

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 667**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2012 PCT/IN2012/000107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127493**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2012 E 12759885 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2688649**

54 Título: **Polimorfos de lenalidomida**

30 Prioridad:

23.03.2011 IN CH08992011

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

17.10.2019

73 Titular/es:

**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81, A.P.I.E., Balanagar
Hyderabad 500 018 Telangana, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
MURALIDHARA REDDY, DASARI;
RAMAKRISHNA REDDY, MATTA y
VAMSI KRISHNA, BANDI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 727 667 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

Polimorfos de lenalidomida

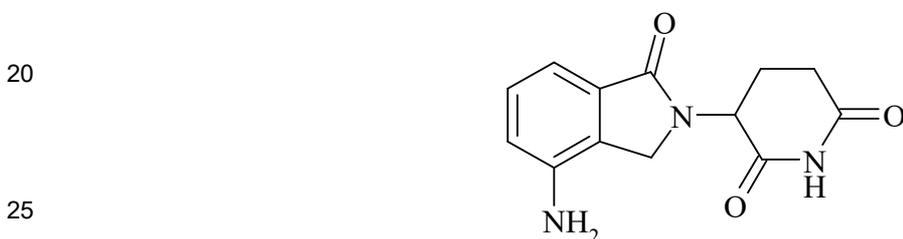
- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente india No. 899/CHE/2011, presentada el 23 de marzo de 2011.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 10 La presente invención proporciona una nueva forma cristalina de lenalidomida, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen. La presente invención también proporciona un nuevo solvato de N-metilpiperidiona de lenalidomida y un procedimiento para su preparación.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 15 El nombre químico de la lenalidomida es 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidindiona y tiene la fórmula estructural:



- 30 La lenalidomida, un análogo de la talidomida, se diseñó inicialmente para su uso como tratamiento para el mieloma múltiple, una de las indicaciones terapéuticas de la talidomida. La lenalidomida también ha mostrado eficacia en los trastornos hematológicos conocidos como síndromes mielodisplásicos. Celgene comercializa la lenalidomida con el nombre comercial REVLIMID®.

- 35 El polimorfismo se define como "la capacidad de una sustancia de existir como dos o más fases cristalinas que presentan diferente disposición y/o conformación de las moléculas en la red cristalina. Así, estrictamente, los polimorfos son diferentes formas cristalinas de la misma sustancia pura en la que las moléculas presentan diferentes disposiciones y/o diferentes configuraciones". Los diferentes polimorfos pueden mostrar diferentes propiedades físicas, tales como el punto de fusión, la solubilidad, los patrones de difracción de rayos X, etc. Aunque esas diferencias desaparecen una vez que se ha disuelto el compuesto, pueden influir de manera apreciable en las propiedades farmacéuticamente relevantes de la forma sólida, tales como las propiedades de manejo, la velocidad de disolución y la estabilidad. Estas propiedades pueden influir significativamente en el procesamiento, la vida útil y la aceptación comercial de un polimorfo. Por lo tanto, es importante investigar todas las formas sólidas de un medicamento, incluidas todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, la disolución y las propiedades de flujo de cada una. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en el laboratorio mediante métodos analíticos como la difracción de rayos X (XRD), la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y la espectrometría de infrarrojos (IR).
- 45

El medio disolvente y el procedimiento de cristalización juegan un papel muy importante en la obtención de una forma cristalina u otra.

- 50 La lenalidomida puede existir en diferentes formas polimórficas, que pueden diferir entre sí en términos de estabilidad, propiedades físicas, datos espectrales y métodos de preparación.

La lenalidomida y su procedimiento de preparación se describieron en la patente US5635517.

- 55 El documento de solicitud PCT WO2005/023192 describe la forma cristalina A, la forma B, la forma C, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G y la forma H de lenalidomida.

La lenalidomida amorfa se describió en el documento WO2009/114601.

- 60 El documento WO2010/056384 describe el solvato de N,N-dimetilformamida y el solvato de dimetilsulfóxido de lenalidomida.

La forma cristalina anhidra de lenalidomida se describió en el documento WO2010/061209. La misma publicación también describe un procedimiento para preparar la Forma B cristalina de lenalidomida.

La forma I cristalina de la lenalidomida se describe en el documento WO2010/129636.

5 Hemos encontrado una nueva forma cristalina de lenalidomida. La nueva forma cristalina se ha mostrado estable a lo largo del tiempo y es reproducible, por lo que es adecuada para preparaciones farmacéuticas.

