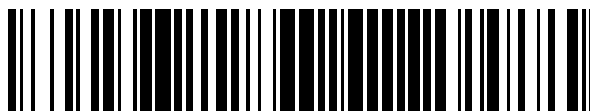


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 917**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2014** **PCT/EP2014/050759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014** **WO14111444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2014** **E 14700674 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020** **EP 2945948**

54 Título: **Forma cristalina II de clorhidrato de anagrelida monohidratado**

30 Prioridad:

18.01.2013 WO PCT/EP2013/050934
18.01.2013 EP 13151863

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2020

73 Titular/es:

SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

WESTHEIM, RAYMOND JOZEF HUBERTUS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 794 917 T3

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

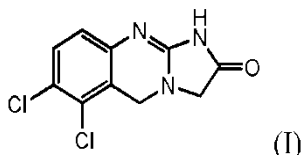
DESCRIPCIÓN

Forma cristalina II de clorhidrato de anagrelida monohidratado

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a la forma cristalina II del clorhidrato de anagrelida monohidratado.

10 La anagrelida es un compuesto farmacéuticamente activo útil para el tratamiento de la trombocitemia (esencial). Se representa mediante la fórmula (I).



15 Los productos comercializados Xagrid® y Agrylin® contienen la sal de clorhidrato monohidratada del compuesto (I). El clorhidrato de anagrelida monohidratado es un polvo blanquecino que es muy poco soluble en agua.

20 La anagrelida se desveló en el documento US 3932407. La preparación del clorhidrato de anagrelida cristalino se describe en el ejemplo 25. No se desvelan datos de punto de fusión, IR o XRPD. En esta patente, se usa acetonitrilo/HCl etéreo como sistema disolvente/ácido que forma la sal para producir clorhidrato de anagrelida a partir de una base libre de anagrelida. El uso de éter no es adecuado para la producción a gran escala debido al riesgo de explosión. No se prefiere el acetonitrilo, ya que es un disolvente de clase 2 menos aceptable.

25 El documento US 4146718 enseña en el ejemplo 4 la preparación de clorhidrato de anagrelida monohidratado cristalino a partir de una base de anagrelida en metanol en ebullición añadiendo HCl concentrado. La precipitación se efectuó mediante la adición de éter como antidisolvente. De acuerdo con un ejemplo comparativo, el clorhidrato de anagrelida se preparó por medio de recristalización de clorhidrato de anagrelida a partir de una solución de HCl etanólico. No hay referencia en cuanto a qué forma cristalina se obtiene.

30 El documento US 5391737 desvela un proceso para preparar clorhidrato de anagrelida semihidratado. Usa metanol como disolvente y HCl etanólico como agente formador de sal. Este proceso no es deseable ya que el metanol es un disolvente farmacéuticamente menos aceptable. Asimismo, la reacción se realiza a temperatura de reflujo.

35 En el ejemplo 6 del documento WO 2009/087673, se desveló una ruta de preparación para clorhidrato de anagrelida monohidratado cristalino usando HCl concentrado como agente formador de sal y etanol como disolvente. Asimismo, la preparación de sal se realizó a temperatura de reflujo.

40 Como el clorhidrato de anagrelida monohidratado es un producto farmacéutico importante, se necesita cualquier mejora en el estado de la técnica relevante para esta sal, particularmente con el objetivo de identificar formas cristalinas estables con propiedades físicas mejoradas.

Breve descripción de los dibujos

45 Figura 1: patrón de XRPD de la forma I de clorhidrato de anagrelida monohidratado
 Figura 2: patrón de XRPD de la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado
 Figura 3: patrón de XRPD de la forma III de clorhidrato de anagrelida monohidratado
 Figura 4: superposición de los patrones de XRPD de las formas I a III de clorhidrato de anagrelida monohidratado
 Figura 5: curvas de solubilidad de la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado en comparación con la forma I

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento del polimorfismo y la identificación de una forma polimórfica útil específica de clorhidrato de anagrelida monohidratado para su incorporación en una composición farmacéutica. Después de repetir los procesos de la técnica anterior para preparar clorhidrato de anagrelida monohidratado en estado sólido como se indica en los ejemplos comparativos, se descubrió que estos procesos producían una cierta forma cristalina de clorhidrato de anagrelida monohidratado, en el presente documento denominada forma I. La forma I de clorhidrato de anagrelida monohidratado cristalino generalmente puede caracterizarse por un patrón de XRPD como se muestra en la figura 1, y tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos: 5,4°, 9,6°, 13,4°, 15,8°, 16,1°, 16,7°, 17,0°, 17,8°, 18,2°, 19,2°, 20,7°, 24,0°, 26,4°, 28,2° y 31,8° grados 2 theta (± 0,2 grados 2 theta). Para mayor claridad, cada vez que se usa la expresión "± 0,2 grados 2 theta" en el presente

documento, se refiere a la varianza para cada ángulo de pico listado.

En la presente invención, se descubrió un polimorfo cristalino particularmente útil de clorhidrato de anagrelida monohidratado. Este polimorfo tiene una estructura cristalina diferente de la forma I. Este polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) claramente diferente que comprende señales en ángulos de difracción a 14,2°, 15,3°, 16,3°, 18,7°, 19,5°, 22,4°, 23,1°, 23,5°, 23,7°, 24,2°, 26,6° y 33,6° grados 2 theta ($\pm 0,2$ grados 2 theta), ángulos en los que la forma I no muestra picos o solo muestra picos muy pequeños.

Normalmente, el patrón de XRPD del nuevo polimorfo corresponde sustancialmente al que se muestra en la figura 2. "Corresponde sustancialmente" está destinado a cubrir variaciones/diferencias en el patrón que un experto en la materia entendería que no representa una diferencia en la estructura cristalina, sino diferencias en la técnica, el equipo, la preparación de muestras, las impurezas, etc. Las diferencias en un patrón o espectros que no son atribuibles a estos factores indican que el patrón en cuestión no "corresponde sustancialmente" al patrón de referencia. Para mayor claridad, el patrón de XRPD de la figura 1 no se corresponde sustancialmente con el de la figura 2 o la figura 3, como se puede ver claramente en la superposición de la figura 4. Por el contrario, un patrón o espectro puede "corresponder sustancialmente" a, por ejemplo, la figura 2, aunque no sea una imagen idéntica/superponible. Además, el patrón de XRPD de una muestra real de clorhidrato de anagrelida monohidratado puede diferir del patrón como se muestra en cualquiera de las figuras 1 a 4 con respecto a las intensidades de los picos respectivos debido a la orientación preferida de las redes cristalinas en la muestra de polvo.

Este nuevo polimorfo de clorhidrato de anagrelida monohidratado del patrón de XRPD anterior se denominará en esta solicitud como "forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado", o simplemente "forma II".

