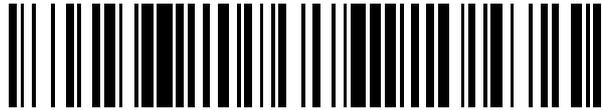


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 078**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 239/00** (2006.01)

**C07D 213/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2004 E 04806748 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1720853**

54 Título: **Forma polimorfa novedosa de mesilato de imatinib y un proceso para su preparación**

30 Prioridad:

**11.02.2004 IN CH01052004**

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

**31.03.2016**

73 Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)  
"Natco House", Road No. 2, Banjara Hills  
Hyderabad, Andhra Pradesh 500033, IN**

72 Inventor/es:

**AMALA, KOMPELLA;  
SRINIVASA RAO, THUNGATHURTHI;  
ADIBHATLA KALI SATYA, BHUJANGA RAO;  
RACHAKONDA, SREENIVAS;  
VENKAI AH CHOWDARY, NANNAPANENI y  
PODILI, KHADGAPATHI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 565 078 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

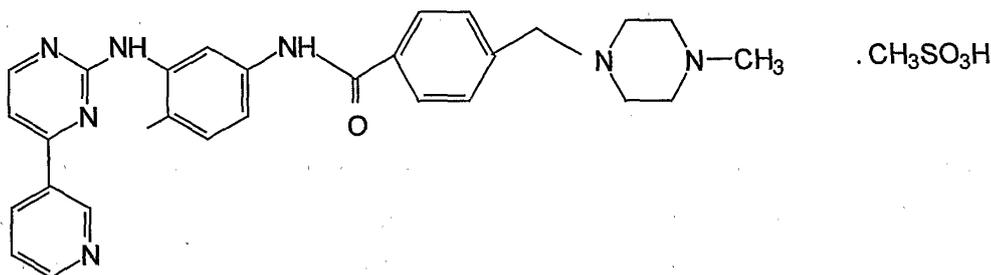
Forma polimorfa novedosa de mesilato de imatinib y un proceso para su preparación

5 **Campo de la Invención:**

La invención proporciona una forma polimorfa novedosa de mesilato de Imatinib y un proceso para su preparación. La forma polimorfa novedosa de mesilato de Imatinib, que se designa como  $\alpha_2$ , es estable a temperatura ambiente e incluso a temperaturas superiores hasta 120 °C y condiciones de tensión acelerada y libremente soluble en agua.

10 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma polimorfa novedosa y composiciones farmacéuticas que contienen la forma  $\alpha_2$  estable novedosa de mesilato de Imatinib y se emplea normalmente en excipiente útiles en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC). El mesilato de Imatinib tiene la fórmula dada a continuación

15

**Antecedentes de la invención:**

20 Mesilato de Imatinib que es N-{5-[4-(4-metilpiperazin-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-  
amina, que tiene la fórmula que se ha dado anteriormente se aprueba bajo la marca comercial "Gleevec®" por la US  
Food and Drug Administration para el tratamiento de leucemia mieloide crónica antes y después del fallo de  
interferón alfa. También se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con tumores estromales gastrointestinales  
(GST) malignos no operables y/o metastásicos positivos para kit (CD 117). Recientemente, se ha aprobado para el  
25 tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para cromosoma Filadelfia (Ph+)  
en fase crónica. Se sabe que el mesilato de Imatinib existe en dos formas polimorfas  $\alpha$  y  $\beta$  (documento WO  
99/03854).

30 En dicha solicitud WO, se ha indicado que la forma  $\alpha$  preparada tiene forma de aguja y es higroscópico. También se  
ha indicado que, en esta forma, los cristales no son están bien adaptados para formulaciones farmacéuticas como  
forma de dosificación sólida ya que sus propiedades físicas, por ejemplo, sus características de flujo no son  
favorables. Los Solicitantes también han mencionado que bajo ciertas condiciones, sin embargo, es posible obtener  
una forma cristalina que no tenga forma de aguja. Esta forma, en la patente anterior, se denomina como forma  $\beta$ .

35 A partir de la descripción que se ha dado anteriormente con respecto a la forma  $\alpha$  resulta muy evidente que la forma  
 $\alpha$  de mesilato de Imatinib no es adecuada para preparar las formulaciones debido a sus características físicas  
inadecuadas y la forma que se usa es únicamente la forma  $\beta$ .

40 Dicha solicitud WO también describe procesos para la preparación de ambas formas de Mesilato de Imatinib. En los  
Ejemplos 1 a 3 de dicha patente, el proceso para la preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib se ha descrito  
usando un máximo de 50 g de base de Imatinib en solución.

45 En el Ejemplo-2 de dicha patente, se ha descrito un proceso para la preparación de la forma  $\beta$  que implica  
suspender una base de Imatinib en metanol, añadir ácido metanosulfónico en metanol, calentar a 50 °C seguido de  
tratamiento de carbono y retirar por destilación metanol. Después, disolver el residuo en metanol mínimo e  
inoculación por algunos cristales de siembra de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib.

Dicha solicitud WO también describe procesos para la preparación de ambas formas de Mesilato de Imatinib. En el  
Ejemplo-1 de dicha solicitud WTO, la forma cristalina  $\alpha$  se prepara como se indica a continuación:

50 Imatinib base se suspendió en etanol, se añadió ácido metanosulfónico, se calentó a reflujo durante 20 minutos y  
después se filtró a 65 °C. El filtrado se evaporó al 50 % y el residuo se retiró por filtración a 25 °C (material de  
filtro A). Las aguas madre se evaporaron a sequedad. El residuo y el material de filtro A se suspendieron en  
etanol disuelto a reflujo con adición de agua. La refrigeración durante una noche a 25 °C, la filtración y el secado  
55 produjeron la forma cristalina  $\alpha$  de mesilato de Imatinib.

El proceso anterior para preparar la forma cristalina  $\alpha$  tiene las siguientes desventajas

- 5 a) En los Ejemplos 2 y 3 se requieren cristales de siembra de la forma  $\beta$  para retirar por cristalización el producto  
 b) El proceso para preparar la forma cristalina  $\alpha$  dada en el Ejemplo-1 no puede reproducirse. La repetición del experimento exactamente en condiciones idénticas como se indicó en la patente anterior (documento WO 99/03854) dio como resultado únicamente en la forma  $\beta$ .  
 c) Por lo tanto, no hay actualmente ningún proceso disponible para preparar la modificación cristalina  $\alpha$ .

10 Las propiedades en estado sólido importantes de una sustancia farmacéutica son su velocidad de disolución en un fluido acuoso. La velocidad de disolución de un principio activo en el fluido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas dado que impone un límite superior sobre la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral puede alcanzar el flujo sanguíneo. La forma en estado sólido de un compuesto también puede afectar a su comportamiento en la compactación y su estabilidad de almacenamiento.

15 Estas características físicas prácticas se ven influenciadas por la conformación y orientación de moléculas en la célula unitaria, que define una forma polimorfa particular de una sustancia. La forma polimorfa puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente al del material amorfo ( $u$ ) otra forma polimorfa.

20 El comportamiento térmico se mide en el laboratorio por dichas técnicas como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (CDB), y puede usarse para distinguir algunas formas polimorfas de otras. Una forma polimorfa particular también puede dar lugar a distintas propiedades que pueden ser detectables por espectrometría  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido de difracción de polvo de rayos X (XRPD) y espectrometría de infrarrojos.

25 Las diversas características y propiedades de las formas polimorfas de una sustancia, por ejemplo, forma, color, densidad y similares, harán una forma polimorfa preferible sobre las demás para la producción y/o preparación de compuestos farmacéuticos. Como resultado, una muy primera etapa en los procesos de desarrollo de productos de un nuevo agente farmacéutico es la determinación de si existe en forma polimorfa y, si es así, que de tal forma posea ventajas para la posible aplicación farmacéutica comercial. En el caso de mesilato de Imatinib, la forma  $\beta$  se ofrece en el mercado bajo el nombre comercial Gleevec®/Glivec®.

30

En la patente que se ha mencionado anteriormente (documento WO 99/03854), la forma  $\beta$  se seleccionó sobre la forma  $\alpha$  basándose en las siguientes observaciones y conclusiones.

- 35 (i) la forma  $\beta$  es termodinámicamente estable a temperatura ambiente ya temperaturas por debajo de 140 °C. Por lo tanto, se espera una mayor estabilidad de la forma  $\beta$ .  
 (ii) la forma cristalina  $\beta$  es menos higroscópica que la forma cristalina  $\alpha$ .  
 (iii) la forma cristalina  $\beta$  es meta estable a temperatura ambiente  
 (iv) el cristal  $\beta$  tiene la ventaja de que sus propiedades de flujo son sustancialmente más favorables que las de la forma cristalina  $\alpha$ .
- 40

Basándose en la información anterior, se abordó un estudio detallado de las propiedades físicas en estado sólido de las formas polimorfas de mesilato de Imatinib. La presunción fue que estas propiedades pueden verse influenciadas controlando las condiciones en las que el mesilato de Imatinib se obtiene en forma sólida.

