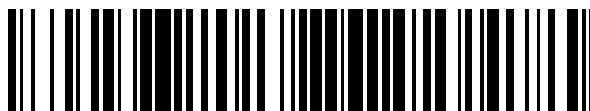


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 535**

51 Int. Cl.:

C07D 251/10 (2006.01)

C07H 19/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2004** **E 10151392 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2181988**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas basadas en la forma I cristalina de 5-azacitidina**

30 Prioridad:

17.03.2003 US 390530

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

29.06.2016

73 Titular/es:

**CELGENE INTERNATIONAL SARL (100.0%)
ROUTE DE PERREUX 1
2017 BOUDRY, CH**

72 Inventor/es:

**IONESCU, DUMITRU;
BLUMBERGS, PETER y
SELVEY, LEE ALANI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 575 535 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

Composiciones farmacéuticas basadas en la forma I cristalina de 5-azacitidina

Campo de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de

recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), acetonitrilo y metiletil cetona, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta temperatura ambiente; y

aislar la 5-azacitidina cristalizada.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de

recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-propanol (alcohol isopropílico) y acetonitrilo, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta -20 °C; y

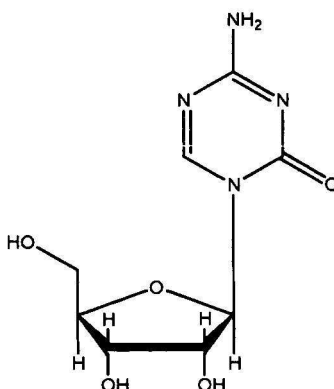
aislar la 5-azacitidina cristalizada.

Se describe en el presente documento el aislamiento de la Forma I polimórfica cristalina de 5-azacitidina (también conocida como azacitidina y 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-S-triazin-2(1H)-ona). 5-azacitidina se puede usar en el tratamiento de enfermedades, incluyendo el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (SMD).

Antecedentes de la invención

Los polimorfos existen como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o diferentes conformaciones de la molécula en una red cristalina. Cuando dentro de la red cristalina hay contenida una(s) molécula(s) de disolvente, el cristal resultante se denomina un seudopolimorfo, o solvato. Si la(s) molécula(s) de disolvente que se encuentra(n) en la estructura cristalina es(son) una(s) molécula(s) de agua, entonces al seudopolimorfo/solvato se le denomina hidrato. Los sólidos polimórficos y seudopolimórficos presentan diferentes propiedades físicas, incluyendo las debidas al empaquetamiento, y diversas propiedades termodinámicas, espectroscópicas, interfaciales y mecánicas (véase H. Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, Nueva York, NY, 1999, páginas 1-2). Las formas polimórficas y seudopolimórficas de la sustancia farmacológica (también conocida como el "principio farmacéutico activo" (IFA)) administradas como tal, o formuladas como un producto farmacéutico (también conocido como la forma de dosificación final o terminada, o como la composición farmacéutica) son bien conocidas y pueden afectar, por ejemplo, a la solubilidad, estabilidad, capacidad de fluir, fractabilidad y compresibilidad de las sustancias farmacológicas y a la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos (véase, por ejemplo, Knapman, *K Modern Drug Discoveries*, Marzo de 2000: 53).

5-Azacitidina (también conocida como azacitidina y 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-S-triazin-2(1H)-ona); designación del Nation Service Center NSC-102816; Número de Registro CAS 320-67-2) ha sido sometida a ensayos promovidos por NCI para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (SMD). Véase Komblith *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 20(10): 2441-2452 (2002) y Silverman *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 20(10): 2429-2440 (2002). Se puede definir 5-azacitidina por tener una fórmula de C₈H₁₂N₄O₅, un peso molecular de 244,20 y una estructura:



En la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 10/390.578 (publicación número US2004/0186065 A1) titulada "Forms of 5-azacytidine" ("Formas de 5-azacitidina") presentada el 17 de marzo de 2003, se describen ocho formas polimórficas y pseudopolimórficas diferentes de 5-azacitidina (Formas I-VIII), además de una forma amorfa. Cada una de las Formas I-VIII tienen patrones de Difracción de Rayos X de polvo (XRPD) característicos y se distinguen fácilmente una de otra usando XRPD.

Se ha sintetizado de forma típica sustancia farmacológica 5-azacitidina usada en los ensayos clínicos anteriores a partir de 5-azacitosina y 1,2,3,5-tetra-O-acetil- β -D-ribofuranosa por el método presentado en el Ejemplo 1. La última etapa de este método es una recrystalización del producto de síntesis bruto a partir de un sistema de co-disolvente de metanol/DMSO. De forma específica, el producto de síntesis bruto se disuelve en DMSO (precalentado hasta aproximadamente 90°C) y luego se añade metanol a la solución de DMSO. El producto se recoge por filtración a vacío y se deja secar al aire.

