

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 420**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2016 PCT/EP2016/058136**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16166170**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2016 E 16717596 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3283483**

54 Título: **Clorhidrato de eliglustat cristalino**

30 Prioridad:

14.04.2015 EP 15163534

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

12.06.2019

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GALBRAITH, JANA y
MCGEE, LAURA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 716 420 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

Clorhidrato de eliglustat cristalino

Campo de aplicabilidad industrial

- 5 La presente divulgación se refiere en general al clorhidrato de eliglustat cristalino. La presente divulgación también se refiere en general a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de eliglustat cristalino, así como al clorhidrato de eliglustat cristalino para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, y a métodos para obtener tales formas.

Antecedentes de la divulgación

- 10 La acumulación de glicosfingolípidos se ha relacionado con varias enfermedades. Los compuestos que interfieren con la síntesis de glicosfingolípidos, por ejemplo, al inhibir la enzima UDP-glucosa:N-acil-esfingosina glucosiltransferasa (GlcCer sintasa), pueden disminuir las concentraciones de glicosfingolípidos y, por lo tanto, contrarrestar la acumulación nociva de glicosfingolípidos en las llamadas enfermedades de almacenamiento. Eliglustat, el compuesto que se muestra a continuación como compuesto de fórmula (I), es un inhibidor de la GlcCer sintasa que recientemente se ha utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

- 15 El documento WO 2011/066352 divulga que una sal de eliglustat y ácido tartárico que tiene una estequiometría 2:1 (2 moléculas del eliglustat monobásico por molécula de ácido tartárico completamente desprotonado) se puede cristalizar para proporcionar una forma cristalina no higroscópica. El Ejemplo 1 divulga que muchos ácidos no han logrado producir sales sólidas con eliglustat o han producido formas sólidas que no eran cristalinas e higroscópicas y, por lo tanto, inaceptables para su uso en un producto farmacéutico.

- 20 Por lo tanto, existe la necesidad de alternativas útiles a la sal de eliglustat y ácido tartárico que tenga una estequiometría 2:1 como la divulgada en el documento WO 2011/066352,

- 25 Las diferentes sales y formas de estado sólido (incluidas las formas solvatadas) de un ingrediente farmacéutico activo a menudo poseen propiedades diferentes. Diferentes propiedades de diferentes sales y formas de estado sólido y solvatos a su vez pueden permitir formulaciones mejoradas, por ejemplo, formulaciones con un perfil de disolución mejorado, o con estabilidad y vida útil mejoradas. También se puede mejorar el procesamiento o manejo del ingrediente farmacéutico activo durante el proceso de formulación. Incluso la biodisponibilidad del fármaco en la forma de dosificación farmacéutica puede mejorarse.

- 30 Una nueva sal de un ingrediente farmacéutico activo también puede dar lugar a nuevos polimorfos o formas cristalinas de la nueva sal que pueden dar como resultado una forma de dosificación farmacéutica aún más mejorada.

- Por lo tanto, las nuevas sales, formas de estado sólido y solvatos de un ingrediente farmacéutico activo pueden tener propiedades de procesamiento deseables. Pueden ser más fáciles de manipular, ser más adecuadas para el almacenamiento, permitir una mejor purificación o permitir una mejor conversión en otras sales o formas polimórficas, en comparación con las sales, formas de estado sólido o solvatos conocidos previamente.

35 Sumario de la divulgación

La presente divulgación proporciona clorhidrato de eliglustat cristalino, procesos para preparar clorhidrato de eliglustat cristalino y composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de eliglustat cristalino.

La presente divulgación también se refiere al uso del clorhidrato de eliglustat cristalino divulgado en la presente memoria para la preparación de un medicamento, preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

- 40 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente divulgación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 45 La presente invención también proporciona clorhidrato de eliglustat cristalino para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, comprendiendo el tratamiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones farmacéuticas anteriores a una persona que padece la enfermedad de Gaucher.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del clorhidrato de eliglustat cristalino cuando se mide a 22 °C y se usa radiación de Cu K α .

5 La Figura 2 ilustra el termograma de análisis térmico diferencial termogravimétrico (TG-DTA) del clorhidrato de eliglustat cristalino.

Descripción detallada de la divulgación

10 El documento WO 2011/066352 afirma en el ejemplo 1 que la sal entre eliglustat y ácido tartárico que tiene una estequiometría 2:1 se cristaliza fácilmente y alega que esto está contrasta con otras sales, como la sal 1:1 de eliglustat con ácido clorhídrico. El documento WO 2011/066352 divulga una sal entre eliglustat y el ácido clorhídrico que se describe como "higroscópica y no cristalina y, por lo tanto, inaceptable para su uso en un producto farmacéutico".