45

Estos estudios detallados realizando un trabajo de investigación y desarrollo sobre las formas polimorfas de Mesilato de Imatinib, y sus procesos para su preparación revelaron de forma sorprendente la existencia de otra forma polimorfa estable novedosa de mesilato de imatinib que se ha designado como forma  $\alpha_2$ , que tiene las características que se mencionan a continuación.

50

La forma  $\alpha_2$  novedosa de la presente invención, puede prepararse en ciertas condiciones específicas con mejores propiedades físicas, tales como mayor estabilidad y menor higroscopicidad, etc., haciéndola de este modo adecuada como la forma  $\beta$  para aplicaciones farmacéuticas comerciales.

55 Por consiguiente, se han centrado los esfuerzos de I+D en retomar un elaborado estudio sobre el polimorfismo de Mesilato de Imatinib con referencia particular a formas estables. Estos estudios detallados de la forma  $\alpha_2$  novedosa revelaron que:

- 60 i. La forma  $\alpha_2$  novedosa no es meta estable y estable a temperatura ambiente e incluso a temperaturas superiores como 120 °C.  
 ii. La forma  $\alpha_2$  novedosa es estable en condiciones de tensión normal y acelerada tanto en forma a granel como cápsula formulada.

iii. La forma  $\alpha_2$  novedosa es tan libremente soluble en agua como la forma  $\beta$ . La velocidad de disolución de la forma  $\alpha_2$  en la formulación es comparable e incluso mejor que la de la forma  $\beta$ .

5 iv. Las propiedades de flujo de las formulaciones preparadas con la forma  $\alpha_2$  y las formas  $\beta$  son comparables dado que se emplea la misma composición de excipiente en ambos casos.

La forma  $\alpha_2$  estable que se ha mencionado anteriormente de mesilato de imatinib no se conoce aquí y es una forma polimorfa novedosa. Además, la forma preparada aquí es ahora también adecuada para desarrollar una composición farmacéutica. Tal composición farmacéutica que contiene la forma  $\alpha_2$  también se desconoce y es novedosa.

10 Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar una forma cristalina  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que sea estable a temperatura ambiente e incluso a temperaturas superiores como 120 °C y condiciones de tensión acelerada, libremente soluble en agua y que tenga las características dadas en la Tabla 1 que se proporciona a continuación.

15 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de una forma  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que sea estable y menos higroscópica y soluble en agua que tenga las características proporcionadas en la Tabla 1.

20 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica que contiene la forma  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que sea estable y menos higroscópica y soluble en soluble que tenga las características proporcionadas en la Tabla 1.

25 Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de mesilato de Imatinib  $\beta$ -polimorfo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma cristalina  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que sea estable a temperatura ambiente e incluso a temperaturas superiores hasta 120 °C y condiciones de tensión acelerada, libremente soluble en agua que tenga las características XRD proporcionadas en la Tabla I que se indica a continuación.

30

**Tabla I**

Ángulo [2-Theta]	Valor de dÅngstrom	% de intensidad
4,841	18,24057	33,6
10,410	8,49070	100,0
11,194	7,89775	14,2
11,856	7,45827	19,9
12,881	6,86709	6,8
13,819	6,40328	12,9
14,860	5,95663	67,7
16,439	5,38788	32,4
17,049	5,19665	5,6
17,623	5,02870	58,6
18,052	4,91000	61,6
18,567	4,77491	98,8
19,032	4,65925	70,2
19,772	4,48657	15,3
21,236	4,18055	60,8
21,582	4,11431	59,4
22,594	3,93217	19,7
23,137	3,84112	21,8
23,696	3,75172	25,0
24,851	3,57993	58,6
26,250	3,39226	9,1
27,341	3,25932	18,7
28,475	3,13204	42,4

Ángulo [2-Theta]	Valor de dÁngstrom	% de intensidad
31,896	2,80347	9,0
32,533	2,75005	6,6
43,447	2,08117	6,4

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una forma cristalina  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que es estable a temperatura ambiente e incluso a temperaturas superiores como 120 °C y condiciones de tensión acelerada, libremente soluble en agua y que tiene las características dadas en la Tabla 1 que comprende suspender una base de Imatinib en isopropanol, añadir ácido metanosulfónico a temperatura ambiente, mantener la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 40-80 °C, durante un periodo en el intervalo de 20-30 minutos, enfriar y filtrar para obtener la forma cristalina  $\alpha_2$ .

10 De acuerdo con otra realización más de la invención, se proporciona otro proceso para la preparación de una forma cristalina  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que comprende convertir la modificación polimorfa  $\beta$  de mesilato de Imatinib que comprende suspenderla  $\beta$ -polimorfa en agua y disolventes orgánicos como metanol, éter isopropílico, tolueno, ciclohexano y alcohol isopropílico, retirar por destilación azeotrópica el agua, enfriar y filtrar para obtener la forma cristalina  $\alpha_2$ .

15 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica útil para el tratamiento de leucemia mieloide crónica que comprende una forma  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib que es estable y menos higroscópica y soluble en agua que tiene las características dadas en la Tabla 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable empleado comúnmente.

20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso mejorado para la preparación de una forma  $\beta$ -polimorfa de mesilato de Imatinib que comprende suspender una base de Imatinib en un disolvente seleccionado entre acetona, acetonitrilo, mezcla de metanol e isopropanol y mezcla de isopropanol y agua, añadir ácido metanosulfónico a la solución resultante a temperatura ambiente, mantener la solución a la temperatura de reflujo del disolvente (o) a temperatura ambiente y filtrar la forma cristalina  $\beta$ .

25 Se apreciará que la forma  $\alpha_2$  de mesilato de Imatinib preparada por el proceso de la presente invención no se convierte sustancialmente con el tiempo en la forma  $\beta$ , como tal en forma a granel o después de la formulación en la forma de dosificación, tras el almacenamiento a aproximadamente 40° y aproximadamente una humedad relativa al 75 % durante al menos aproximadamente 6 meses.

30 La determinación de la presencia de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en la forma  $\alpha_2$  de mesilato de Imatinib preparada por el proceso de la presente invención puede hacerse por análisis de la presencia de diversos picos asociados con la forma  $\beta$ , particularmente a 9,7, 13,9, 18,2, 20,0, 20,6, 21,1, 22,1, 22,7, 23,8, 29,8, 30,8  $\pm$  0,2 grados 2 $\theta$ . (documento WO99/03854).

35 La figura 1 de los dibujos que acompañan estas especificaciones muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que representa sustancialmente una muestra típicamente pura de Mesilato de Imatinib de la forma  $\alpha_2$  preparada por el proceso desvelado en el Ejemplo-1 dado a continuación. Los valores 2 $\theta$  y las intensidades se representan en forma de tabla en la Tabla-1.

40 Las otras figuras corresponden a los datos como se detallan a continuación:-

- Figura-1 - Espectro XRD de la forma  $\alpha_2$  novedosa
- Figura-2 - Espectro IR de la forma  $\alpha_2$  novedosa
- Figura-3 - Termograma por CDB de la forma  $\alpha_2$  novedosa
- 45 Figura-4 - Espectro XRD de las cápsulas de la forma  $\alpha_2$  novedosa almacenadas durante 6 meses a 40°  $\pm$  2°/75  $\pm$  5 % (Tabla-5)
- Figura-5 Espectro XRD de la forma  $\beta$  preparada por el proceso de la invención
- Figura-6 - Espectro XRD de la forma  $\beta$  preparada por el proceso de la invención
- Figura-7 - Espectro XRD de la forma  $\beta$  preparada por el proceso de la invención
- 50 Figura-8 - Espectro XRD de la forma  $\beta$  preparada por el proceso de la invención

La forma de dosificación de la formulación que contiene la forma  $\alpha_2$  estable novedosa preparada por el proceso de la presente invención, preferiblemente la forma de dosificación oral, puede ser una cápsula que contiene la composición, preferiblemente una composición sólida en polvo o granulada, dentro de una cubierta dura (o) blanda.

55 La cubierta puede hacerse de gelatina y contiene opcionalmente un plastificante, tal como glicerina y sorbitol y un agente opacificante (o) colorante.

Pueden usarse métodos conocidos en la técnica para preparar la composición farmacéutica que contiene la forma  $\alpha_2$  de mesilato de Imatinib en forma de capsulas. Los excipientes que pueden emplearse incluyen celulosa microcristalina, lactosa, crospovidona XL, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y talco.

La **Tabla-2** muestra intervalos adecuados de principios activos y excipientes (% en peso) y las cantidades preferidas para las presentes formulaciones farmacéuticas.