La presente invención incluye la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado como una especie aislada (es decir, después de la eliminación de los disolventes residuales usados en el método de preparación), especialmente en una forma esencialmente (químicamente) pura y/o en forma esencialmente polimórficamente pura. "Esencialmente pura" se refiere a al menos un 70 % pura, preferentemente al menos un 80 % pura, más preferentemente al menos un 90 % pura, y aún más preferentemente al menos un 95 %, incluyendo al menos un 98 % pura, al menos un 99 % pura, y al menos un 99,8 % pura, con respecto a la presencia de clorhidrato de anagrelida monohidratado en una muestra. "Esencialmente polimórficamente pura" se refiere a al menos un 90 % pura, preferentemente al menos un 95 %, incluyendo al menos un 98 % pura, al menos un 99 % pura, y al menos un 99,8 % pura, con respecto a la presencia de la forma II en una muestra. Normalmente, para que una muestra de clorhidrato de anagrelida monohidratado tenga un patrón de XRPD que corresponda sustancialmente a la figura 2, la muestra de la forma II debe estar en forma esencialmente (químicamente) pura (normalmente al menos un 90 % pura) y en forma esencialmente polimórficamente pura (normalmente al menos un 90 % polimórficamente pura).

La forma II de la presente invención es polimórficamente estable a temperatura ambiente e incluso más estable que la forma I, al menos en disolventes como etanol, 2-propanol, acetona y acetato de etilo como se muestra en los ejemplos.

La forma II también es más estable frente a la hidrólisis acuosa que la forma I como se muestra en los experimentos de estabilidad en los que ambas formas cristalinas se agitaron en agua desmineralizada durante hasta 180 minutos.

Sorprendentemente, además de ser más polimórficamente estable que la forma I, a temperatura ambiente la forma II también es más soluble en tampón de acetato USP pH 4,5, tampón fosfato USP pH 6,8, agua Milli-Q y HCl 0,1 M que la forma I. Una posible explicación para esta mayor solubilidad de la forma II más estable podría ser una mejor humectabilidad. Como resultado, la forma II tiene al menos las siguientes ventajas respecto a la forma I:

- 1) Mejor estabilidad termodinámica a temperaturas inferiores a 70 °C;
- 2) Mejor estabilidad frente a la hidrólisis acuosa; y
- 3) Mayor solubilidad, a pesar de la estabilidad termodinámica.

Por consiguiente, la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado ofrece una forma cristalina potencialmente superior de anagrelida para almacenar o preparar composiciones farmacéuticas.

La forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado puede obtenerse mediante diversos procesos. Esencialmente, los procedimientos se pueden clasificar en dos grupos:

a) Agitar una suspensión de la forma I cristalina de clorhidrato de anagrelida monohidratado en un disolvente alcohólico, éster o cetona (transición polimórfica mediada por disolvente).

El disolvente alcohólico es un alcohol C₁-C₄ alifático, preferentemente elegido entre etanol, 2-propanol, o una mezcla de los mismos. Un ejemplo de un éster adecuado es el acetato de etilo. Un ejemplo de una cetona adecuada es acetona. La temperatura de agitación es preferentemente a temperatura ambiente; normalmente, la temperatura de agitación es inferior a 70 °C, preferentemente de 15 a 35 °C. El tiempo de agitación es normalmente de al menos 30 minutos, preferentemente de 30 a 180 minutos.

En una disposición ventajosa, se puede usar un cristal de siembra de la forma II para facilitar la transformación.

b] Suspender la base libre de anagrelida en un disolvente adecuado y poner en contacto la suspensión con una solución de ácido clorhídrico en 2-propanol a temperatura ambiente.

5 La base libre de anagrelida se pone en contacto preferentemente con HCl suspendiendo la base de anagrelida en un disolvente seguido de poner en contacto la suspensión formada con una solución acuosa de HCl en 2-propanol con agitación. En una realización, se añade una solución acuosa de HCl en 2-propanol a la suspensión de base libre de anagrelida con agitación. En otra realización, la suspensión de base de anagrelida en un disolvente se añade a la solución acuosa de HCl en 2-propanol en agitación. El disolvente adecuado se selecciona entre acetonitrilo, etanol, acetona, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

10 La base libre de anagrelida se puede usar en una forma aislada, que ventajosamente es una forma sólida. Como alternativa, se puede usar una mezcla de reacción que comprende una base libre de anagrelida como resultado de una reacción química.

15 La temperatura de agitación es preferentemente a temperatura ambiente; normalmente, la temperatura de agitación es de 15 a 35 °C. El tiempo de agitación es normalmente al menos varias horas, preferentemente al menos 2 horas.

En una disposición ventajosa, se puede usar un cristal de siembra de la forma II para facilitar la transformación.

20 Cuando se suspendió la base libre de anagrelida en 2-propanol y posteriormente se puso en contacto con una solución de ácido clorhídrico en 2-propanol, se identificó una tercera forma III solvatada. Como alternativa, esta forma III también se obtiene cuando una suspensión de clorhidrato de anagrelida monohidratado se agita a reflujo, se filtra y se seca al vacío a temperatura ambiente.

25 Un patrón de XRPD característico de la forma III se representa en la figura 3. Este polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) distinto que comprende señales en ángulos de difracción de aproximadamente 3,7°, 7,4°, 10,2°, 11,0°, 15,9°, 19,1°, 19,4°, 20,5°, 22,1°, 23,9°, 24,7°, 25,3°, 25,6°, 25,9°, 26,9°, 27,7°, 29,0°, 30,9°, 31,9°, 32,4°, 33,3° y 34,4° grados 2 theta ($\pm 0,2$ grados 2 theta). Esta forma III es inestable ya que se convierte en la forma I o una mezcla de las formas I y II cuando se expone al aire, y por lo tanto no es adecuada para su uso en una composición farmacéutica.

30 En cualquiera de los procesos anteriores, la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado puede aislarse ventajosamente a partir de la suspensión del mismo en un líquido mediante técnicas convencionales tales como filtración o centrifugación, lavarse con un líquido adecuado y secarse. El secado al aire de la forma II a temperatura ambiente no causa ningún cambio polimórfico.

35 Se prefiere que los cristales formados tengan un tamaño de partícula promedio de 1.000 μm o más pequeño, preferentemente menor que 250 μm , y más preferentemente menor que 100 μm . Los métodos de análisis de tamaño de partícula conocidos se pueden usar para determinar el tamaño de partícula, por ejemplo, la medición del tamaño de partícula usando luz, como métodos de dispersión de luz, en particular Mastersizer de Malvern.

40 El producto cristalino de tamaño de partícula más pequeño es, en general, más fácil de procesar para formar composiciones farmacéuticas que el que tiene un tamaño de partícula más grande. Si dicho tamaño de partícula no se puede obtener mediante el proceso en sí, se pueden realizar operaciones convencionales como tamizado o molienda para lograr un tamaño (distribución) de partículas deseado.

45 Los procesos conocidos para preparar clorhidrato de anagrelida monohidratado cristalino se realizan a temperatura de reflujo. Los procesos de la presente invención se realizan a una temperatura ambiente; normalmente, la temperatura de agitación es de 15 a 35 °C, en donde se obtiene directamente la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado.