En la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 10/390.578 (publicación número US2004/0186065 A1) titulada "Forms of 5-azacytidine" ("Formas de 5-azacitidina") presentada el 17 de marzo de 2003, se demuestra que este procedimiento de la técnica anterior para la recrystalización del producto de síntesis bruto no controla las formas polimórficas de 5-azacitidina. De forma específica, el procedimiento de recrystalización de la técnica anterior produce bien la Forma I sustancialmente exenta de otras formas, o bien una fase mezclada de Forma I/II, es decir, un material sólido en el que la 5-azacitidina está presente en una fase mezclada de la Forma I polimórfica y la Forma II polimórfica. Así, los procedimientos de la técnica anterior no permiten fijar como objetivo de forma fiable la Forma I como la única forma polimórfica en la sustancia farmacológica. La patente de Estados Unidos 3.817.980 A (Vorbruggen H, *et al.*) describe un método para la preparación de 5-azacitidina que incluye una etapa de recrystalización en "metanol húmedo". Winkely M.W. and Robius R.K., Journal of Organic Chemistry, American Chemical Society, 35(2): 491-495 (1970) describe un método de preparación de 5-azacitidina que incluye una etapa de recrystalización en etanol acuoso. La patente de Estados Unidos 3.891.623 A (Vorbruggen H. *et al.*) describe diferentes ejemplos en los que se preparan citidinas relacionadas similares, que incluye una etapa de recrystalización en etanol o isopropanol. Sin embargo, ninguno de estos documentos describe composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de 5-azacitidina que es obtenible por un método que usa dimetil sulfóxido (DMSO) como disolvente aprótico polar. La presente descripción describe métodos que permiten recrystalizar 5-azacitidina como la Forma I polimórfica de forma robusta y reproducible.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de

recrystalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), acetonitrilo y metiletil cetona, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta temperatura ambiente; y

aislar la 5-azacitidina cristalizada.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de

recrystalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-propanol (alcohol isopropílico) y acetonitrilo, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta -20 °C; y

aislar la 5-azacitidina cristalizada.

Se describen en el presente documento el aislamiento métodos para el aislamiento de forma robusta y reproducible de 5-azacitidina como Forma I polimórfica, sustancialmente exenta de las otras formas. Los métodos suponen recrystalizar 5-azacitidina disuelta en una mezcla de disolvente primario/co-disolvente y, a continuación, recoger los cristales resultantes. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma I de 5-azacitidina junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de recrystalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), acetonitrilo y metiletil cetona, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta temperatura ambiente; y aislar la 5-azacitidina recrystalizada.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de recrystallizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-propanol (alcohol isopropílico) y acetonitrilo, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta -20 °C; y aislar la 5-azacitidina recrystallizada.

Se proporcionan además en la presente memoria las composiciones farmacéuticas de la presente invención, donde dicho co-disolvente es 2-propanol. También se proporcionan en la presente memoria las composiciones farmacéuticas de la presente invención, donde dicho co-disolvente es acetonitrilo. En otro aspecto de la invención se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, donde dicho co-disolvente es etanol. En otro aspecto, se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, donde dicho co-disolvente es metiletil cetona.

Se proporcionan además en la presente memoria las composiciones farmacéuticas de la presente invención, donde la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada por picos observados usando Difracción de Rayos X de polvo a 13,024, 23,033 y 27,135 °2θ. En otra realización de la invención, se proporcionan las composiciones farmacéuticas de la presente invención donde la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada además por picos observados usando Difracción de Rayos X de polvo a 12,182, 14,399, 19,049 y 20,182 °2θ. Además, se proporcionan las composiciones farmacéuticas de la presente invención donde la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada además por picos observados usando Difracción de Rayos X de polvo a 16,470, 23,872 y 29,277 °2θ.

En otra realización de la invención, se proporcionan las composiciones farmacéuticas de la presente invención donde la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada por los siguientes ángulos 2θ y separaciones d:

ángulo 2θ (°)	separación d (Å)
12,182	7,260
13,024	6,792
14,399	6,146
16,470	5,378
19,049	4,655
20,182	4,396
23,033	3,858
23,872	3,724
27,135	3,284
29,277	3,048

En otro aspecto de la invención, se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, donde la composición farmacéutica se prepara para administración oral. Se proporciona además la composición farmacéutica de la presente invención, que es una forma de monodosis y que comprende además un vehículo, diluyente o excipiente. En una realización, se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, donde el excipiente es celulosa microcristalina. En otra realización, se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende además manitol o estearato de magnesio. En otra realización más, se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende un excipiente y que está en forma de un comprimido o una cápsula. En un aspecto de la invención, se proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, que contiene de 5 mg a 200 mg de la forma cristalina de 5-azacitidina, o 100 mg de la forma cristalina de 5-azacitidina.