5

**Tabla-2**

<b>Composiciones farmacéuticas que contienen la forma <math>\alpha_2</math> de Mesilato de Imatinib</b>				
S. N°	Material	Intervalo de % de composición (p/p)	% de composición preferido	Función
1.	Forma $\alpha_2$ de mesilato de Imatinib	45-60 %	53	Principio activo
2.	Celulosa microcristalina	15-25 %	21	Carga y disgregante
3.	Lactosa	10-20 %	13	Diluyente
4.	Crospovidona XL	5-10 %	8,7	Disgregante
5.	Estearato de magnesio	1-2 %	1,3	Lubricante
6.	Talco	0,5-1,0 %	0,80	Emoliente
7.	Dióxido de silicio coloidal	1,5-2,5 %	2,20	Emoliente

La **Tabla - 3** muestra dos ejemplos típicos de la formulación en cápsula que contiene la forma  $\alpha_2$  de Mesilato de Imatinib y sus características de disolución y estabilidad.

10

**Tabla-3**

<b>COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LA FORMA <math>\alpha_2</math> DE MESILATO DE IMATINIB</b>		
<b>Características de disolución y estabilidad</b>		
Material	Composición (%) B. N° 001	Composición (%) B. N° 002
Forma $\alpha_2$ de mesilato de Imatinib	50	53
Celulosa microcristalina	25	21
Lactosa	12	13
Crospovidona XL	9	8,7
Estearato de magnesio	1,5	1,3
Talco	0,5	0,80
Dióxido de silicio coloidal	2,0	2,2
Velocidad de disolución	85 % (10 min) 90 % (20 min) 100 % (45 min)	85 % (10 min) 90 % (20 min) 100 % (45 min)
Estabilidad	1. Estable a $40^\circ \pm 2^\circ \text{C}$ y HR al $75 \pm 5\%$ 2. Estable a $25^\circ \pm 2^\circ \text{C}$ y HR al $60 \pm 5\%$	1. Estable a $40^\circ \pm 2^\circ \text{C}$ y HR al $75 \pm 5\%$ 2. Estable a $25^\circ \pm 2^\circ \text{C}$ y HR al $60 \pm 5\%$

**Inferencia:** Se preparan dos formulaciones en lote típicas de la forma  $\alpha_2$  de Imatinib. Las características de disolución y estabilidad indican que la forma  $\alpha_2$  tiene excelentes características de formulación.

15

La **Tabla-4** muestra la termoestabilidad de la forma  $\alpha_2$  sobre el intervalo de temperatura 110-120 °C. La forma  $\alpha_2$  se muestra como no metaestable y estable al calentarse a 120 °C durante 6 horas.

## 20 **Estabilidad de la forma cristalina $\alpha_2$**

Se recogió 1 g del polimorfo cristalino  $\alpha_2$  puro preparado por el proceso descrito en el Ejemplo 1 en un tubo de ensayo en ebullición, se calentó gradualmente en un baño de aceite y la sustancia se examinó por XRPD. Los resultados se indican en forma de tabla a continuación.

25

**Tabla-4**

Contenido de polimorfo* antes del calentamiento	Temperatura	Tiempo de calentamiento (horas)	Forma de polimorfo detectada* después del calentamiento
Forma $\alpha_2$	110 °C	2	Forma $\alpha_2$
Forma $\alpha_2$	110 °C	4	Forma $\alpha_2$
Forma $\alpha_2$	120 °C	2	Forma $\alpha_2$
Forma $\alpha_2$	120 °C	4	Forma $\alpha_2$
Forma $\alpha_2$	120 °C	6	Forma $\alpha_2$

\*La presencia de la forma  $\beta$  estaba por debajo del nivel de detección en estos ejemplos.

**Inferencia:** La forma  $\alpha_2$  de mesilato de Imatinib **no** es **metaestable**.

5 Es bastante estable para calentarse incluso a 120 °C/6 horas.

La **Tabla-5** muestra la estabilidad de la forma  $\alpha_2$  en condiciones de tensión acelerada ( $45 \pm 2$  °C, HR al  $75 \pm 5$  %, 6 meses) en la formulación a granel y en cápsula.

10

**Tabla-5**

<b>Estabilidad de la forma <math>\alpha_2</math> de mesilato de Imatinib a granel y cápsula formulada</b>		
Contenido de polimorfo de mesilato de imatinib en <b>capsula</b> formulada	Contenido de polimorfo* de mesilato de imatinib <b>a granel</b>	Duración del almacenamiento (meses) a $40 \pm 2$ °C/HR al $75 \pm 5$ %
Forma polimorfa detectada	Forma polimorfa detectada	
Forma $\alpha_2$	Forma $\alpha_2$	0 meses
Forma $\alpha_2$	Forma $\alpha_2$	1 mes
Forma $\alpha_2$	Forma $\alpha_2$	2 meses
Forma $\alpha_2$	Forma $\alpha_2$	3 meses
Forma $\alpha_2$ (XRPD figura-4)	Forma $\alpha_2$	6 meses

\* La presencia de la forma  $\beta$  estaba por debajo del nivel de detección en estos ejemplos, lo que demuestra que la forma  $\alpha_2$  no se convierte en la forma  $\beta$  durante un periodo de tiempo. La estabilidad de la forma  $\alpha_2$  a granel y en la cápsula formulada se establece de esta manera.

La **Tabla-6** muestra datos de disolución comparativos de la formulación en cápsula de Imatinib que contiene la forma  $\alpha_2$  y la forma  $\beta$ . Se observa que formulación con la forma  $\alpha_2$  tiene mejores características de disolución.

15

**Tabla-6**

<b>Datos de disolución comparativos para cápsulas de mesilato de Imatinib 100 mg* (formas <math>\alpha_2</math> y <math>\beta</math>)</b>		
<b>Parámetros de ensayo</b>		
1. Medio de disolución	: HCl 0,1 N	
2. Volumen de disolución	: 900 ml	
3. RPM (Revoluciones Por Minuto)	: 50	
4. Longitud de onda	: 240 nm	
(para determinación de ensayo)		
Perfil de liberación	Cápsulas de mesilato de Imatinib (forma cristalina $\beta$ ) 100 mg	Cápsulas de mesilato de Imatinib (forma cristalina $\alpha_2$ ) 100 mg
5 minutos	32,6 %	61,3 %
10 minutos	54,4 %	85,5 %
15 minutos	69,4 %	90,5 %
20 minutos	78,2 %	92,6 %
30 minutos	95,8 %	98,0 %
45 minutos	100,0 %	100,0 %

Las cápsulas contienen equivalente de Imatinib Mesilato de 100 mg de base de Imatinib. Los excipientes son según el Ejemplo - 7

**Inferencia:** El perfil de liberación y los datos de disolución muestran que la formulación en cápsula con la forma  $\alpha_2$  es mejor que la formulación con la forma  $\beta$ .

5 El almacenamiento de la cápsula que contiene la forma  $\alpha_2$  de mesilato de Imatinib puro preparada por el proceso de la presente invención a aproximadamente 40 °C y una humedad relativa de aproximadamente 75 % durante 6 meses, no muestra ninguna conversión significativa en la forma polimorfa  $\beta$  de mesilato de Imatinib preferiblemente menos de aproximadamente el 5 %. La detección de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en una formulación farmacéutica en la medida de aproximadamente el 1 % p/p o más puede realizarse mediante el uso de difracción de polvo de rayos X.

10 Las formulaciones farmacéuticas que contienen la forma  $\alpha_2$  estable novedosa preparada por el proceso de la presente invención son útiles en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Las formas de dosificación farmacéuticas orales contienen preferiblemente aproximadamente 100 mg del equivalente de base.

15 Los aspectos preparativos, propiedades físicas y funcionales de la forma  $\alpha_2$  novedosa de mesilato de Imatinib preparada por el proceso de la presente invención se comparan con las propiedades de la forma  $\alpha$  descrita en la técnica anterior (documento WO 99/03854) y se indican en forma de tabla en la Tabla-7. Los datos en forma de tabla demuestran claramente la estabilidad y superioridad funcional del polimorfo  $\alpha_2$  novedoso de la presente invención sobre el polimorfo  $\alpha$  descrito en el documento WO 99/03854.

