



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06.23144

54 TÍTULO

FORMAS POLIMORFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-
PIPERIDIN-2,6-DIONA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/445, C07D 401/04, A61P 29/00, 31/1

71 SOLICITANTE

CELGENE CORPORATION

DOMICILIO

Warren, Estado de New Jersey, E U A

74 APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO G

22 BOGOTÁ, D. C.,

08 MAR 2006

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06023144 00000000

Folios 117

Fecha (MM): 2006-03-08 14 05:55

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04 04 2006

1

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **CELGENE CORPORATION**

Dirección **7 Powder Horn Drive**

Nacionalidad o domicilio **Warren Estado de New Jersey, E.U.A.**

Lugar de Constitución

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON**

Dirección **Carrera 13 No 37-43 Piso 12**

Teléfono **285 74 60** Fax **285 92 67**

E-mail **info@castillograu.com**

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ OTRO ☐

Cual _____

Número **79 397 879** de **TP 68 995** del **Bogotá C.S.J.**

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre **Roger Shen-Chu CHEN - George W MULLER - Markin S JAWORSKI - Manohar T SAINDANE - Louise M CAMERON**

Dirección **110 Christie St - 250 Windmill Court 57 Featherbed Lane - 20 Arbutus Way - 25 Keswick Rd**

Nacionalidad o Domicilio **Edison NJ - Bridgewater, NJ - Hopewell, NJ - Monmouth Junction NJ - East Windsor, NJ (E.U.A.)**

5

PCT (66)

Solicitud Internacional No **PCT/US2004/028736**

Fecha **03/09/04**

Publicación Internacional No **WO 2005/023182 A3**

Fecha **17/03/05**

6

Título (64)

FORMAS POLIMORFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)- PIPERIDIN-2, 6-DIONA

7

Clasificación Internacional (61)

A61K 31/445, (07D) 401/04, A61P 29/00, 37/02

8

Prioridad

SI

☒

No

☐

(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

04 09 2003

(31) Número de Solicitud

60/499,723

9

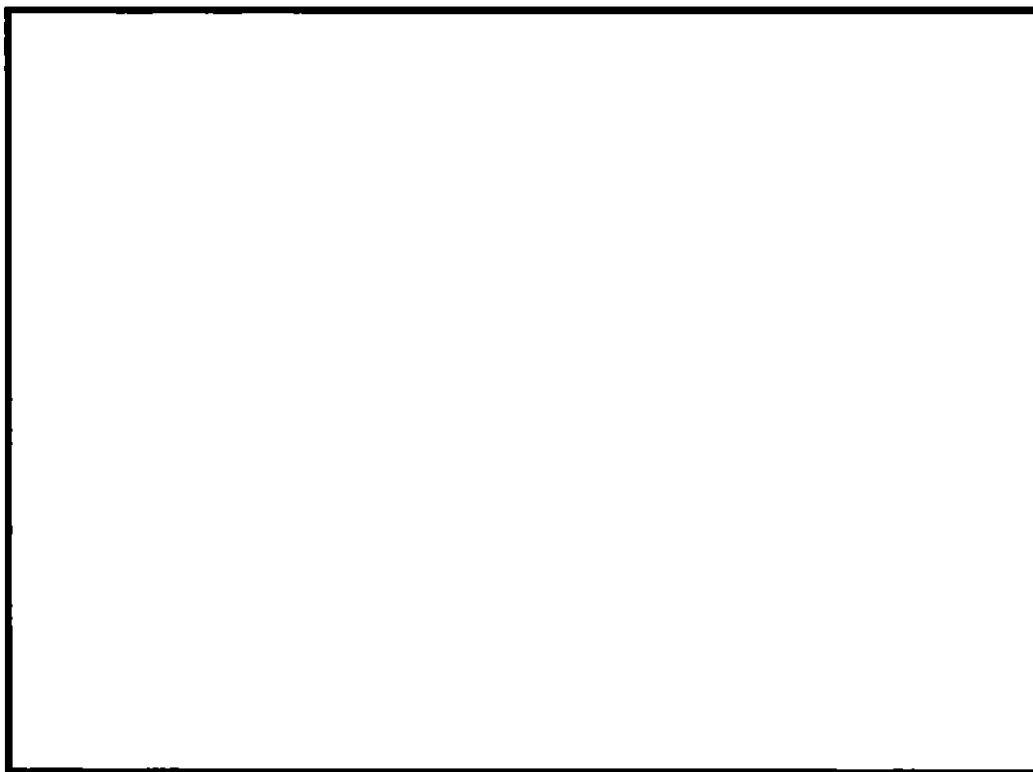
Comprobante de pago N°

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

FIRMA

C.C. 78397878
de BogotáT.P. 68,995
del C S J

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06022144 00000000 Folios: 117
Fecha (MM): 2006-03-08 14:05:55
Tramite 011 PCT-PATENT 279 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 10,797
FECHA : MARZO 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49952303	08/03/2006	1,516,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	463,000 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

**FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA**

PODER GENERAL**GENERAL POWER OF ATTORNEY**

1 Applicant's name

(1)

(1) **CELGENE CORPORATION**

2 Applicant's Address

domiciliado en (2)

domiciled in (2)
7 Powder Horn Drive/
Warren, NJ 07059

3 Leave blank

nombre al Dr (3) Germán Castillo Grau y o
Adriana Castillo Gibsons y o Luis Felipe Castillo
Gibsonshereby appoint Dr (3) Germán Castillo Grau
and or Adriana Castillo Gibsons and/or Luis Felipe
Castillo Gibsons

Con oficinas en la

With

oficinas en la Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia
como representantes con poder especial
amplio y suficiente, para recabar de las ofi-
nas y autoridades Colombianas, administral-
vas, judiciales o de policía, en primera o se-
gunda instancia, la obtención de Patentes de
invención, Registro de Marcas, de Modelos y
de Dibujos Industriales, de Nombres Comer-
ciales y Ensignas, lo mismo que traspaños, ex-
tensiones, renovaciones, cambios de nombre,
registro de licencias de explotación y registro
de licencias de uso referentes a tales actua-
ciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante
dichas autoridades todos los pasos neces-
arios al objeto indicado uluvar solicitudes, for-
mular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, oposiciones y reclamos, solici-
tar la aplicación de medidas cautelares, acap-
tar en nuestro nombre y representación la Ce-
sión de derechos de invención y de patente
de invención que se nos haga por cualquier
persona, abonar todos los impuestos, cuotas
y pagos determinados por la ley recibir todos
los documentos y valores dando el descargo
respectivo, llenar cualesquiera otros requisi-
tos, desistír y tomar en fin todas las medidas
que creyeren conducentes al resguardo de
nuestros intereses y en caso de presentarse
oposiciones para que intervengan como de-
mandantes o como demandados, con todas
las demás facultades legales necesarias. Este
poder comprende además las facultades de
recibir desistír transigir comprometer susti-
tuir revocar sustituciones, recibir notifica-
ciones y nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá
Colombia as our representatives with special,
ample and sufficient power to obtain from the
offices and Colombian authorities, adminis-
trative judicial and police, in first or in second
instance, Privileged Patents of Invention, Re-
gistration of Trade Marks, of Models and In-
dustrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions, who are empowered
to take before said authorities all of the neces-
sary steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions, cor-
rections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any per-
son, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law to receive all the docu-
ments and proceeds giving the respective ac-
quittance or receipt, to fulfill any other requi-
sities to desist and take in fact any other measu-
res that may be deemed conducive to the as-
seguard of our interests, and in case opposi-
tions are presented to intervene as complai-
nant and defendant, with all necessary legal
faculties. This power of attorney includes the
faculties to receive, desist, compromise, tran-
sact substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature
must be attested by a No-
tary Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE
in the "(Individual)"
when the signer is a natu-
ral person, and in the
"(Corporations)" when is
a legal one. The Notary's
signature must then be le-
galized by a Colombian
Consular Officer

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por me-
dio de la DECLARACION
NOTARIAL en la "(Indivi-
dual)" cuando el fir-
mante es una persona na-
tural y un la do "(Socie-
dades)" cuando es una
personas jurídicas.

El Notario deberá ser le-
galizado por el Consulado
Colombiano.

Notary Public Signature
0106 25 1473 251473

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4)
Warren, NJ

(5)

Sol J. Bares - President and COO
Corporation Sol J. Bares

Como Notario Verificador del Circuito de
Bogotá, he de constar que este copia
con original que se ha
de para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia

- 6 MAR. 2006

CONZALO L. DELGADO CASTRO
NOTARIO 26 ENCARGADO

La declaración Notarial a la vista.

Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los días del mes. de 19.
comparecí personalmente ante mí, Nota-
rio Público

a quien(es) doy fé de conocer y me consta
que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y fir-
mante(s) del documento que precede de-
clarando ante mí que otorga(n) el mismo para
los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

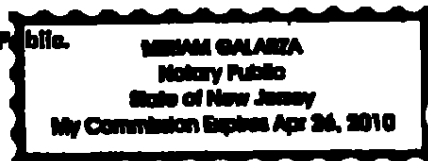
(Individual)

On this, 16 day of Jan 2006 personally
appeared before me, a Notary Public

to me known, and known to me to be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed
same for the uses and purposes therein ex-
pressed

Notary Public

Miriam Galarza



(Sociedades)

El Infrascrito Notario Certifica que la firma
que antecede y dice

es auténtica, que el signatario desempeña ac-
tualmente el cargo de

de

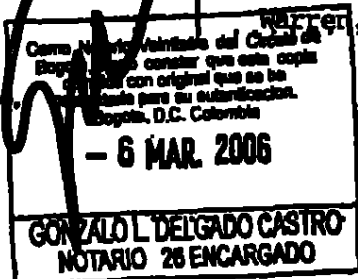
que tiene facultad para otorgar este poder, y
que dicha compañía está domiciliada en

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé

Dado y firmado en

El Notario Público



(Con legalización Consular)

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies, that
the preceding signature reading
Sol J Barer

is authentic, that the signer at present fills the
post of
President and COO

of

CELGENE CORPORATION

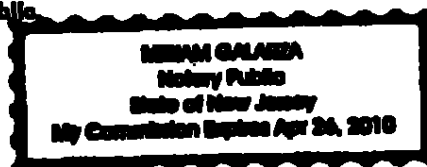
and that he is empowered to grant this power,
and that said company is domiciled in
7 Powder Horn Drive
Warren, NJ 07059

and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of
Delaware

All the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respective
documents to which he, the Notary attests.

Granted and signed in Jan 16, 2006
Warren, NJ

Notary Public



(With Consular legalization)

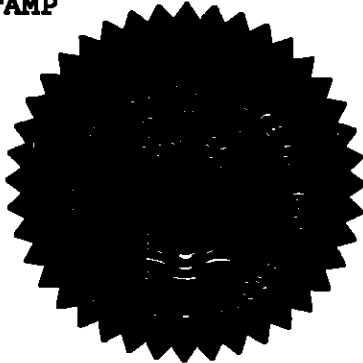
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

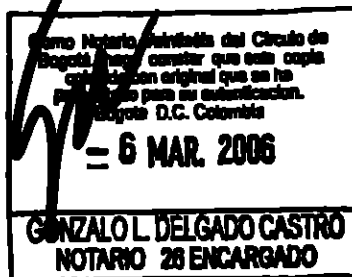
- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
MIRIAM GALARZA
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
MIRIAM GALARZA, NOTARY

CERTIFIED

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6 THE 26TH DAY OF JANUARY 2006
- 7 BY Bradley I Abelow, NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO A249918
- 9 SEAL/STAMP
- 10 SIGNATURE



Bradley Abelow



6

**FORMAS POLIMÓRFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-
ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2, 6-DIONA**

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de
5 los Estados Unidos de Norteamérica 60/499, 723, presentada el 4 de
septiembre de 2003, contenidos de la cual están incorporados
mediante referencia a la presente en su totalidad

1 CAMPO DE LA INVENCION

10

Esta invención se refiere a las formas polimórficas de 3-(4-
amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona,
composiciones que comprenden las formas polimórficas, métodos
para la elaboración de las formas polimórficas y métodos para su uso
15 para el tratamiento de enfermedades y condiciones que incluyen,
pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades
autoinmunes, y cáncer

2 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Muchos compuestos pueden existir en diferentes formas de
cristal, o polimorfos, que exhiben diferentes propiedades físicas,
químicas y espectroscópicas. Por ejemplo, ciertos polímeros de un
compuesto pueden ser más fácilmente solubles en particular
25 solventes, pueden fluir más fácilmente, o pueden comprimirse con

mayor facilidad que otros Véase por ejemplo, P Di Martino, et al , J Thermal Anal , 48 447-458 (1997) En el caso de fármacos, ciertas formas sólidas pueden ser más biodisponibles que otras, en tanto que otras pueden ser más estables bajo ciertas condiciones de

5 manufactura, almacenamiento y biológicas Esto es particularmente importante desde un punto de vista regulador, ya que los fármacos son aprobados por agencias tales como U S Food and Drug Administration solamente si cumplen con los estándares de pureza y caracterización De hecho, la aprobación reguladora de un polimorfo

10 de un compuesto de un compuesto, que exhibe cierta solubilidad y propiedades físico-químicas (incluyendo espectroscópicas), típicamente no implica la fácil aprobación de otros polimorfos de ese mismo compuesto

Las formas polimórficas de un compuesto son conocidas en las

15 técnicas farmacéuticas para afectar, por ejemplo, la solubilidad, estabilidad, capacidad de flujo, fractability, y capacidad de compresión del compuesto, así como la seguridad y eficacia de los productos de fármaco que las comprenden Véase, por ejemplo, Knapman, K Modern Drug Discoveries, 2000,53 Por lo tanto, el

20 descubrimiento de nuevos polimorfos de un fármaco pueden proporcionar una variedad de ventajas

Las Patentes de los Estados Unidos Nos 5,635,517 y 6,281,230, ambas para Muller et al , describen 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, que es útil en el tratamiento

25 y prevención de una amplia gama de enfermedades y condiciones

que incluyen , pero no se limitan a enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, y cáncer Nuevas formas polimórficas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona pueden desarrollar aún más las formulaciones para el tratamiento esas 5 enfermedades crónicas, y pueden producir beneficios para la formulación, manufactura y terapéuticos

3 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 Esta invención abarca polimorfos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona En ciertos aspectos, la invención proporciona polimorfos del compuesto identificados en la presente como formas A, B, C, D, E, F, G, y H La invención también comprende mezclas de esas formas En modalidades adicionales, 15 esta invención proporciona métodos para hacer, aislar, y caracterizar los polimorfos

Esta invención proporciona también composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias simples que comprenden un polimorfo de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin- 20 2,6-diona La invención proporciona además métodos para el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades y padecimientos, que comprenden la administración a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 25 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

9

4 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Aspectos específicos de la invención pueden comprenderse con referencia a las FIGURAS anexas

5 La FIGURA 1 proporciona un patrón de difracción de energía de rayos X (XRPD) representativo de la Forma A,

La FIGURA 2 proporciona un espectro IR representativo de la Forma A,

La FIGURA 3 proporciona un espectro Raman representativo de
10 la Forma A,

La FIGURA 4 proporciona una curva de análisis termogravimétrico representativa (TGA) y un termograma de calorímetro de exploración diferencial representativo (DSC) de la Forma A,

15 La FIGURA 5 proporciona un isoterma de sorción/desorción de humedad representativa de la Forma A,

La FIGURA 6 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma B,

La FIGURA 7 proporciona un espectro IR representativo de la
20 Forma B,

La FIGURA 8 proporciona un espectro Raman representativo de la Forma B,

La FIGURA 9 proporciona una curva TGA representativa y un termograma DSC representativo de la Forma B,

25 La FIGURA 10 proporciona resultados TG-IR representativos de

10

la Forma B,

La FIGURA 11 proporciona un isoterma de sorción/desorción de humedad representativo de la Forma B,

La FIGURA 12 proporciona un patrón XRPD representativo de la
5 Forma C,

La FIGURA 13 proporciona un espectro IR representativo IR de la Forma C,

La FIGURA 14 proporciona un espectro Raman representativo de la Forma C,

10 La FIGURA 15 proporciona una curva TGA representativa y un termograma DSC representativo de la Forma C,

La FIGURA 16 proporciona resultados TG-IR representativos de la Forma C,

La FIGURA 17 proporciona una isoterma de sorción/desorción
15 de humedad representativo de la Forma C,

La FIGURA 18 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma D,

La FIGURA 19 proporciona un espectro IR representativo de la Forma D,

20 La FIGURA 20 proporciona un espectro Raman representativo de la Forma D,

La FIGURA 21 proporciona una curva TGA representativa y un termograma DSC representativo de la Forma D,

La FIGURA 22 proporciona una isoterma de sorción/desorción
25 de humedad representativo de la Forma D,

La FIGURA 23 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma E,

La FIGURA 24 proporciona una curva TGA representativa y un termograma DSC representativo de la Forma E,

5 La FIGURA 25 proporciona una isoterma de sorción/desorción de humedad representativo de la Forma E,

La FIGURA 26 proporciona un patrón XRPD representativo para una muestra de la Forma F,