50 El clorhidrato de anagrelida monohidratado es inestable en agua y se convierte en base libre de anagrelida en 30-180 minutos. Esto también ocurrirá (parcialmente) en un proceso de granulación en húmedo usando agua. Es evidente a partir de lo anterior que la forma II es una forma más estable y aún más soluble de clorhidrato de anagrelida monohidratado, al menos en una suspensión con etanol, 2-propanol, o una mezcla de los mismos. Esto representa una ventaja, por ejemplo, en procesos de granulación en húmedo usando cualquiera de estos disolventes para la fabricación de granulados, comprimidos o en procesos de pildorización. La estabilidad física de la forma II en contacto con el líquido de granulación o pildorización minimiza el peligro de un cambio polimórfico del clorhidrato de anagrelida monohidratado durante el proceso, lo que podría causar cambios en las propiedades del granulado, comprimido o pildora resultante. Como no tiene lugar ninguna conversión o descomposición en la base libre, etanol, 2-propanol o una mezcla de los mismos también podrían ser disolventes de recubrimiento adecuados.

55 La forma II del clorhidrato de anagrelida monohidratado puede formularse en diversas composiciones farmacéuticas con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede estar en una forma de dosificación unitaria, tal como una forma de dosificación oral sólida (es decir, comprimido o cápsula), o un precursor a granel de la misma, tal como una mezcla premezclada lista para una mezcla/adición adicional de

ingredientes, o una mezcla lista para formación de comprimidos o relleno en cápsulas. En el presente documento también se desvela la preparación de una composición farmacéutica a partir de la forma II del clorhidrato de anagrelida monohidratado mediante un proceso que comprende combinarlo con dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se desvelan composiciones farmacéuticas, preferentemente composiciones farmacéuticas orales sólidas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado, en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, sin limitación, vehículos, diluyentes, cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento, colorantes, pigmentos, agentes de enmascarado de sabor, edulcorantes, aromatizantes, plastificantes, etc. El o los excipientes adecuados se seleccionan en parte en función de la forma de dosificación, la vía de administración prevista, la velocidad de liberación prevista y la fiabilidad de fabricación.

Los ejemplos de tipos comunes de excipientes incluyen diversos polímeros, ceras, fosfatos de calcio, azúcares, etc. Los polímeros incluyen celulosa y derivados de celulosa tales como HPMC, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio y etilcelulosa; polivinilpirrolidonas; óxidos de polietileno; polialquilenglicoles tales como polietilenglicol y polipropilenglicol; y ácidos poliacrílicos que incluyen sus copolímeros y polímeros reticulados de los mismos, por ejemplo, Carbopol® (B.F. Goodrich), Eudragit® (Rohm), policarbofilo y polímeros de quitosano. Las ceras incluyen cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo y glicerato poliglicolizado saturado. Los fosfatos de calcio incluyen fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico anhidro y fosfato de calcio tribásico. Los azúcares incluyen azúcares simples, tales como lactosa, maltosa, manitol, fructosa, sorbitol, sacarosa, xilitol, isomaltosa y glucosa, así como azúcares complejos (polisacáridos), tales como maltodextrina, amilodextrina, almidones y almidones modificados.

La forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado puede formularse preferentemente en composiciones para administración oral. Las composiciones para administración oral pueden ser sólidas o líquidas, tales como en forma de solución o suspensión oral, cápsula oral o comprimido oral, y pueden exhibir liberación inmediata o liberación modificada y/o prolongada de la sustancia activa a partir de la composición.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden la forma II del clorhidrato de anagrelida monohidratado pueden formularse, por ejemplo, en comprimidos orales convencionales. Los comprimidos pueden ser comprimidos monolíticos, es decir, comprimidos que después de la ingestión no se disgregan en una pluralidad de unidades más pequeñas a partir de las cuales finalmente se libera el principio activo, o pueden ser comprimidos disgregables. Los comprimidos se pueden producir mediante cualquier técnica de formación de comprimidos estándar, por ejemplo, por granulación en húmedo, granulación en seco o compresión directa. El procedimiento de granulación en húmedo comprende mezclar clorhidrato de anagrelida monohidratado y excipientes con un líquido de granulación y formar una masa granulada sólida, que luego se seca opcionalmente, tamizar el granulado, mezclar con los excipientes restantes, en particular con un lubricante, y comprimir en un comprimido. El procedimiento de granulación en seco normalmente comprende mezclar los excipientes sólidos (excepto lubricantes), compactar la mezcla en un compactador (por ejemplo, un compactador de rodillos), moler la masa compactada, tamizar los gránulos molidos, mezclar con un lubricante y comprimir la mezcla en comprimidos. El procedimiento de compresión directa generalmente comprende mezclar los excipientes sólidos y comprimir la mezcla uniforme en comprimidos.

En una disposición alternativa, los granulados húmedos o secos producidos anteriormente o la mezcla directa de los excipientes sólidos se pueden cargar directamente en cápsulas.

La forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado también se puede mezclar en composiciones que son adecuadas para formularse en píldoras mediante técnicas de pildorización conocidas. Se puede encapsular una pluralidad de píldoras que comprenden una dosis única de anagrelida en cápsulas hechas de material farmacéuticamente aceptable, tal como gelatina dura. En otro modo, se puede comprimir una pluralidad de píldoras junto con aglutinantes y disgregantes adecuados en un comprimido disgregable que, tras la ingestión, se descompone y libera las píldoras. En otro modo más, la pluralidad de píldoras se puede cargar en un sobrecito.

La cantidad relativa de forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado en la masa de granulado, comprimido o píldora no está particularmente limitada, pero normalmente puede variar del 0,1 al 10 % en peso, tal como del 0,3 al 3,0 % en peso.

Las composiciones orales sólidas y las formas de dosificación que comprenden la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado son ventajosamente de una liberación inmediata de anagrelida a partir de la composición después de la ingestión. En algunas realizaciones, tienen el siguiente perfil de liberación: más del 80 % del activo se libera en 30 minutos, preferentemente en 15 minutos, cuando se mide por el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 50 rpm en HCl 0,01 M.

Los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos por un recubrimiento de película adecuado, que puede ser un recubrimiento de película (soluble en el estómago) o un "recubrimiento entérico" (no soluble en el estómago). El recubrimiento de película puede proteger el comprimido contra el medio ambiente (luz, aire, humedad) durante el almacenamiento y la manipulación. Se puede usar cualquier recubrimiento de película convencional. El

recubrimiento entérico retarda o inhibe la liberación de anagrelida en el estómago.

La dosis unitaria en forma de comprimido puede comprender un solo comprimido, pero también puede comprender un comprimido dividido o varios comprimidos más pequeños (minicomprimidos) administrados al mismo tiempo. La dosis unitaria de píldoras en forma de cápsula puede comprender una sola cápsula. Las soluciones para administración oral pueden envasarse en un envase multidosis, envasándose la dosis unitaria en un recipiente calibrado.

Las formas de dosificación farmacéuticas formuladas a partir de las composiciones de la presente invención pueden comprender una dosis unitaria de anagrelida, es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de anagrelida monohidratado para una administración de dosis única. La cantidad de forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado, expresada como base de anagrelida, en la dosis unitaria diaria puede variar de 0,1 a 15 mg, normalmente de 0,3 a 5,0 mg.

La forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que la comprenden pueden usarse en medicina, por ejemplo en el tratamiento de la trombocitemia (esencial). Se puede usar en monoterapia o en terapia de combinación.

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1: ejemplo 25 del documento US 3932407

Se suspendieron 0,16 g de base de anagrelida en 7 ml de acetonitrilo (sin solución transparente a TA) y se agitó a TA. A la suspensión, se le añadieron 0,9 ml de HCl 1 N en éter dietílico. La suspensión se agitó a TA durante aproximadamente 3 horas. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El sólido se secó al aire durante una noche a TA. Se obtuvo un sólido de color blanquecino con grumos.