20

**TABLA 7: UN RESUMEN COMPARATIVO DE LA FORMA  $\alpha$  DE MESILATO DE IMATINIB CONOCIDA EN LA TÉCNICA ANTERIOR Y LA FORMA  $\alpha_2$  NOVEDOSA DE LA INVENCION ACTUAL**

S. N°	Propiedad	Bibliografía forma $\alpha$ Documento WO 99/03854	Forma $\alpha_2$ de la presente invención
1.	Método de preparación	Preparación indicada en disolvente de etanol. Sin embargo, método no reproduciendo únicamente la forma $\beta$	El método da como resultado la forma $\alpha_2$ novedosa y estable acorde con alta pureza y rendimiento.
2.	Punto de fusión	226 °C	223-227 °C
3.	Termograma diferencial de barrido	226 °C (inicio de fusión)	225-227 °C Pico 227 °C
4.	XRD	Exploración de espectro dado. Valores 2 $\theta$ no enumerados	Espectros dados en las figuras 1 y 4 Valores 2 $\theta$ principales 4,9, 10,4, 14,9, 16,4, 17,6, 18,6, 19,1, 21,2, 24,6, 24,9, 28,5
5.	Forma cristalina	Forma de aguja (Sin flujo libre)	Cristales de flujo libre sin forma de aguja
6.	Higroscopicidad	Higroscópica	No higroscópica
7.	Característica de disolución	No se menciona	Se disuelve libremente en agua Disolución de más del 95 % durante 30 min en la formulación de la cápsula
8.	Propiedades de flujo	Inadecuadas para formas de dosificación sólidas farmacéuticas	Se descubre que son adecuadas para formulaciones farmacéuticas como formas de dosificación sólidas.
9.	Estabilidad	Metaestable a temperatura ambiente	Estable a temperatura ambiente e incluso a 120 °C

25 Los detalles de la invención se proporcionan en los Ejemplos dados a continuación que se proporcionan para ilustrar la invención únicamente y, por lo tanto, no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

**EJEMPLO-1**

**Preparación de la forma  $\alpha_2$  novedosa de mesilato de Imatinib a escala de laboratorio**

30

Se suspendió base de Imatinib (200 g) obtenida directamente a partir de la síntesis en 2,5 l de isopropanol. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (38,9 g) en 400 ml de Isopropanol anhidro durante 20 minutos a temperatura ambiente. La masa de la reacción se calentó a 75-80 °C durante 30 minutos y se enfrió lentamente a 40-45 °C durante 45 minutos. Se filtró a 40-45 °C y se lavó con 250 ml de Isopropanol. La torta húmeda se secó durante 6 horas a 80 °C. El rendimiento fue de 170 g (71 %)

35

Intervalo de fusión - 226-227 °C (CDB)

La figura 1 de los dibujos que acompañan esta memoria descriptiva muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que representa sustancialmente una muestra típicamente pura de mesilato de Imatinib de la forma  $\alpha_2$  preparada según el proceso desvelado en este Ejemplo. Los valores  $2\theta$  e intensidades se muestran en forma de tabla en la Tabla-1.

- 5 Figura - 2 muestra el espectro IR de la forma  $\alpha_2$  preparada por el proceso descrito en este Ejemplo  
 Figura - 3 muestra el termograma por CDB de la forma  $\alpha_2$  preparada por el proceso descrito en este Ejemplo  
 Figura - 4 muestra el espectro XRD de la forma  $\alpha_2$  de cápsulas almacenadas durante 6 meses a  $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/75 \pm 5\%$  (Tabla-5)

## 10 **EJEMPLO-2**

### **Preparación de la forma $\alpha_2$ novedosa de mesilato de Imatinib a escala industrial**

- 15 Se suspendió la base de Imatinib (10 Kg) obtenida directamente a partir de la síntesis en 125 l de Isopropanol. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (1,94 Kg) en 20 l de Isopropanol durante 40-60 minutos a temperatura ambiente. La masa de la reacción se calentó a  $75\text{--}80\text{ °C}$  durante 30 minutos y se enfrió lentamente a  $40\text{--}45\text{ °C}$  durante 45 minutos. Se filtró a  $40\text{--}45\text{ °C}$  y se lavó con 12 l de Isopropanol. La torta húmeda se secó durante 6 horas a  $80\text{ °C}$ . El rendimiento fue de 8,6 Kg (72 %)  
 Intervalo de fusión -  $225\text{--}226\text{ °C}$  (CDB)  
 20 XRPD, IR corresponde a la forma  $\alpha_2$  estándar como se da en el Ejemplo-1 anterior

### **EJEMPLO-3:**

#### **Preparación de la forma $\alpha_2$ de mesilato de Imatinib a partir de la forma $\beta$ :**

- 25 Se suspendieron 100 g de modificación  $\beta$ -polimorfa de mesilato de imatinib en 40 ml de agua y 1,0 l de metanol. Se retiró por destilación el agua y el metanol completamente al vacío durante 1 hora. Se cargaron 600 ml de alcohol isopropílico a  $70\text{ °C}$  y se sembraron con cristal  $\alpha_2$  puro. La masa de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se filtró y se lavó con 100 ml de alcohol isopropílico. Se secó en estufa a  $50\text{--}60\text{ °C}$  al vacío.  
 30 Rendimiento - 95 g.  
 Intervalo de fusión -  $224,2\text{--}226,8$   
 XRPD, IR corresponde a la forma  $\alpha_2$  estándar como se da en el Ejemplo-1 anterior

### 35 **EJEMPLO - 4:**

#### **Preparación de la forma $\alpha_2$ de mesilato de Imatinib a partir de la forma $\beta$ :**

- 40 Se suspendieron 100 g de la modificación  $\beta$ -polimorfa de mesilato de imatinib en 300 ml de agua y 2,0 l de ciclohexano. El agua se destiló azeotrópicamente junto con 1 l de ciclohexano durante 2 horas. La masa de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se filtró y se lavó con 100 ml de ciclohexano. Se secó en estufa a  $50\text{--}60\text{ °C}$  al vacío.  
 Rendimiento - 80 g.  
 Intervalo de fusión -  $222\text{--}224,8\text{ °C}$   
 45 XRPD, IR corresponde a la forma  $\alpha_2$  estándar como se da en el Ejemplo-1 anterior

### **EJEMPLO-5**

#### **Preparación de la forma $\alpha_2$ de mesilato de Imatinib a partir de la forma $\beta$ :**

- 50 Se suspendieron 100 g de la modificación  $\beta$ -polimorfa de mesilato de imatinib en 300 ml de agua y 1,5 l de tolueno. El agua se destiló azeotrópicamente junto con 750 ml de tolueno durante 2 horas. Se cargaron 750 ml de alcohol isopropílico a  $40\text{ °C}$  y la masa de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se filtró y se lavó con 50 ml de tolueno. Se secó en estufa a  $50\text{--}60\text{ °C}$  al vacío.  
 55 Rendimiento - 90 g.  
 Intervalo de fusión (CDB) -  $222\text{--}224,8\text{ °C}$   
 XRPD, IR corresponde a la forma  $\alpha_2$  estándar como se da en el Ejemplo-1 anterior

### **EJEMPLO - 6**

#### **Preparación de la forma $\alpha_2$ de mesilato de Imatinib a partir de la forma $\beta$ :**

- 60 Se suspendieron 100 g de la modificación  $\beta$ -polimorfa de mesilato de imatinib en 300 ml de agua y 2,0 l de éster isopropílico. El agua se destiló azeotrópicamente junto con 1 l éter isopropílico durante 2 horas. La masa de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se filtró y  
 65

se lavó con 100 ml éter isopropílico. Se secó en estufa a 50-60 °C al vacío.  
 Rendimiento - 52 g.  
 Intervalo de fusión (CDB) - 222-225,1 °C  
 XRPD, IR corresponde a la forma  $\alpha_2$  estándar como se da en el Ejemplo-1 anterior

5

**EJEMPLO-7****Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en una mezcla isopropanol:metanol**

10 Se suspendió la base de Imatinib (0,5 Kg) en 6 l de isopropanol a temperatura ambiente. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (97,2 g) en 1 l de isopropanol durante 30 minutos. La masa de la reacción se calentó a 80-85 °C y se añadieron 2,5 l de metanol a través del condensador a la temperatura de reflujo. Se mantuvo durante 6 horas a 70-75 °C y se llevó lentamente a TA durante 1 hora. Se filtró y se lavó con mezcla de isopropanol (1,5 l) y metanol (0,5 l). Se secó durante 6 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 0,51 Kg (85 %)

15 Intervalo de fusión - 215-217 °C (CDB)  
 Espectro XRPD como se proporciona en la figura 5  
 XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

**EJEMPLO-8**

20

**Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en acetona con calentamiento**

La base de Imatinib (0,25 Kg) se suspendió en 12 l de acetona. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (48,6 g) en 0,5 l de acetona durante 30 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos y se llevó lentamente a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se filtró, se lavó con 1 l de acetona y se secó durante 6 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 255 g (85 %)

25 Intervalo de fusión -215-217 °C (CDB)  
 Espectro XRPD como se proporciona en la figura 6  
 XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

30

**EJEMPLO-9****Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en acetona a temperatura ambiente**

35 La base de Imatinib (0,25 Kg) se suspendió en 12 l de acetona. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (48,6 g) en 0,5 l de acetona durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró, se lavó con 1 l de acetona y se secó durante 6 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 270 g (90 %)