La FIGURA 27 proporciona un termograma representativo de la
10 Forma F,

La FIGURA 28 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma G,

La FIGURA 29 proporciona un termograma DSC representativo de una muestra de la Forma G,

15 La FIGURA 30 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma H,

La FIGURA 31 proporciona una curva TGA representativa y un termograma DSC representativo de la Forma H,

La FIGURA 32 proporciona un patrón XRPD representativo de la
20 Forma B,

La FIGURA 33 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma B,

La FIGURA 34 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma B,

25 La FIGURA 35 proporciona un patrón XRPD representativo de la

Forma E,

La FIGURA 36 proporciona un patrón XRPD representativo de la mezcla de polimorfo,

La FIGURA 37 proporciona una curva TGA representativa de la

5 Forma B,

FIGURA 38 proporciona una curva TGA representativa de la Forma B,

La FIGURA 39 proporciona una curva TGA representativa de la Forma B,

10 La FIGURA 40 proporciona una curva TGA representativa de la Forma E,

La FIGURA 41 proporciona una cura TGA representativa de la mezcla de polimorfo,

15 La FIGURA 42 proporciona un termograma DSC representativo de la Forma B,

La FIGURA 43 proporciona un termograma DSC representativo de la Forma B,

La FIGURA 44 proporciona un termograma DSC representativo de la Forma B,

20 La FIGURA 45 proporciona un termograma DSC representativo de la Forma E,

La FIGURA 46 proporciona un termograma DSC representativo de la mezcla del polimorfo,

25 La FIGURA 47 proporciona una exploración UV-Vis del medio de disolución,

La FIGURA 48 proporciona una exploración UV-Vis de 0.04 mg/ml de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en medio de disolución,

La FIGURA 49 proporciona una exploración UV-Vis de 0.008 mg/ml de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en medio de disolución,

La FIGURA 50 proporciona una curva de calibración para 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona,

La FIGURA 51 proporciona una curva solubilidad de la Forma A,

La FIGURA 52 proporciona una curva de solubilidad de la Forma B,

La FIGURA 53 proporciona una disolución intrínseca de las Formas A, B y E, y

La FIGURA 54 proporciona una disolución intrínseca de las Formas A, B y E

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5.1 DEFINICIONES

Como se utilizan en la presente y a menos que se indique de otra manera, los términos "tratar," "que trata" y "tratamiento" se refieren al alivio de una enfermedad o padecimiento y/o por lo menos uno sus síntomas acompañantes

Como se utilizan en la presente y a menos que se indique de

otra manera, los términos "prevenir," "que previene" y "prevención" se refieren a la inhibición de un síntoma de una enfermedad o padecimiento o la enfermedad misma

Como se utilizan en la presente y a menos que se indique de otra manera, los términos "polimorfo" y "forma polimórfica" se refieren a formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (por ejemplo, al calor o la luz), capacidad de compresión y densidad (importantes en la formulación y elaboración del producto), y velocidades de disolución (que pueden afectar la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar a partir de cambios en la reactividad química (por ejemplo oxidación diferencial, de manera que una forma de dosis se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o características mecánicas (por ejemplo, las tabletas se desmoronan en el almacenamiento ya que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, las tabletas de un polimorfo son más susceptibles a la ruptura a alta humedad). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar su procesamiento. Por ejemplo, un polimorfo puede formar con mayor probabilidad solvatos o puede ser más difícil de filtrar o lavar para estar libre de impurezas que otro debido, por ejemplo, a la forma o distribución de

tamaño de partículas del mismo

Los polimorfos de una molécula pueden obtenerse a través de un número de métodos conocidos en la técnica

Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, recristalización de fusión, enfriamiento de fusión, recristalización de solvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor y sublimación. Los polimorfos pueden ser detectados, identificados, clasificados y caracterizados utilizando técnicas bien conocidas tales como, pero sin limitarse a, calorimetría de exploración diferencial (DSC), termogravimetría (TGA), difracción de energía de rayos-X (XRPD), difracción de rayos X de cristal individual, espectroscopia vibratoria, calorimetría de solución, resonancia magnética nuclear de estado sólido (NMR), espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia Raman, microscopio óptico de platina caliente, microscopio electrónico de exploración (SEM), cristalografía de electrón y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA), análisis de área de superficie, solubilidad, y velocidad de disolución

Como se utiliza en la presente para referirse a los espectros o datos presentados en forma gráfica (por ejemplo, espectros XRPD, IR, Raman y NMR), y a menos que se indique de otra manera, el término "pico" se refiere a un pico u otra característica especial que alguien con experiencia en la técnica reconocería como no atribuible a ruido de fondo. El término "picos significativos" se refiere a picos de por lo menos el tamaño medio (por ejemplo, altura) de otros picos

16

en el espectro o datos o, por lo menos, 1 5, 2, o 2 5 veces el tamaño medio de otros picos en el espectro de datos

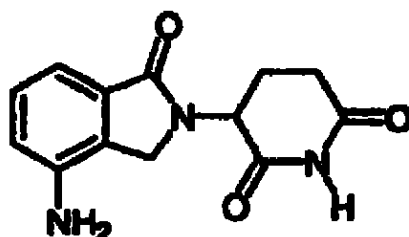
Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "sustancialmente puro" cuando se utiliza para describir un polimorfo de un compuesto representa una forma sólida del compuesto que comprende que ese polimorfo y está sustancialmente libre de otros polimorfos del compuesto. Un polimorfo sustancialmente puro representativo comprende más del 80% en peso absoluto de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de de otras formas polimórficas del compuesto, de manera más preferible de más de aproximadamente el 90% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de otras formas polimórficas del compuesto, incluso en forma más preferible más de aproximadamente 95% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de las otras formas polimórficas del compuesto, e incluso de mayor preferencia de más de aproximadamente 97% en peso de una de las formas polimórficas del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de las otras formas polimórficas del compuesto.

5 2 FORMAS POLIMÓRFICAS

Esta invención está dirigida a las formas polimórficas de 3-(4-amino-1-oxo-1, 3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, que tiene

17

la estructura mostrada a continuación



Esta compuesto puede prepararse de acuerdo con los métodos
5 descritos en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica
Nos 6,281,230 y 5,635, 517, los contenidos completos de las cuales
están incorporados n la presente mediante referencia

Por ejemplo, el compuesto el compuesto pude ser preparado a
través de hidrogenación catalítica de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3 dihidro-
10 isoíndol-2-il)-piperidin-2,6-diona 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3 dihidro-
isoíndol- 2-yl)-piperidin-2,6-diona puede obtenerse al permitir que el
cloruro de 2,6-dioxopiperidin-3-amonio reaccione con metil 2-
bromometil-4-nitrobenzoato en dimetilformamida en presencia de
triethylamina El metil 2-bromometil-4-nitrobenzoato a su vez es
15 obtenido a partir del éster de metilo del ácido nitro-orto-tolúico a
través de brotación convencional con N-bromosuccinimida bajo la
influencia de la luz

Los polimorfos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoíndol-2-il)-
piperidin-2, 6-diona pueden obtenerse a través de técnicas
20 conocidas, incluyendo recristalización de solvente, desolvatación,
difusión de vapor, evaporación rápida, evaporación lenta,

146

enfriamiento rápido y enfriamiento lento

Los polimorfos pueden hacerse al disolver una cantidad pesada de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en varios solventes a temperaturas elevadas. Las soluciones del compuesto pueden ser filtradas y se dejan evaporar ya sea en un frasco abierto (para evaporación en caliente rápida) o en un frasco cubierto con hoja de aluminio que contiene perforaciones (evaporación en caliente lenta). Los polimorfos pueden obtenerse también a partir de suspensiones acuosas espesas. Los polimorfos pueden ser cristalizados a partir de soluciones suspensiones acuosas espesas utilizando varios métodos. Por ejemplo, una solución creada a una temperatura elevada (por ejemplo, 60°C) puede ser filtrada rápidamente y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, la muestra que no se cristalizó puede ser movida a un refrigerador después de ser filtrada. De manera alternativa, las soluciones pueden ser enfriadas de manera intensiva al disolver el sólido en un solvente a una temperatura incrementada (por ejemplo, 45-65 C) seguido por enfriamiento en un baño de hielo seco/solvente.

Una modalidad de la invención abarca la Forma A de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La Forma A es un material cristalino no solvatado que se puede obtener a partir de sistemas de solvente no acuosos. Otra modalidad de la invención comprende la Forma B de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La Forma B es un material

1 cristalino hemihidratado, que se puede obtener a partir de varios
sistemas de solvente. Otra modalidad de la invención abarca la
Forma C de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona. La Forma C es un material cristalino hemisolvatado que se
5 puede obtener a partir de solventes tales como, pero sin limitarse a,
acetona. Otra modalidad de la invención comprende la Forma D de 3-
(4-amino-1-oxo-1, 3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La
Forma D es un polimorfo solvatado, cristalino preparado a partir de
una mezcla de acetonitrilo y agua. Otra modalidad de la invención
10 abarca la Forma E de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-
piperidin-2,6-diona. La Forma E es un material cristalino,
dihidratado. Otra modalidad de la invención comprende la Forma F de
3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La
Forma F es un material cristalino no solvatado, que se puede obtener
15 a partir de la deshidratación de la Forma E. Otra modalidad de la
invención comprende la Forma G de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-
isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La Forma G es un material
cristalino, no solvatado que se puede obtener a partir de la
formación de suspensiones espesas de las formas B y E en un
20 solvente tal como, pero sin limitarse a, tetrahidrofurano (THF). Otra
modalidad de la invención abarca la Forma H de 3-(4-amino-1-oxo-
1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La Forma H es un
material cristalino parcialmente hidratado que se puede obtener por
medio de la exposición de la Forma E a 0 % de humedad relativa.
25 Cada una de estas formas está descrita en detalle a continuación.

Otra modalidad de la invención abarca una composición que comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona amorfa y 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de la forma A, B, C, D, E, F, G o H las composiciones específicas pueden comprender más de aproximadamente 50, 75, 90 o 95 por ciento en peso de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2, 6-diona cristalina

Otra modalidad de la invención abarca una composición que comprende por lo menos dos formas cristalinas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (por ejemplo, una mezcla de las formas de polimorfo B y E)

5 2 1 FORMA A

Los datos descritos en la presente para la Forma A, así como para las Formas B-H, se obtuvieron utilizando los métodos experimentales descritos en los Ejemplos 6 3-6 7, que se proporcionan a continuación

La Forma A se puede obtener a partir de varios solventes, incluyendo, pero sin limitarse a, 1-butanol, acetato de butilo, etanol, acetato de etilo, metanol, metil etil cetona, y THF La FIGURA 1 muestra un patrón XRPD representativo de la Forma A El patrón está caracterizado por picos, de manera preferible picos significativos, a aproximadamente 8, 14 5, 16, 17 5, 20 5, 24, y 26 grados 2θ Los datos de espectro IR y Raman representativos se



proporcionan en las FIGURAS 2y 3

Las características térmicas representativas de la Forma A se muestran en la FIGURA 4 Los datos TGA muestran un pequeño incremento de peso hasta aproximadamente 150°C, indicando un material no solvatado La pérdida de peso sobre 150°C es atribuida a la descomposición La curva DSC de la Forma A exhibe una endoterma a aproximadamente 270°C

Los datos de sorción y desorción de humedad representativos están graficados en la FIGURA 5 La Forma A no exhibe una ganancia de peso significativa desde 5 hasta 95% de humedad relativa El equilibrio se puede obtener en cada etapa de humedad relativa A medida que la forma se seca desde 95% hasta 5% de humedad relativa, tiende a mantener su peso de manera que a un 5% de humedad relativa ha perdido de manera común tan sólo aproximadamente 0.003% en peso desde el inicio hasta el final La Forma A es capaz de permanecer en como un sólido cristalino durante aproximadamente 11 días cuando se almacena a aproximadamente 22, 45, 58, y 84% de humedad relativa

Los estudios de interconversión muestran que la Forma A puede convertirse a la Forma B en sistemas de solvente acuoso y puede convertirse a la Forma C en sistemas de solvente de acetona La Forma A tiende a ser estable en sistemas de solvente anhidro En sistemas de agua y en presencia de la Forma E, la Forma A tiende a convertirse a la Forma E

Cuando se almacena durante un período de aproximadamente

22

85 días bajo dos condiciones de tensión de temperatura/humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% humedad relativa (RH) y 40°C/93% RH), la Forma A comúnmente no se convierte a una forma diferente

5 En resumen, la Forma A es un sólido no solvatado cristalino, que se funde a aproximadamente 270°C La Forma A es escasamente o no es higroscópica y parece ser el polimorfo anhidro termodinámicamente más estable de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2, 6-diona descubierto hasta ahora

10

5 2 2 FORMA B

La Forma B puede obtenerse a partir de muchos solventes incluyendo, pero sin limitarse a, hexano, tolueno, y agua La FIGURA 15 6 muestra un patrón XRPD representativo de la Forma B, caracterizado por picos a aproximadamente 16, 18, 22 y 27 grados 20

La NMR de protón de solución confirma que la Forma B es una forma de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-20 diona Los espectros IR y Raman representativos se muestran en las FIGURAS 7 y 8, respectivamente En comparación con la Forma A, el espectro IR para la Forma B tiene picos a aproximadamente 3513 y 1960 cm⁻¹

Los datos DSC y TGA representativos para la Forma B se 25 muestran en la FIGURA 9 La curva DSC exhibe endotermas a

aproximadamente 146 y 268°C. Esos eventos son identificados como deshidratación y fusión a través de experimentos de microscopio de platina caliente. La Forma B pierde de manera común aproximadamente 3.1% de componentes volátiles hasta aproximadamente 175°C (por aproximadamente 0.46 moles de agua). La comparación del espectro IR de los componentes volátiles con aquel del agua indica que son agua (Ver FIGURA 10). Los cálculos a partir de los datos TGA indican que la Forma B es un hemihidrato. El análisis de agua Karl Fischer sustenta esta conclusión.

Los datos de sorción y desorción de humedad representativos se muestran en la FIGURA 11. La Forma B comúnmente no exhibe una ganancia de peso significativa desde 5% hasta 95% de humedad relativa, cuando se obtiene el equilibrio en cada etapa de humedad relativa. A medida que la Forma B se seca desde 95% hasta el 5% de humedad relativa, tiende a mantener su peso de manera que a un 5% de humedad relativa ha ganado de manera común tan solo aproximadamente 0.022% en peso (aproximadamente 0.003 mg) desde el inicio hasta el final. Forma B no se convierte a una forma diferente al exponerse a aproximadamente 84% de humedad relativa durante aproximadamente diez días.

Los estudios de interconversión demostraron que la Forma B comúnmente se convierte a la Forma A en un sistema de solvente THF, y de manera común se convierte a la Forma C en un sistema de solvente de acetona. En los sistemas de solvente acuoso tal como agua pura y soluciones de agua al 10%, la Forma B es la más estable.

24

de las formas polimórficas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isolindol-2-il)-piperidin-2, 6-diona. Sin embargo, puede convertirse a la Forma E en presencia de agua. Los experimentos de desolvatación muestran que al calentar a aproximadamente 175°C durante 5 aproximadamente cinco minutos, la Forma B se convierte de manera común a la Forma A.

Cuando se almacena durante un período de aproximadamente 85 días bajo dos condiciones de tensión de temperatura/humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% RH y 40°C/93% RH), la 10 Forma B no se convierte a una forma diferente.

En resumen, la Forma B es un sólido cristalino hemihidratado, que se funde a aproximadamente 267°C. Los estudios de interconversión muestran que la Forma B se convierte a la Forma E en sistemas de solvente acuoso, y se convierte a otras formas en 15 sistemas de acetona y otros anhídros.

5 2 3 FORMA C

La Forma C se puede obtener a partir de evaporaciones, 20 suspensiones acuosas espesas y enfriamientos lentos en sistemas de solvente de acetona. Un patrón XRPD representativo XRPD de esta forma se muestra en la FIGURA 12. Los datos están caracterizados por picos a aproximadamente 15.5 y 25 grados 2θ.