Por el contrario, la presente divulgación se refiere a formas cristalinas de clorhidrato de eliglustat, que son cristalinas y no higroscópicas y adecuadas para su uso en un producto farmacéutico. El clorhidrato de eliglustat cristalino se describe y caracteriza aquí.

15 La presente divulgación proporciona clorhidrato de eliglustat cristalino que tiene propiedades ventajosas sobre otras formas de eliglustat en estado sólido y sobre el clorhidrato de eliglustat higroscópico y no cristalino del documento WO 2011/066352, seleccionándose las propiedades de pureza química, fluidez, solubilidad, tasa de disolución, morfología del cristal, estabilidad polimórfica, estabilidad térmica, estabilidad mecánica, estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, menor grado de higroscopicidad, fluidez y procesamiento ventajoso, y características de manejo tales como compresibilidad y densidad aparente.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

25 Como se usa en la presente memoria, "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que comprende además moléculas de un disolvente o disolventes incorporados en la estructura de la red cristalina. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede provocar la pérdida parcial de disolvente del solvato. Cuando el disolvente es agua, el solvato a menudo se denomina "hidrato". Cuando el disolvente está presente en cantidad estequiométrica, se puede hacer referencia al solvato agregando prefijos de números griegos. Por ejemplo, un hidrato puede denominarse monohidrato, dihidrato, trihidrato, etc., dependiendo de la estequiometría del agua/eliglustat. El contenido de disolvente se puede medir, por ejemplo, por GC, RMN de ¹H o titulación de Karl-Fischer (KF).

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

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente puro" con referencia a una forma polimórfica particular significa que la forma polimórfica incluye menos del 10 %, preferiblemente menos del 5 %, más preferiblemente menos del 3 %, más preferiblemente menos del 1 % en peso de cualquier otra forma física del compuesto.

40 La expresión "forma libre" se refiere al compuesto per se sin formación de sal o asociación con un disolvente (por ejemplo, solvato).

45 El término "pico" utilizado en la presente memoria corresponde a su significado típico en la técnica de XRPD. En general, puede significar picos claramente visibles en los patrones de XRPD. Además, un "pico" puede, en un patrón XRPD correspondiente, asemejarse a un solo pico en una posición específica dada, o puede representar un pico doble o múltiples picos alrededor de una posición específica dada (central) del "pico" indicado.

50 La expresión "esencialmente lo mismo" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X en polvo significa que se tienen en cuenta la posición de los picos y la variabilidad de intensidad típicas. Por ejemplo, un experto en la materia apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán cierta variabilidad inter-aparato, normalmente de hasta 0,2°. Además, un experto en la materia apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrarán una variabilidad inter-aparato así como una variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación

preferida, la superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y deberían ser considerados solo como medida cualitativa.

5 El clorhidrato de eliglustat cristalino puede ser caracterizado en la presente memoria por datos gráficos “como se muestra en” una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo (XRPD), termogramas de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). El experto en la materia entiende que factores tales como las variaciones en el tipo de instrumento, la respuesta y las variaciones en la direccionalidad de la muestra, la concentración de la muestra y la pureza de la muestra pueden generar pequeñas variaciones para dichos datos cuando se presentan en forma gráfica, por ejemplo, variaciones relacionadas con a las posiciones exactas del pico e intensidades.

10 Sin embargo, una comparación de los datos gráficos de las Figuras de este documento con los datos gráficos generados para una forma sólida desconocida y la confirmación de que dos conjuntos de datos gráficos se refieren a la misma forma cristalina está dentro del conocimiento de una persona experta en la materia.

“Anhidro”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una forma sólida que no contiene más del 1 % (p/p) de agua, determinándose el contenido de agua de acuerdo con la valoración coulométrica de Karl Fischer.

15 “Temperatura ambiente” como se usa en la presente memoria significa una temperatura de 18 °C a 25 °C, tal como 22 °C.

“Presión reducida” como se usa en la presente memoria significa una presión de 10 mbar a 100 mbar.

Se pueden utilizar varios métodos analíticos para la caracterización.

I. Mediciones de difracción de rayos X en polvo (XRPD).

20 Un experto en la materia apreciará que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por lo tanto, no se debe tener en cuenta el orden exacto de intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional suele ser de aproximadamente el 5 % o menos, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. En consecuencia, debe entenderse que las formas cristalinas de la presente invención no están limitadas a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las Figuras adjuntas divulgadas en la presente memoria. Cualquier forma cristalina que proporcione patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los divulgados en las Figuras adjuntas entran dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de un experto en la materia.