40 Intervalo de fusión - 207-212 °C (CDB)  
 XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

**EJEMPLO-10****Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en acetonitrilo con calentamiento**

45 La base de Imatinib (0,25 Kg) se suspendió en 12 l de acetonitrilo. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (48,6 g) en 0,5 l de acetonitrilo durante 30 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos y se llevó lentamente a temperatura ambiente lentamente durante 45 minutos. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró, se lavó con 1 l de acetonitrilo y se secó durante 6 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 260 g (86,6 %)

50 Intervalo de fusión - 208-211 °C (CDB)  
 Espectro XRPD como se proporciona en la figura 7  
 XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

**EJEMPLO-11****Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en acetonitrilo a temperatura ambiente**

60 La base de Imatinib (0,25 Kg) se suspendió en 12 l de acetonitrilo. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (48,6 g) en 0,5 l de acetonitrilo durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró, se lavó con 1 l de acetonitrilo y se secó durante 6 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 265 g (88,0 %)

65 Intervalo de fusión - 211-215 °C (CDB)  
 XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

**EJEMPLO-12****Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en isopropanol y agua**

- 5 La base de Imatinib (0,5 Kg) se suspendió en 6 l de isopropanol. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (97,2 g) en 0,5 l de DM agua durante 30 minutos. La masa de reacción se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente en agitación. Se filtró, se lavó con mezcla de Isopropanol y agua y se secó durante 6 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 0,41 Kg (68 %)  
Intervalo de fusión - 210-216 °C CDB
- 10 Espectro XRPD como se proporciona en la figura 8  
XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

**EJEMPLO-13****Preparación de la forma  $\beta$  de mesilato de Imatinib en metanol y cloruro de metileno**

- 15 La base de Imatinib (0,1 Kg) se suspendió en 0,8 l de metanol. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (19,4 g) en 0,2 l de metanol durante 20 minutos. La masa de la reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. El metanol se retiró por destilación completamente a presión reducida. Se cargaron 0,3 l de cloruro de metileno en el residuo y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró, se lavó con 0,2 l de cloruro de metileno y se secó durante 5 horas a 65 °C. El rendimiento fue de 0,1 Kg (83 %)  
Intervalo de fusión - 216,6 °C (CDB)  
XRPD corresponde a la forma  $\beta$  estándar

**EJEMPLO-14**

Se preparan mediante mezcla seca de la manera habitual cápsulas que contienen 120 mg del principio activo del compuesto preparado por el proceso descrito en el Ejemplo-1 y que tienen la siguiente composición.

S. N°	Ingredientes	mg/cápsula
1.	Activo (forma $\alpha_2$ )	120*
2.	Celulosa microcristalina	50
3.	Lactosa	30
4.	Crospovidina	20
5.	Dióxido de silicio coloidal	5
6.	Estearato de magnesio	3
7.	Talco	2

- 30 Peso medio: 230 mg/cápsula  
• Equivalente a 100 mg

Las formulaciones farmacéuticas que contienen la forma  $\alpha_2$  estable novedosa preparada por el proceso de la presente invención son útiles en el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

**35 Ventajas de la invención**

1. La forma  $\alpha_2$ -polimorfa estable de mesilato de imatinib es nueva y no conocida hasta ahora antes
- 40 2. La forma  $\alpha_2$ -polimorfa estable de mesilato de Imatinib producida es estable y se compara bien con la forma  $\beta$ -polimorfa en cuanto a estabilidad.
3. La forma  $\alpha_2$  novedosa preparada es adecuada para aplicaciones farmacéuticas que hasta ahora no eran posibles
4. El proceso produce una forma  $\alpha_2$  polimorfa estable novedosa de mesilato de imatinib de forma coherente.
- 45 5. El proceso da como resultado la preparación de una forma de dosificación estable (cápsula) que incorpora la forma  $\alpha_2$  polimorfa novedosa.
6. Proporciona un proceso mejorado para la fabricación de una forma  $\beta$ -polimorfa a escala industrial.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina  $\alpha_2$  de Mesilato de Imatinib que tiene las características XRPD dadas a continuación

Ángulo	Valor d	% de intensidad
2-Theta	Ángstrom	%
4,841	18,24057	33,6
10,410	8,49070	100,0
11,194	7,89775	14,2
11,856	7,45827	19,9
12,881	6,86709	6,8
13,819	6,40328	12,9
14,860	5,95663	67,7
16,439	5,38788	32,4
17,049	5,19665	5,6
17,623	5,02870	58,6
18,052	4,91000	61,6
18,567	4,77491	98,8
19,032	4,65925	70,2
19,772	4,48657	15,3
21,236	4,18055	60,8
21,582	4,11431	59,4
22,594	3,93217	19,7
23,137	3,84112	21,8
23,696	3,75172	25,0
24,851	3,57993	58,6
26,250	3,39226	9,1
27,341	3,25932	18,7
28,475	3,13204	42,4
31,896	2,80347	9,0
32,533	2,75005	6,6
43,447	2,08117	6,4

5 que es estable a temperatura ambiente e incluso a temperaturas mayores como 120 °C y condiciones de tensión acelerada, y es libremente soluble en agua.

10 2. Un proceso para la preparación de la forma cristalina  $\alpha_2$  de Mesilato de Imatinib de la reivindicación 1, comprendiendo el método:

15 suspender una base de Imatinib en isopropanol;  
añadir ácido metanosulfónico a temperatura ambiente;  
mantener la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 40-80 °C, durante un periodo en el intervalo de 20-30 minutos; y  
enfriar a 40-45 °C y filtrar para obtener la forma cristalina  $\alpha_2$ .

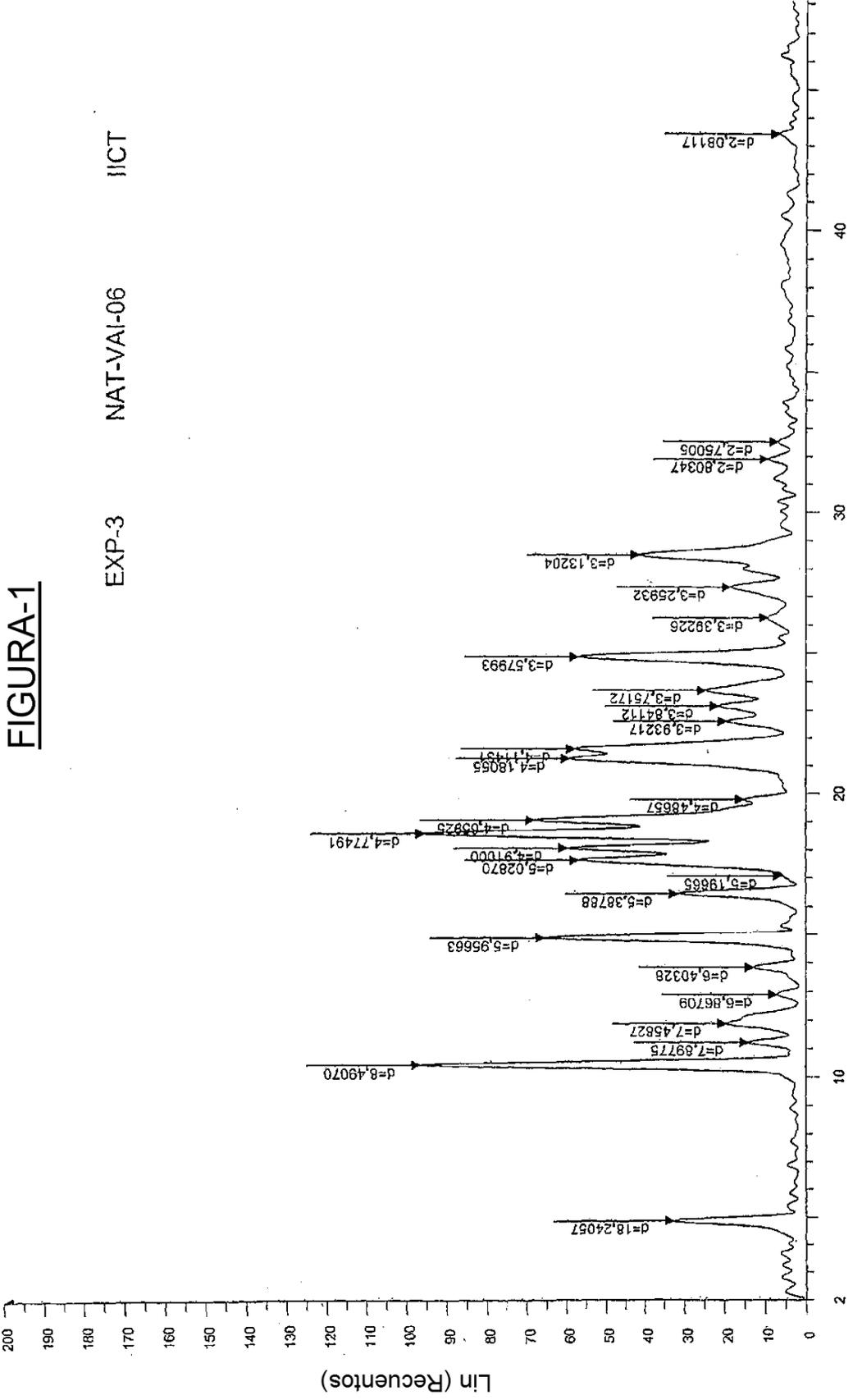
20 3. Un proceso para la preparación de la forma cristalina  $\alpha_2$  de Mesilato de Imatinib de la reivindicación 1, comprendiendo el método:

25 suspender Mesilato de Imatinib de forma polimorfa  $\beta$  en agua y disolventes orgánicos como metanol, éter isopropílico, tolueno, ciclohexano y alcohol isopropílico;  
retirar por destilación azeotrópica el agua; y  
enfriar y filtrar para obtener la forma cristalina  $\alpha_2$ .