Forma I polimórfica de 5-azacitidina

La Forma I de 5-azacitidina se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 10/390.578 (publicación número US 2004/0186065 A1) titulada "Forms of 5-azacytidine" ("Formas de 5-azacitidina") presentada el 17 de marzo de 2003. La Tabla 1 proporciona los ángulos 2θ, separaciones d e intensidades relativas más destacados para la Forma I observados usando Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) llevado a cabo de acuerdo con el método del Ejemplo 4:

Ángulo 2θ (°)	Separación d (Å)	Intensidad relativa
12,182	7,260	39,1
13,024	6,792	44,1
14,399	6,146	31,5
16,470	5,378	27,1
18,627	4,760	16,0
19,049	4,655	35,9
20,182	4,396	37,0
21,329	4,162	12,4
23,033	3,858	100,0
23,872	3,724	28,0
26,863	3,316	10,8
27,135	3,284	51,5
29,277	3,048	25,6
29,591	3,016	11,5
30,369	2,941	10,8
32,072	2,788	13,4

Tabla 1: Forma I de 5-azacitidina - ángulos 2θ , separaciones d e intensidades relativas más destacados (radiación $K\alpha$ de Cu)

Aislamiento de la Forma I polimórfica de 5-azacitidina por recristalización

- 5 Se puede aislar de forma reproducible la Forma I de 5-azacitidina, sustancialmente exenta de otras formas recristalizando 5-azacitidina disuelta y recogiendo los cristales resultantes. De forma específica, en primer lugar se disuelve totalmente 5-azacitidina en al menos un disolvente primario adecuado, preferiblemente un disolvente polar, más preferiblemente un disolvente aprótico polar. Disolventes apróticos polares adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO) y N-metilpirrolidinona (NMP). El disolvente aprótico polar más preferido es DMSO. También se contemplan mezclas de dos o más disolventes primarios para disolver la 5-azacitidina, por ejemplo, una mezcla de DMSO y DMF.

- 10 La 5-azacitidina usada para formar la solución se puede sintetizar por cualquier procedimiento conocido en la técnica; en el Ejemplo 1 se proporciona un esquema de síntesis ejemplo. Para formar la solución se puede usar cualquier forma(s) polimórfica(s) o seudopolimórfica(s) de 5-azacitidina, incluyendo fases mezcladas. También se puede usar 5-azacitidina amorfa para formar la solución. Se prefiere, aunque no es necesario, que se precaliente el disolvente primario hasta una temperatura elevada con el fin de garantizar que la 5-azacitidina se disuelve totalmente. Un disolvente primario especialmente preferido es dimetil sulfóxido (DMSO), lo más preferiblemente precalentado hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C.

- 20 Después de la solvatación de la 5-azacitidina en el disolvente primario, se añade a la solución de 5-azacitidina al menos un co-disolvente. Co-disolventes adecuados incluyen alcoholes C_2 - C_5 (término que en lo sucesivo se refiere a alcoholes C_2 - C_5 que son independientemente: ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos), cetonas alifáticas (término que en lo sucesivo se refiere a cetonas alifáticas que son independientemente ramificadas o no ramificadas, sustituidas o no sustituidas), y cianuros de alquilo (término que en lo sucesivo se refiere a cianuros de alquilo que son independientemente: ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos). Alcoholes C_2 - C_5 , cetonas alifáticas y cianuros de alquilo preferidos, junto con otros disolventes adecuados, se listan a continuación como la Clase 2 (disolventes a limitar) y Clase 3 (disolventes de bajo potencial tóxico) por International Conference of Harmonization's (ICH) Guidelines for residual Solvents ("Normas de la Conferencia Internacional de Armonización para Disolventes Residuales"), Julio de 1997). El uso de mezclas de dos o más de cualquiera de los co-disolventes antes citados también está incluido dentro del ámbito de la invención.

30 Clase 2

Acetonitrilo

Clorobenceno

Ciclohexano

1,2-Dicloroetano

- 35 Diclorometano

- 1,2-Dimetoxietano
- N,N-Dimetilformamida
- N,N-Dimetilacetamida
- 1,4-Dioxano
- 5 2-Etoxietanol
- Etilenglicol
- Formamida
- 2-Metoxietanol
- Metilbutil cetona
- 10 Metilciclohexano
- Nitrometano
- Piridina
- Sulfolano
- Tetralina
- 15 1,1,2-Tricloroeteno
- Clase 3
- 1-Butanol
- 1-Pentanol
- 1-Propanol
- 20 2-Butanol
- 2-Metil-1-propanol
- 2-Propanol (alcohol isopropílico)
- 3-Metil-1-butanol
- Acetona
- 25 Anisol
- Acetato de butilo
- Cumeno
- Etanol
- Acetato de etilo
- 30 Etil éter
- Formiato de etilo
- Acetato de isobutilo
- Acetato de isopropilo
- Acetato de metilo
- 35 Metiletil cetona
- Metilisobutil cetona
- Acetato de propilo

terc-Butilmetil éter

Tetrahidrofurano

Se prefiere, aunque no es necesario, que los co-disolventes se precalienten antes de mezclar con el disolvente primario, preferiblemente hasta una temperatura inferior a la temperatura a la cual una porción sustancial del co-disolvente estaría en ebullición, lo más preferiblemente, hasta aproximadamente 50 °C. Se prefiere también, aunque no es necesario, que el(los) co-disolvente(s) se añada(n) de forma gradual al disolvente primario.