10 El solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida tal como se describe en el presente documento puede servir como intermedio para la preparación de la Forma H1 cristalina de lenalidomida u otros polimorfos de lenalidomida.

Así, el objeto de la presente invención es el proporcionar una nueva forma cristalina de lenalidomida, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

El solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida, tal como se describe en el presente documento, se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo que muestra picos en los valores del ángulo 2θ de 8.5, 14.0, 14.5, 15.6, 16.1, 17.1, 17.6, 19.6, 21.6, 22.8 y 25.3 ± 0.2 grados.

20 El presente documento describe un procedimiento para la preparación del solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida que comprende:

- a) suspender lenalidomida en N-metilpirrolidona;
- b) calentar la suspensión obtenida en el paso (a) por encima de 50°C ;
- 25 c) enfriar la solución obtenida en el paso (b) por debajo de 15°C ;
- d) añadir disolvente a la solución por debajo de 15°C ; y
- e) separar el solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

30 La presente invención proporciona una forma cristalina de lenalidomida designada como Forma H1 que se caracteriza mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo que muestra picos en los valores del ángulo 2θ de 10.6, 11.7, 14.9, 16.8, 18.2, 19.1, 22.5, 22.8, 23.6 y 28.2 ± 0.2 grados.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina H1 de lenalidomida, que comprende:

- 35 a) suspender cualquier forma cristalina, solvatada o amorfa de lenalidomida en N-metilpirrolidona;
- b) calentar la suspensión obtenida en el paso (a) por encima de 50°C ;
- c) enfriar la solución obtenida en el paso (b) a una temperatura de aproximadamente 15 a 40°C ;
- d) añadir disolvente a la solución a una temperatura de aproximadamente 15 a 40°C ; y
- e) separar el sólido;
- 40 f) mezclar el sólido separado obtenido en la etapa (e) con un disolvente hidrocarburo; y
- g) separar la forma cristalina H1 de lenalidomida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina H1 de lenalidomida y excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un espectro de difracción de rayos X en polvo del solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

50 La Figura 2 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina H1 de lenalidomida.

El espectro de difracción de rayos X en polvo se obtuvo mediante un difractorómetro de rayos X en polvo Bruker AXS D8 con una fuente de radiación de cobre- $K\alpha$. Sobre un portamuestras se colocaron aproximadamente 1 g de muestra y se niveló suavemente, se escaneó de 2 a 50 grados dos-teta, a 0.02 grados teta por paso y un paso de 55 10.6 segundos. La muestra simplemente se colocó en el portamuestras. La muestra se hizo rotar a 30 rpm a un voltaje de 40 KV y una corriente de 35 mA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

60 El término "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura entre aproximadamente 25 y 35°C .

El solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida como se describe en el presente documento se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo que muestra picos en los valores del ángulo 2θ de 8.5, 14.0, 14.5, 15.6,

16.1, 17.1, 17.6, 19.6, 21.6, 22.8 y 25.3 ± 0.2 grados. El difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida se muestra en la figura 1.

5 El procedimiento para la preparación del solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida, tal como se describe en el presente documento, comprende:

- a) suspender lenalidomida en N-metilpirrolidona;
- b) calentar la suspensión obtenida en el paso (a) por encima de 50°C;
- c) enfriar la solución obtenida en el paso (b) por debajo de 15°C;
- d) añadir disolvente a la solución por debajo de 15°C; y
- 10 e) separar el solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

Preferiblemente, la reacción puede calentarse en la etapa (b) a una temperatura de aproximadamente 55 a 65°C.

15 Preferiblemente, la solución puede enfriarse en la etapa (c) a una temperatura de aproximadamente 0 a 10°C. El disolvente utilizado en la etapa (d) preferiblemente puede ser un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-butanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilmetilo, formiato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil terc-butil éter, diisopropil éter y dietil éter. Más preferiblemente, los disolventes son etanol, acetato de etilo y metil terc-butil éter.

20 La separación del solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida en la etapa (e) se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos, tales como filtración o centrifugación.