La NMR de protón de solución indica que la molécula de 3-(4- 25 amino-1-oxo-1,3 dihidro-isolindol-2-il)-piperidin-2,6-diona está

L
2

intacta Los espectros IR y Raman representativos se muestran en las FIGURAS 13 y 14, respectivamente El espectro IR de la Forma C está caracterizado por picos a aproximadamente 3466, 3373, y 3318 cm^{-1} El espectro Raman de la Forma C está caracterizado por picos a aproximadamente 3366, 3321, 1101, y 595 cm^{-1}

Las características térmicas representativas de la Forma C están graficadas en la FIGURA 15 La Forma C pierde aproximadamente 10.02% de componentes volátiles por encima de aproximadamente 175°C, indicando que es un material solvatado La pérdida de peso por arriba de aproximadamente 175°C es atribuida a descomposición La identificación de los componentes volátiles en la Forma C se puede lograr con experimentos TG-IR El espectro IR representativo capturado después de varios minutos de calentamiento, como se ilustra en la FIGURA 13, cuando se compara con una biblioteca espectral, muestra que la cetona es la mejor comparación Los cálculos a partir de los datos TGA muestran que la Forma C es un hemisolvato (aproximadamente 0.497 mols de acetona) La curva DSC de la Forma C, mostrada en la FIGURA 15, exhibe endotermas a aproximadamente 150 y aproximadamente 269°C La endoterma a aproximadamente 150°C es atribuida a la pérdida de solvente en base a las observaciones hechas durante los experimentos de microscopio de platina caliente La endoterma a aproximadamente 269°C es atribuida a la fusión en base a los experimentos de etapa en caliente

Los datos de balance de sorción y desorción de humedad

26

representativos se muestran en la FIGURA 17. La Forma C no exhibe una ganancia de peso significativa desde 5 hasta 85% de humedad relativa, cuando se obtiene el equilibrio en cada etapa de humedad relativa hasta 85% de humedad relativa. A 95% de humedad relativa, la Forma C experimenta una pérdida de peso significativa de aproximadamente 6.03%. A medida que la muestra se seca desde 95% hasta 5% de humedad relativa, la muestra mantiene el peso obtenido al final de la fase de adsorción en cada etapa hasta 5% de humedad relativa. La Forma C es capaz de convertirse a la Forma B cuando es almacenada a aproximadamente 84% de humedad relativa durante aproximadamente diez días.

Los estudios de interconversión muestran que la Forma C se convierte de manera común a la Forma A en un sistema de solvente THF y se convierte comúnmente a la Forma E en un sistema de solvente acuoso. En un sistema de solvente de acetona, la Forma C es la forma más estable de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. Los experimentos de desolvatación ejecutados sobre la Forma C muestran que al calentamiento a aproximadamente 150°C durante aproximadamente cinco minutos, la Forma C se convertirá de manera común a la Forma A.

En resumen, la Forma C es un sólido hemisolvatado, cristalino, el cual se funde a aproximadamente 269°C. La Forma C no es higroscópica por debajo de aproximadamente 85% RH, aunque puede convertirse a la Forma B a humedades relativas más elevadas.

A

5 2 4 FORMA D

La Forma D puede obtenerse a partir de evaporación en sistemas de solvente de acetonitrilo. Un patrón XRPD representativo de la forma se muestra en la FIGURA 18. El patrón está caracterizado por picos a aproximadamente 27 y 28 grados 2 θ .

La NMR de protón de solución indica que la molécula de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isolindol-2-il)-piperidin-2,6-diona está intacta. Los espectros IR y Raman representativos se muestran en las FIGURAS 19 y 20, respectivamente. El espectro IR de la Forma D está caracterizado por picos a aproximadamente 3509, 2299, y 2256 cm⁻¹. El espectro Raman de la Forma D está caracterizado por picos a aproximadamente 2943, 2889, 2297, 2260, 1646, y 1150 cm⁻¹.

Las características térmicas representativas para la Forma D están graficadas en la FIGURA 21. La Forma D pierde aproximadamente 6.75% de componentes volátiles por encima de aproximadamente 175°C, indicando un material solvatado. La pérdida de peso por arriba de aproximadamente 175°C es atribuida a la descomposición. Los experimentos TG-IR indican que los componentes volátiles son agua y acetonitrilo. Los cálculos a partir de los datos TG data muestran que aproximadamente un mol de agua está presente en la muestra. Una curva DSC representativa de la Forma D exhibe endotermas a aproximadamente 122 y aproximadamente 270°C. La endoterma a aproximadamente 122°C es atribuida a la pérdida de componentes volátiles en base a las

28

observaciones hechas durante los experimentos de microscopio de platina caliente. La endoterma a aproximadamente 270°C es atribuida a la fusión en base a los experimentos de etapa en caliente.

Los datos de sorción y desorción de humedad representativos están graficados en la FIGURA 22. La Forma D no exhibe una ganancia de peso significativa desde 5 hasta 95% de humedad relativa cuando se obtiene el equilibrio en cada etapa de humedad relativa. A medida que la Forma D seca desde 95% hasta 5% de humedad relativa, mantiene su peso de manera que a un 5% de humedad relativa la forma ha ganado de manera común tan sólo aproximadamente 0.39% en peso (aproximadamente 0.012 mg) desde el inicio hasta el final. La Forma A es capaz de convertirse a la Forma B cuando es almacenada a aproximadamente 84% de humedad relativa durante aproximadamente diez días.

Los estudios de interconversión muestran que la Forma D es capaz de convertirse a la Forma A en sistema de solvente THF, a la Forma E en un sistema de solvente acuoso, y a la Forma C en un sistema de solvente de acetona. Los experimentos de desolvatación ejecutados en la Forma D muestran que al calentamiento a aproximadamente 150°C durante aproximadamente cinco minutos la Forma D se convertirá de manera común a la Forma A.

En resumen, la Forma D es un sólido cristalino, solvatado tanto con agua como con acetonitrilo, que se funde a aproximadamente 270°C. La Forma D es escasamente o no es higroscópica, aunque se convertirá comúnmente a la Forma B cuando sea sometida tensión a

humedades relativas más elevadas

5 2 5 FORMA E

5

La Forma E puede obtenerse mediante formación de suspensión acuosa espesa de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-Il)-piperidin-2,6-diona en agua y a través de evaporación lenta de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-Il)-piperidin-2,6-diona en un
10 sistema de solvente con una relación de aproximadamente 9 1 acetona agua. Un patrón XRPD representativo se muestra en la FIGURA 23. Los datos están caracterizados por picos a aproximadamente 20, 24.5 y 29 grados 2 θ .

Las características térmicas representativas de la Forma E
15 están graficadas en la FIGURA 24. La Forma E pierde de manera común aproximadamente 10.58% de componentes volátiles por arriba de aproximadamente 125°C, indicando que es un material solvatado. Una segunda pérdida en peso de un adicional de aproximadamente 1.38% se observó entre aproximadamente 125°C y aproximadamente
20 175°C. La pérdida de peso por arriba de aproximadamente 175°C es atribuida a la descomposición. Los experimentos Karl Fischer y TG-IR sustentan esta conclusión de la pérdida de peso de componentes volátiles en la Forma E se debe al agua. La curva DSC representativa para la Forma E exhibe endotermas a
25 aproximadamente 99, 161 y 269°C. En base a las observaciones

30

efectuadas durante los experimentos de microscopio de platina caliente, las endotermas a aproximadamente 99 y aproximadamente 122°C son atribuidas a la pérdida de componentes volátiles. La endoterma a aproximadamente 269°C es atribuida a la fusión en base a los experimentos de platina caliente

Los datos de sorción y desorción de humedad representativos están graficados en la FIGURA 25. La Forma E comúnmente no exhibe un cambio de peso significativo desde 5 hasta 95% de humedad relativa cuando se obtiene el equilibrio en cada etapa de humedad relativa. A medida que la muestra se seca desde 95% hasta 5% de humedad relativa, la muestra continúa manteniendo el peso de manera que a 5% de humedad relativa la muestra pierde tan sólo aproximadamente 0.0528% en peso desde el inicio hasta el final.

Los estudios de interconversión muestran que la Forma E puede convertirse a la Forma C en un sistema de solvente de acetona y a la Forma G en un sistema de solvente THF. En sistemas de solvente acuoso, la Forma E parece ser la forma más estable. Los experimentos de desolvatación ejecutados sobre la Forma E muestran que al calentamiento a aproximadamente 125°C durante aproximadamente cinco minutos, la Forma E puede convertirse a la Forma B. Al calentamiento a 175°C durante aproximadamente cinco minutos, la Forma B puede convertirse a la Forma F.

Cuando es almacenada durante un período de 85 días bajo dos condiciones de tensión de temperatura/humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% RH y 40°C/93% RH) la Forma E



comúnmente no se convierte a una forma diferente. Cuando es almacenada durante siete días a temperatura ambiente/0% RH, la Forma E puede convertirse a una nueva forma, la Forma H.

5 5 2 6 FORMA E

La Forma F puede obtenerse mediante deshidratación completa de la Forma E. Un patrón XRPD representativo de la Forma F, mostrado en la FIGURA 26, está caracterizado por picos a aproximadamente 19, 19.5 y 25 grados 2 θ .

Las características térmicas representativas de la Forma A se muestran en la FIGURA 27. La curva DSC representativa para la Forma F exhibe una endoterma a aproximadamente 269°C precedida directamente por dos endotermas menores indicativas de una forma cristalizada de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. El termograma DSC no muestra ningún evento térmico antes de la fusión, sugiriendo que es un material no solvatado.

5 5 2 7 FORMA G

20

La Forma G puede obtenerse a partir de la formación de suspensión acuosa espesa de las formas B y E en THF. Un patrón XRPD representativo de esta forma, mostrado en la FIGURA 28, está caracterizado por un pico a aproximadamente 23 grados 2 θ . Otros dos picos únicos para la Forma G aparecen a aproximadamente 21 y

25

N
M

24 5 grados 2θ

Las características térmicas representativas de la Forma G están graficadas en la FIGURA 29. Una curva DSC representativa para la Forma G exhibe una endoterma a aproximadamente 248°C seguida por una endoterma amplia pequeña a aproximadamente 267°C. No se observan eventos térmicos en el termograma DSC a menores temperaturas, sugiriendo que es un material no solvatado.

5.2.8 FORMA H

10

La Forma H puede obtenerse almacenando la Forma E a temperatura ambiente y 0% RH durante aproximadamente 7 días. Un patrón XRPD representativo se muestra en la FIGURA 30. El patrón está caracterizado por un pico a 15 grados 2θ, y otros dos picos a 26

15 y 31 grados 2θ

Las características térmicas representativas se muestran en la FIGURA 31. La Forma H pierde aproximadamente 1.67% de componentes volátiles por encima de aproximadamente 150°C. La pérdida de peso por arriba de aproximadamente 150°C es atribuida a la descomposición. Los datos Karl Fischer demuestran que la Forma H contiene de manera común aproximadamente 1.77% de agua (aproximadamente 0.26 moles), sugiriendo que la pérdida de peso observada en TG se debe a la deshidratación. El termograma DSC muestra una endoterma amplia entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 125°C, que corresponde a la deshidratación de la

25

Forma H y una endoterma pronunciada a aproximadamente 269°C, la cual se debe probablemente a una fusión

5 Cuando se forma en suspensión acuosa espesa en agua con cualquiera de las Formas A o B, después de aproximadamente 14 días la Forma H puede convertirse a la Forma E. Cuando se forma en suspensión acuosa espesa en THF, la Forma H puede convertirse en la Forma A. Cuando se forma en suspensión acuosa espesa en acetona, la Forma H puede convertirse a la Forma C.

10 En resumen, la Forma H es un sólido cristalino, hidratado con aproximadamente 0.25 mols de agua, el cual se funde a aproximadamente 269°C.

5.3 MÉTODOS DE USO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

15 Los polimorfos de la invención exhiben características físicas que son benéficas para la fabricación, almacenamiento o uso de fármacos. Todos los polimorfos de la invención tienen utilidad como ingredientes farmacéuticamente activos o intermediarios de los mismos.

20 Esta invención abarca métodos para tratar y prevenir una amplia variedad de enfermedades y condiciones utilizando polimorfos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. En cada uno de los métodos, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del compuesto es administrada a un
25 paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención.

Ejemplos de dichas enfermedades y condiciones incluyen, aunque no se limitan a, enfermedades asociadas con angiogenesis indeseable, cáncer (por ejemplo, tumores sólidos o transportados en la sangre), enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, y enfermedades inmunes. Ejemplos de cánceres y condiciones precancerosas incluyen aquellos descritos en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica de Nos 6,281,230 y 5,635,517 para Muller et al y en varias solicitudes de patente de los Estados Unidos de Norteamérica para Zeldis, incluyendo las solicitudes Nos 10/411,649, presentada el 11 de abril de 2003 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome), 10/438,213 presentada el 15 de mayo de 2003 (Treatment of Various Types of Cancer), 10/411,656, presentada el 11 de abril de 2003 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Ejemplos de otras enfermedades y padecimientos que pueden ser tratados o prevenidos utilizando las composiciones de la invención están descritos en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos 6,235,756 y 6,114,335 para D'Amato y en otras Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica para Zeldis, que incluyen 10/693,794, presentada el 23 de octubre de 2003 (Treatment of Pain Syndrome) y 10/699,154, presentada el 30 de octubre de 2003 (Treatment of Macular Degeneration). La totalidad de cada una de las patentes y solicitudes de patente citadas en la presente están incorporadas a la misma por medio de referencia.

Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y la condición

67

del sujeto, los polimorfos de la invención pueden ser administrados por rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea, o implantación),
5 aspersion de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular solas o en conjunto, en formulaciones de unidad de dosis adecuadas que contiene portadores convencionales farmacéuticamente aceptables no tóxicos auxiliares y vehículos apropiados para cada ruta de administración. Debido a que los
10 polimorfos individuales tienen diferentes propiedades de disolución, estabilidad y otras, el polimorfo óptimo utilizado en los métodos de tratamiento puede depender de la ruta de administración. Por ejemplo, las formas que son fácilmente solubles en soluciones acuosas son utilizadas de manera preferible a fin de proporcionar
15 formas de dosis líquidas, en tanto que las formas que exhiben mayor estabilidad térmica pueden ser preferidas en la fabricación de formas de dosis sólidas (por ejemplo tabletas y cápsulas).

Aunque las características físicas de los polimorfos pueden, en algunos casos, afectar su biodisponibilidad, las cantidades de los
20 polimorfos que son terapéutica o profilácticamente efectivas en el tratamiento de varias enfermedades y condiciones pueden ser fácilmente determinadas por aquellos con experiencia en la técnica farmacéutica y médica. En ciertas modalidades de la invención, un polimorfo es administrado por vía oral y en una dosis diarias
25 individuales o divididas en una cantidad desde aproximadamente

36

0 10 hasta aproximadamente 150 mg/día, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25 mg/día. En otras modalidades, un polimorfo es administrado cada dos días en una cantidad desde aproximadamente 0 10 hasta aproximadamente 150 mg/día, o desde 5 aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25 mg/día.

La invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria individuales que pueden ser utilizadas en métodos de tratamiento y prevención, que comprenden uno o más polimorfos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona y de 10 manera opcional uno o más excipientes o diluyentes. Las composiciones y formas de dosis específicas están descritas las diferentes patentes y solicitudes de patente incorporadas a la presente mediante referencia. En una modalidad, forma de dosis individual comprende un polimorfo (por ejemplo, Forma B) en una 15 cantidad de aproximadamente 5, 10, 25 o 50 mg.

6 EJEMPLOS

6 1 TAMIZ DE POLIMORFO

20

Un tamiz de polimorfo para generar las diferentes formas sólidas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona se llevó a cabo como sigue.

Una muestra pesada de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (de manera usual de aproximadamente 10 25

mg) fue tratada con alícuotas del solvente de prueba. Los solventes cualquiera reactivo o grado HPLC. Las alícuotas fueron, e manera usual, de aproximadamente 200 μ L. Entre las adiciones, la mezcla fue usualmente agitada o sonicada. Cuando se disolvieron los sólidos, como se determinó a través de inspección visual, se calcularon las solubilidades estimadas. Las solubilidades fueron estimadas a partir de esos experimentos en base al solvente total utilizado para proporcionar una solución. Las solubilidades reales pueden haber sido mayores que aquellas calculadas debido al uso de alícuotas de solvente muy grandes o una velocidad de disolución lenta.

Las muestras se crearon al generar soluciones (de manera usual de aproximadamente 30 mg en 20 mL) a temperaturas elevadas, filtrando y permitiendo que la solución se evapore ya sea en frasco abierto (evaporación rápida en caliente) o en un frasco cubierto con una hoja de aluminio que contiene perforaciones (evaporación lenta en caliente).

Se ejecutaron también experimentos de suspensión acuosa espesa. De manera usual aproximadamente 25 mg de sólido fueron colocados en 3 o 5 mL de solvente. Las muestras fueron colocadas después en agitadores orbitales a temperatura ambiente o 40°C durante 4-10 días.

Se efectuaron las cristalizaciones utilizando varios métodos de enfriamiento. El sólido fue disuelto en un solvente a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 60°C), filtrado rápidamente y

se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, las muestras que no se cristalizaron fueron movidas a un refrigerador. Los sólidos fueron retirados mediante filtración o decantación y se dejaron secar al aire. Se efectuaron los enfriamientos intensivos al disolver el sólido en un solvente a una temperatura incrementada (por ejemplo, aproximadamente 45-65°C) seguido por enfriamiento en un baño de hielo seco/acetona.

Se realizaron los estudios de higroscopicidad al colocar porciones de cada polimorfo en una cámara de 84% de humedad relativa durante aproximadamente una semana.

Se llevaron a cabo los estudios de desolvatación al calentar cada polimorfo en un horno a 70°C durante aproximadamente una semana.

Se ejecutaron los experimentos de interconversión al hacer suspensiones acuosas espesas que contienen dos formas en un solvente saturado. Las suspensiones acuosas espesas fueron agitadas durante aproximadamente 7-20 días a temperatura ambiente. Los sólidos insolubles fueron recuperados mediante filtración y analizados utilizando XRPD.

