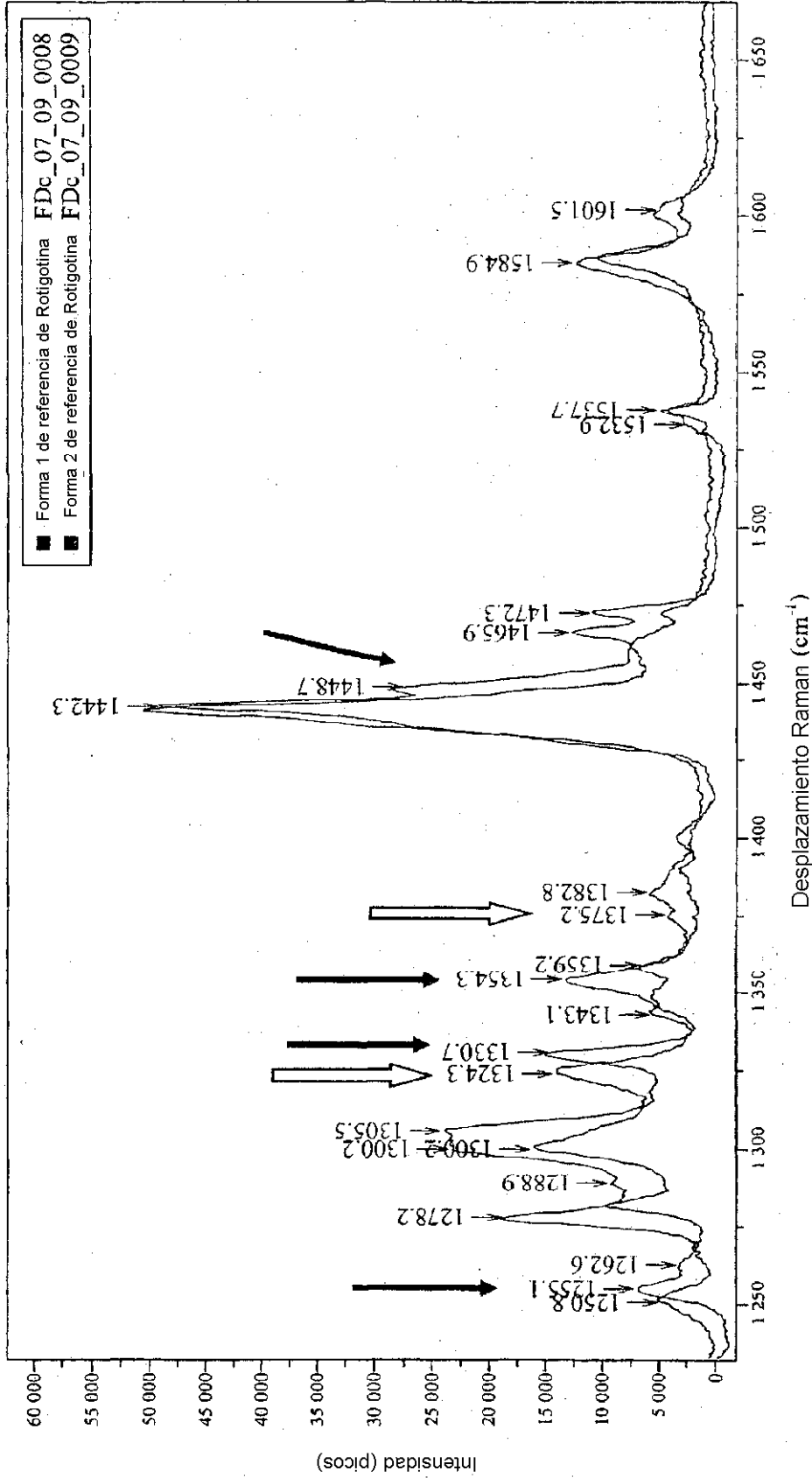


Figura 6 Superposición del espectro Raman de la