La XRPD mostró todos los picos característicos de la forma I, véase la figura 1.

Ejemplo comparativo 2: basado en el ejemplo 1 del documento US 5391737

El ejemplo 1 del documento US 5391737 no proporciona detalles suficientes en cuanto a la ejecución real del experimento.

Se suspendió 1,0 g de base de anagrelida en 8,5 ml de metanol, se agitó y calentó a reflujo. No se obtuvo una solución transparente. A la suspensión caliente, se le añadieron 8,5 ml de etanol con HCl al 10-20 % y se continuó la agitación a reflujo durante aproximadamente 15 minutos. La suspensión lentamente se volvió más líquida, pero no se observó solución transparente en absoluto.

La suspensión se dejó enfriar a TA y se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El sólido se lavó con poco etanol, se analizó con XRPD y se secó con aire durante un fin de semana a TA. Se obtuvo un polvo de color blanquecino con grumos.

La XRPD mostró picos desconocidos. La RMN indicó una degradación significativa en al menos cuatro impurezas.

Ejemplo comparativo 3: ejemplo 6 del documento WO 2009/087673.

Se calentaron 30 ml de etanol con un baño de aceite, mientras se agitaba. A 75 °C, se añadió 1 gramo de base de anagrelida y la suspensión se dejó a reflujo. El reflujo y la agitación se mantuvieron durante 10 minutos. A la suspensión, se le añadieron 0,3 ml de agua desmineralizada y se continuó el reflujo/agitación durante 5 minutos adicionales. A la suspensión de color blanco y espesa, se le añadió 1 ml de HCl concentrado (37 % ac.) en un período de 3 minutos. Como resultado, la suspensión se volvió más amarillenta y mucho más líquida. Después de 5 minutos adicionales a reflujo, la suspensión se enfrió a 10-15 °C tardando aproximadamente 15 minutos. La suspensión se agitó durante 15 minutos a 10-15 °C. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El sólido se lavó con 2 ml de etanol y se secó al vacío a 30 °C durante aproximadamente 4 horas. Se obtuvo un polvo de color blanquecino.

La XRPD mostró picos que apuntaban a una mezcla de forma I y forma II, véanse las figuras 1 y 2.

Ejemplo 1: preparación de la forma II a partir de una base libre de anagrelida

Se suspendieron 0,5 g de base de anagrelida en 20 ml de etanol (sin solución transparente a TA) y se agitó a TA. A la suspensión, se le añadieron 0,8 ml de HCl acuoso 5-6 N en 2-propanol. La suspensión se agitó a TA durante aproximadamente 2 horas. A continuación, la suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El

sólido se secó al aire durante una noche a TA. Se obtuvo un polvo de color blanquecino con grumos.

La XRPD mostró todos los picos característicos de la forma II, véase la figura 2.

5 Ejemplo 2: preparación de la forma II a partir de la forma I

Se suspendieron ~0.5 g de forma I de clorhidrato de anagrelida monohidratado en 5 ml de etanol y se agitó a TA durante aproximadamente 2 días. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El sólido se secó al aire durante el fin de semana a TA. Se obtuvo un polvo fino de color blanquecino.

La XRPD mostró todos los picos característicos de la forma II, véase la figura 2.

Se suspendieron 2,0 g de clorhidrato de anagrelida monohidratado (una mezcla de formas I y II) en 20 ml de etanol. La mezcla se agitó durante una noche a TA en un matraz cerrado. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El sólido se lavó con etanol y se secó al aire durante un fin de semana a TA. Se obtuvo un polvo fino de color blanquecino a beige pálido.

La XRPD mostró todos los picos característicos de la forma II, véase la figura 2.

20 Ejemplo 3: preparación de la forma III

Se suspendieron 15,0 g de clorhidrato de anagrelida monohidratado en 150 ml de 2-propanol, se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió 1 ml de HCl acuoso 5-6 N en 2-propanol y la suspensión se enfrió hasta que estuvo tibia. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). El sólido se lavó con 2-propanol y se secó al aire a TA. Se obtuvo un polvo fino de color blanquecino a amarillento.

La XRPD mostró todos los picos característicos de la forma III, véase la figura 3.

30 Datos de estabilidad de las formas I y II

Estabilidad de la forma I

Se suspendieron 0,5-15 g de forma I de clorhidrato de anagrelida monohidratado en 5-25 ml de disolvente y se agitó a TA durante 0,5-24 horas. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida), se lavó con disolvente y se secó. Los detalles y resultados se proporcionan en la tabla a continuación.

Disolvente	Tiempo de agitación	Temperatura de agitación	XRPD
Agua desmineralizada	30 min	TA*	Base de anagrelida
	180 min	TA	Base de anagrelida
Etanol	30 min	TA	Forma II
	16 horas	TA	Forma II
2-propanol	16 horas	TA	Forma I + II
Acetona	2 días	TA	Forma II
Acetato de etilo	2 días	TA	Forma II
* TA "significa temperatura ambiente" (entre 15-25 °C, normalmente entre 20-21 °C).			

Estabilidad de la forma II

Se suspendieron 2,0 g de forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado en 20 ml de disolvente. La mezcla se agitó a TA en un matraz cerrado. En ciertos puntos temporales, En ciertos momentos, se filtró una pequeña cantidad de la suspensión sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida). Los sólidos se secaron al aire durante la noche a TA. Los detalles y resultados se proporcionan en la tabla a continuación.

Disolvente	Tiempo de agitación	Temperatura de agitación	XRPD
Agua desmineralizada	30 min	TA*	Forma II + base de anagrelida
	60 min	TA	Forma II + base de anagrelida
	120 min	TA	Forma II + base de anagrelida
	180 min	TA	Base de anagrelida

(continuación)

Disolvente	Tiempo de agitación	Temperatura de agitación	XRPD
Etanol	30 min	TA	Forma II
	60 min	TA	Forma II
	120 min	TA	Forma II
	durante una noche	TA	Forma II
	3 horas	reflujo	Forma I
2-propanol	30 min	TA	Forma II
	60 min	TA	Forma II
	120 min	TA	Forma II
	durante una noche	TA	Forma II
* TA "significa temperatura ambiente" (entre 15-25 °C, normalmente entre 20-21 °C).			

Estudio de conversión en etanol

- 5 Se suspendieron 0,25 g de clorhidrato de anagrelida monohidratado (una mezcla de las formas I y II) en 5 ml de etanol y se agitó a una temperatura de agitación especificada durante 22-24 horas. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida), se lavó con disolvente y se secó. Los detalles y resultados experimentales se proporcionan a continuación.

Temperatura de agitación (°C)	Forma cristalina (XRPD)
30	II
35	II
40	II
45	II
50	II
55	II
60	II
65	II
67,5*	II
70*	II
72,5*	I + II
75*	en su mayoría I, quedaron algunas II
* Tiempo de agitación 2 horas solamente.	

- 10 La forma II es estable a temperaturas inferiores a 70 °C, pero no es estable a reflujo. El punto de transición se encuentra aproximadamente a 72,5 °C.