20

6.2 PREPARACIÓN DE FORMAS POLIMÓRFICAS

Se prepararon ocho formas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona como se describe a continuación.

La Forma A se obtuvo por medio de cristalización a partir de

25



varios solventes no acuosos incluyendo 1-butanol, acetato de butilo, etanol, acetato de etilo, metanol, metil etil cetona, y tetrahidrofurano La Forma B también se obtuvo por medio de cristalización a partir de los solventes hexano, tolueno y agua La Forma C se obtuvo a partir de evaporaciones, suspensiones acuosas espesas y enfriamientos lentos en sistemas de solvente de acetona La Forma D se obtuvo a partir de evaporaciones en sistemas de solvente de acetonitrilo La Forma E se obtuvo más fácilmente mediante formación de suspensión acuosa espesa de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en agua La Forma F se obtuvo mediante desolvatación completa de la Forma E Se encontró que es un material cristalino no solvatado que se funde a aproximadamente 269°C La Forma G se obtuvo a través de la formación de suspensión acuosa espesa de las formas B y E en THF La Forma H se obtuvo mediante tensado de la Forma E a temperatura ambiente y 0% RH durante 7 días

6.2.1 SÍNTESIS DE POLIMORFOS B Y E

La Forma B es el polimorfo deseado para el ingrediente farmacéutico activo (API) de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona Esta Forma ha sido utilizada en la formulación del API en producto de fármaco para estudios clínicos Se produjeron tres lotes como mezclas aparentes de polimorfos en el API no-micronizado de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-

2,6-diona

Se ejecuto el trabajo de desarrollo para definir un proceso que generaría el polimorfo B a partir de esta mezcla de polimorfos y podría implementarse para controles polimórficos estrictos en los
5 lotes de validación y la futura elaboración del API de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-Il)-piperidin-2,6-diona La caracterización de las formas polimórficas producidas durante el trabajo fue ejecutada por medio de XRPD, DSC, TGAy KF

Se desarrolló también un proceso para la preparación a gran
10 escala de la Forma E El material del polimorfo E fue preparado para llevar a cabo una comparación con el producto de fármaco del polimorfo B drug en la prueba de disolución de cápsula de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-Il)-piperidin-2,6-diona 150 g de una mezcla de polimorfos en 3L de agua fueron agitados a
15 temperatura ambiente durante 48 horas El producto fue recolectado mediante filtración y secado a 25°C durante 24 horas bajo vacío Los análisis XRPD, DSC, TGA, KF y HPLC confirmaron que el material aislado era el polimorfo E

En un trabajo preliminar, se demostró que la agitación de una
20 suspensión de una a mezcla de polimorfos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-Il)-piperidin-2,6-diona con agua a alta temperatura (75°C) durante un período prolongado convirtió a esta mezcla de polimorfos exclusivamente a la Forma B Se identificaron varios parámetros específicos incluyendo parámetros de temperatura,
25 solvente volumen y secado (temperatura y vacío) Los análisis XRPD,

41

DSC, TGA, KF y HPLC fueron utilizados para caracterizar todos los lotes. Después de completar el trabajo de optimización, el proceso optimizado fue escalado hasta 100-200 g en tres lotes del Se efectuaron estudios de secado a 20°C, 30°C y 40°C, y 65°C con un
5 vacío de 150 mm de Hg. Los resultados se muestran en los Cuadros 1-5

Se estudiaron los períodos de enfriamiento y retención de suspensión acuosa espesa de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidín-2,6-diona. Los datos de laboratorio experimentales
10 sugieren que el polimorfo B parece formarse primero y, ocurre el equilibrio extra para el polimorfo E en condiciones RT, generando por lo tanto una mezcla de polimorfos B y E. Este resultado sustenta el hecho de que el polimorfo B parece ser un producto cinético, y que el tiempo de procesamiento prolongado convierte al material al
15 polimorfo E resultando en una a mezcla de polimorfos B y E

Se desarrolló un procedimiento de laboratorio para producir exclusivamente polimorfo B de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidín-2,6-diona. El procedimiento incluye una suspensión acuosa espesa de volumen de agua 10 agitada a ~75°C durante 6-24
20 horas. Se han identificado los siguientes parámetros de proceso preferidos

1 Temperatura de suspensión acuosa espesa caliente de 70-75°C

2 Filtración de producto de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidín-2,6-diona a 65-75°C
25

42

3 Se prefiere el secado bajo vacío a 60-70°C para una remoción eficiente del agua no enlazada en masa húmeda de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2, 6-diona

4 La etapa de filtración de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona puede ser una operación sensible al tiempo Se prefiere el uso de equipo de separación sólido-líquido eficiente

5 Los periodos de retención de agua-masa húmeda de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona a KF superior al 5% puede ocasionar los equilibrios cinéticos del polimorfo B para polimorfos mezclados de E y B

El secado para KF < 4.0% agua se logró en ~3 horas (30-70°C, 152 mm Hg) Los polimorfos B y E fueron distinguidos por los niveles de agua como se midieron por medio de KF y TGA La muestra de referencia del polimorfo B es API micronizado A fin de hacer una comparación precisa a través de las muestras XRPD fueron suavemente trituradas antes de la presentación para análisis Esto incrementa la claridad de la identificación de la forma polimórfica Todas las muestras fueron analizadas para XRPD, DSC, TGA, KF y HPLC

Cuadro 1 Estudios Preliminares

Cantidad	Condiciones de Reacción	Análisis	Resultados/conclusión
2 g	Agua, rt, 48 h	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo E
25 g	Agua, rt, 48 h	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo E
5 g	Agua, 70-75°C, 24 h después rt 24 h	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo B
1 g	9:1 Acetona – agua, evaporación lenta	XRPD, DSC, TGA, KF	Mezcla de Polimorfo
1 g	175°C 1h en un horno	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo A
0.5 g (polimorfo A)	Agua, rt, 24 h	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo E
1g polimorfo B	Agua, rt, 48 h	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo A
1g polimorfo E	Agua, 70-75°C, 24 h	XRPD, DSC, TGA, KF	Polimorfo B
1 g	Suspensión acuosa espesa en heptano	XRPD, DSC, TGA, KF	Sin cambio

Handwritten mark resembling a stylized '3' or '8'.

Cuadro 2 Optimización de Temperatura, Tiempo y Volumen de Solvente

Cantidad	Cantidad de Agua (mL)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Resultados/conclusión
10g	50	75	6	Mezcla
10g	50	75	24	Polimorfo B
10g	100	70	6	Polimorfo B
10g	100	70	14	Polimorfo B
10g	100	70	21	Polimorfo B
10g	100	75	6	Polimorfo B
10g	100	75	24	Polimorfo B
10g	100	75	6	Polimorfo B
10g	100	75	18	Polimorfo B
10g	100	75	14	Polimorfo B
10g	100	75	24	Polimorfo B
5g	100	75	18	Polimorfo B
10g	100	80	6	Polimorfo B
10g	100	80	20	Polimorfo B
10g	200	45	6	Polimorfo B + E
10g	200	45	24	Polimorfo E
10g	200	60	48	Polimorfo B
10g	200	75	6	Mezcla
10g	200	75	24	Polimorfo B
10g	200	75	13	Polimorfo B
10g	200	75	24	Polimorfo B

5 Las condiciones óptimas fueron determinadas para ser 10 volúmenes de solvente (H2O), 70-80°C durante 6-24 horas

Cuadro 3 Tiempo de Retención

Cantidad	Condiciones de Reacción	Tiempo de Retención (h)	Temp. Retención (°C)	Resultados/Conclusión
5 g	Agua, 70-75°C, 24 h	24	23-25	Polimorfo B
1 g Polimorfo B	Agua, 70-75°C, 24 h	48	23-25	Polimorfo E
2 g	Agua, 40 mL	18	23-25	Polimorfo e
150 g	Agua, 3.0 L	24	23-26	Polimorfo E
150 g	Agua 3.0 L	48	23-25	Polimorfo E
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	18	23-25	Polimorfo B
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	18	40	Polimorfo B
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	14	-8	Mezcla
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	14	23-25	Polimorfo E
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	14	40	Mezcla
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	21	23-25	Polimorfo E
10 g	Agua, 100 mL, 24 h, 75°C	21	40	Mezcla
10 g	Agua, 100 mL, 14 h, 75°C	2	23-25	Mezcla

El tiempo de retención produjo resultados mixtos y se determine que el material será filtrado a 60-65°C y el material lavado con 0.5 en volumen de agua caliente (50-60°C)

10

15

44

Cuadro 4 Experimentos de Escalamiento

Cantidad	Cantidad de Agua (L)	Temp (°C)	Tiempo (h)	Resultados/Conclusión
100 g	1 0	75	6	Polimorfo B
100 g	1 0	75	22	Polimorfo B
100 g	1 0	75	6	Polimorfo B
100 g	1 0	75	24	Polimorfo B
100 g	1 0	75	6	Polimorfo B
100 g	1 0	75	22	Polimorfo B

Cuadro 5 Estudios de Secado

5

Cantidad	Tiempo de Secado (h)	Temp de Secado (°C)	Vacío (mm Hg)	KFs (%)	Resultados/Conclusión
100g	0	-	-	3 690	Polimorfo B
100g	3	30	152	3 452	Polimorfo B
100g	6	30	152	3 599	Polimorfo B
100g	0	-	-	3 917	Polimorfo B
100g	6	40	152	3 482	Polimorfo B
100g	22	40	152	3 516	Polimorfo B
100g	3	40	152	3 67	Polimorfo B
100g	22	40	152	3 55	Polimorfo B

Condiciones de Reacción Agua 1L, 75°C, 22-24h, §Promedio de 2 operaciones

10

Los estudios de secado determinaron que el material será secado a 35-40°C, 125-152 mm Hg durante 3 hasta 22 h o hasta que el contenido de agua alcance < 4 % p/p

15

Para una preparación a gran escala de polimorfo E (5222-152-B), a un matraz de fondo redondo de 5-L fue cargado con 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-Il)-piperidin-2,6-diona (150 g, 0 579 mol) y agua (3000 mL, 20 vol) La mezcla fue agitada mecánicamente a temperatura ambiente (23-25°C) durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno

20

Las muestras fueron tomadas después de 24h y 48h antes de que la mezcla fuera filtrada y secada al aire sobre el filtro durante 1 h El material fue transferido a bandeja de secado a temperatura

43

ambiente (23-25°C) durante 24 h. El análisis KF sobre el material seco demostró el contenido de agua de 11.9%. El material fue sometido a análisis XRPD, TGA, DSC y HPLC. El análisis demostró que el material fue polimorfo E puro.

5 Para una preparación a gran escala de polimorfo B (5274-104), un matraz de fondo redondo de 2L y de 3 cuellos fue cargado con 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (mezcla de polimorfo, 100 g, 0.386 mol) y agua (1000 mL, 10.0 vol). La mezcla fue calentada a 75°C durante aproximadamente 30 minutos con agitación mecánica bajo atmósfera de nitrógeno.

10 Las muestras fueron tomadas después de 6h y 24h antes de que la mezcla se dejara enfriar hasta 60-65°C, filtradas y el material lavado con agua caliente (50-60°C) (50 mL, 0.5 vol). El material fue transferido a una bandeja de secado y secado a 30°C, 152 mm Hg durante 8h. El análisis KF sobre el material seco mostró el contenido de agua de 3.6%. Después de triturar el material fue sometido a análisis XRPD, TGA, DSC y HPLC. El análisis demostró que el material fue polimorfo B puro. Los resultados de los análisis se muestran en las FIGURAS 32-48.

20

6.3 MEDICIONES DE DIFRACCIÓN DE ENERGÍA DE RAYOS-X

Se llevaron a cabo los análisis de difracción de energía de rayos X en un difractómetro de energía de rayos X Shimadzu XRD-25 6000 utilizando radiación Cu K α . El instrumento está equipado con

46

un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del tubo fueron fijados a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los cortes de difracción y dispersión fueron fijados a 1° y los cortes de recepción fueron fijados a 0.15 mm.

5 La radiación difractada fue detectada por un detector de centelleo NaI. Se utilizó exploración θ - 2θ continua a $3^\circ/\text{min}$ (0.4 seg/ 0.02° etapa) desde 2.5° hasta 40° 2θ . Se analizó un estándar de silicio cada día para verificar la alineación del instrumento.

10 Los análisis de difracción de energía de rayos X también se llevaron a cabo utilizando radiación Cu K α de un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector sensible a posición curvado. Los datos fueron recolectados en tiempo real sobre un rango θ - 2θ de 120° a una resolución de 0.03° . El voltaje y corriente del tubo
15 fueron 40 kV y 30 mA, respectivamente. Se analizó un estándar de silicio cada día para verificar la alineación del instrumento. Solamente la región entre 2.5° y 40° 2θ se muestra en las FIGURAS.

20 6.4 ANÁLISIS TÉRMICO

Se efectuaron los análisis TG en un TA Instrument TGA 2050 o 2950. Los estándares de calibración fueron níquel y "alumel". Aproximadamente 5 mg de muestra fueron colocados en un platillo,
25 pesados de manera precisa e insertados dentro del horno TG. Las

47

muestras fueron calentadas en nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 300 o 350°C

Los datos DSC se obtuvieron en un instrumento TA 2920 El estándar de calibración fue indio Muestras de aproximadamente 2-5 mg fueron colocadas en un platillo DSC y se registró cuidadosamente el peso Se utilizaron platillos corrugados con una perforación para análisis y las muestras fueron calentadas bajo nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 350°C

Se llevo a cabo la prueba de microscopio de platina caliente utilizando una platina caliente Kofler montada en un Microscopio Leica El instrumento fue calibrado utilizando estándares USP

Un TA Instruments TGA 2050 en interfaz con un espectrofotómetro IR de transformación Fourier modelo Nicolet 560, equipado con una fuente global, divisor de haz XT/KBr, y detector de sulfato de triglicina deuterizado (DTGS), se utilizó para los experimentos TG-IR El espectrómetro IR fue calibrado en longitud de onda con poliestireno el día de uso en tanto que TG fue calibrado en temperatura y peso dos veces por semana, utilizando indio para la calibración de temperatura Una muestra de aproximadamente 10mg de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona fueron pesados en un platillo de aluminio y calentados desde 25 a 30°C hasta 200°C a una velocidad de 20°C/min con una purga de helio Los espectros IR se obtuvieron en serie, con cada espectro que representa 32 exploraciones co-agregadas a una resolución de 4cm⁻¹ Los espectros fueron recolectados con un tiempo de repetición

46

de 17 segundos Los datos de análisis TG/IR se presentan como gráficas Gram-Schmidt y los espectros IR enlazados al tiempo Las gráficas Gram-Schmidt muestran la intensidad IR total contra el tiempo, por lo tanto, los componentes volátiles pueden ser
5 Identificados en cada punto del tiempo También se muestran cuando los componentes volátiles son detectados A partir de las gráficas Gram-Schmidt, los puntos de tiempo fueron seleccionados y los espectros IR de esos puntos de tiempo son presentados en los espectros vinculados apilados Cada espectro identifica componentes
10 volátiles que evolucionan en ese punto de tiempo Los componentes volátiles fueron identificados a partir de una búsqueda de la biblioteca espectral de fase de vapor HR Nicolet TGA Los resultados coincidentes de biblioteca también se presentan para mostrar el vapor identificado

15

6.5 MEDICIONES DE ESPECTROSCOPIA

Los espectros Raman se obtuvieron en un espectrómetro Raman de transformación Fourier modelo Nicolet 750 utilizando un
20 longitud de onda de excitación de 1064 nm y aproximadamente 0.5 W de energía láser Nd YAG Los espectros representan 128 a 256 exploraciones co-agregadas adquiridas a una resolución de 4cm^{-1} las muestras fueron preparadas para análisis al colocar el material en un soporte de muestra y colocar éste en el espectrómetro El
25 espectrómetro fue calibrado a longitud de onda utilizando azufre y

44

ciclohexano en el momento del uso

Los espectros mid-IR se obtuvieron en un espectrofotómetro IR de transformación Fourier modelo Nicolet 860 equipado con un divisor de haz XT/KBr de fuente global y un detector de sulfato de triglicina deuterizado (DTGS). Se utilizó un accesorio de reflectancia difusa Spectra-Tech, Inc para el muestreo. Cada espectro representa 128 exploraciones co-agregadas en una resolución espectral de 4 cm^{-1} . Se adquirió un conjunto de datos de respaldo con un espejo de alineación en el sitio. Se adquirió después un conjunto de datos de muestra de haz individual. De forma subsecuente, se obtuvo un registro de espectro $1/R$ (en donde R = reflectancia) al relacionar los dos conjuntos de datos uno con el otro. El espectrofotómetro fue calibrado (longitud de onda) con poliestireno en el momento del uso.

15

6.6 MEDICIONES DE SORCIÓN/DESORCIÓN DE HUMEDAD

Los datos de sorción/desorción fueron recolectados en un sistema de equilibrio de humedad VTI SGA-100. Para isotermas de sorción, se utilizaron un rango de sorción de 5 hasta 95% de humedad relativa (RH) y un rango de desorción de 95 hasta 5% RH en incrementos de 10% RH para el análisis. La muestra no fue secada antes del análisis. Los criterios de equilibrio utilizados fueron menores a un cambio de 0.0100 por ciento en peso en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas en caso de no cumplirse.