Después de mezclar, seguidamente se equilibra la mezcla de disolvente primario/co-disolvente(s) a temperaturas diferentes con el fin de promover, bien una recristalización lenta o una recristalización rápida de la Forma I de 5-azacitidina, como se describe a continuación.

- 10 Recristalización lenta quiere decir que la solución de co-disolvente/DMSO se deja equilibrar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C y, lo más preferiblemente, a aproximadamente temperatura ambiente. La recristalización lenta de la Forma I de 5-azacitidina se lleva a cabo usando alcoholes C₂-C₅, cetonas alifáticas o cianuros de alquilo como co-disolvente. Más preferiblemente, la recristalización lenta se lleva a cabo con alcoholes C₂-C₅ de Clase 3, cetonas alifáticas de Clase 3, o acetonitrilo (Clase 2). Los alcoholes C₂-C₅ de Clase 3 más preferidos son etanol, alcohol isopropílico y 1-propanol, y la cetona alifática de Clase 3 más preferida es metiletil cetona.

- 20 Recristalización rápida quiere decir que la solución de co-disolvente se deja equilibrar a una temperatura inferior a 0 °C, preferiblemente inferior a aproximadamente -10 °C y, lo más preferiblemente, a aproximadamente -20 °C. La recristalización rápida de la Forma I de 5-azacitidina se lleva a cabo preferiblemente con un alcohol C₃-C₅ (término que en lo sucesivo se refiere a alcoholes C₃-C₅ que son independientemente: ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos) o un cianuro de alquilo como co-disolvente. Más preferiblemente el alcohol C₃-C₅ es un disolvente de Clase 3, y el cianuro de alquilo es acetonitrilo. Los alcoholes C₃-C₅ de Clase 3 más preferidos son alcohol isopropílico (2-propanol) y 1-propanol.

- 25 Ejemplos no limitantes de protocolos para la recristalización de la Forma I de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento se proporcionan más adelante en los Ejemplos 2 (recristalización lenta con DMSO como disolvente principal y etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo o metiletil cetona como co-disolvente) y 3 (recristalización rápida con DMSO como disolvente principal y alcohol isopropílico o acetonitrilo como co-disolvente).

- 30 Después de la recristalización, los cristales de la Forma I de 5-azacitidina se pueden aislar de la mezcla de co-disolvente por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Preferiblemente, los cristales de Forma I se aíslan usando filtración a vacío a través de un medio de filtro adecuado o por centrifugación.

- 35 Usando los métodos novedosos proporcionados en el presente documento, por primera vez es posible fijar como objetivo la Forma I de 5-azacitidina como sustancia farmacológica de forma reproducible y robusta. En particular, alcohol isopropílico y acetonitrilo producen de forma fiable la Forma I independiente de la velocidad de enfriamiento (ya sea recristalización lenta o recristalización rápida) y se prefieren como co-disolventes de recristalización para recuperar la Forma I. Lo más preferiblemente, la Forma I se aísla usando alcohol isopropílico como co-disolvente puesto que el alcohol isopropílico tiene una clasificación de riesgo Clase 3 (disolvente de bajo potencial tóxico), mientras que el acetonitrilo tiene una clasificación de riesgo Clase 2 (disolvente a limitar). El uso del sistema de DMSO/alcohol isopropílico permite que la Forma I de 5-azacitidina se recupere de forma fiable por primer vez de disolventes de bajo potencial tóxico sin necesidad de controlar la velocidad de recristalización. En la realización más preferida, la Forma I de 5-azacitidina se puede recuperar sencillamente disolviendo 5-azacitidina en DMSO (preferiblemente calentado hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C antes de la adición de 5-azacitidina), añadiendo alcohol isopropílico, y dejando que la mezcla de disolventes se equilibre a aproximadamente temperatura ambiente.

- 45 En algunas realizaciones de la invención, la Forma I de 5-azacitidina se puede recuperar de una mezcla de disolvente primario/co-disolvente(s) "iniciando la cristalización" con una pequeña cantidad de Forma I de 5-azacitidina bien antes de, o durante la adición del/de los co-disolvente(s). Iniciando la cristalización con la Forma I, es posible ampliar la lista de co-disolventes adecuados y las clases de co-disolventes más allá de los listados antes. Por ejemplo, se sabe que la recristalización en el sistema DMSO/metanol produce bien la Forma I, o una fase mixta de Forma I/II (véase el Ejemplo 1). Si se añade una pequeña cantidad de Forma I a la solución de 5-azacitidina en DMSO antes de la adición de co-disolvente metanol, o se añade durante la adición del co-disolvente metanol, entonces la puede aislarse de forma segura la Forma I de 5-azacitidina.