4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina  $\alpha_2$  novedosa de Mesilato de Imatinib de la reivindicación 1 junto con un excipiente útil para el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el principio activo utilizado varía del 45 % al 60 % en peso de la composición.

5 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 5, en la que el excipiente se selecciona entre celulosa microcristalina, lactosa, crospovidona XL, dióxido de silicón coloidal, estearato de magnesio, talco, o una mezcla de los mismos.



**Escala 2-Theta**

EXP-3 - File: NAT-VAI-06:RAW - Start: 2.000 ° - End: 50.000 ° - Step: 0.030 ° - Step time: 0.5 s - Anode: Cu - W.L.: 1.5406 - Creation: 2/11/04 3:33:02 PM  
Operations: Smooth 0.193 | Background 0.000,0.000 | Smooth 0.193 | Background 0.000,0.000 | Import

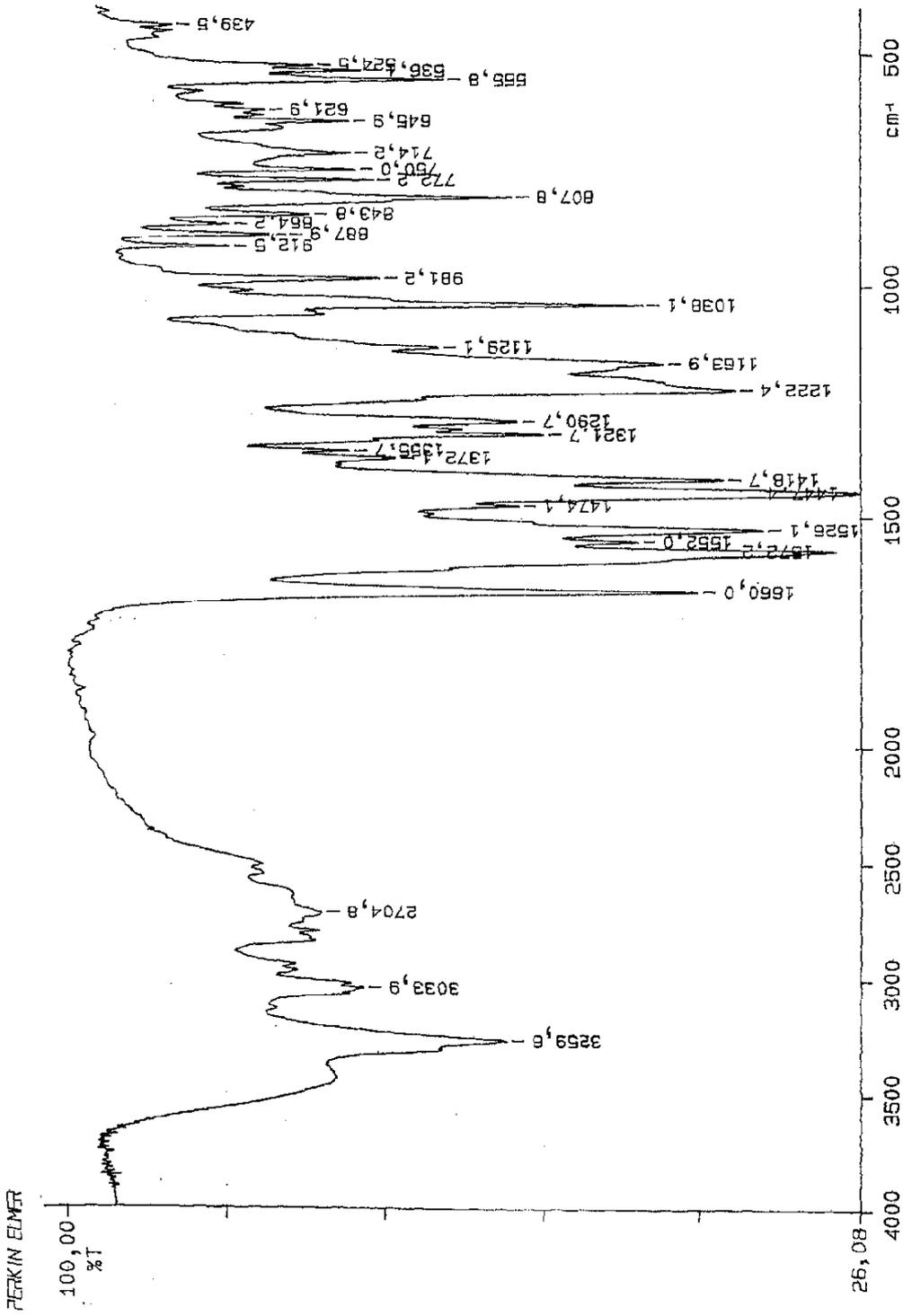
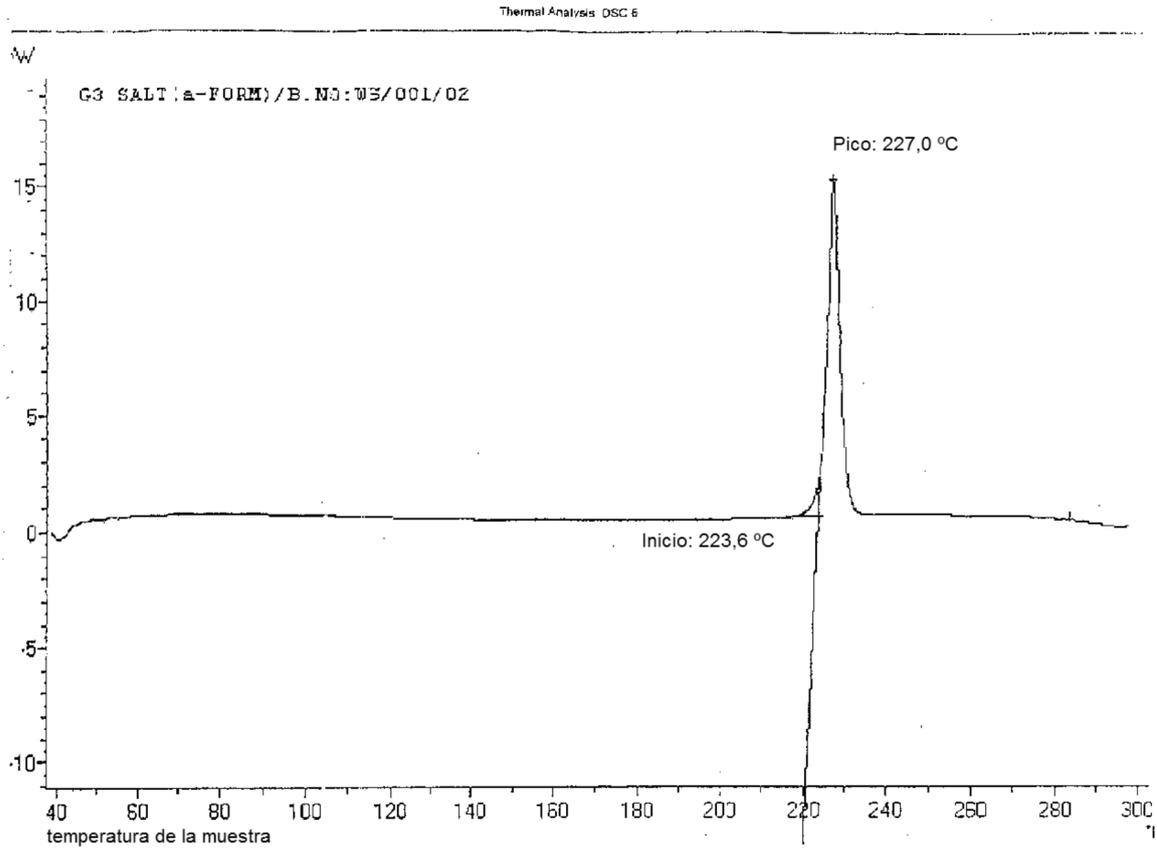