25

A
7

el criterio de peso Los datos no fueron corregidos para el contenido inicial de humedad de las muestras

6 7 MEDICIONES NMR DE PROTÓN DE SOLUCIÓN

5

Los espectros NMR no reportados previamente fueron recolectados en SSCI, Inc, 3065 Kent Avenue, West Lafayette, Indiana Los espectros ^1H NMR de fase de solución se adquirieron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker modelo AM El espectro ^1H NMR representa 128 transitorios co-agregados con un impulso de 4 μseg y un tiempo de retardo de relajación de de 5 segundos La desactivación de inducción libre (FID) fue multiplicada exponencialmente con un factor de ampliación de línea de Lorentz de 0.1 Hz para mejorar la relación de señal a ruido El espectro NMR fue procesado utilizando software GRAMS, versión 5.24 Las muestras se disolvieron en dimetilsulfóxido- d_6

El alcance de la invención puede comprenderse con referencia a las reivindicaciones anexas

20 6 8 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA Y ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD

Se condujeron los experimentos de disolución intrínseca en la Forma A (anhidro), Forma B (hemihidrato), y Forma E (dihidrato) de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isolindol-2-il)-piperidin-2,6-diona Los experimentos de solubilidad de equilibrio se condujeron en las

51

Formas A y B

Las alícuotas fueron analizadas a través de espectrofotometría ultravioleta-visible, y los sólidos que permanecen a partir de cada experimento fueron analizados mediante difracción de energía de rayos X (XRPD)

6 8 1 EXPERIMENTAL

6 8 1 1 Disolución

10

Los experimentos de disolución se llevaron a cabo en un aparato de disolución VanKelVK6010-8 equipado con un VK650A calentador/circulador. Se utilizó un aparato de disolución intrínseca (aparato Woods). Las muestras fueron comprimidas a 1.5 toneladas métricas (1000 psi) durante 1 min utilizando el aparato Woods en una prensa hidráulica, dando una superficie de muestra de 0.50 cm². Se utilizó un medio de disolución que consta de 900 mL de regulador de pH HCl, pH 1.8, con 1% lauril sulfato de sodio para cada experimento. El medio fue desgasificado por medio de filtración al vacío a través de un disco de filtro de nylon 0.22-μm y se mantuvo a 37°C. El aparato fue girado a 50 rpm para cada experimento. Las alícuotas fueron filtradas inmediatamente utilizando filtros de jeringa de nylon 0.2-μm. En algunos casos, los sólidos no disueltos fueron recuperados y analizados por medio de difracción de energía de rayos X (XRPD)

25

2

6 8 1 2 Solubilidad

Se condujeron experimentos de solubilidad de equilibrio en un matraz de fondo redondo de 100-mL y tres cuellos sumergido en un
5 baño de aceite a temperatura constante mantenido a 25°C una muestra sólida de 400-450 mg fue agitada en 50 mL del medio de disolución (regulador de pH HCl, pH 1.8, con 1 % lauril sulfato de sodio) utilizando una barra de agitación mecánica. Las alícuotas fueron filtradas utilizando filtros de jeringa de nylon y diluidas
10 inmediatamente 1 mL → 50mL, después 5mL → 25mL con medio de disolución en recipiente de vidrio Clase A, a un factor de dilución final de 250.

6 8 1 3 Espectrofotometría UV-Vis

15

Las soluciones de muestras de disolución y solubilidad fueron analizadas a través de un espectrofotómetro de haz individual Beckman DU 640. Se utilizaron una cubeta de cuarzo de 1.000-cm y una longitud de onda de análisis de 228.40 nm. El detector fue
20 colocado en ceros con una cubeta llenada con medio de disolución.

6 8 1 4 Difracción de energía de Rayos X

Se llevaron a cabo análisis XRPD en un difractómetro de
25 energía de rayos X Shimadzu XRD-6000 utilizando radiación Cu K α .



El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco fino. La energía y el amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los cortes de divergencia y dispersión fueron fijados a 1° y el corte de recepción fue fijado a 0.15 mm. La radiación difractada fue detectada por medio de un detector de centelleo NaI. Se utilizó una exploración continua θ - 2θ a 3°/min (0.4 seg/0.02 etapa) desde 2.5 hasta 40° 2 θ . Se analizó un estándar de silicio cada día para verificar la alineación del instrumento. Las muestras fueron empacadas en un soporte de aluminio con inserto de silicio.

6.8.2 RESULTADOS

Los resultados de esos estudios de solubilidad e intrínsecos se resumen en el cuadro 6. Los experimentos de solubilidad y de disolución fueron conducidos en un medio de regulador de pH HCl, pH 1.8, que contiene 1% lauril sulfato de sodio. Se encontró que la Forma A es inestable en el medio, convirtiéndose a la Forma E. Las solubilidades de las Formas A, B y E se estimaron para ser de 6.2, 5.8 y 4.7 mg/mL, respectivamente. Las velocidades de disolución de las Formas A, B y E se calcularon para ser de 0.35, 0.34 y 0.23 mg/mL, respectivamente.

6 8 2 1 Desarrollo de Método de Espectrofotometría
UV-Vis

Se efectuó una exploración UV-Vis del medio de disolución
5 (cubierto con una cubeta vacía) para identificar cualesquiera picos
de interferencia. Estuvo presente un pequeño pico a 225 nm como se
muestra en la FIGURA 47

Se analizaron las soluciones de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-
isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona a concentraciones variables por
10 medio de espectrofotometría UV-Vis. Se realizó una exploración
preliminar de una solución 10 mg/mL, con el instrumento cubierto
con el medio de disolución. La solución fue altamente absorbente y
sonora a partir de 200-280 nm, haciendo necesaria la dilución.

Una solución de 0.04 mg/mL de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-
15 isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona fue explorada después a partir de
200-300 nm. La gráfica aún fue sonora entre 200 y 230 nm como se
muestra en la FIGURA 48. La muestra fue diluida además
0.008 mg/mL. Una exploración de longitud de onda de 200-350 nm
para esta muestra mostró un pico a 228.4 nm sin interferencia, como
20 se muestra en la FIGURA 49. Por lo tanto, se seleccionó una longitud
de onda de 228.4 para el análisis de las muestras de solubilidad y
disolución.

Se generó una curva de calibración de seis puntos con
estándares de las siguientes concentraciones: 0.001 mg/mL, 0.002
25 mg/mL, 0.005 mg/mL, 0.010 mg/mL, 0.015 mg/mL y 0.020 mg/mL.

(Notebook 569-90) Se obtuvo un coeficiente de linealidad de $R^2 = 0.9999$ como se muestra en la FIGURA 50

6.8.2.2 Solubilidad

5

Una muestra consiste de 449.4 mg de la Forma A fue formada en suspensión acuosa espesa en el medio de disolución. No se controló el tamaño de partícula. Las alícuotas fueron tomadas a 7, 15, 30, 60, 90 y 150 min. La concentración alcanzó 6.0 mg/mL para el primer punto de tiempo. La concentración más alta alcanzada fue 6.2 mg/mL, a 30 min. Desde ese punto la concentración disminuyó, alcanzando 4.7 mg/mL a 150 min como en la FIGURA 51. Los sólidos que quedan en el punto de tiempo final fueron analizados por medio de XRPD y se encontró que es la Forma E como se muestra en el Cuadro 7. No se atribuyeron picos a la Forma A que puedan observarse en el patrón. Ya que la concentración no se estabilizó a 4.7 mg/mL, la solubilidad de la Forma E puede ser menor que esa.

Una muestra que consta de 401.4 mg de la Forma B fue formada en suspensión acuosa espesa en el medio de disolución. No se controló el tamaño de partícula. Las alícuotas fueron tomadas a 7, 15, 30, 60, 90, 180, 420 y 650 min. La Forma B se disolvió mucho más lentamente que la Forma A, alcanzando 3.3 mg/mL en 90 min. La concentración se estabilizó a 5.6-5.7 mg/mL en los tres puntos de tiempo finales como en la FIGURA 52. Se mostró que los sólidos remanentes son la Forma B como en el Cuadro 7, sugiriendo que la

56

Forma B tiene buena estabilidad en el agua

Un resumen de las solubilidades está dado en el Cuadro 6 Las cantidades disueltas en cada punto de tiempo se muestran en los Cuadros 8 y 9

5

Cuadro 6 Resumen de Resultados

Forma	Solubilidad	Disolución Intrínseca #1	Disolución Intrínseca #2	Velocidad de Disolución Intrínseca Promedio
Forma A	6.2 mg/mL	0.35	0.22 ^a	0.29 ^a
Forma B	5.8 mg/mL	0.35	0.32	0.34
Forma E	4.7 mg/mL	0.21	0.26	0.23

a El experimento #2 de disolución de la Forma A puede convertirse a la Forma E en la superficie del disco, reduciendo la velocidad promedio

Cuadro 7 Detalles Experimentales

Experimento	Forma Final
Forma A Prensada	A
Forma B Prensada	B
Solubilidad Forma A	E
Solubilidad Forma B	B
Disolución Forma A	
Disolución Forma A	A
Disolución Forma B	
Disolución Forma B	B
Disolución Forma E	E
Disolución Forma E	

15

Cuadro 8 Solubilidad Forma A

Punto de Tiempo (min)	Concentración (mg/mL)
7	6.00
15	6.11
30	6.16
60	6.10
90	5.46
150	4.73

52

Cuadro 9 Solubilidad de Forma B

Punto de tiempo (min)	Concentración (mg/mL)
7	1.63
15	2.14
30	2.33
60	2.94
90	3.34
180	5.67
420	5.76
650	5.61

6.8.2.3 Disolución Intrínseca

5

Aproximadamente 200 mg de cada una de las Formas A y B fueron comprimidas en discos en el aparato Woods utilizando 2 toneladas métricas de presión. Las muestras fueron raspadas, trituradas suavemente y analizadas a través de XRPD. El estudio demostró que la compresión y la trituración no ocasionan un cambio de forma en cualquier caso. (Ver Cuadro 7)

Se ejecutaron dos operaciones de disolución preliminares. Los discos se fracturaron hasta cierto grado en ambos experimentos, comprometiendo el requerimiento de área de superficie constante.

15

El primer experimento de disolución intrínseca que siguió de manera estricta el capítulo USP sobre la disolución intrínseca utilizó aproximadamente 150 mg de cada una de las Formas A y B. Se tomaron siete alícuotas, iniciando a los 5 minutos y terminando a los 90 minutos, para mantener las condiciones de disipación. El experimento resultó en perfiles de disolución lineal, con una velocidad de 0.35 mg por cm² por minuto para ambas formas. El experimento de la Forma E se efectuó posteriormente bajo las mismas condiciones y se agregó a la gráfica para comparación. (Ver

20

58

FIGURA 53) La velocidad de disolución de la Forma E fue de 0.21 mg por cm^2 por minuto, significativamente menor que la velocidad de disolución de las Formas A y B. Esto está de acuerdo con las expectativas en base a los datos de solubilidad. La forma de cristal de los sólidos remanentes no cambió en ningún caso.

El segundo experimento utilizó aproximadamente 250 mg de cada una de las Formas A y B. El experimento de la Forma E (135 mg) se ejecutó posteriormente y se agregó a la gráfica para comparación (Ver FIGURA 54). Se tomaron nueve alícuotas, empezando en 5 minutos y terminando en 150 minutos. Las velocidades de disolución fueron 0.22, 0.32 y 0.25 mg por cm^2 por minuto, respectivamente, para las Formas A, B y E. La velocidad de disolución para la Forma A en este experimento fue baja, en tanto que las velocidades para las Formas B y E fueron similares a aquellas encontradas en el primer experimento. Se considera que en este caso, una capa delgada del disco de muestra de la Forma A puede haberse convertido a la Forma E mediante exposición al agua. Esto es soportado por la evidencia de la rápida conversión de la Forma A a la Forma E en el experimento de solubilidad. El patrón de difracción de los sólidos no disueltos no indica un cambio de forma. Sin embargo, el volumen del disco de muestra no fue expuesto al agua. Por lo tanto, se considera que la velocidad de disolución intrínseca real de la Forma A es cercana a los 0.35 mg por cm^2 por minuto. Una cantidad insuficiente de la Forma A estuvo disponible para repetir el experimento.

59

Un resumen de las velocidades de disolución intrínseca está dado en el Cuadro 6 Las cantidades disueltas en cada punto de tiempo se resumen en los Cuadros 10 y 11

5 Cuadro 10 Resultados del Experimento #1 de Disolución Intrínseca

Punto de Tiempo	Forma A ^a	Forma B ^a	Forma E ^a
5 min	5 76	10 60 ^b	2 70
10 min	7 73	8 85	4 13
20 min	11 31	10 28	6 98
30 min	15 59	14 35	9 80
45 min	21 98	20 57	12 87
60 min	27 11	26 70	15 16
90 min	34 17	34 34	20 82

- 10
- a Los resultados se reportan como Cantidad Acumulativa Disuelta por Unidad de Área (mg/cm²)
- b Este punto de datos no está incluido en la gráfica ya que el valor es mayor que los siguientes dos puntos de datos

15 Cuadro 11 Resultados de Experimento #2 de Disolución Intrínseca

Punto de Tiempo	Forma A ^a	Forma B ^a	Forma E ^a
5 min	4 50	5 04	3 08
10 min	5 22	8 12	4 31
20 min	7 54	7 73	11 40
30 min	11 48	12 72	11 93
45 min	16 01	17 33	14 72
60 min	18 38	21 93	18 82
80 min	24 38	31 84	26 24
120 min	30 35	41 31	33 58
150 min	35 28	49 54	40 82

- 20
- a Se reportan los resultados como Cantidad Acumulativa Disuelta por Unidad de Área (mg/cm²)

6 9 ANÁLISIS DE MEZCLAS DE POLIMORFOS

Esta invención abarca mezclas de diferentes polimorfos Por ejemplo, un análisis de difracción de rayos X de una muestra de

producción generó un patrón de que contenía dos pequeños picos observados a aproximadamente 12 6° y 25 8° 2θ además de aquellos representativos de la Forma B

A fin de determinar la composición de esa muestra, se
5 ejecutaron las siguientes etapas

1) Igualación del Nuevo patrón de producción para formas conocidas junto con excipientes farmacéuticos comunes y contaminantes,

2) Análisis de agrupamiento de los picos adicionales para
10 Identificar si se mezcla cualquier fase desconocida con la Forma B original,

3) Análisis armónico de los picos adicionales para de los picos adicionales para identificar si cualquier orientación preferida puede estar presente o si pueden haber ocurrido cualesquiera cambios en
15 el hábito cristalino, y

4) Indexado de las celdas de unidad tanto para la Forma B como para la nueva muestra de producción para identificar cualesquiera relaciones cristalográficas posibles

En base a estas pruebas, las cuales pueden ser adaptadas para
20 el análisis de cualquier mezcla de polimorfos, se determinó que la muestra contenía una mezcla de formas de polimorfo B y E

6 10 FORMA DE DOSIS

25 El Cuadro 12 ilustra una formulación de lote y una formulación de dosis individual para una unidad de dosis individual de 25 mg de

61

una forma polimórfica de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2, 6-diona

5 Cuadro 12 Formulación para una cápsula de 25 mg

Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/tableta)	Cantidad (kg/volumen)
Forma polimórfica de 3-(4 amino 1-oxo-1,3 dihidro-isoindol 2 il)-piperidin 2,6-diona	40 0%	25 mg	16 80 kg
Almidón de Maíz Pregelatinizado, NF	59 5%	37 2 mg	24 98 kg
Estearato de Magnesio	0 5%	0 31 mg	0 21 kg
Total	100 0%	62 5 mg	42 00 kg

Los componentes de almidón de maíz pregelatinizado (SPRESSB-820) y de forma polimórfica de 3-(4-amino-1-oxo-1, 3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona son pasados a través de un tamiz (es decir, un tamiz de 710 µm) y cargados dentro de un Mezclador de Difusión con un Inserto deflector y combinados durante aproximadamente 15 minutos. El estearato de magnesio es pasado a través de un tamiz (por ejemplo, un tamiz de 210 µm) y agregado al Mezclador de Difusión. La mezcla es encapsulada después en cápsulas utilizando una máquina de llenado de cápsulas tipo Dosator.