- 55 Al permitirse el aislamiento de una única forma polimórfica, un experto en la técnica apreciará que la presente invención permite por primera vez la producción de sustancia farmacológica 5-azacitidina con propiedades uniformes y consistentes entre lotes, propiedades que incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, solubilidad y velocidad de disolución. A su vez, esto permite proporcionar producto farmacéutico 5-azacitidina (véase más adelante) que también tiene unas propiedades uniformes y consistentes entre lotes.

Formulaciones farmacéuticas

Para la administración más eficaz de la sustancia farmacológica de la presente invención, se prefiere preparar una formulación farmacéutica (también conocida como el "producto farmacéutico" o "composición farmacéutica"), preferiblemente en forma de monodosis, que comprende uno o más de los polimorfos de 5-azacitidina y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Lo más preferiblemente, para preparar la formulación farmacéutica se usa la Forma I de 5-azacitidina preparada de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Dicha formulación farmacéutica puede, sin quedar limitado por las enseñanzas expuestas en el presente documento, incluir una forma sólida de la presente invención que se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se diluye por un excipiente o se rodea por dicho vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, un sobrecito, comprimido, gragea, tableta, papelillo u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, soporte o medio para el (los) polimorfo(s) de 5-azacitidina. Así, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas (tales como, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras), supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, almidones, goma arábiga, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes tales como metil- y propil-hidroxibenzoatos; edulcorantes; o aromatizantes. También se pueden usar polioles, tampones y cargas inertes. Ejemplos de polioles incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, manitol, xilitol, sacarosa, maltosa, glucosa, lactosa, dextrosa y similares. Tampones adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, fosfato, citrato, tartrato, succinato y similares. Otras cargas inertes que se pueden usar incluyen las que se conocen en la técnica y son útiles en la preparación de diversas formas de dosificación. Si se desea, las composiciones farmacéuticas sólidas pueden incluir otros componentes tales como agentes de relleno y/o agentes de granulación, y similares. Las de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida, controlada o retardada de la sustancia farmacológica después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

En determinadas realizaciones de la invención, el(los) polimorfo(s) de 5-azacitidina se pueden preparar en forma de unidades de dosificación para administración oral. El(los) polimorfo(s) de 5-azacitidina se puede(n) mezclar con un vehículo sólido, pulverulento tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de la celulosa o gelatina, así como con un agente antifricción tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se prensa a continuación en forma de comprimidos o se rellena en cápsulas. Si se desean comprimidos, cápsulas o Pulvules, tales comprimidos, cápsulas o Pulvules se pueden revestir con una solución concentrada de azúcar, que puede contener goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio o, con un esmalte disuelto en el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos volátiles. A este revestimiento se pueden añadir diversos colorantes con el fin de diferenciar los comprimidos con diferentes compuestos activos o con diferentes cantidades del compuesto activo presente.

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blandas en las que las cápsulas contienen una mezcla del(de los) polimorfo(s) de 5-azacitidina y aceite vegetal o materiales miscibles en agua no acuosos tales como, por ejemplo, polietilenglicol y similares. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos o polvos del polimorfo de 5-azacitidina con un vehículo sólido pulverulento, tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de la celulosa o gelatina.

De forma típica se preparan comprimidos para uso oral de la siguiente forma, aunque se pueden emplear otras técnicas. Las sustancias sólidas se muelen suavemente hasta un tamaño de partículas deseado y se homogeniza y se suspende un agente aglutinante en un disolvente adecuado. El(los) polimorfo(s) de 5-azacitidina y los agentes auxiliares se mezclan con la solución de agente aglutinante. La mezcla resultante se humecta para formar una suspensión uniforme. De forma típica, la humectación provoca que las partículas se agreguen ligeramente, y la masa resultante se prensa con suavidad a través de un tamiz de acero inoxidable que tiene un tamaño deseado. Las capas de la mezcla se secan a continuación en unidades de secado controladas durante un período de tiempo predeterminado para conseguir un tamaño de partículas y una consistencia deseados. Los gránulos de la mezcla secada se tamizan con suavidad para separar el polvo presente. A esta mezcla, se añaden agentes de disgregación, antifricción y antiadherentes. Finalmente, la mezcla se prensa en forma de comprimidos usando una máquina con los punzones y troqueles apropiados para obtener el tamaño de comprimido deseado.

En el caso de que las formulaciones anteriores sean para su uso para administración parenteral, dicha formulación comprende de forma típica soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que comprenden uno o más polimorfos de 5-azacitidina para los cuales las preparaciones son preferiblemente isotónicas con la sangre del receptor deseado. Estas preparaciones pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos; que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado. Las suspensiones acuosas y no acuosas pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden estar presentes en recipientes

monodosis y multidoses, por ejemplo, en ampollas y viales herméticamente cerrados. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

- 5 Se preparan preparaciones líquidas para administración oral en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, conteniendo las dos últimas, por ejemplo, polimorfo(s) de 5-azacitidina, azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas contienen colorantes, aromatizantes y sacarina. También se pueden usar agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa.