nueva forma polimórfica (II) y la forma polimórfica (I) de Rotigotina

Figura 6a

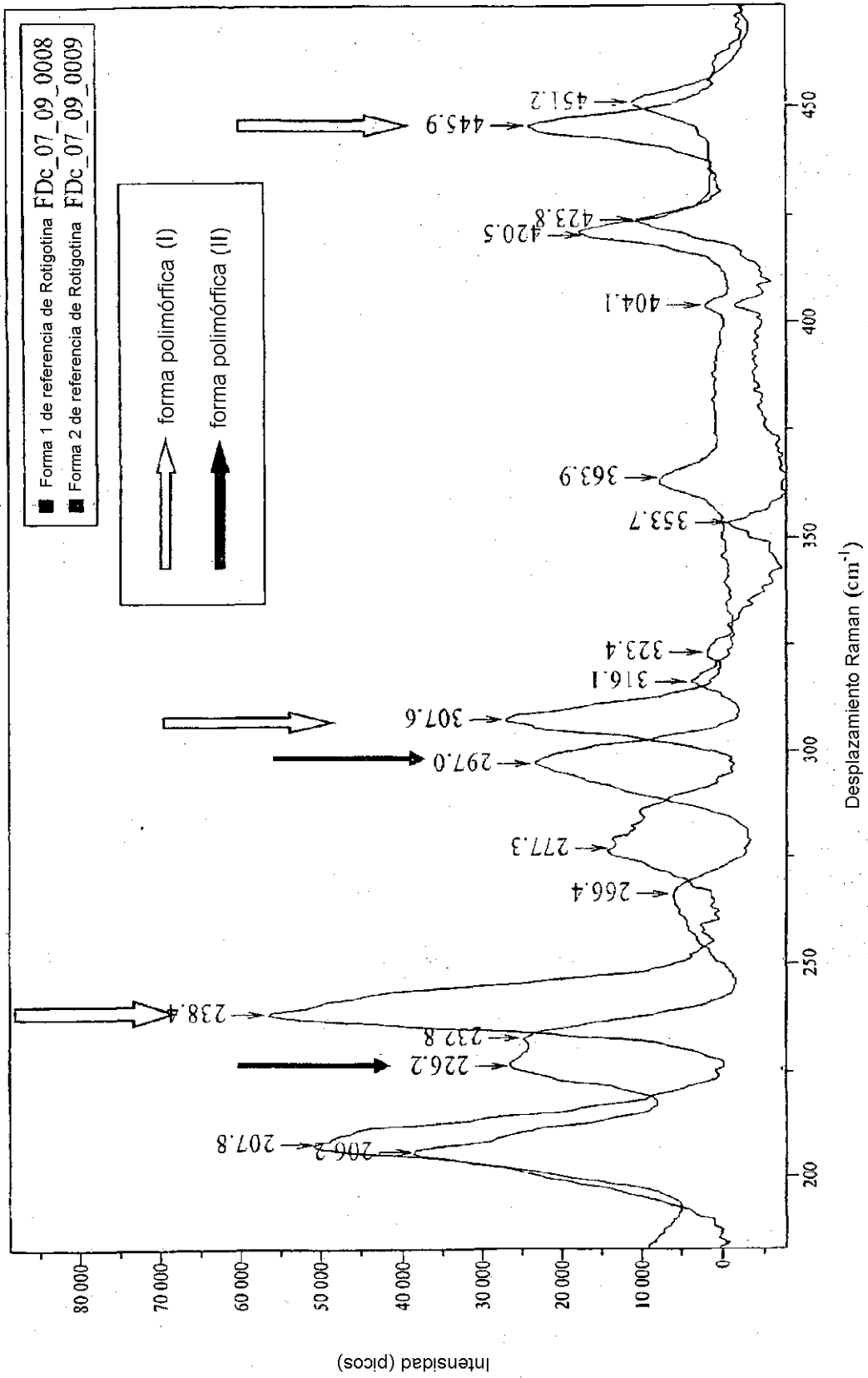




Figura 6b

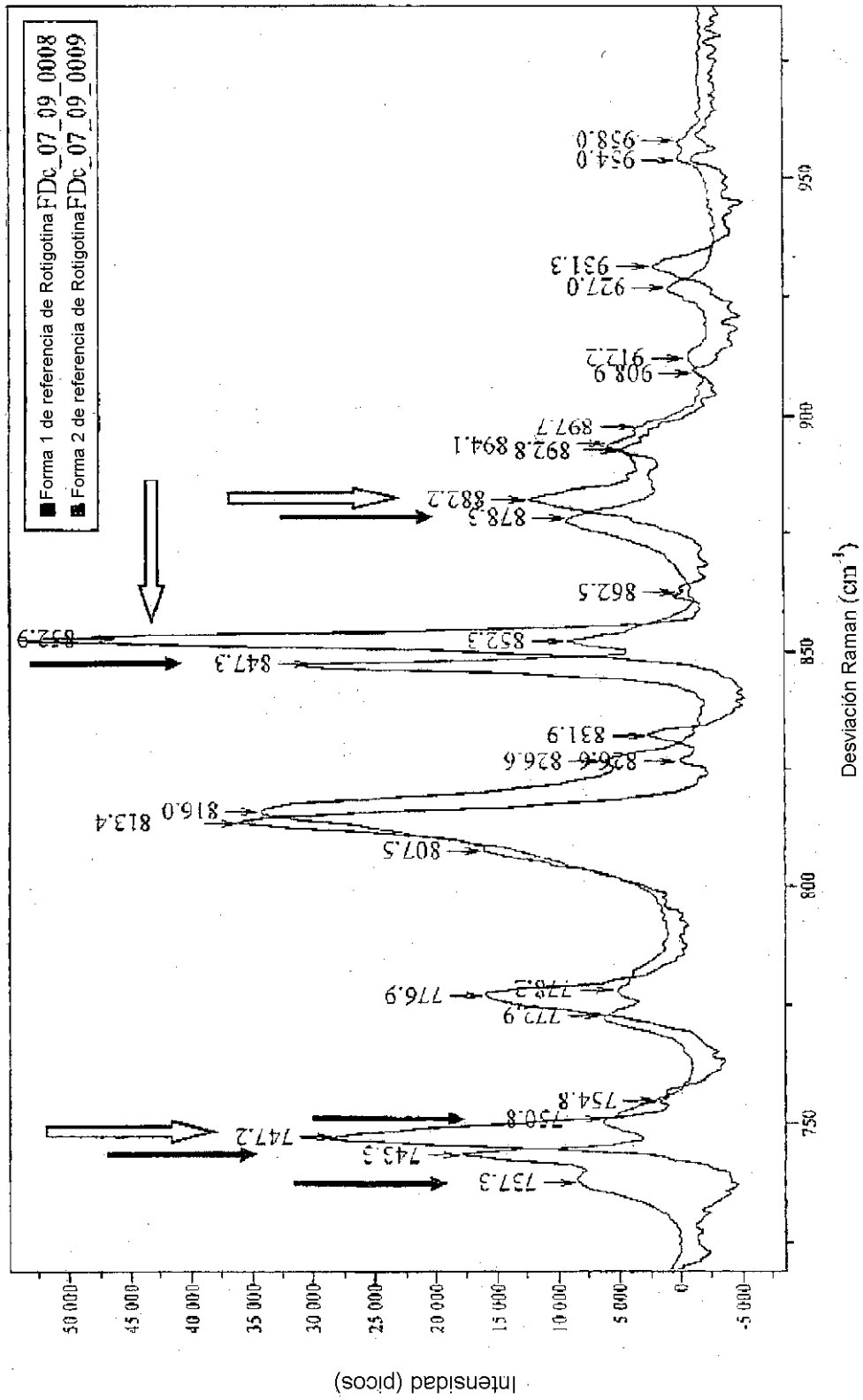