35 II. Aplicación simultánea de termogravimetría (TG) y análisis térmico diferencial (DTA) o “Análisis térmico diferencial termogravimétrico” (TG/DTA)

TG-DTA generalmente se refiere a la aplicación simultánea de termogravimetría (TG) y análisis térmico diferencial (DTA) a una misma muestra en un solo instrumento. Las condiciones de medición son perfectamente idénticas para las señales TG y DTA (misma atmósfera, caudal de gas, presión de vapor de la muestra, velocidad de calentamiento, contacto térmico con el crisol y sensor de la muestra, efecto de radiación, etc.). La TG puede proporcionar información sobre fenómenos físicos, como transiciones de fase de segundo orden, que incluyen vaporización, sublimación, absorción, adsorción y desorción, mientras que el DTA puede proporcionar información sobre las transformaciones que han ocurrido, como transiciones vítreas, cristalización, fusión y sublimación. .

45 Los análisis termogravimétricos se llevaron a cabo en un dispositivo Mettler Toledo TGA/DSC1 STARe. Los patrones de calibración fueron indio y estaño. Las muestras se colocaron en una bandeja de muestra de aluminio, se insertaron en el horno de TG y se pesaron con precisión. Un tamaño de muestra típico era de unos 20 mg, pero el tamaño de muestra exacto no es crítico. La señal de flujo de calor se estabilizó durante un minuto a 30 °C, antes de calentar a 300 °C en una corriente de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto. El experto apreciará que la traza de TG es la traza que comienza en aproximadamente el 100 % a 0 min en el TG/DTA de la figura 2.

50 La presente invención se refiere al clorhidrato de eliglustat cristalino, en particular a un hidrato del clorhidrato de eliglustat cristalino. Sorprendentemente, se ha encontrado que eliglustat puede formar una sal cristalina con ácido clorhídrico, sal que tiene propiedades que lo hacen útil para usar en formulaciones farmacéuticas.

El clorhidrato de eliglustat tiene una relación molar entre eliglustat y cloruro normalmente y preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 1,0:0,7 a 1,3, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 1,0: 0,8 a 1,2, y en particular de aproximadamente 1,0: 1,0.

5 En un aspecto, el clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende cuatro o más valores 2θ ((CuK α λ = 1,5418 Å) seleccionado del grupo que consiste en 6,8, 12,8, 13,7, 15,0, 24,0 y 24,5 medidos a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ , de 1,5418 Å. Preferiblemente, el clorhidrato de eliglustat cristalino se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más valores 2θ (CuK α λ = 1,5418 Å) seleccionado del grupo que consiste en 6,8, 12,8, 13,7, 15,0, 24,0 y 24,5 a una temperatura de
10 aproximadamente 22 °C.

Preferiblemente, el clorhidrato de eliglustat cristalino se caracteriza por un XRPD que comprende picos característicos en ángulos 2-Theta de 6,8, 12,8, 13,7, 15,0, 24,0 y 24,5. El clorhidrato de eliglustat cristalino se puede caracterizar adicionalmente por un XRPD que además comprende uno o más picos característicos adicionales en ángulos 2-Theta de $13,4 \pm 0,2^\circ$ y $18,5 \pm 0,2^\circ$.

15 En una realización de la divulgación, se proporciona clorhidrato de eliglustat cristalino en forma sustancialmente pura. La forma cristalina del clorhidrato de eliglustat en forma sustancialmente pura se puede emplear en composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente uno o más componentes seleccionados, por ejemplo, del grupo que consiste en excipientes, vehículos y una de otras entidades químicas de ingredientes farmacéuticamente activos de estructura molecular diferente.

20 Preferiblemente, la forma cristalina de clorhidrato de eliglustat tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura como lo indica menos del 10 %, preferiblemente menos del 5 %, y más preferiblemente menos del 2 % del área del pico total en el patrón de XRPD medido experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes del patrón de XRPD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina que tenga una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1 % del área del pico total en el patrón de XRPD medido
25 experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes del patrón de XRPD simulado.

En una realización, se proporciona una composición que consiste esencialmente en la forma cristalina de clorhidrato de eliglustat de la presente invención. La composición de esta realización puede comprender al menos el 90 % en peso de la forma cristalina de clorhidrato de eliglustat de la presente invención, basado en el peso de clorhidrato de eliglustat en la composición.