- 15 Por tanto, a temperaturas inferiores a 72,5 °C, la forma II cristalizará, mientras que a temperaturas superiores a 72,5 °C se formará preferentemente la forma I.

En los ejemplos anteriores, los patrones de XRPD se registraron en un Bruker-AXS D8 vario (geometría $\Theta/2\Theta$, modo de reflexión, detector Vantec PSD) que funciona con los siguientes ajustes:

Ángulo de inicio (2θ):	2,0°
Ángulo final (2θ):	35,0°
Ancho etapa de barrido:	0,02°
Tiempo etapa de barrido:	entre 0,7-5,5 segundos

Tipo de radiación:	Cu
Longitudes de onda de radiación:	1,54060 Å ($K\alpha_1$), se usa monocromador primario
Ranura de salida:	6,0 mm
Ranura de enfoque:	0,2 mm
Ranura de divergencia:	Variable (V20)
Ranura anti-dispersión:	11,8 mm
Ranura de recepción:	20,7 mm

Experimentos de solubilidad

- 5 La solubilidad inmediata de la forma II, la forma I y la base libre de clorhidrato de anagrelida monohidratado se determinó en tampón de acetato USP pH 4,5, tampón fosfato USP pH 6,8, agua Milli-Q (en los sucesivos en el presente documento "MQ") y HCl 0,1 M. Aproximadamente 30 mg de la sustancia farmacológica se transfirieron a un recipiente de muestra transparente de 50 ml y se añadió una barra agitadora. Posteriormente se añadieron 30 ml de medio de prueba; el vial se cerró y se colocó sobre un agitador magnético. En agitación constante a temperatura ambiente, se tomaron muestras de 2 ml a $t=0$, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos. Las muestras se filtraron inmediatamente a través de un filtro de disco de jeringa de 0,45 μm (se desechó el primer ml) y se analizaron de
- 10 inmediato con el método HPLC-UV descrito en la tabla 1. La solubilidad se calculó en mg/ml de base libre de anagrelida frente a un patrón externo (AGL.hcl.mhy.120310) disuelto en acetonitrilo/milli-Q (ACN/MQ) (50:50).

Tabla 1 Parámetros de HPLC-UV usados para pruebas de solubilidad inmediata

Columna:	Xbridge Shield RP18, 50x4,6 mm, 3,5 μm (Waters)
Temperatura de la columna:	30 °C
Temp. del muestreador automático:	Temperatura ambiente
Flujo:	1,2 ml/min, Isocrático
Detección:	UV, 254 nm
Volumen de inyección:	3 μl
Fase móvil:	KH_2PO_4 50 mM a pH = 2,5 / ACN (75:25)
Tiempo de ejecución:	3,5 min.
Retardo hasta la próxima inyección:	0 min.

- 15 Los resultados se muestran en la figura 5. En general, las curvas de solubilidad inmediata de la forma II son más altas en comparación con la forma I, lo que indica una solubilidad inmediata más alta.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina II de clorhidrato de anagrelida monohidratado caracterizada por un patrón de XRPD que incluye los siguientes picos a 2 θ : 14,2, 15,3, 16,3, 18,7, 19,5, 22,4, 23,1, 23,5, 23,7, 24,2, 26,6 y 33,6 $\pm$ 0,2 grados, cuando se mide con radiación CuK α 1 (λ = 1,54060 Å) que tiene una pureza polimórfica de al menos el 90 %.
2. Un proceso para preparar la forma cristalina II de clorhidrato de anagrelida monohidratado según la reivindicación 1 a partir de la forma cristalina I de clorhidrato de anagrelida monohidratado, que comprende:
 - a) Suspender la forma cristalina I en etanol, 2-propanol o una mezcla de los mismos o disolvente de cetona;
 - b) Agitar a una temperatura ambiente de entre 15 y 35 °C durante al menos 30 minutos, preferentemente de 30 a 180 minutos; y
 - c) Aislar los cristales obtenidos de la forma II.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la suspensión de la etapa a) se siembra con cristales de la forma II según la reivindicación 1.
4. Un proceso para preparar la forma cristalina II de clorhidrato de anagrelida monohidratado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - a) Suspender la base libre de anagrelida en un disolvente a una temperatura ambiente de entre 15 y 35 °C;
 - b) Poner en contacto la suspensión de la etapa a) con una solución de ácido clorhídrico en 2-propanol a una temperatura ambiente de entre 15 y 35 °C;
 - c) Agitar a una temperatura ambiente de entre 15 y 35 °C durante varias horas, preferentemente más de 2 horas; y
 - d) Aislar los cristales obtenidos de la forma II de acuerdo con la reivindicación 1; en donde el disolvente en la etapa a) se selecciona entre acetonitrilo, etanol, acetona, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la agitación de la etapa c) se siembra con cristales de la forma II según la reivindicación 1.
6. La forma cristalina II de clorhidrato de anagrelida monohidratado de acuerdo con la reivindicación 1, formulada en un comprimido, una cápsula, un granulado o una píldora, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable en donde la cantidad relativa de la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado en el comprimido, la cápsula, el granulado o la píldora varía del 0,1 al 10 % en peso.

FIGURA 1: patrón de XRPD de la forma I de clorhidrato de anagrelida monohidratado