El alcance total de esta invención no está limitado por los ejemplos específicos descritos en la presente, sino que se comprende más fácilmente con referencia a las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1 / 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona
cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X
5 que comprende un pico a aproximadamente 17 5 grados 2θ

2 / La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada
porque el patrón comprende además picos a aproximadamente 8,
14 5, 16, 20 5, 24 y 26 grados 2θ

10 3 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada
porque tienen una temperatura de fusión de calorimetría de
exploración diferencial máxima de aproximadamente 270°C

4 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona
15 cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X
que comprende un pico a aproximadamente 27 grados 2θ

5 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada
porque el patrón comprende además picos a aproximadamente 16, 18
20 y 22 grados 2θ

6 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada
porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de
exploración diferencial máxima de aproximadamente 268°C

25 7 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona



cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 25 grados 2 θ

8 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el patrón comprende además un pico a aproximadamente 15 5 grados 2 θ

9 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de exploración diferencial máxima de aproximadamente 269°C

10 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 28 grados 2 θ

11 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el patrón comprende además un pico a aproximadamente 27 grados 2 θ

12 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de exploración diferencial de máxima de aproximadamente 270°C

13 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 20 grados 2 θ

25 14 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-

diona cristalina de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el patrón comprende además picos a aproximadamente 24.5 y 29 grados 2 θ

15 15 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de exploración diferencial máxima de aproximadamente 269°C

10 16 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 19 grados 2 θ

17 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el patrón comprende además picos a aproximadamente 19.5 y 25 grados 2 θ

15 18 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de exploración diferencial máxima de aproximadamente 269°C

20 19 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 23 grados 2 θ

25 20 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de exploración diferencial máxima de aproximadamente 267°C

5

21' 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 15 grados 2 θ

22 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de exploración diferencial máxima de aproximadamente 269°C

23 La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19 o 21, que es sustancialmente pura

24' A mezcla de la 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 4, 5 o 6 y la cristalina de conformidad con la reivindicación 13, 14 o 15

25 Una composición que comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona amorfa y 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19 o 21

26 La composición de conformidad con la reivindicación, caracterizada porque comprende más de aproximadamente 50 por ciento en peso de 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2, 6-diona cristalina

27 Una composición farmacéutica que comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19 o 21 y un excipiente farmacéuticamente aceptable



28 / La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la composición es una forma de dosis de unidad individual

5

10

15

20

25



RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen formas polimórficas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3
dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona Se describen también
5 composiciones que comprenden las formas polimórficas, métodos
para elaborar las formas polimórficas y métodos para su uso