25 La presente invención proporciona una forma cristalina de lenalidomida designada como Forma H1 que se caracteriza mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo que muestra picos en los valores del ángulo 2θ de 10.6, 11.7, 14.9, 16.8, 18.2, 19.1, 22.5, 22.8, 23.6 y 28.2 ± 0.2 grados. El difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de la forma cristalina H1 de lenalidomida se muestra en la figura 2.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina H1 de lenalidomida, que comprende:

- a) suspender cualquier forma cristalina, solvatada o amorfa de lenalidomida en N-metilpirrolidona;
- b) calentar la suspensión obtenida en el paso (a) por encima de 50°C;
- c) enfriar la solución obtenida en el paso (b) a una temperatura de aproximadamente 15 a 40°C;
- d) añadir disolvente a la solución a una temperatura de aproximadamente 15 a 40°C; y
- e) separar el sólido;
- 35 f) mezclar el sólido separado obtenido en la etapa (e) con un disolvente hidrocarburo; y
- g) separar la forma cristalina H1 de lenalidomida.

La lenalidomida utilizada en la etapa (a) puede ser cualquier forma cristalina, solvatada o amorfa conocida.

40 Preferiblemente, la reacción puede calentarse en la etapa (b) a una temperatura de aproximadamente 55 a 65°C.

Preferiblemente, la solución puede enfriarse en la etapa (c) a una temperatura de aproximadamente 25 a 35°C.

45 El disolvente utilizado en la etapa (d) preferiblemente puede ser un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-butanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil metilo, formiato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil terc-butil éter, diisopropil éter y dietil éter. Más preferiblemente, los disolventes son etanol, acetato de etilo y metil terc-butil éter.

50 La separación del sólido precipitado en la etapa (e) puede llevarse a cabo mediante los métodos conocidos en la técnica, tales como filtración o centrifugación.

55 El disolvente hidrocarburo usado en la etapa (f) puede ser preferiblemente un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados de ciclohexano, hexano, n-heptano, benceno, tolueno y xileno, y más preferiblemente el disolvente hidrocarburo es tolueno.

La temperatura a la que se realiza la mezcla en la etapa (f) no es crítica y la mezcla puede llevarse a cabo de manera apropiada a una temperatura de aproximadamente 50°C a 110°C.

60 La forma cristalina H1 de lenalidomida se puede separar en la etapa (g) mediante métodos conocidos, como la filtración o la centrifugación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina H1 de lenalidomida y excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes

terapéuticos. La forma cristalina H1 preferiblemente se puede formular en forma de comprimidos, cápsulas, suspensiones, dispersiones, inyectables u otras formas farmacéuticas.

5 La invención se describirá a continuación con más detalle mediante los siguientes ejemplos, que son ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLOS DE REFERENCIA

Preparación de la forma cristalina A de lenalidomida

10 Ejemplo de referencia 1:

Se disolvió Lenalidomida (100 g) en etanol (1000 ml) y a continuación se calentó a reflujo para obtener una solución. La solución se mantuvo durante 1 hora a reflujo y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de
15 reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se secó para dar 85 g de la forma cristalina A de lenalidomida.

Preparación de la forma cristalina B de lenalidomida

20 Ejemplo de referencia 2:

Se disolvió Lenalidomida (100 g) en una mezcla de etanol (1500 ml) y agua (1000 ml). El contenido se calentó a reflujo y luego se trató con carbono. La mezcla de reacción se filtró y luego se enfrió hasta una temperatura de 0 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0 a 5°C y se filtró. El sólido obtenido se
25 secó para dar 84 g de la forma cristalina B de lenalidomida.

EJEMPLOS

Preparación del solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida

30 Ejemplo 1 (Referencia):

Se suspendió lenalidomida (25 g) en N-metilpirrolidona (75 ml) y a continuación se calentó a 60°C para obtener una solución. La solución se enfrió a continuación a una temperatura de 0 a 5°C y después se añadió etanol (125 ml). La
35 mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos a una temperatura de 0 a 5°C y se filtró. El sólido obtenido se secó para obtener 20 g de solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

Ejemplo 2 (Referencia):

40 El Ejemplo 1 se repitió utilizando acetato de etilo como disolvente en lugar de etanol para obtener el solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

Ejemplo 3 (Referencia):

45 El Ejemplo 1 se repitió utilizando metil terc-butil éter como disolvente en lugar de etanol para obtener el solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

Preparación de la forma cristalina H1 de lenalidomida

50 Ejemplo 4:

Se suspendió lenalidomida (25 g) en N-metilpirrolidona (75 ml) a temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta 60°C para obtener una solución. La solución se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y después se añadió etanol (125 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró para
55 obtener un sólido. Al sólido se le añadió tolueno (180 ml) y luego se calentó hasta 90 a 95°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 1 hora a una temperatura de 90 a 95°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se secó bajo vacío a una temperatura de 95 a 100°C durante 36 horas para obtener 17 g de la Forma H1 cristalina de lenalidomida.