30 La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse mediante técnicas como la difracción de rayos X en polvo (XRPD) o la espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón XRPD medido experimentalmente con un patrón XRPD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. El XRPD simulado se puede calcular a partir de datos de rayos X de un solo cristal, ver Smith, D.K., "Un programa de FORTRAN para el cálculo de patrones de
35 difracción de rayos X en polvo", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963 o el programa TOPAS (Total Pattern Analysis Solution, disponible a través de Bruker AXS Inc.).

El clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención se proporciona preferiblemente con la morfología ventajosa de varillas alargadas. El clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención se proporciona preferiblemente como una forma hidratada, cristalina, soluble en agua.

40 La presente invención también proporciona una forma cristalina de clorhidrato de eliglustat que tiene un espectro de difracción de rayos X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la FIG. 1.

El clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención, tal como el clorhidrato de eliglustat cristalino hidratado, es estable con respecto a su cristalinidad incluso cuando se almacena en condiciones atmosféricas de humedad relativa relativamente alta, por ejemplo a 60 % de humedad relativa, a 70 % de humedad relativa o incluso a 80 % de
45 humedad relativa. La temperatura de conservación en esas condiciones atmosféricas de alta humedad relativa puede ser de hasta 45 °C, tal como alrededor de 40 °C, pero la temperatura de conservación puede ser, por supuesto, inferior a 40 °C, tal como de 0 °C a 40 °C. Esta combinación de propiedades facilita y/o permite el almacenamiento y envío del ingrediente farmacéutico activo en o hacia países donde las condiciones durante el almacenamiento y/o transporte a veces no se pueden controlar estrictamente, como los países tropicales con un
50 clima Af según la clasificación climática de Koppen/Geiger. Esta combinación de propiedades facilita y/o permite además la producción de formas farmacéuticas terminadas que comprenden el clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención mediante procesos que conllevan la exposición a una alta actividad del agua, tal como la granulación en húmedo. Esta combinación de propiedades facilita y/o permite incluso la producción de formas farmacéuticas terminadas que comprenden el clorhidrato eliglustat cristalino de la presente invención destinado al
55 uso en países con un clima Af según la clasificación climática de Koppen/Geiger.

5 Eliglustat, también llamado [2-(2',3'-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6'-il)-2-hidroxi-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-amida del ácido (1R,2R)-octanoico, ha sido aprobado por la FDA con el nombre comercial Cerdelga TM para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher. Se puede producir como eliglustat en forma libre según el proceso descrito en el documento WO03/008399, ejemplo p.35. La forma libre de eliglustat es un sólido cristalino que comienza a fundirse a aproximadamente 87 °C y que tiene un XRPD que comprende picos en, por ejemplo, 6,0°, 19,0° y 20,8° 2-Theta.

Preparación de materiales cristalinos:

10 Las formas cristalinas se pueden preparar mediante una variedad de métodos, que incluyen, por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una masa fundida, transformación en estado sólido de otra fase, cristalización en un fluido supercrítico y pulverización por chorro de agua. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, la siembra de cristales en una mezcla de disolventes sobresaturados de la molécula y/o la sal, la liofilización de la mezcla de disolventes, y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes.

15 Los cristales de fármacos, incluidos los polimorfos, los métodos de preparación y la caracterización de los cristales de fármacos se analizan en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

20 Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes depende normalmente de uno o más factores, como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad.

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

35 Una mezcla de cristalización enfriada se puede filtrar al vacío y los sólidos aislados se pueden lavar con un disolvente adecuado, como un disolvente de recristalización en frío, y se secan en una purga de nitrógeno para obtener la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, como la resonancia magnética nuclear en estado sólido, la calorimetría diferencial de barrido, la difracción de rayos X en polvo o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce normalmente en una cantidad mayor que aproximadamente 70 % en peso de rendimiento aislado, preferiblemente mayor que 90 % en peso de rendimiento aislado, basado en el peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto puede ser preparado o pasado a través de una malla para deshacer el producto, si es necesario.

Los procedimientos preferidos para la preparación de las formas cristalinas del clorhidrato de eliglustat de la invención se proporcionan en los ejemplos y en la sección de realización.