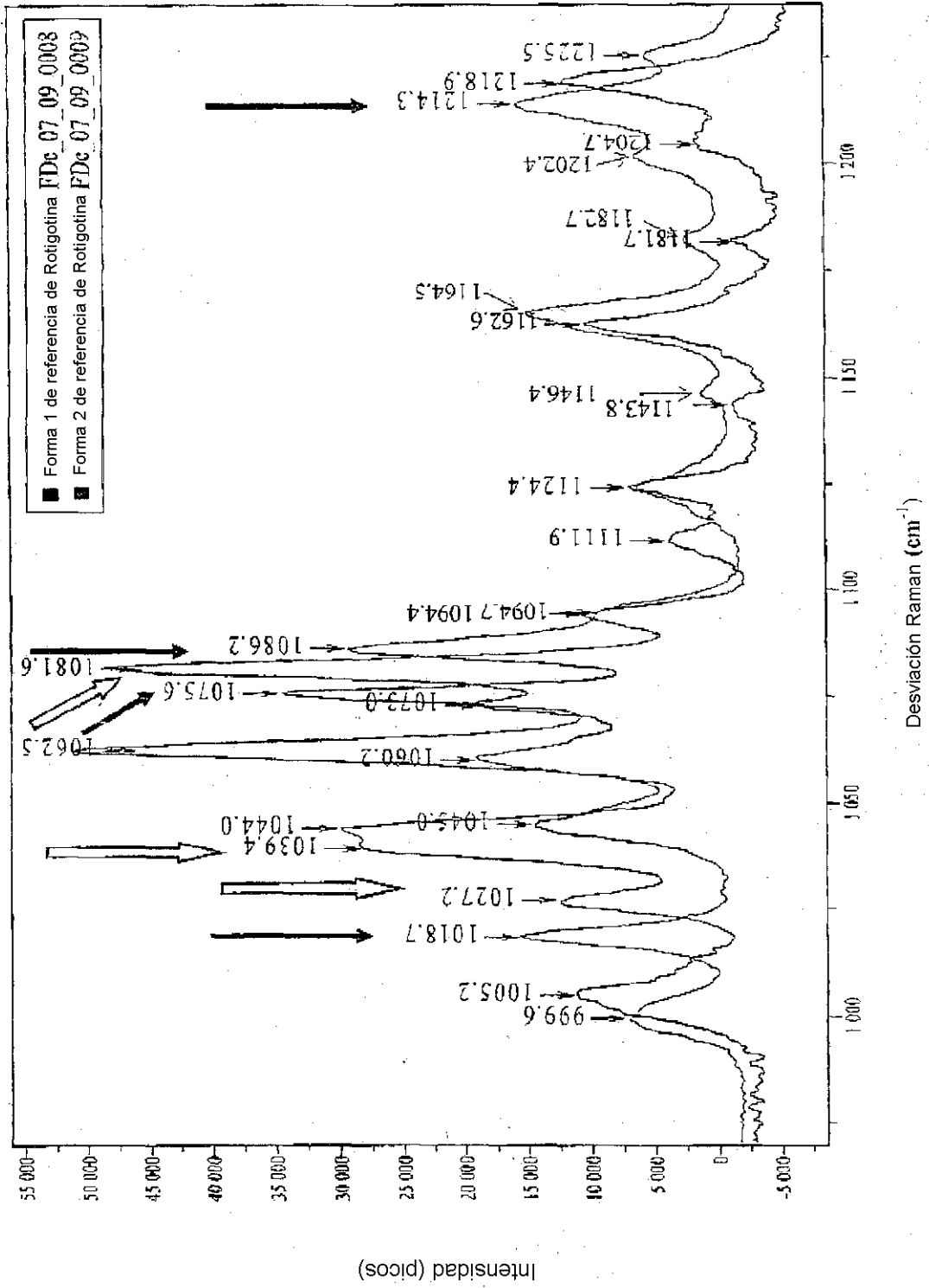


Figura 6c



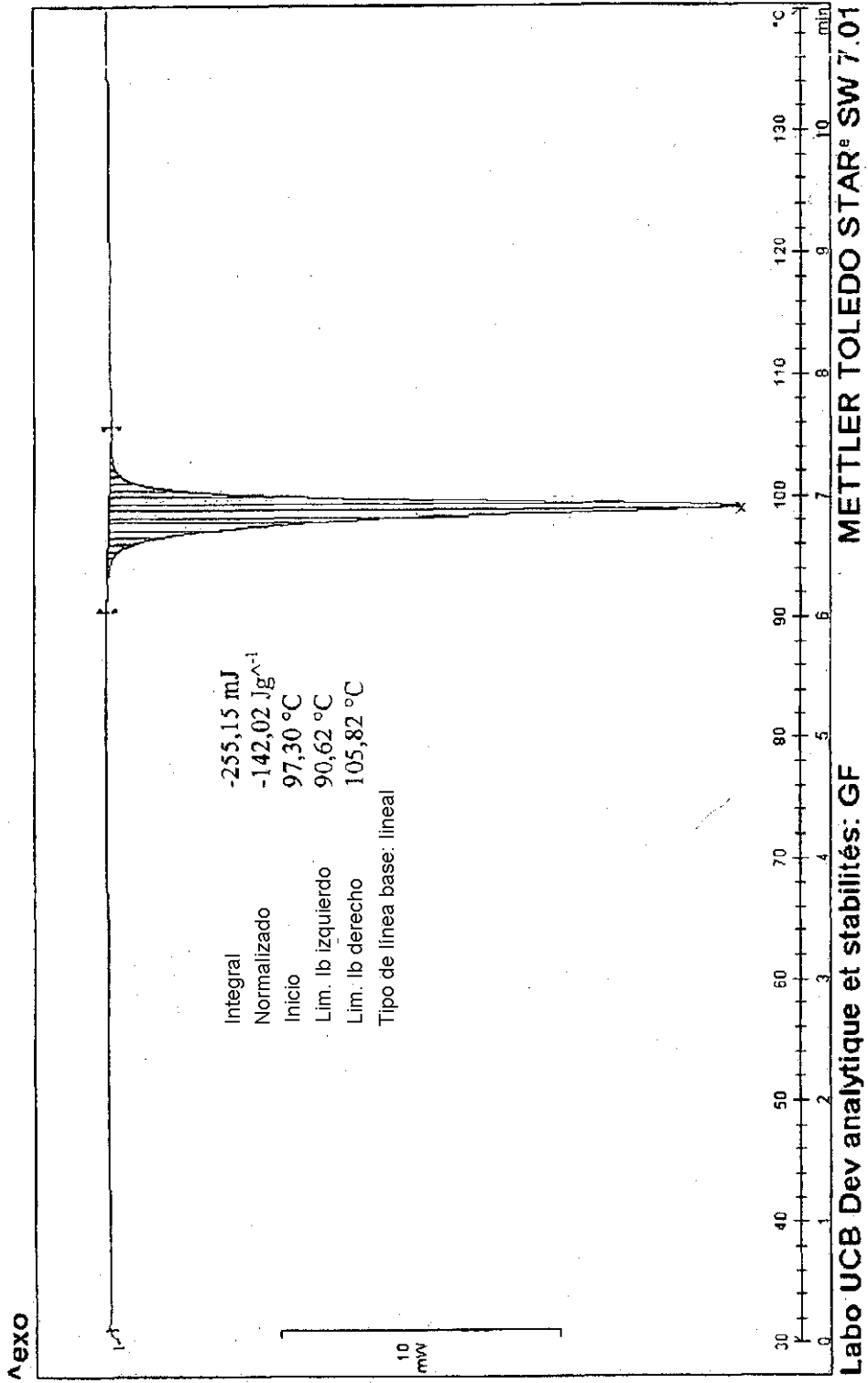


Figura 7 Termograma DSC de la nueva forma polimórfica (II) de Rotigotina (lote 7769396).