FIGURA-2

03/02/18 19:42 P.RAMESH  
X: 4 scans, 4.0cm-1, flat, smooth, abex  
IMATINIBMETHANE SULPHONATE/s-FORM#WS/001/02 (KBr)

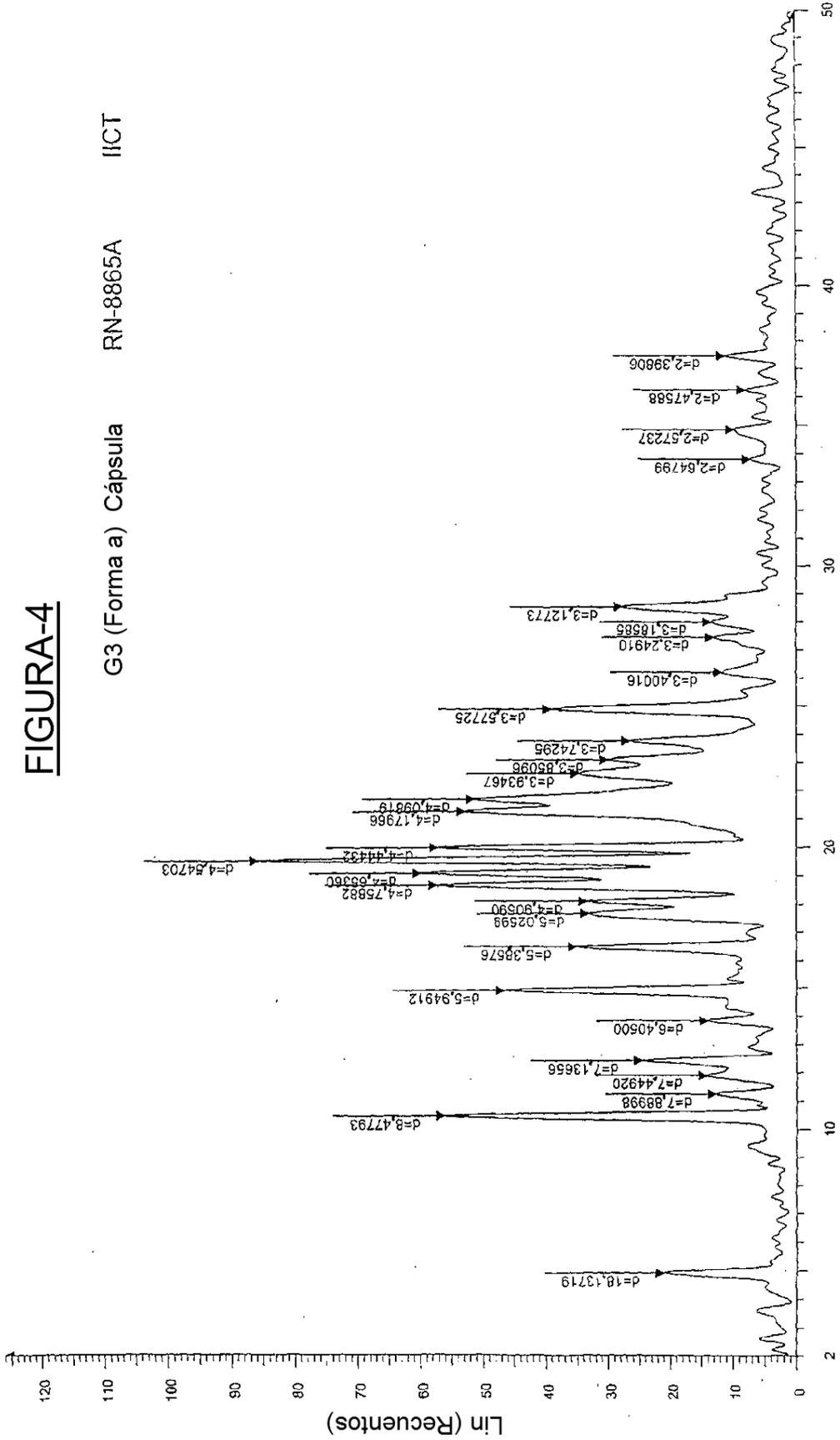


Run: G3 SALT(α-FORM)/G3 SALT  
Run date: 2003 20:12:27  
Sample ID: G3 SALT(α-FORM)  
Sample weight: 4.8 mg  
Sample information:  
Coolant: Water @ 30 L/Hr  
Purge (Sample): Nitrogen @ 55 mL/min  
Comments:  
Operator: ID: Mr.P.RAMESH  
Purge (Dry):  
Method title: G3 SALT  
Method information:  
Comments:  
Operator: ID: Mr.P.RAMESH  
Date Created: 18 02 2003  
This method contains 1 step.  
1: dyn 40 - 300°C 10°C/min

FIGURA-3

(Forma a) Cápsula

**FIGURA-4**

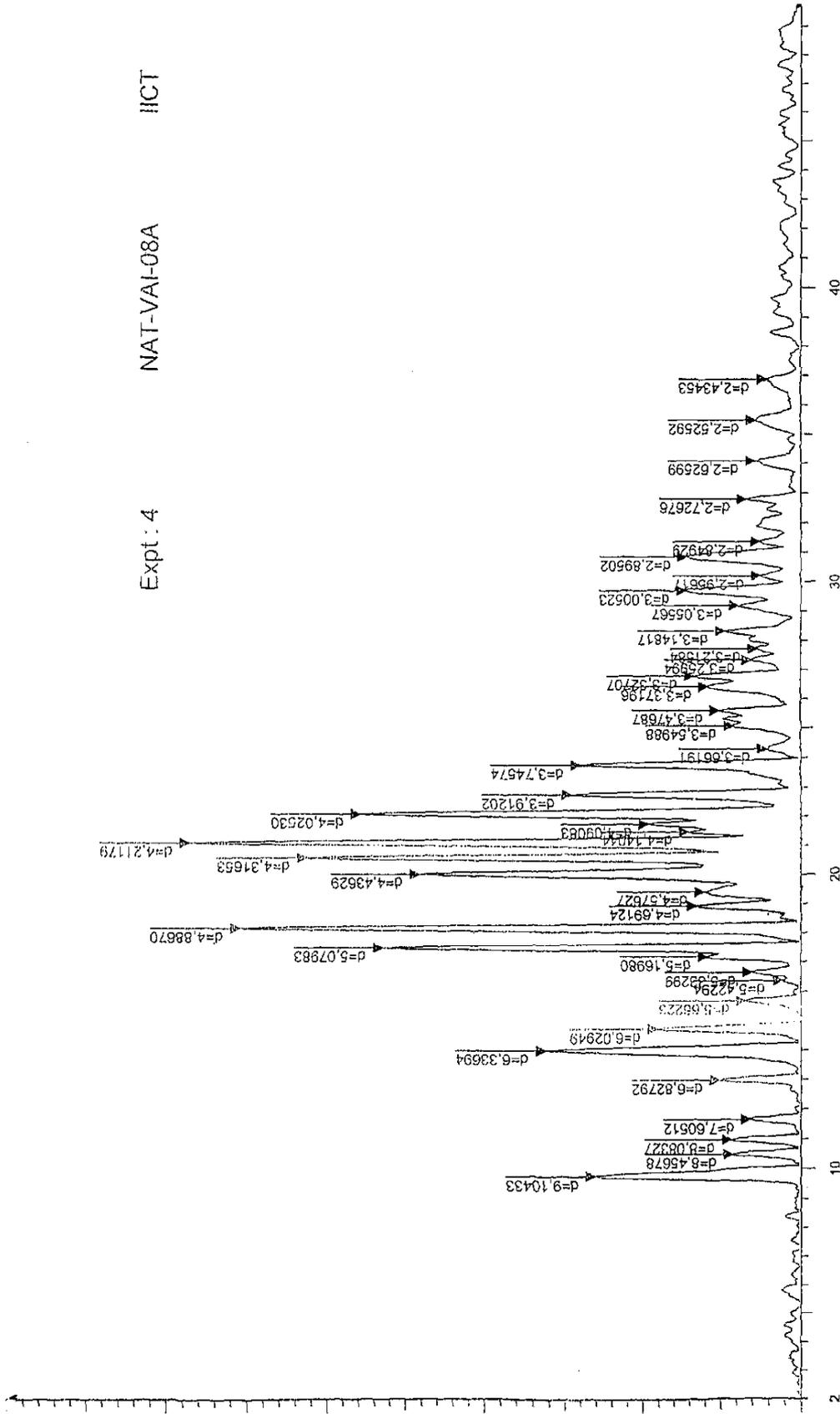


G3 (Forma a) Cápsula RN-8865A IICT

G3 (a-Form) Capsule - File: Rn-8865a.raw - Start: 2.000 ° - End: 50.000 ° - Step: 0.030 ° - Step time: 0.5 s - Anode: Cu - WL: 1.5406 - Creation: 1/12/04 3:14:41 PM  
Operations: Smooth 0.193 | Background 0.000,0.000 | Smooth 0.193 | Background 0.000,0.000 | Import