- 10 Como tales, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se preparan preferiblemente en una forma de monodosis, conteniendo cada monodosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, más normalmente aproximadamente 100 mg del(de los) polimorfo(s) de 5-azacitidina. En forma líquida, la monodosis contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg, más normalmente aproximadamente 100 mg del(de los) polimorfo(s) de 5-azacitidina. El término "forma de monodosis" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos/pacientes humanos u otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de polimorfo de 5-azacitidina calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con, preferiblemente, al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

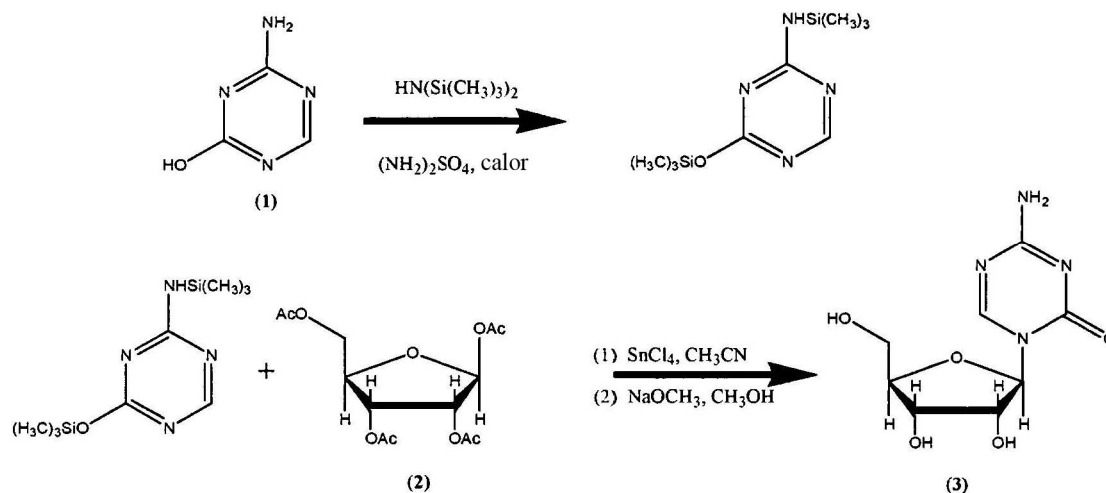
Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos, y no se considerarán como limitantes del ámbito de las reivindicaciones en modo alguno.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 20 Procedimiento de la técnica anterior para la síntesis y recristalización de sustancia farmacológica 5-azacitidina

Se puede sintetizar 5-azacitidina usando 5-azacitosina y 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa (RTA) disponibles de forma comercial de acuerdo con la siguiente ruta:



- 25 El producto de síntesis bruto se disuelve en DMSO (precalentado hasta aproximadamente 90 °C), y a continuación se añade metanol a la solución de DMSO. La mezcla de co-disolvente se equilibra a aproximadamente -20 °C para permitir la formación de cristales de 5-azacitidina. El producto se recoge por filtración a vacío y se deja secar al aire.

Ejemplo 2

Forma I de 5-azacitidina: Recristalización lenta de 5-azacitidina en sistemas de co-disolvente

- 30 Se disolvieron aproximadamente 250 mg de 5-azacitidina con aproximadamente 5 ml de dimetil sulfóxido (DMSO), precalentado hasta aproximadamente 90 °C, en vasos de precipitados separados de 100 ml. Se dejó que se disolvieran los sólidos hasta una solución transparente. Se añadieron a la solución aproximadamente 45 ml de etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo o metiletil cetona como co-disolvente, precalentado hasta aproximadamente 50 °C, y la solución resultante se mezcló. La solución se cubrió y se dejó equilibrar en condiciones ambientales. El producto se recogió por filtración a vacío usando un embudo de Buchner.

- 35 Ejemplo 3

Forma I de 5-azacitidina: Recristalización rápida de 5-azacitidina en sistemas de co-disolvente

Se disolvieron aproximadamente 250 mg de 5-azacitidina con aproximadamente 5 ml de DMSO, precalentado hasta aproximadamente 90 °C, en vasos de precipitados separados de 100 ml. Se dejó que se disolvieran los sólidos hasta una solución transparente. Se añadieron a la solución aproximadamente 45 ml de alcohol isopropílico o acetonitrilo como co-disolvente, precalentado hasta aproximadamente 50 °C, y la solución resultante se mezcló. La solución se cubrió y se colocó en un congelador para que se equilibrara a aproximadamente -20 °C para permitir la formación de los cristales. Las soluciones se retiraron del congelador después de la formación de los cristales. El producto se recogió por filtración a vacío usando un embudo de Buchner.