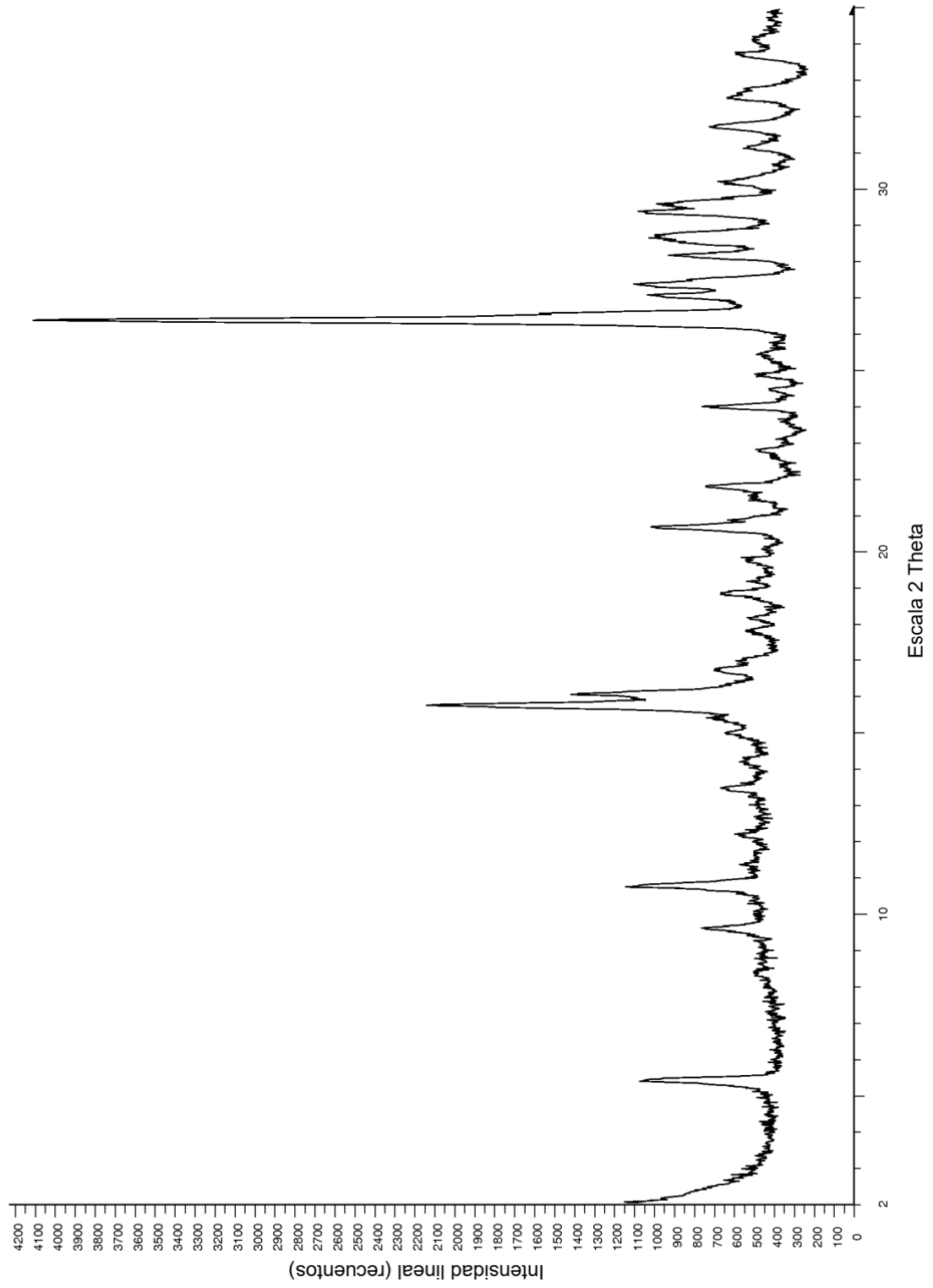


FIGURA 2: patrón de XRPD de la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado

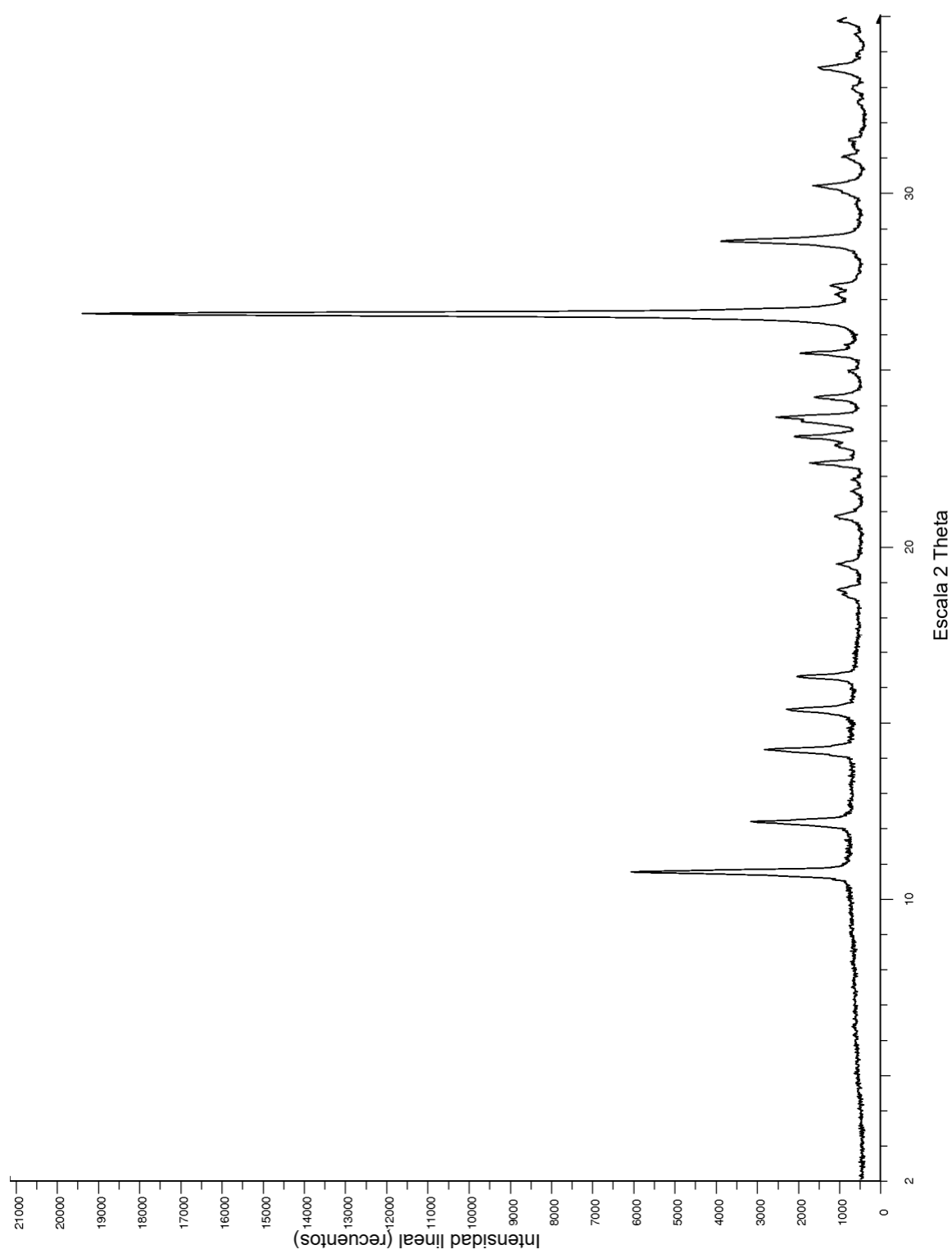


FIGURA 3: patrón de XRPD de la forma III de clorhidrato de anagrelida monohidratado