45 El clorhidrato de eliglustat cristalino de la invención es útil en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. El clorhidrato de eliglustat cristalino de la invención se puede usar solo o en combinación, o formulado con uno o más excipientes u otros ingredientes farmacéuticos activos para proporcionar formulaciones adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher identificada anteriormente. Las formulaciones adecuadas para el clorhidrato de eliglustat de la presente invención incluyen las descritas en las páginas 23 a 26 del documento WO2015/009927 A1 con la condición de que siempre que WO2015/009927 A1 se refiere al "hemitartrato de Fórmula (I)", debe reemplazarse por el clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención. Una formulación en cápsula a modo de ejemplo de clorhidrato de eliglustat cristalino de la presente invención comprende clorhidrato de eliglustat en una cantidad equivalente a 84 mg de base libre de eliglustat y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hipromelosa y behenato de glicerilo como excipientes.

55

Sección de realización

Los aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención se resumen en los siguientes puntos:

1. Clorhidrato de eliglustat cristalino.
- 5 2. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con el punto 1, que es un hidrato.
3. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 o 2 en forma pura.
4. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 3 que tiene una relación molar entre eliglustat:cloruro en un intervalo de 1,0:0,7 a 1,0:1,3.
- 10 5. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con el punto 4, que tiene una relación molar entre eliglustat:cloruro en un intervalo de 1,0:0,8 a 1,0:1,2.
6. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con el punto 5 que tiene una relación molar entre eliglustat:cloruro de aproximadamente 1,0:1,0.
- 15 7. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 6 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en $6,8 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$, $13,7 \pm 0,2^\circ$, $15,0 \pm 0,2^\circ$ y $24,0 \pm 0,2^\circ$ cuando se mide a una temperatura de aproximadamente 22°C usando radiación $\text{Cu K}\alpha$.
8. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con el punto 7, caracterizado por un XRPD que comprende picos característicos en ángulos 2-Theta de $6,8 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$, $13,7 \pm 0,2^\circ$, $15,0 \pm 0,2^\circ$, $24,0 \pm 0,2^\circ$ y $24,5 \pm 0,2^\circ$.
- 20 9. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 7 u 8, en el que el XRPD comprende además al menos un pico adicional en ángulos 2-Theta de $13,4 \pm 0,2^\circ$ y $18,5 \pm 0,2^\circ$, y preferiblemente comprende ambos picos.
10. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 7 u 8, en el que el XRPD comprende picos en todas las posiciones identificadas en la lista 1.
- 25 11. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con el punto 10, el espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la FIG. 1.
12. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 11 que tiene una temperatura de fusión y/o descomposición entre 190°C y 205°C .
- 30 13. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 12, caracterizado además por un termograma de análisis térmico diferencial (DTA) que comprende un pico endotérmico entre 40°C y 60°C .
14. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 13, caracterizado además por un termograma de DTA sustancialmente igual al trazado de DTA mostrado en el TG-DTA de la FIG. 2.
- 35 15. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 14 caracterizado además por un análisis termogravimétrico (TG) sustancialmente igual al trazado de TG mostrado en el TG-DTA de la FIG. 2.
16. Una composición que comprende al menos el 90 % en peso de clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15, basado en el peso de la composición.
- 40 17. La composición del punto 16 que consiste esencialmente en la forma cristalina de uno cualquiera de los puntos 4 a 15.
18. Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15 o una composición de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 16 o 17, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

19. La composición farmacéutica del punto 18, que es una forma farmacéutica sólida oral.
20. La composición farmacéutica del punto 19 que es una cápsula.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 19 o 20, que comprende además al menos una carga soluble en agua; al menos una carga insoluble en agua; al menos un aglutinante; y al menos un lubricante.
22. Clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher en un ser humano, comprendiendo el tratamiento administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15.
23. Un proceso para fabricar clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15 que comprende la etapa de
- i) permitir que el clorhidrato de eliglustat cristalice en un disolvente que comprende a) agua y una cetona o b) agua y un nitrilo.
24. El proceso del punto 23, en el que el disolvente comprende agua y una cetona.
25. El proceso del punto 24, en el que la cetona tiene una solubilidad en agua a 20 °C de al menos 100 g/l.
26. El proceso de uno cualquiera de los puntos 24 a 25 en el que la cetona es acetona.
27. El proceso de uno cualquiera de los puntos 24 a 26 en el que el disolvente comprende como máximo 5 % v/v de un disolvente que no es agua o una cetona.
28. El proceso del punto 23, en el que el disolvente comprende agua y un nitrilo.
29. El proceso del punto 28, en el que el nitrilo tiene una solubilidad en agua a 20 °C de al menos 100 g/l.
30. El proceso de uno cualquiera de los puntos 28 a 29 en el que el nitrilo es acetonitrilo.
31. El proceso de uno cualquiera de los puntos 28 a 30 en el que el disolvente comprende como máximo 5 % v/v de un disolvente que no es agua o nitrilo.
32. El proceso de uno cualquiera de los puntos 27 a 31, en el que se permite que el clorhidrato de eliglustat cristalice a una temperatura de 0 °C a 40 °C.
33. El proceso de uno cualquiera de los puntos 23 a 32, que comprende además la etapa ii) de exponer el clorhidrato de eliglustat cristalino obtenido de la etapa i) a una atmósfera de al menos 50 % y como máximo 85 % de humedad relativa para el almacenamiento.
34. El proceso del punto 33, en el que el clorhidrato de eliglustat cristalino se almacena durante al menos 7 días en una atmósfera de al menos 50 % y como máximo 85 % de humedad relativa.
35. El proceso del punto 33 o el punto 34, en el que la cristalinidad del clorhidrato de eliglustat cristalino se incrementa aún más durante el almacenamiento.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la divulgación y no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