60 Ejemplo 5:

El Ejemplo 4 se repitió utilizando acetato de etilo como disolvente en lugar de etanol para obtener el solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida.

Ejemplo 6:

5 El Ejemplo 4 se repitió utilizando metil terc-butil éter como disolvente en lugar de etanol para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 7:

10 El solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida (100 g) obtenido en el Ejemplo 1 se suspendió en N-metilpirrolidona (300 ml) a temperatura ambiente. Los contenidos se calentaron a 60°C para obtener una solución. La solución se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido separado se filtró y se secó para obtener un sólido. Al sólido se le añadió tolueno (720 ml) y luego se calentó hasta una temperatura de 90 a 95°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 1 hora a una temperatura de 90 a 95°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente.
15 Los contenidos se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtraron y luego se secaron al vacío a una temperatura de 95 a 100°C durante 40 horas para obtener 67 g de la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 8:

20 El Ejemplo 7 se repitió usando el solvato de N,N-dimetilformamida de lenalidomida en lugar de solvato de N-metilpirrolidona de lenalidomida para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 9:

25 El Ejemplo 7 se repitió usando el solvato de N-metilsulfóxido de lenalidomida en lugar del solvato de N-metilpirrolidona para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 10:

30 El Ejemplo 7 se repitió utilizando etanol como disolvente en lugar de acetato de etilo para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 11:

35 El Ejemplo 7 se repitió utilizando metil terc-butil éter como disolvente en lugar de acetato de etilo para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 12:

40 Se suspendió lenalidomida Forma cristalina B (15 g) obtenida según el ejemplo 2 de referencia en N-metilpirrolidona (45 ml) a temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta 60°C para obtener una solución. La solución se enfrió luego hasta temperatura ambiente y luego se añadió metil terc-butil éter (105 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró y se secó para obtener un sólido. Al sólido se le añadió tolueno (100 ml) y luego se calentó hasta una temperatura de 90 a 95°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 1 hora a una temperatura de 90 a 95°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se secó bajo vacío a una temperatura de 95 a 100°C durante 36 horas para obtener 10 g de la Forma H1 cristalina de lenalidomida.
45

Ejemplo 13:

50 Se repitió el Ejemplo 12 utilizando la Forma A cristalina de lenalidomida obtenida según el Ejemplo 1 de referencia en lugar de la Forma B cristalina de lenalidomida para obtener la Forma H1 cristalina de lenalidomida.

Ejemplo 14:

55 El Ejemplo 12 se repitió utilizando etanol como disolvente en lugar de metil terc-butil éter para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

Ejemplo 15:

60 El Ejemplo 12 se repitió utilizando acetato de etilo como disolvente en lugar de metil terc-butil éter para obtener la forma cristalina H1 de lenalidomida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma cristalina H1 de lenalidomida que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo con picos en los valores del ángulo 2θ de 10.6, 11.7, 14.9, 16.8, 18.2, 19.1, 22.5, 22.8, 23.6 y 28.2 ± 0.2 grados.
- 10 2. Procedimiento para la preparación de la Forma cristalina H1 de lenalidomida de la reivindicación 1, que comprende:
a) suspender cualquier forma cristalina, solvatada o amorfa de lenalidomida en N-metilpirrolidona;
b) calentar la suspensión obtenida en el paso (a) por encima de 50°C ;
c) enfriar la solución obtenida en el paso (b) a una temperatura de 15 a 40°C ;
d) añadir disolvente a la solución a una temperatura de 15 a 40°C ;
e) separar el sólido;
f) mezclar el sólido separado obtenido en la etapa (e) con un disolvente hidrocarburo; y
g) separar la forma cristalina H1 de la lenalidomida.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde en la etapa (b) la reacción se calienta a $55-65^{\circ}\text{C}$.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente utilizado en la etapa (d) es un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-butanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butil metilo, formiato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metil terc-butil éter, diisopropil éter y dietil éter.
- 25 5. Procedimiento según con la reivindicación 4, donde el disolvente se selecciona entre etanol, acetato de etilo y metil terc-butil éter.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente hidrocarburo utilizado en la etapa (f) es un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre ciclohexano, hexano, n-heptano, benceno, tolueno y xileno.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente de hidrocarburo es tolueno.
8. Composición farmacéutica en forma de comprimido o cápsula que comprende la Forma cristalina H1 de lenalidomida según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros principios activos.