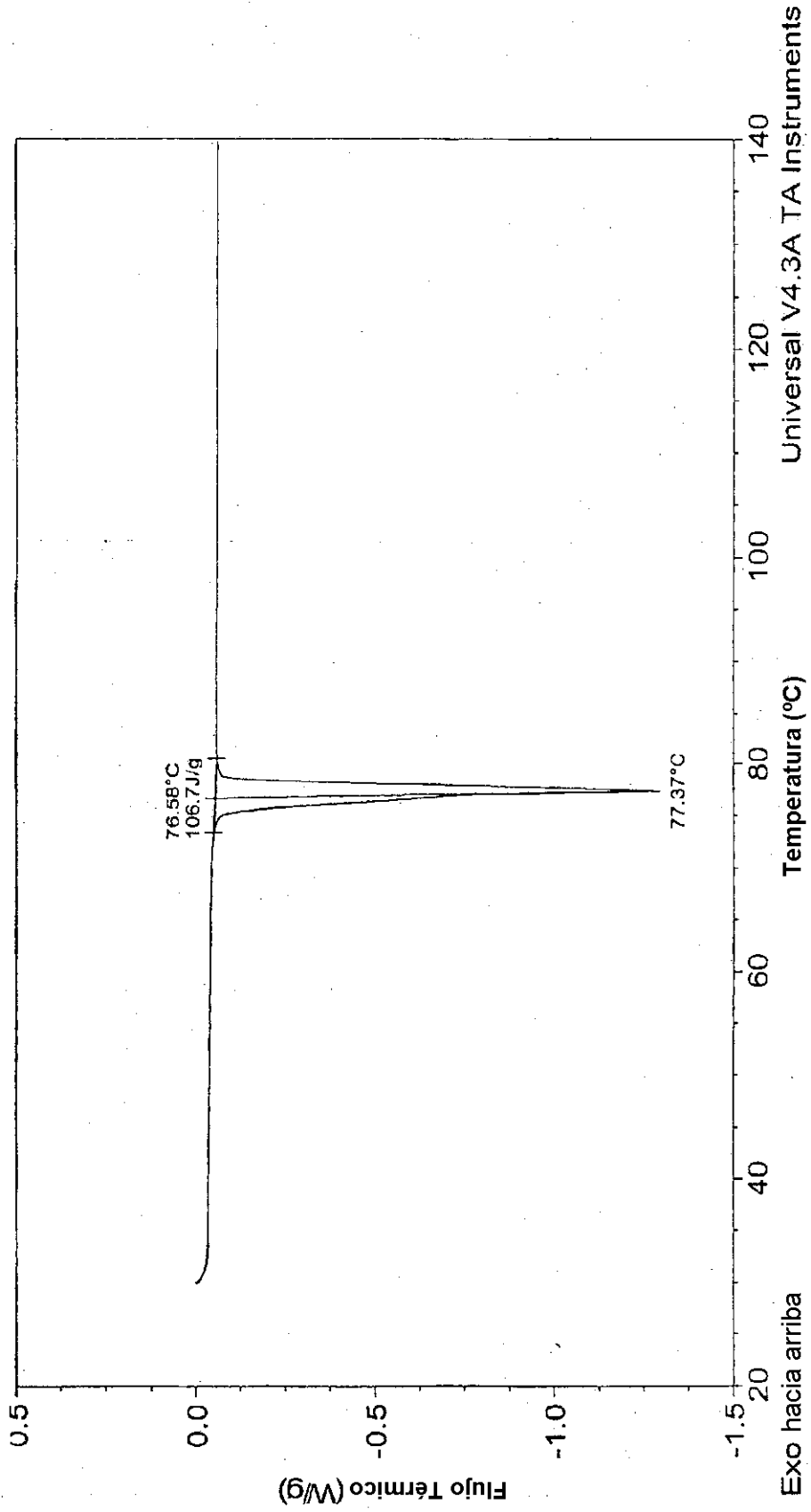


Figura 8 Termograma DSC de la forma polimórfica (I) de Rotigotina (lote 1608726)