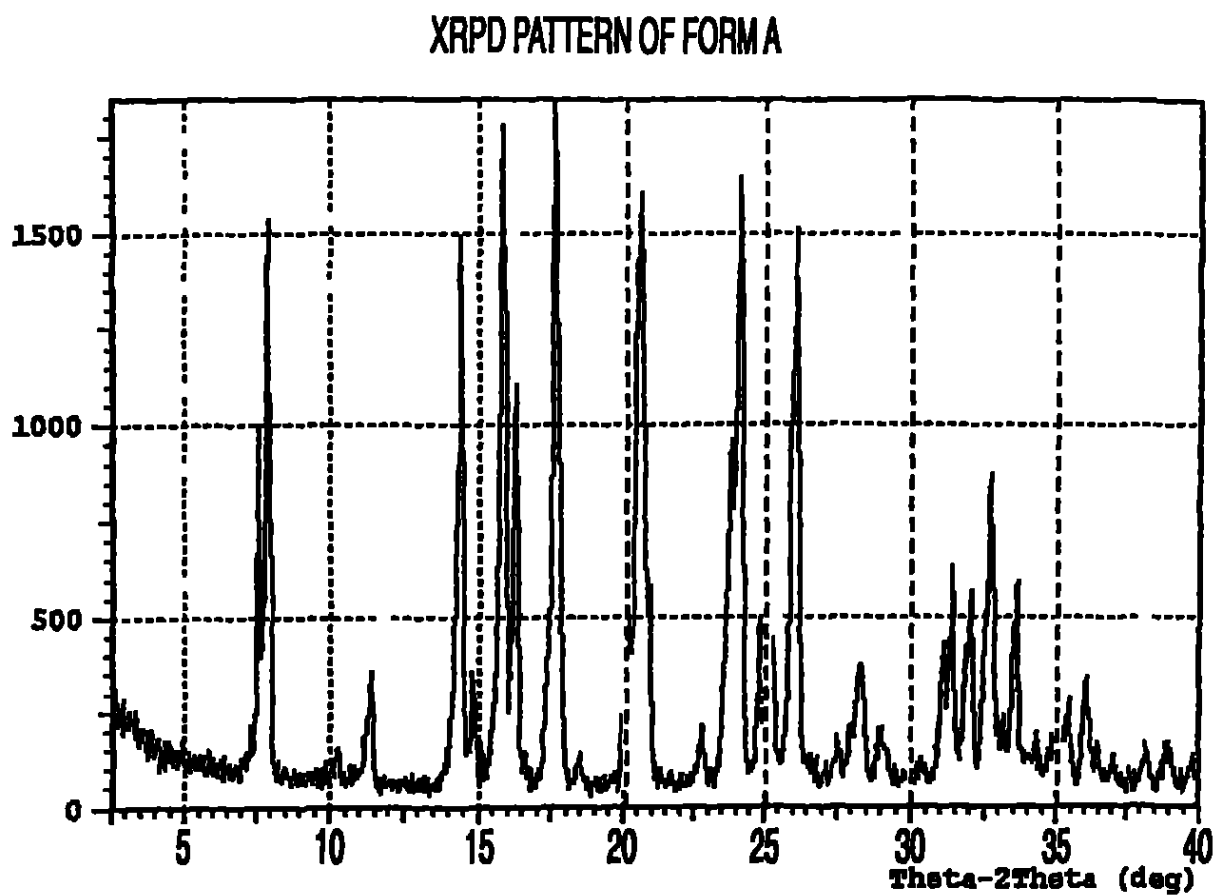
10

15

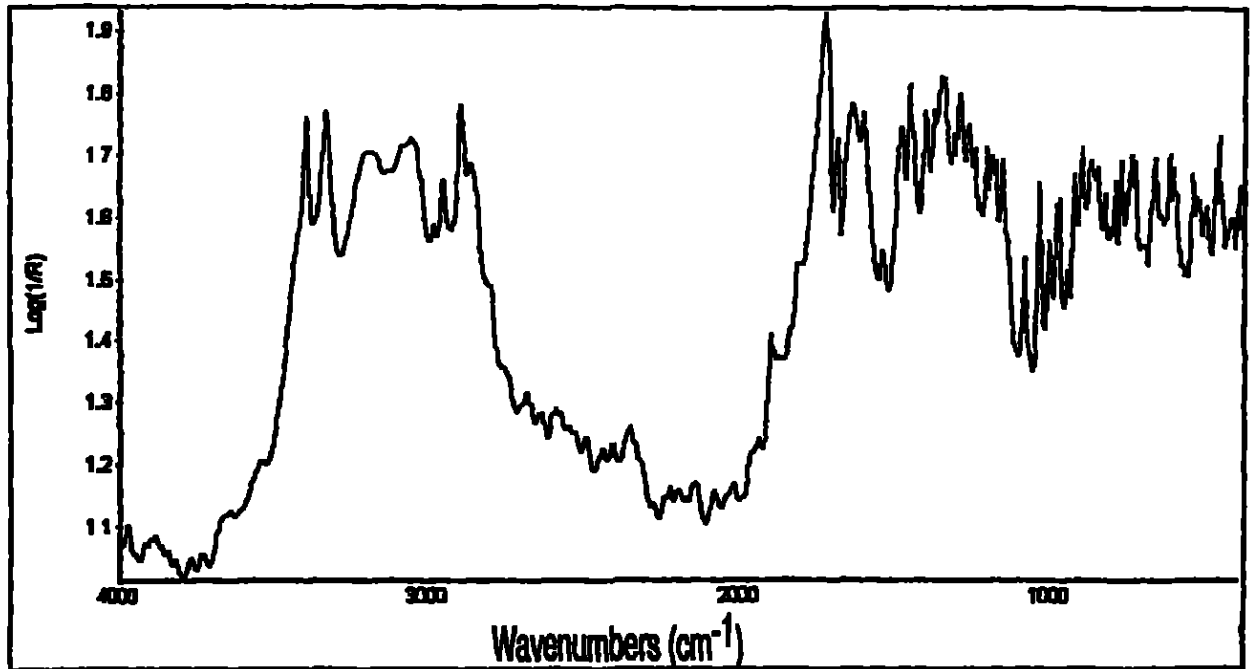
20

25

68

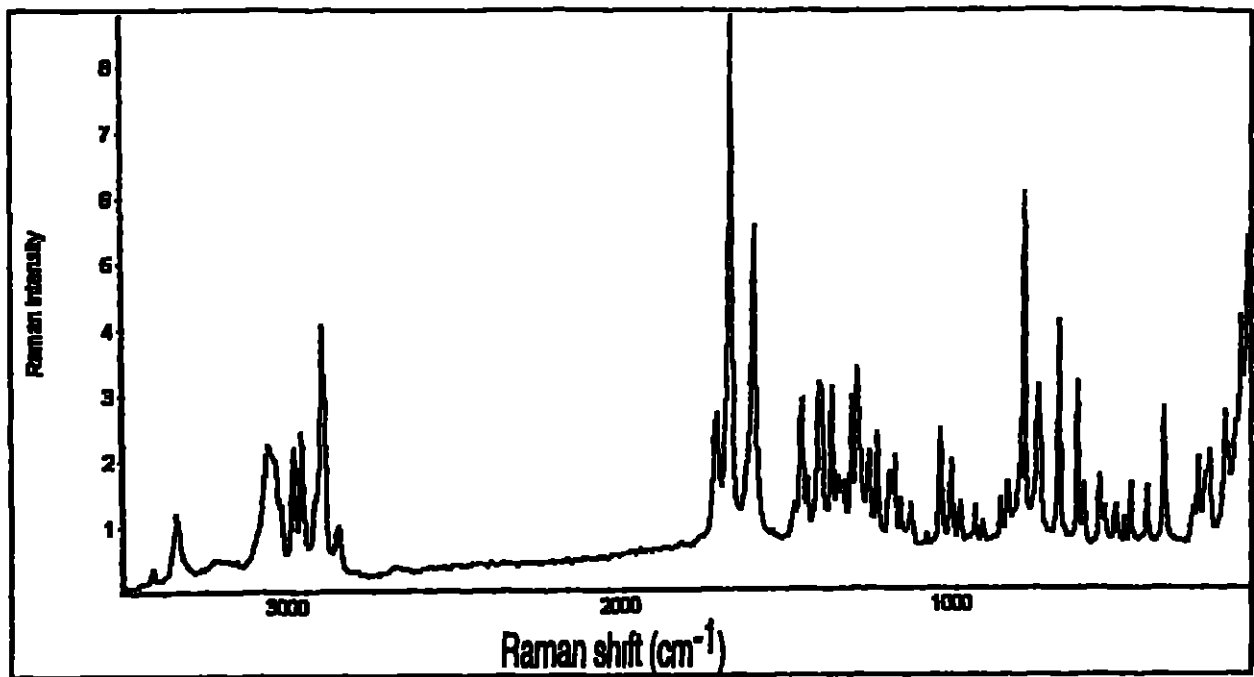
*Fig. 1*

IR SPECTRUM OF FORM A

*Fig. 2*

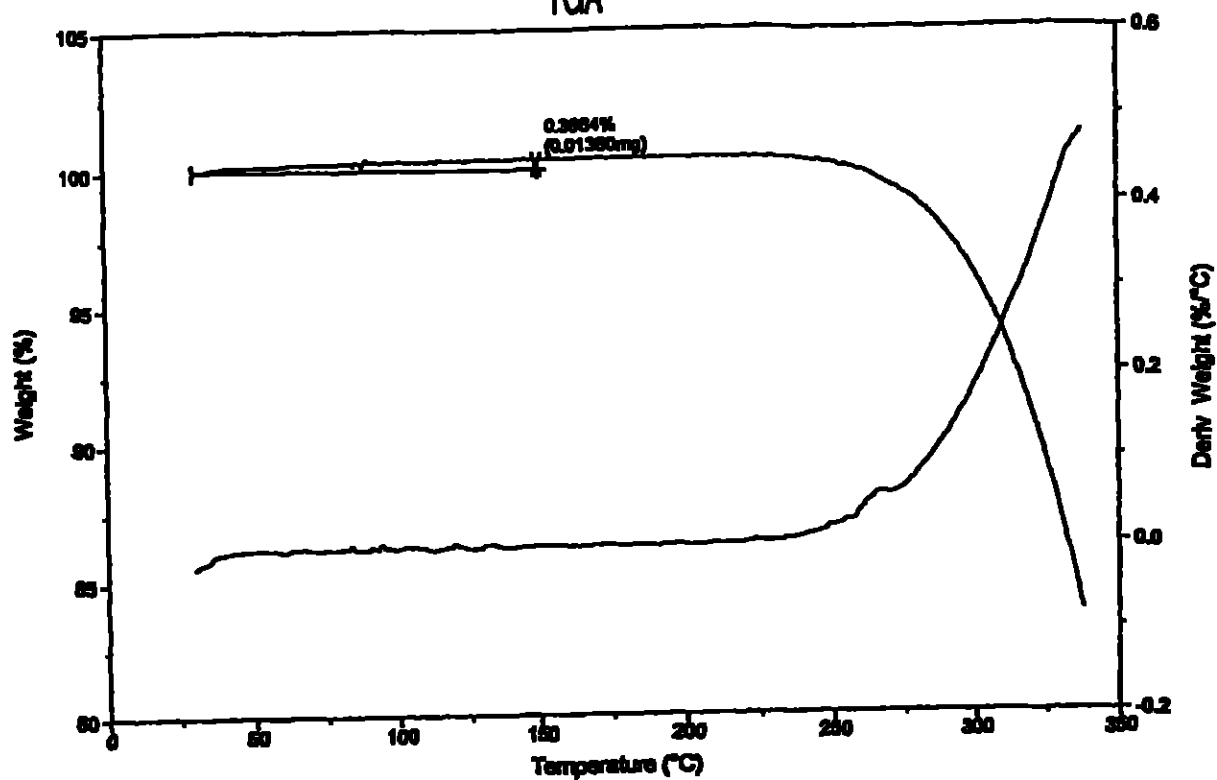
70

RAMAN SPECTRUM OF FORM A

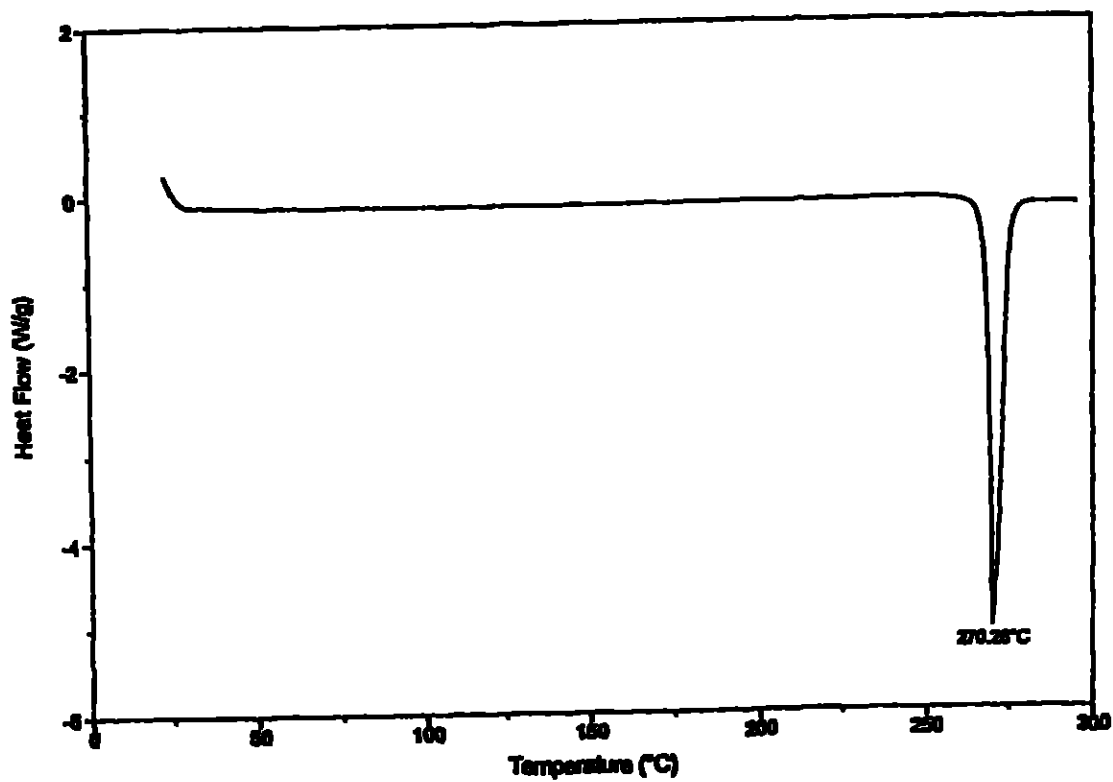
*Fig. 3*

71 22

(TOP) AND DSC (BOTTOM) OF FORM A
TGA



DSC



72 23

MOISTURE SORPTION/DESORPTION ISOTHERM FOR FORM A

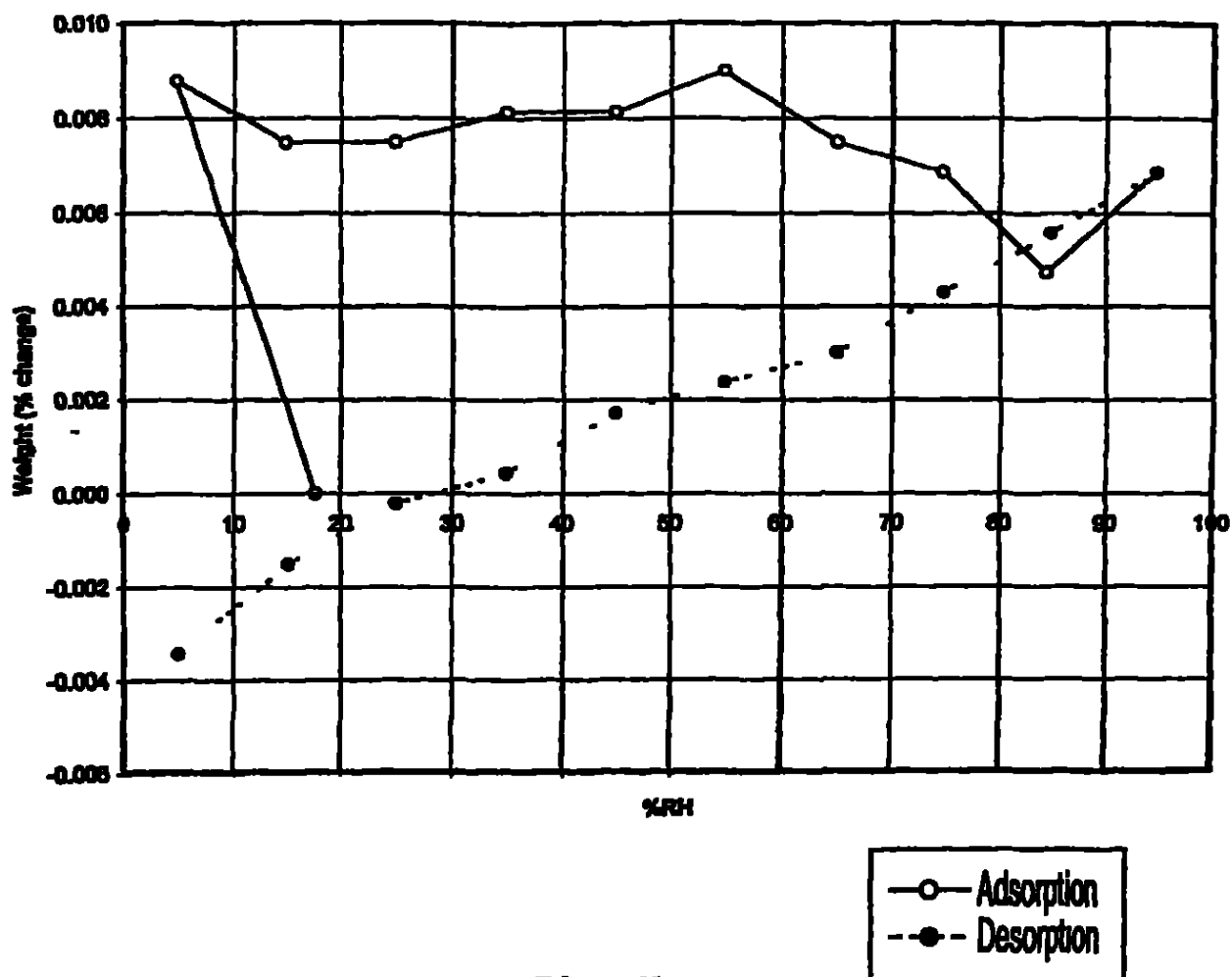
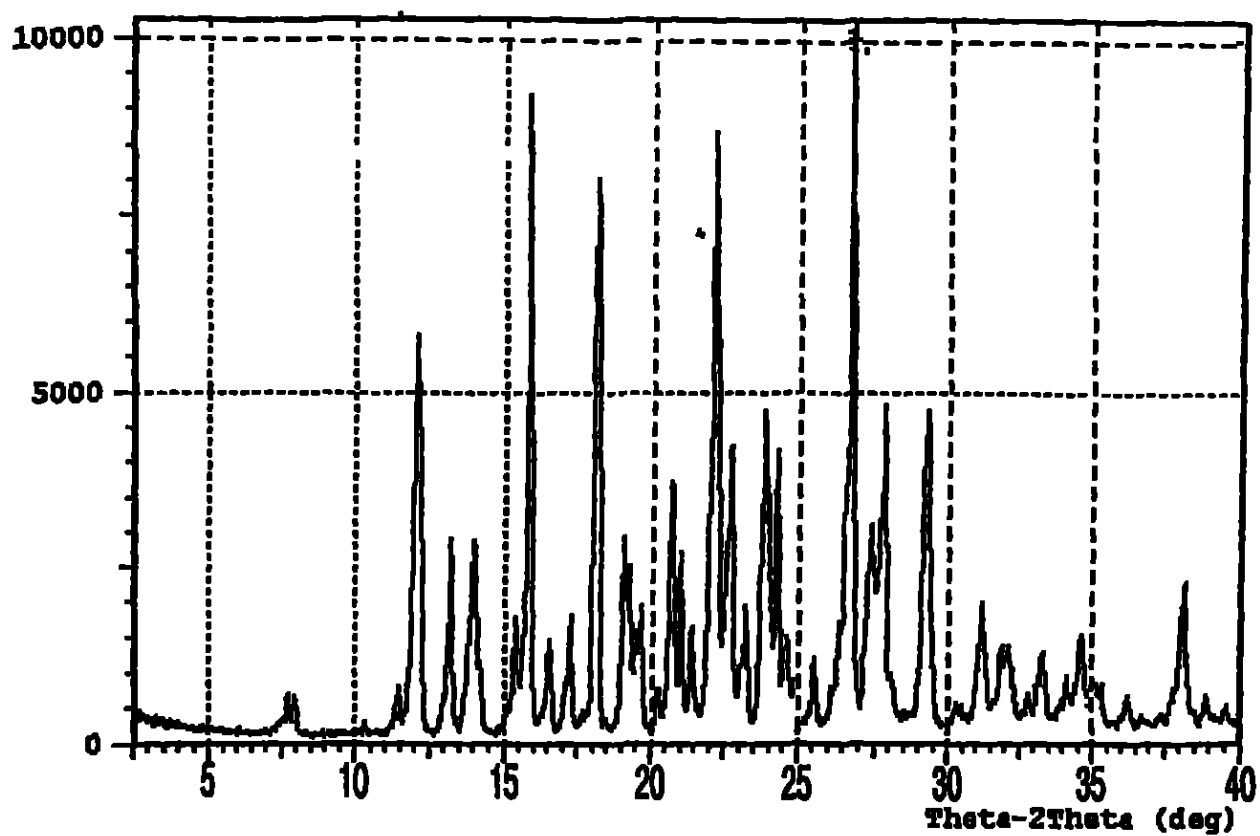


Fig. 5

73

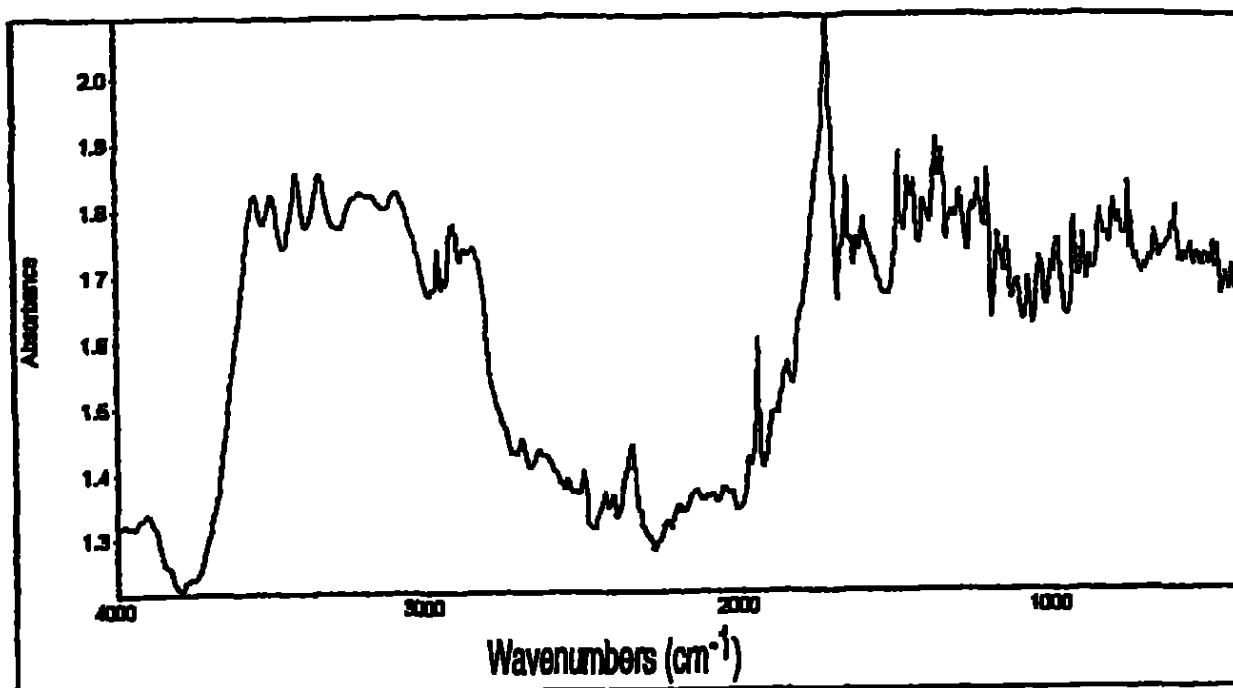
74

XRPD PATTERN OF FORM B

*Fig. 6*

74

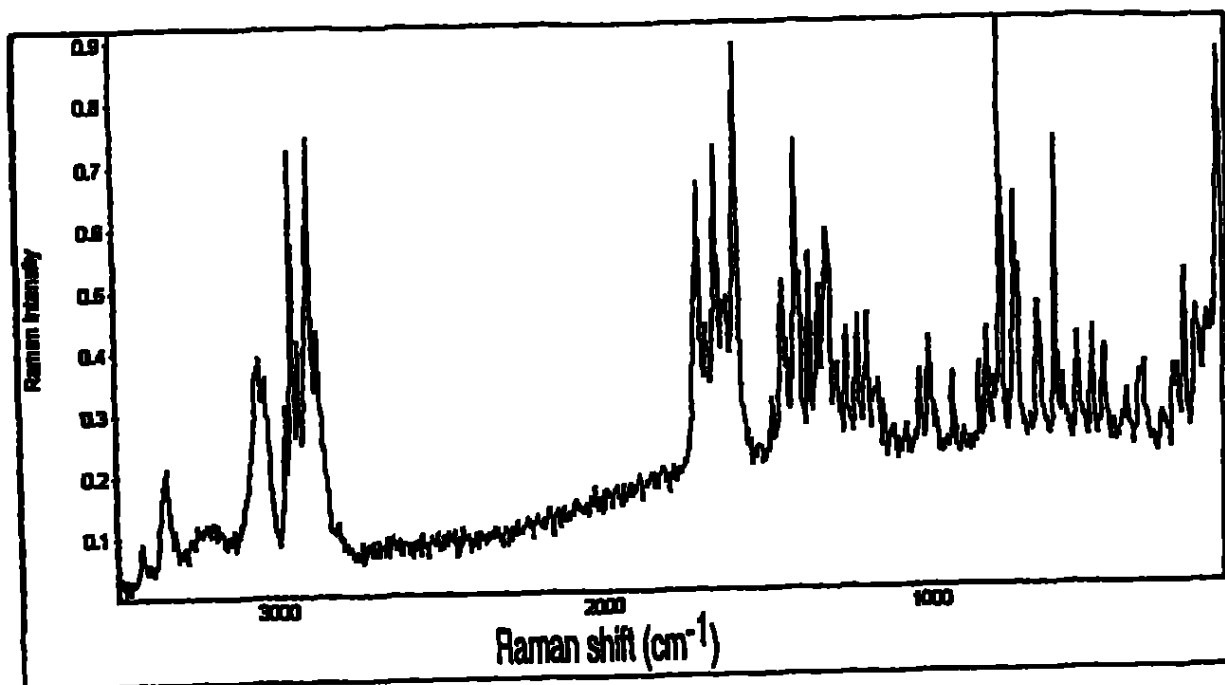
IR SPECTRUM OF FORM B

*Fig. 7*

75

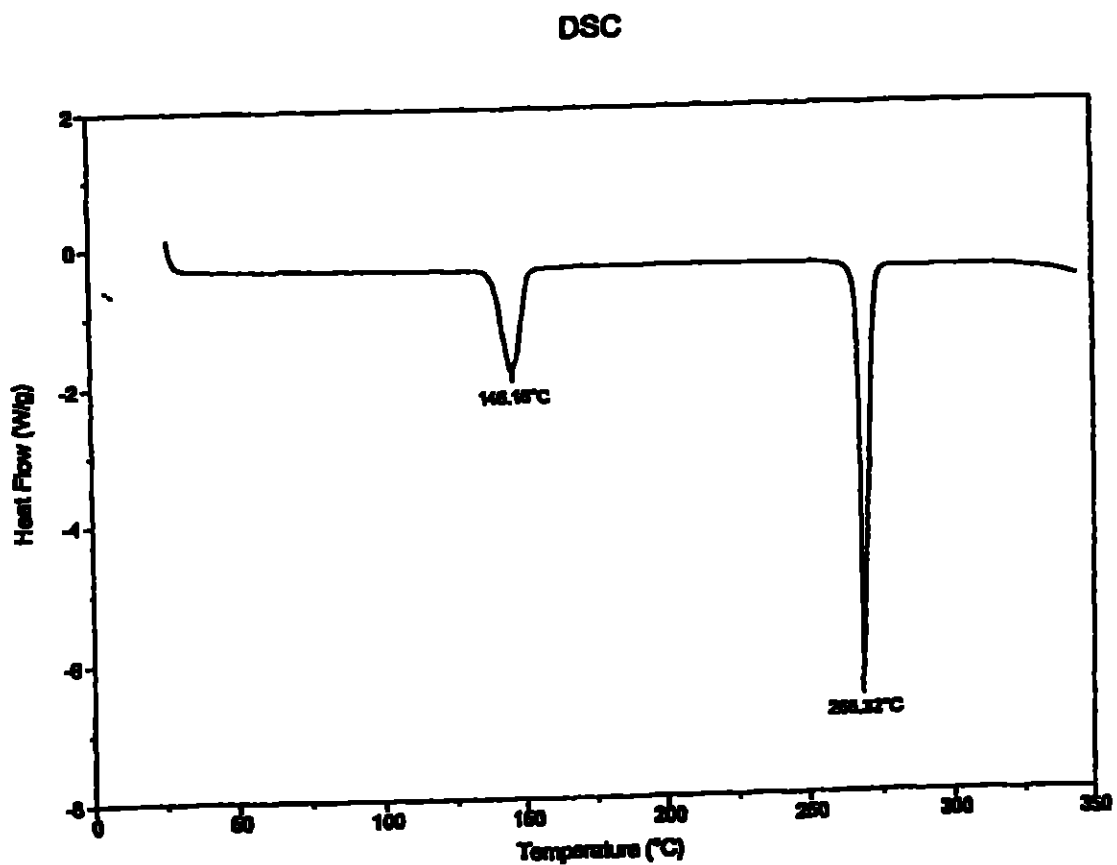
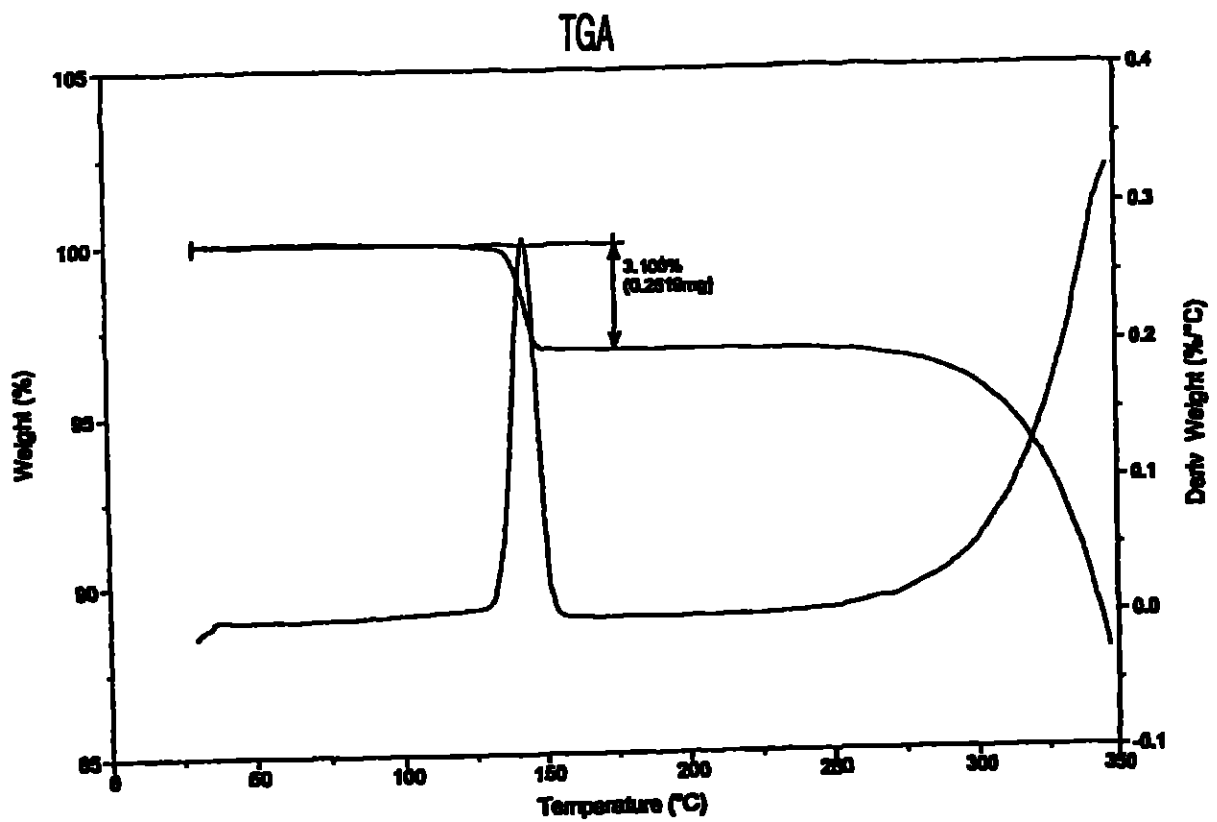
76