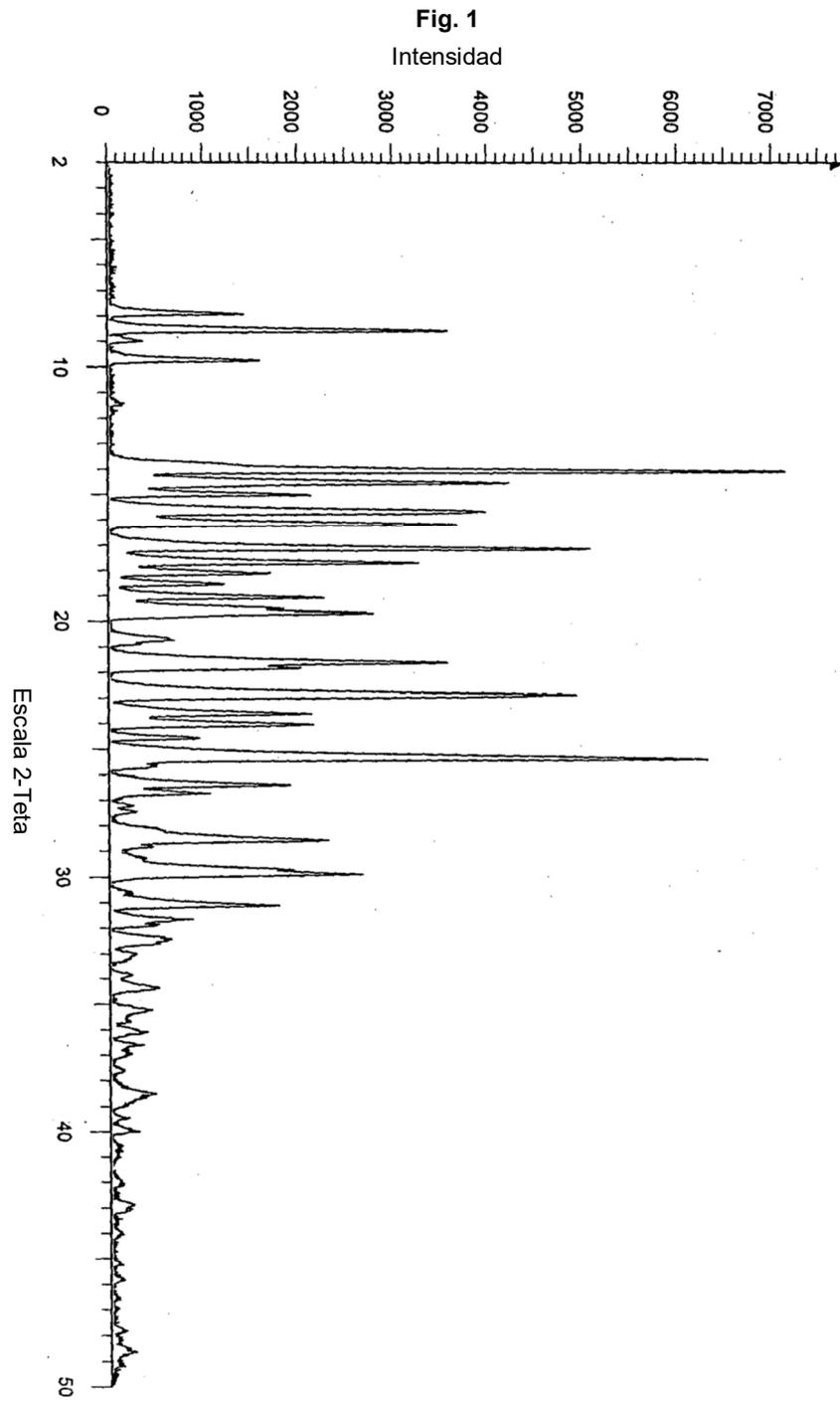


Fig. 2