Ejemplo 4

Difracción de rayos X de polvo de 5-azacitidina recrystalizada

- 10 Se obtuvieron patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para cada muestra en un difractómetro Scintag XDS 2000 o Scintag X₂ θ/θ que operaba con radiación de cobre a 45 kV y 40 mA usando un detector de silicio refrigerado Kevex Psi Peltier o un detector de estado sólido refrigerado Thermo ARL Peltier. Para la obtención de datos se usaron rendijas de fuente de 2 o 4 mm y rendijas de detector de 0,5 o 0,3 mm. El material recrystalizado se molió suavemente durante aproximadamente 1 minuto usando un motero y una mano de ágata. Las muestras se colocaron en portamuestras de acero inoxidable o de silicio y se nivelaron usando un porta de microscopio de vidrio. Los patrones de difracción de polvo de las muestras se obtuvieron desde 2 a 42° 2θ a 1°/minuto. La calibración del difractómetro X₂ se verificó usando un patrón de polvo de silicio.

- 20 El XRPD llevado a cabo de acuerdo con este método reveló que la Forma I de 5-azacitidina se aisló en el Ejemplo 2 por recrystalización lenta usando etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo o metiletil cetona como co-disolvente y, en el Ejemplo 3 por recrystalización rápida usando alcohol isopropílico o acetonitrilo como co-disolvente. Los resultados indican que la Forma I de 5-azacitidina se puede recuperar de forma fiable en sistemas de disolvente de DMSO/alcohol isopropílico y DMSO/acetonitrilo sin controlar la velocidad de recrystalización.

Realizaciones preferidas:

- 25 1. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:

recrystalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende al menos un disolvente primario y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en:

- 1,1,2-Tricloroetano
- 1,2-Dicloroetano
- 30 1,2-Dimetoxietano
- 1,4-Dioxano
- 1-Butanol
- 1-Pentanol
- 1-Propanol
- 35 2-Butanol
- 2-Etoxietanol
- 2-Metoxietanol
- 2-Metil-1-propanol
- 2-Propanol (alcohol isopropílico)
- 40 3-Metil-1-butanol
- Acetona
- Acetonitrilo
- Anisol
- Acetato de butilo
- 45 Clorobenceno

- Cumeno
- Ciclohexano
- Diclorometano
- Etanol
- 5 Acetato de etilo
- Etil éter
- Formiato de etilo
- Etilenglicol
- Formamida
- 10 Acetato de isobutilo
- Acetato de isopropilo
- Acetato de metilo
- Metilbutil cetona
- Metilciclohexano
- 15 Metiletil cetona
- Metilisobutil cetona
- N,N-Dimetilacetamida
- N,N-Dimetilformamida
- Nitrometano
- 20 Acetato de propilo
- Piridina
- Sulfolano
- terc-Butilmetil éter
- Tetrahidrofurano, y
- 25 Tetralina
- enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta aproximadamente temperatura ambiente; y
- aislar la 5-azacitidina recristalizada.
2. Método de la realización 1 en el dicho disolvente primario es un disolvente polar.
- 30 3. Método de la realización 2 en el que dicho disolvente polar es un disolvente aprótico polar.
4. Método de la realización 3 en el que dicho disolvente aprótico polar está seleccionado del grupo que consiste en dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, y N-metilpirrolidinona.
5. Método de la realización 4 en el que dicho disolvente aprótico polar es dimetil sulfóxido.
6. Método de la realización 1 en el que dicho co-disolvente es acetonitrilo.
- 35 7. Método de la realización 1 en el que dicho co-disolvente es etanol.
8. Método de la realización 1 en el que dicho co-disolvente es metiletil cetona.
9. Método de la realización 1 en el que dicho co-disolvente es 2-propanol (alcohol isopropílico).

10. Método de la realización 1 en el que dicho co-disolvente es 1-propanol.
11. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:
 - 5 recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende al menos un disolvente primario y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₂-C₅, cetonas alifáticas y cianuros de alquilo, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta aproximadamente temperatura ambiente; y
 - aislar la 5-azacitidina recristalizada.
12. Método de la realización 11 en el que dicho disolvente primario es un disolvente polar.
- 10 13. Método de la realización 12 en el que dicho disolvente polar es un disolvente aprótico polar.
14. Método de la realización 13 en el que dicho disolvente aprótico polar está seleccionado del grupo que consiste en dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona.
15. Método de la realización 14 en el que dicho disolvente aprótico polar es dimetil sulfóxido.
16. Método de la realización 11 en el que dicho co-disolvente es acetonitrilo.
- 15 17. Método de la realización 11 en el que dicho co-disolvente es etanol.
18. Método de la realización 11 en el que dicho co-disolvente es metiletil cetona.
19. Método de la realización 11 en el que dicho co-disolvente es 2-propanol (alcohol isopropílico).
20. Método de la realización 11 en el que dicho co-disolvente es 1-propanol.
- 20 21. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:
 - recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende al menos un disolvente primario y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en:
 - 1,1,2-Tricloroetano
 - 1,2-Dicloroetano
 - 25 1,2-Dimetoxietano
 - 1,4-Dioxano
 - 1-Butanol
 - 1-Pentanol
 - 1-Propanol
 - 30 2-Butanol
 - 2-Etoxietanol
 - 2-Metoxietanol
 - 2-Metil-1-propanol
 - 2-Propanol
 - 35 3-Metil-1-butanol
 - Acetona
 - Acetonitrilo
 - Anisol
 - Acetato de butilo
 - 40 Clorobenceno