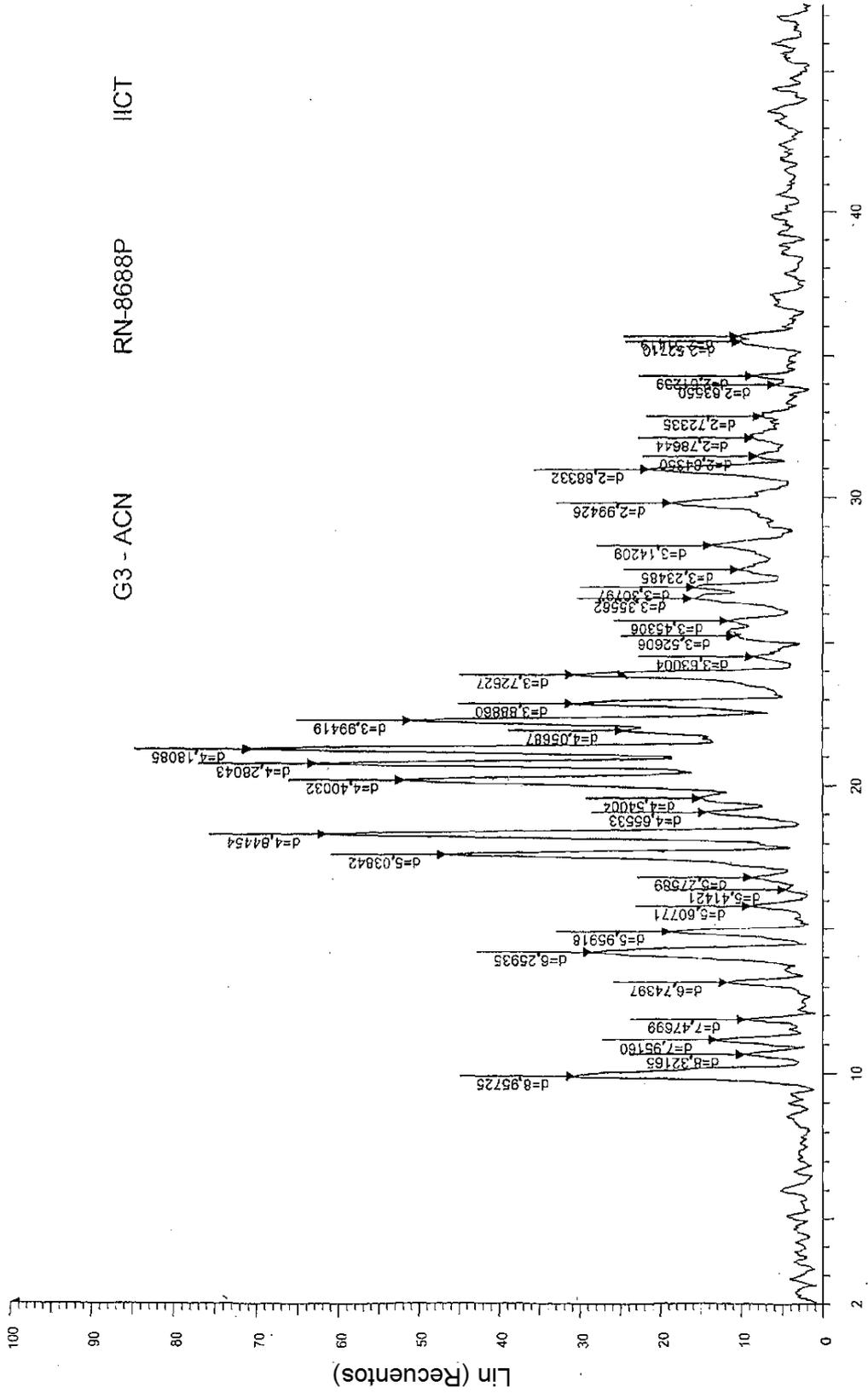
FIGURA-6



Escala 2-Theta

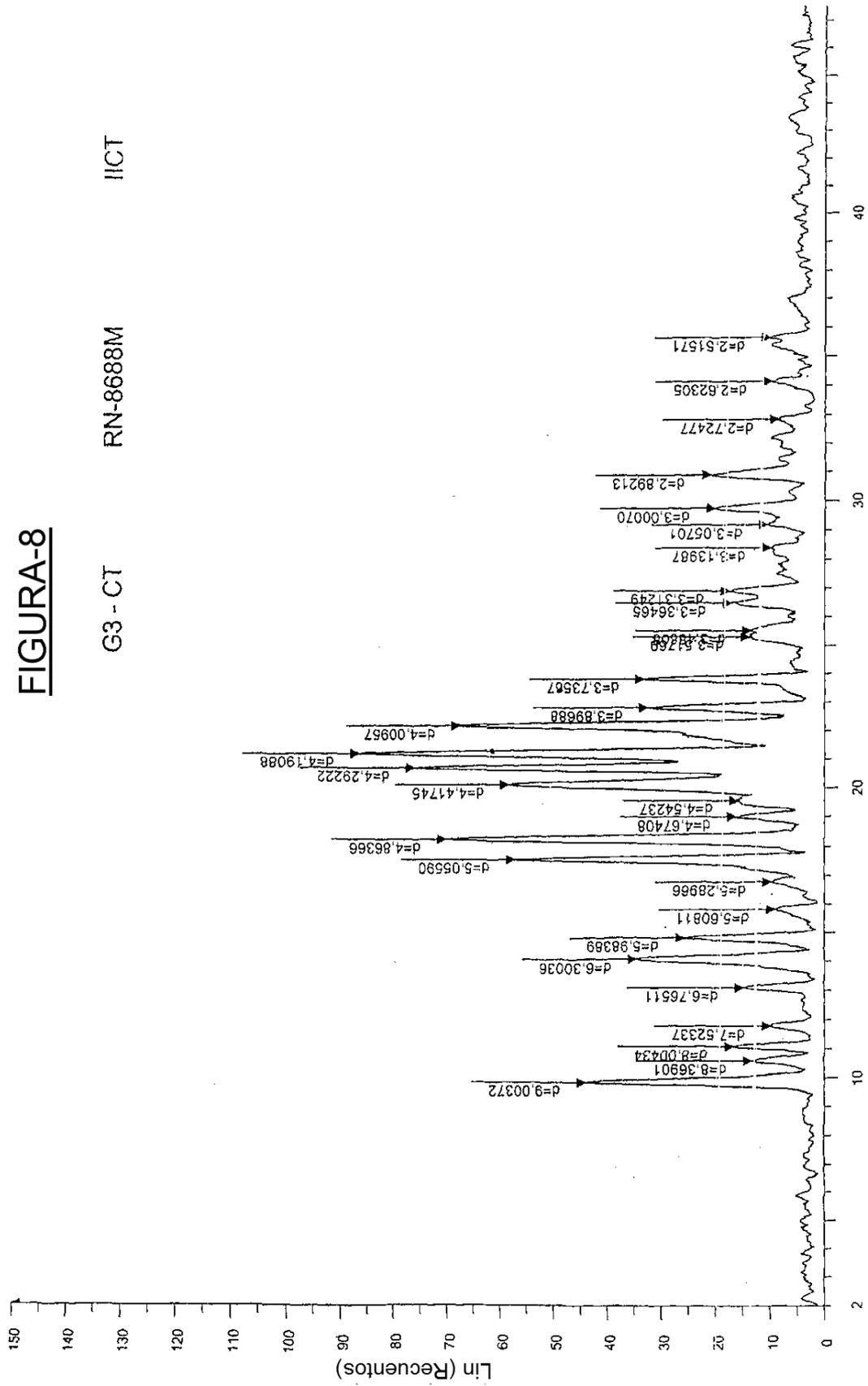
Expt: 4 - File: NAT-VAI-08A.raw - Start: 2.000 ° - End: 40.000 ° - Step: 0.030 ° - Step time: 0.5 s - Anode: Cu - WL: 1.5406 - Creation: 19.02.2004 15:35:38  
Operations: Smooth 0.193 | Background 0.000; 1.000

FIGURA-7



Escala 2-Theta

G3-ACN - File: Rn-8688p.raw - Start: 2.000 ° - End: 50.000 ° - Step: 0.030 ° - Step time: 0.5 s - Anode: Cu - Wavelength: 1.5406 - Creation: 12/15/03 10:34:29 AM  
Operations: Smooth 0.193 | Background 0.000,0.000 | Import



G3 - CT - File: Rn-8688m.raw - Start: 2.000 ° - End: 50.000 ° - Step: 0.030 ° - Step time: 0.5 s - Anode: Cu - WL1: 1.5406 - Creation: 12/12/03 5:30:50 PM  
Operations: Smooth 0.193 | Background 0.000,0.000 | Import