35 Ejemplos

Ejemplo preparatorio

El tartrato de eliglustat (estequiometría eliglustat:tartrato = 2:1) se preparó de acuerdo con el documento WO 2011/066352. El tartrato de eliglustat (5,15 g) se agitó en una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se observó efervescencia y los sólidos se disolvieron, antes de precipitar nuevamente. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío. Los sólidos se secaron al vacío durante 45 minutos, tiempo después del cual precipitaron más sólidos en el filtrado inicial. Los sólidos a granel se eliminaron del filtro y el

filtrado se volvió a filtrar. Los sólidos obtenidos se añadieron al material a granel y se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante 6 horas. El material de base libre sólido precipitado se secó durante otras 16 horas a temperatura ambiente a presión reducida hasta masa constante. La base libre de eliglustat se aisló como un polvo blanco que fluye libremente con un rendimiento del ~54 %.

- 5 La base libre de eliglustat fue cristalina según lo juzgado por su XRPD (que muestra picos definidos) y por su aspecto en microscopía óptica (partículas birrefringentes). El material estaba compuesto de agujas finas y partículas de forma irregular que tendían a agregarse/aglomerarse. Un termograma de DSC obtenido para la base libre de eliglustat muestra una única endoterma pronunciada con un inicio a aproximadamente 87 °C. El termograma de TG-DTA mostró una endoterma de fusión con un inicio de aproximadamente 86 °C que estaba de acuerdo con los datos de DSC. Se observó una pérdida de peso mínima de ~1,6 % (equivalente a ~0,3 mol. eq de H₂O) entre 30 °C y 80 °C, lo que sugiere que la base libre es anhidra.

Ejemplo 1

- 15 La base libre de eliglustat (3,8 g) se agitó en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió una solución de HCl 1 M (9,86 ml). Al añadir HCl, los sólidos se disolvieron inmediatamente. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se transfirió a continuación a un vaso de precipitados de 100 ml y se evaporó a temperatura ambiente bajo un flujo de N₂. Una vez que los niveles de disolvente habían disminuido hasta aproximadamente 15 ml, se observó un precipitado alrededor de los laterales del vaso de precipitados. Los sólidos se rasparon en el disolvente y después de ≤10 minutos se obtuvo una suspensión que era demasiado espesa para agitar debido a la precipitación. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al aire a presión reducida durante 1,5 horas. El análisis de XRPD se llevó a cabo en estos sólidos antes del secado (aproximadamente 16 horas) a presión reducida a temperatura ambiente. Al secarse, el material había disminuido de peso en aproximadamente 100 mg. El material se volvió a secar bajo presión reducida a temperatura ambiente durante 1,5 horas más. El material perdió unos 20 mg más de peso. No se llevó a cabo ningún secado adicional ya que el material sólido obtenido fluía libremente. Se preparó clorhidrato de eliglustat cristalino con un rendimiento de aproximadamente 78 % (3,22 g).

Ejemplo 2

- 30 Los análisis de XRPD se realizaron en el clorhidrato de eliglustat cristalino del ejemplo 1 utilizando un difractómetro Panalytical Xpert Pro equipado con un tubo de rayos X de Cu y un sistema detector Pixel. Las muestras isotérmicas se analizaron en modo de transmisión y se mantuvieron entre películas de polietileno de baja densidad. Se utilizó el siguiente programa XRPD: rango 3-40° 2θ, tamaño del escalón 0,013°, tiempo de recuento 99 seg, tiempo de ejecución ~22 min.