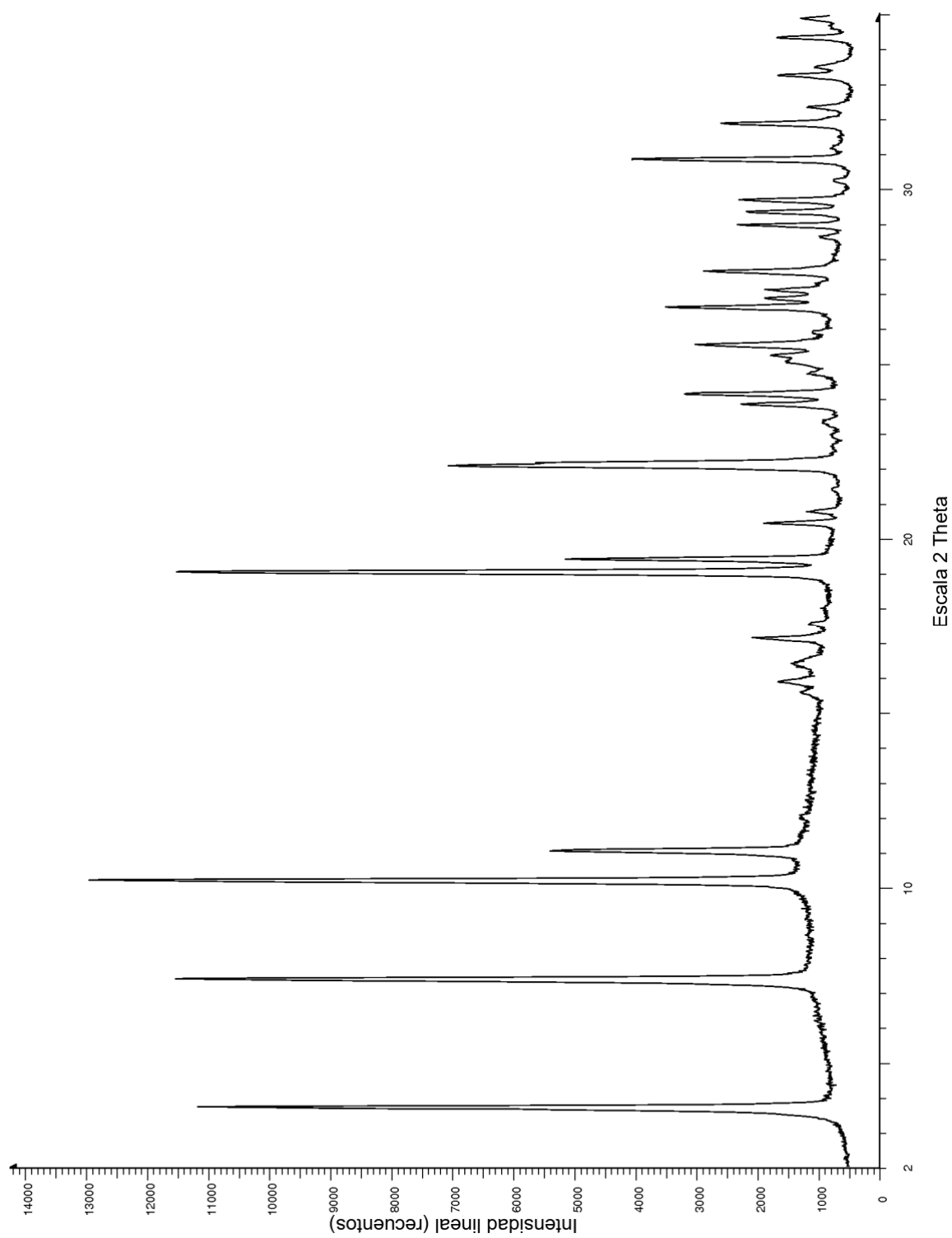


FIGURA 4: superposición de los patrones de XRPD de las formas I a III de clorhidrato de anagrelida monohidratado