- Cumeno
- Ciclohexano
- Diclorometano
- Acetato de etilo
- 5 Etil éter
- Formiato de etilo
- Etilenglicol
- Formamida
- Acetato de isobutilo
- 10 Acetato de isopropilo
- Acetato de metilo
- Metilbutil cetona
- Metilciclohexano
- Metilisobutil cetona
- 15 N,N-Dimetilacetamida
- N,N-Dimetilformamida
- Nitrometano
- Acetato de propilo
- Piridina
- 20 Sulfolano
- terc-Butilmetil éter
- Tetrahidrofurano, y
- Tetralina
- 25 enfriando dicha solución desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta aproximadamente -20 °C; y
- aislar la 5-azacitidina recristalizada.
22. Método de la realización 21 en el dicho disolvente primario es un disolvente polar.
23. Método de la realización 22 en el que dicho disolvente polar es un disolvente aprótico polar.
24. Método de la reivindicación 23 en el que dicho disolvente aprótico polar está seleccionado del grupo que consiste en dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona.
- 30 25. Método de la realización 24 en el que dicho disolvente aprótico polar es dimetil sulfóxido.
26. Método de la realización 21 en el que dicho co-disolvente es acetonitrilo.
27. Método de la realización 21 en el que dicho co-disolvente es 2-propanol (alcohol isopropílico).
28. Método de la realización 21 en el que dicho co-disolvente es 1-propanol.
- 35 29. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:
- recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende al menos un disolvente primario y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₃ - C₅ y cianuros de alquilo enfriando dicha solución desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta

aproximadamente -20 °C; y

aislar la 5-azacitidina recristalizada.

30. Método de la realización 29 en el dicho disolvente primario es un disolvente polar.

31. Método de la realización 30 en el que dicho disolvente polar es un disolvente aprótico polar.

5 32. Método de la realización 31 en el que dicho disolvente aprótico polar está seleccionado del grupo que consiste en dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona.

33. Método de la realización 32 en el que dicho disolvente aprótico polar es dimetil sulfóxido.

34. Método de la realización 29 en el que dicho co-disolvente es acetonitrilo.

35. Método de la realización 29 en el que dicho co-disolvente es 2-propanol (alcohol isopropílico).

10 36. Método de la realización 29 en el que dicho co-disolvente es 1-propanol.

37. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:

recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y alcohol isopropílico; y

aislar la 5-azacitidina recristalizada.

15 38. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:

recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y 1-propanol; y

aislar la 5-azacitidina recristalizada.

20 39. Un método para aislar la Forma I cristalina de 5-azacitidina sustancialmente exenta de otras formas, comprendiendo el método:

recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y metanol iniciando la cristalización en dicha mezcla disolvente con la Forma I de 5-azacitidina; y aislar la 5-azacitidina recristalizada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de
- 5 5 10 15 20 25 30
- recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), acetonitrilo y metiletil cetona, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta temperatura ambiente; y
- aislar la 5-azacitidina recristalizada.
2. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-azacitidina junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que la forma cristalina de 5-azacitidina es obtenible por un método que comprende las etapas de
- recristalizar 5-azacitidina en una mezcla disolvente que comprende dimetil sulfóxido y al menos un co-disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-propanol (alcohol isopropílico) y acetonitrilo, enfriando dicha mezcla disolvente desde una temperatura seleccionada para permitir que dicha 5-azacitidina se disuelva totalmente hasta - 20 °C; y
- aislar la 5-azacitidina recristalizada.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho co-disolvente es 2-propanol.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho co-disolvente es acetonitrilo,
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho co-disolvente es etanol.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho co-disolvente es metiletil cetona.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada por picos observados usando Difracción de Rayos X de polvo a 13,024, 23,033 y 27,135 °2θ.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada además por picos observados usando Difracción de Rayos X de polvo a 12,182, 14,399, 19,049 y 20,182 °2θ.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada además por picos observados usando Difracción de Rayos X de polvo a 16,470, 23,872 y 29,277 °2θ.
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la forma cristalina de 5-azacitidina está caracterizada por los siguientes ángulos 2θ y separaciones d

Ángulo 2θ (°)	Separación d (Å)
12,182	7,260
13,024	6,792
14,399	6,146
16,470	5,378
19,049	4,655
20,182	4,396
23,033	3,858
23,872	3,724
27,135	3,284
29,277	3,048

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición farmacéutica se prepara para administración oral.
12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que es una forma de monodosis y que comprende además un vehículo, diluyente o excipiente.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el excipiente es celulosa microcristalina.
14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende además manitol o estearato de magnesio.
15. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende un excipiente y que está en la forma de un comprimido o una cápsula.
- 5 16. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que contiene de 5 mg a 200 mg de la forma cristalina de 5-azacitidina, o 100 mg de la forma cristalina de 5-azacitidina.