Se observaron picos significativos en las siguientes posiciones [$\pm 0,2^\circ$ 2Th.] (Lista 1):
6,8; 12,0; 12,4; 12,8; 13,4; 13,7; 15,0; 16,1; 17,2; 17,6; 17,0; 18,2; 18,5; 19,2; 19,8; 20,1; 20,6; 21,0; 22,0; 23,2; 24,0; 24,5; 25,0; 25,1; 25,4; 25,8; 26,4; 26,9; 27,7; 27,9; 28,3; 29,0; 29,6; 30,4; 31,1; 31,81.

35 Ejemplo 3. Análisis térmico diferencial termogravimétrico (TG-DTA)

- 40 Los análisis termogravimétricos se llevaron a cabo en el clorhidrato de eliglustat cristalino del ejemplo 1 en un aparato Mettler Toledo TGA/DSC1 STARE. Los patrones de calibración fueron indio y estaño. Las muestras se colocaron en una bandeja de muestra de aluminio, se insertaron en el horno TG y se pesaron con precisión. La señal de flujo de calor se estabilizó durante un minuto a 30 °C, antes de calentar a 270 °C en una corriente de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto.

- 45 El termograma de TG/DTA se muestra en la Figura 2. Hay una endoterma pronunciada a una temperatura máxima de 45,5 °C con una pérdida de peso asociada de aproximadamente 5,3 %, que corresponde a aproximadamente 1,4 equivalentes molares (equivalentes en mol.) De agua. Se observó una pérdida de peso gradual adicional de aproximadamente 5,0 % entre 65-190 °C, lo que corresponde a aproximadamente 1,3 mol. eq. de agua (suponiendo que no haya pérdida de HCl). No se observaron más episodios endotérmicos hasta el inicio del fundido con descomposición a 195 °C.

La estequiometría del HCl fue evaluada por RMN de ¹H y se determinó que el clorhidrato de eliglustat era una sal monoclóhidrato. El análisis sugiere que el clorhidrato de eliglustat del ejemplo 1 es un hidrato cristalino con un inicio de fusión con descomposición a 195 °C.

50 Ejemplo 4. Solubilidad.

La solubilidad acuosa se determinó gravimétricamente suspendiendo el clorhidrato de eliglustat del ejemplo 1 en agua a 22 °C. El pH del eliglustat HCl en agua fue de 7,6. Una alícuota filtrada se transfirió a un vial previamente

pesado y la solución se evaporó. El análisis de XRPD del clorhidrato de eliglustat sólido restante fue consistente con la forma A del clorhidrato de eliglustat. La solubilidad acuosa del clorhidrato de eliglustat a 22 °C fue de 33 g/l.

Ejemplo 5. Estabilidad

- 5 El clorhidrato de eliglustat cristalino del ejemplo 1 se almacenó durante una semana a 40 °C/75 % de humedad relativa. El análisis de XRPD después del almacenamiento mostró que el clorhidrato de eliglustat cristalino permaneció estable con respecto a su forma cristalina, y se observaron los mismos picos que se enumeran para el ejemplo 2. El material incluso parecía haber aumentado ligeramente en cristalinidad durante el período de almacenamiento.

Ejemplo 6. Preparación de la cápsula.

- 10 El clorhidrato de eliglustat cristalino, la celulosa microcristalina, la lactosa monohidrato, la hipromelosa y el behenato de glicerilo se pasan por separado a través de un tamiz de malla 20. Las cantidades de los ingredientes seleccionados como se indica a continuación se mezclan en un granulador de alto cizallamiento durante 15 minutos. Los ingredientes se procesan a continuación de acuerdo con el ejemplo 10 del documento WO 2011/066352 A.

REIVINDICACIONES

1. Clorhidrato de eliglustat cristalino.
2. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, que es un hidrato.
3. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en forma pura.
- 5 4. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en $6,8 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$, $13,7 \pm 0,2^\circ$, $15,0 \pm 0,2^\circ$ y $24,0 \pm 0,2^\circ$ cuando se mide a una temperatura de aproximadamente 22°C usando radiación Cu K α .
- 10 5. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo mostrado en la FIG. 1.
6. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene una temperatura de fusión y/o descomposición entre 190°C y 205°C .
- 15 7. El clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 **caracterizado por** tener un termograma de análisis térmico diferencial (DTA) que comprende un pico endotérmico entre 40°C y 60°C .
8. Una composición que comprende al menos el 90 % en peso de clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, basado en el peso de la composición.
9. La composición de la reivindicación 8 que consiste esencialmente en la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7.
- 20 10. Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 11. Clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher en un ser humano, comprendiendo el tratamiento administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de eliglustat cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
12. Un proceso para fabricar clorhidrato de eliglustat cristalino que comprende la etapa de permitir que el clorhidrato de eliglustat cristalice en un disolvente que comprende a) agua y una cetona o b) agua y un nitrilo.
13. El proceso de la reivindicación 12, en el que la cetona es acetona.
- 30 14. El proceso de la reivindicación 12, en el que el nitrilo es acetonitrilo.
15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que se permite que el clorhidrato de eliglustat cristalice a una temperatura de 0°C a 40°C .