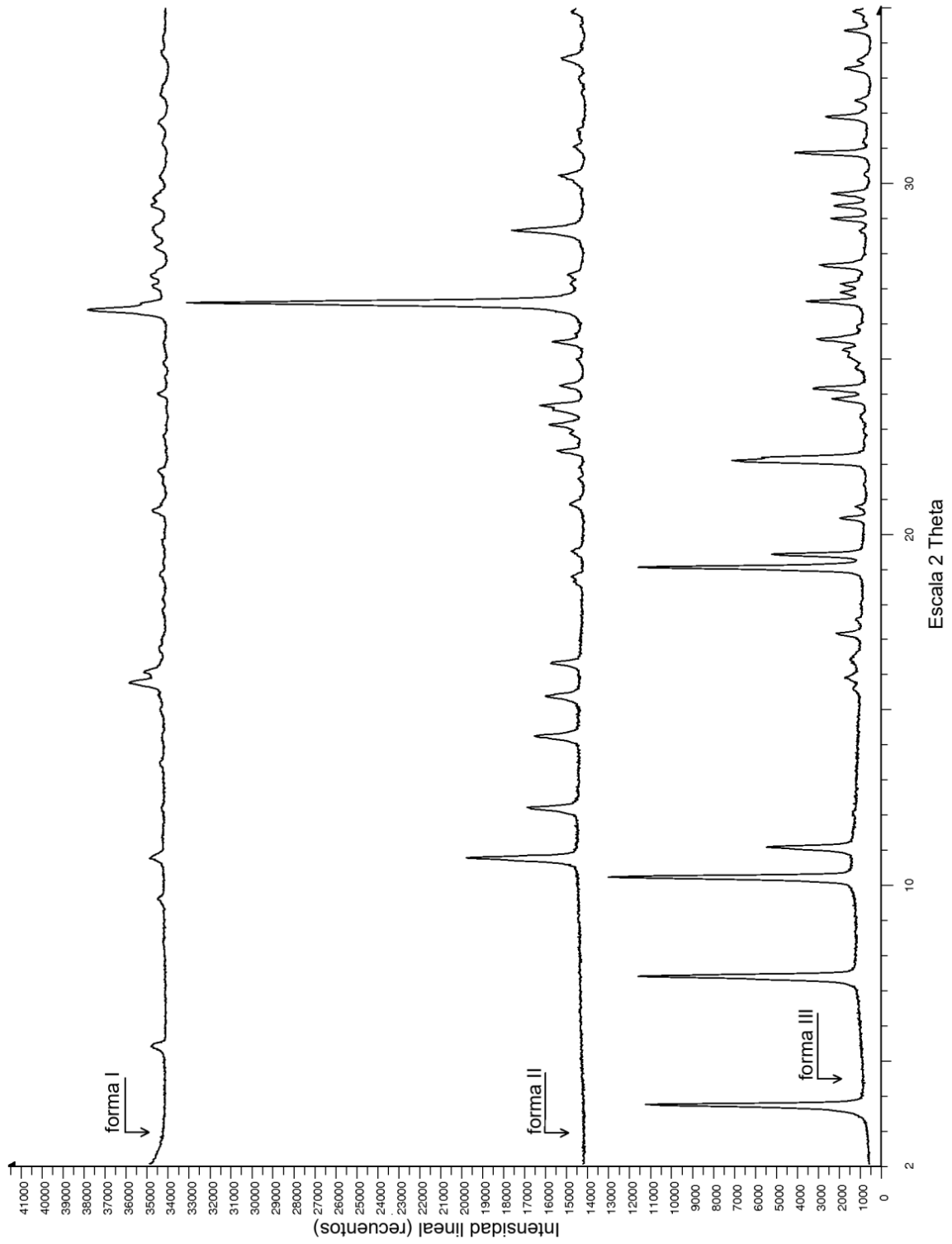
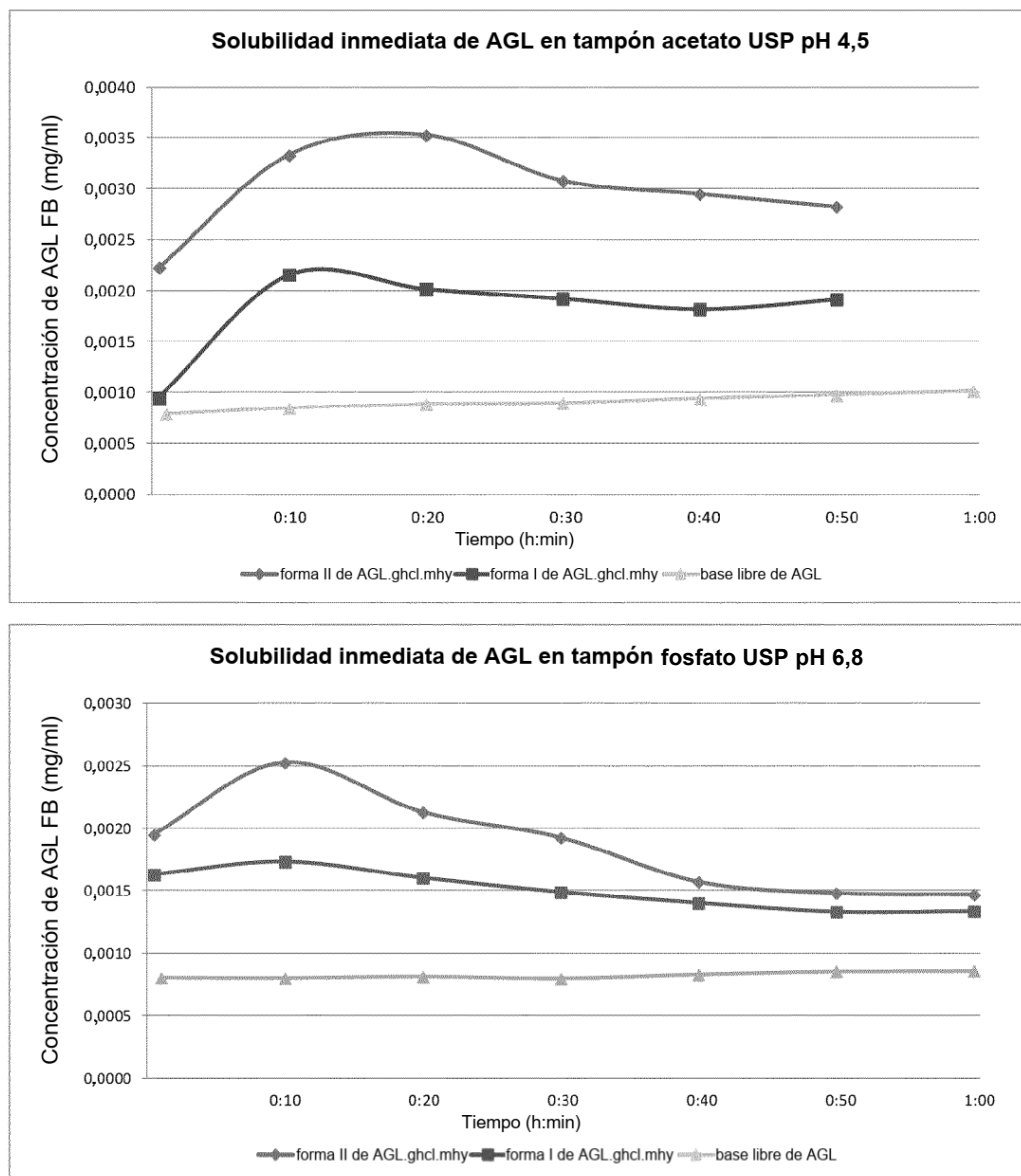
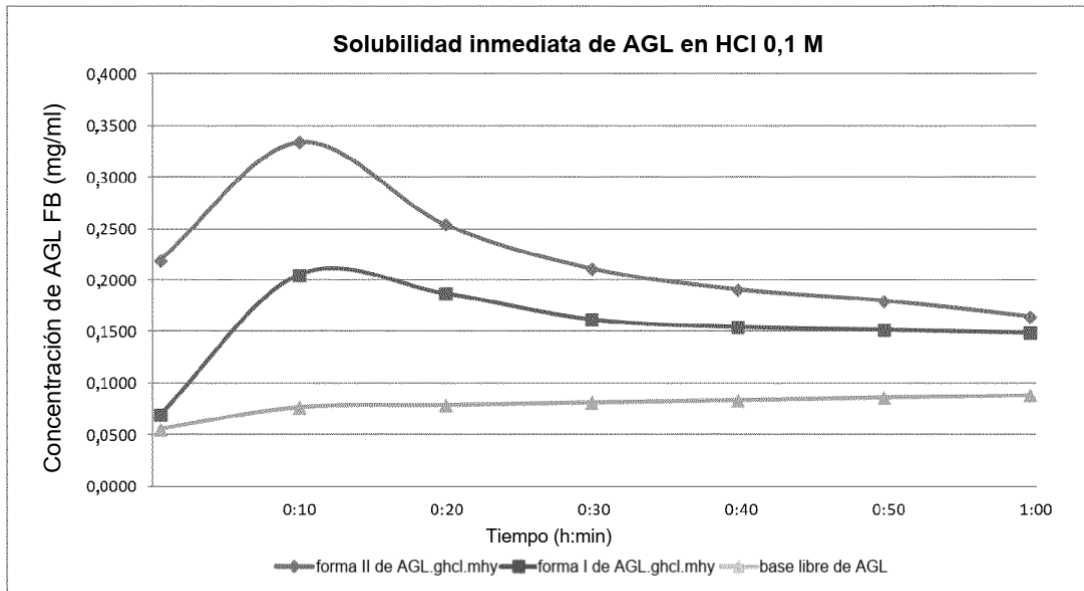
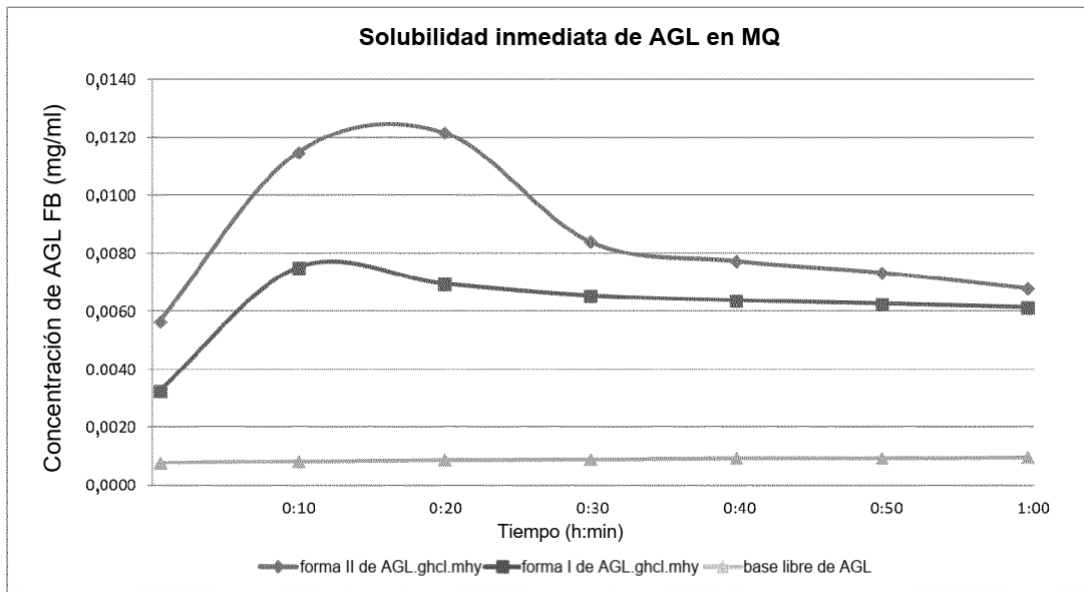


FIGURA 5: curvas de solubilidad de la forma II de clorhidrato de anagrelida monohidratado en comparación con la forma I





forma I de AGL.ghcl.mhy