FIGURA 1

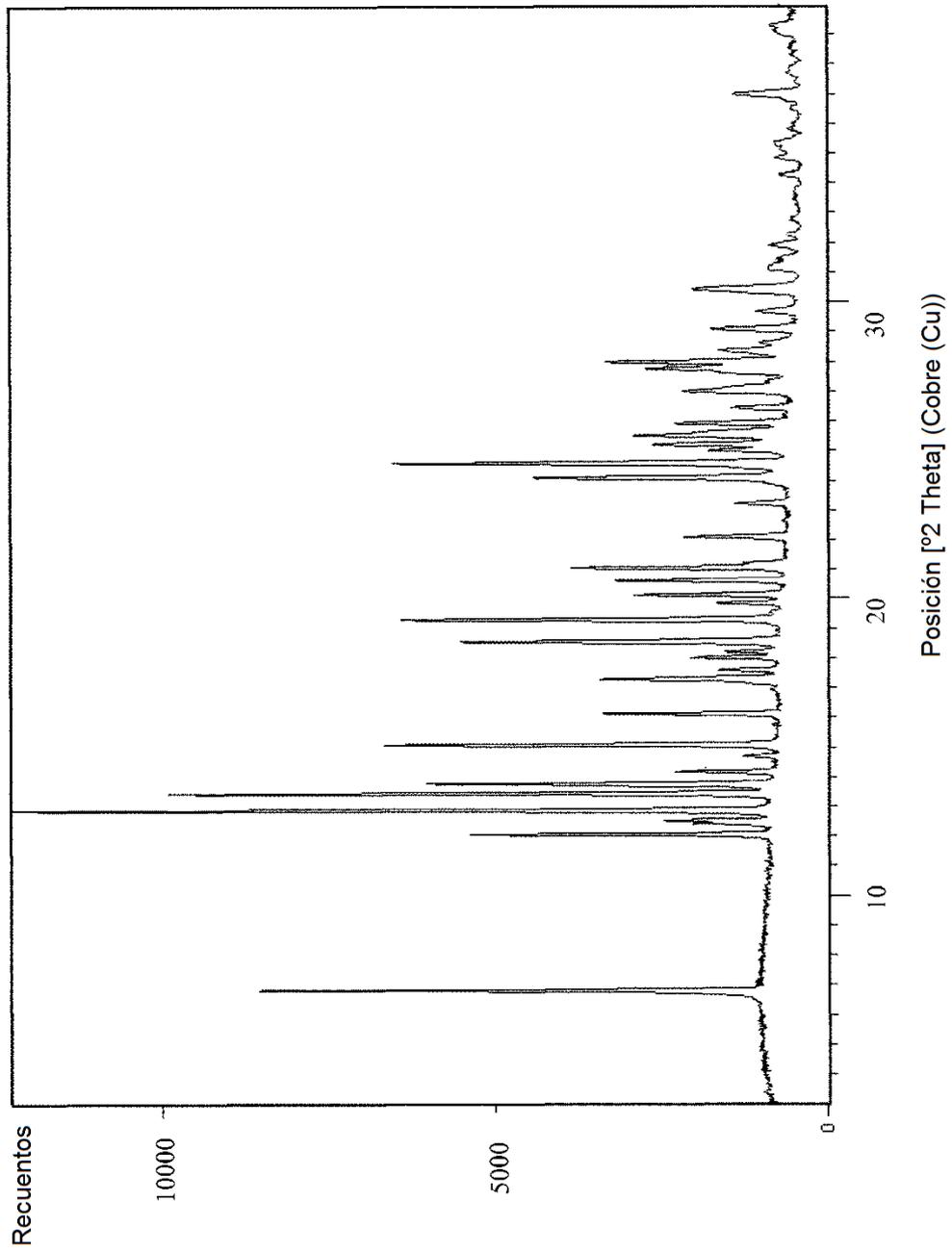


FIGURA 2