RAMAN SPECTRUM OF FORM B

*Fig. 8*

76 77

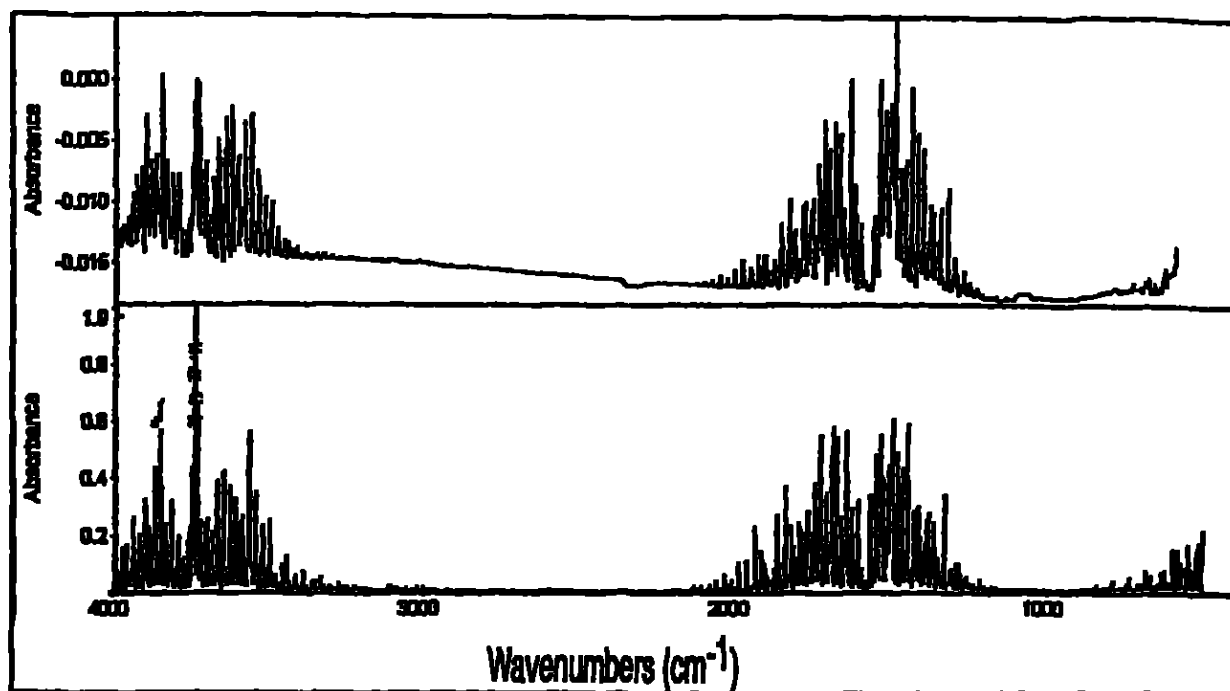
TGA (TOP) AND DSC (BOTTOM) OF FORM B



27

78

TG-IR RESULTS FOR FORM B

*Fig. 10*

MOISTURE SORPTION/DESORPTION ISOTHERM FOR FORM B

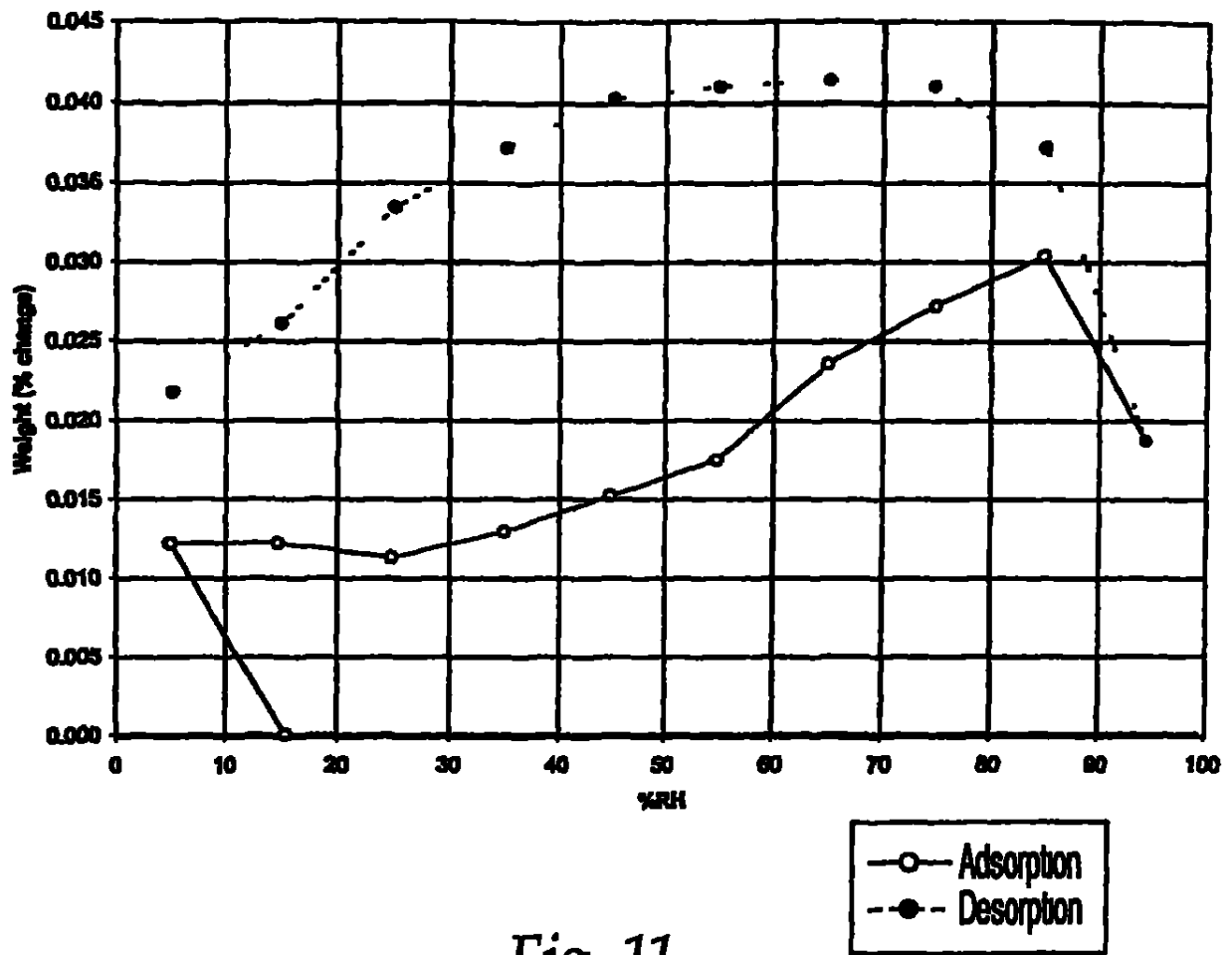
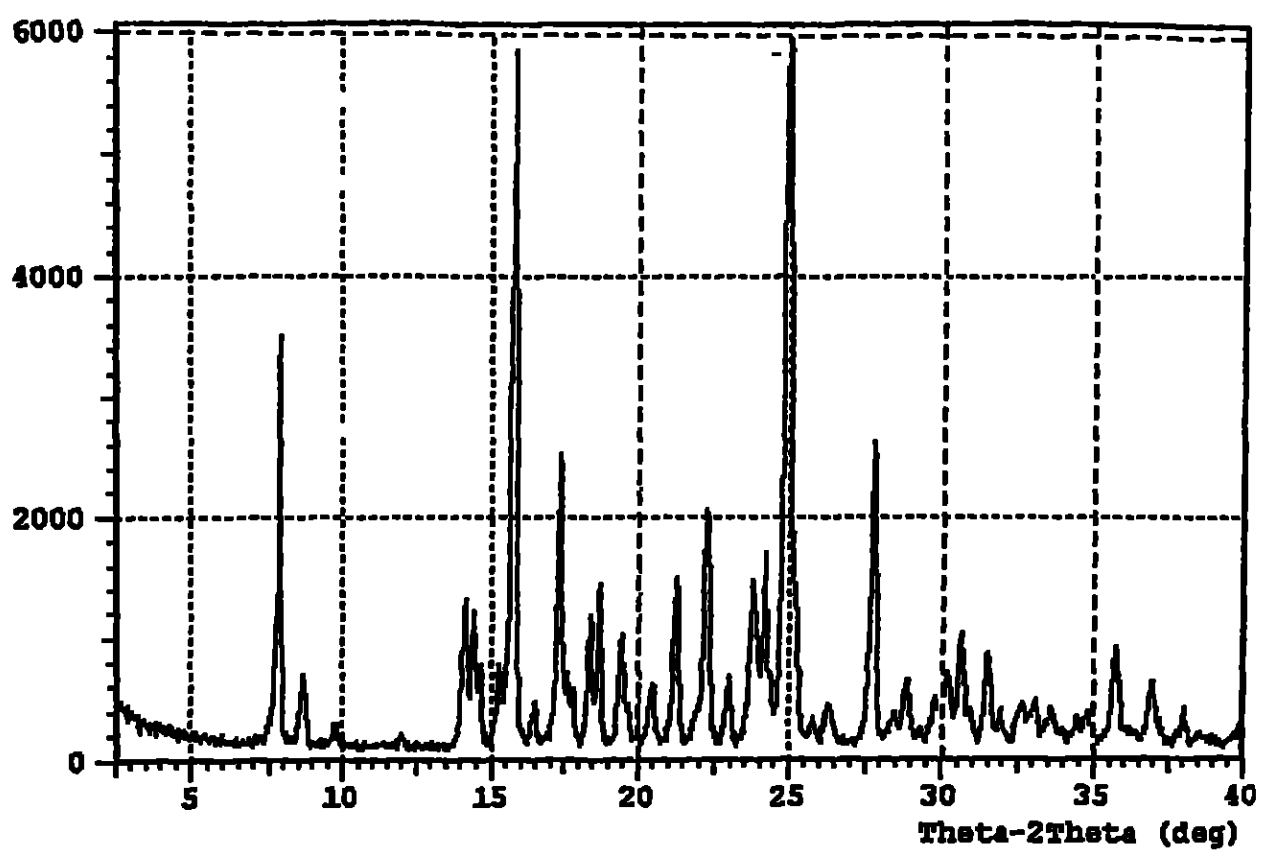


Fig. 11

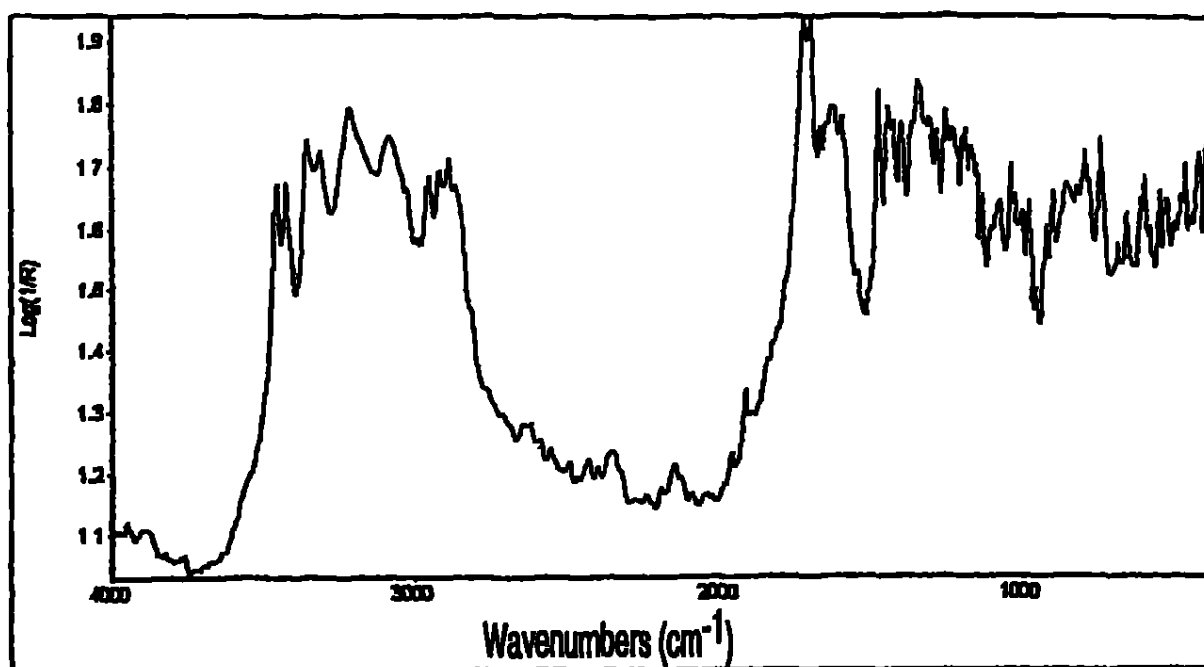
29 80
1

XRPD PATTERN OF FORM C

*Fig. 12*

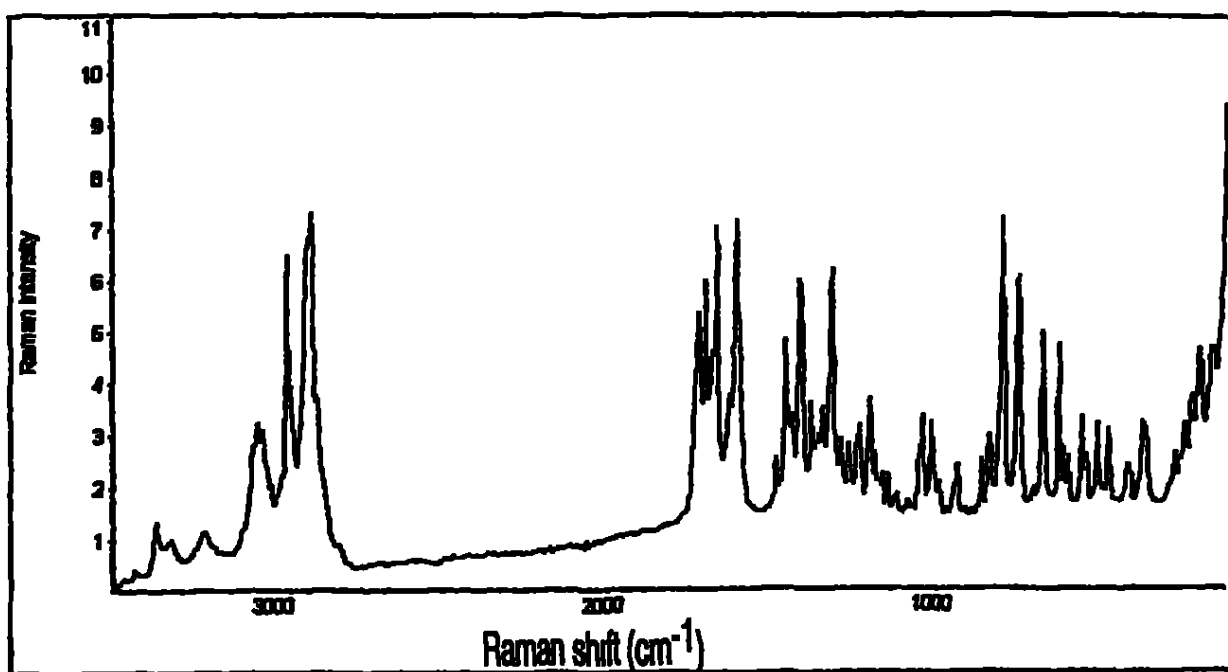
80 ~~9~~

IR SPECTRUM OF FORM C

*Fig. 13*

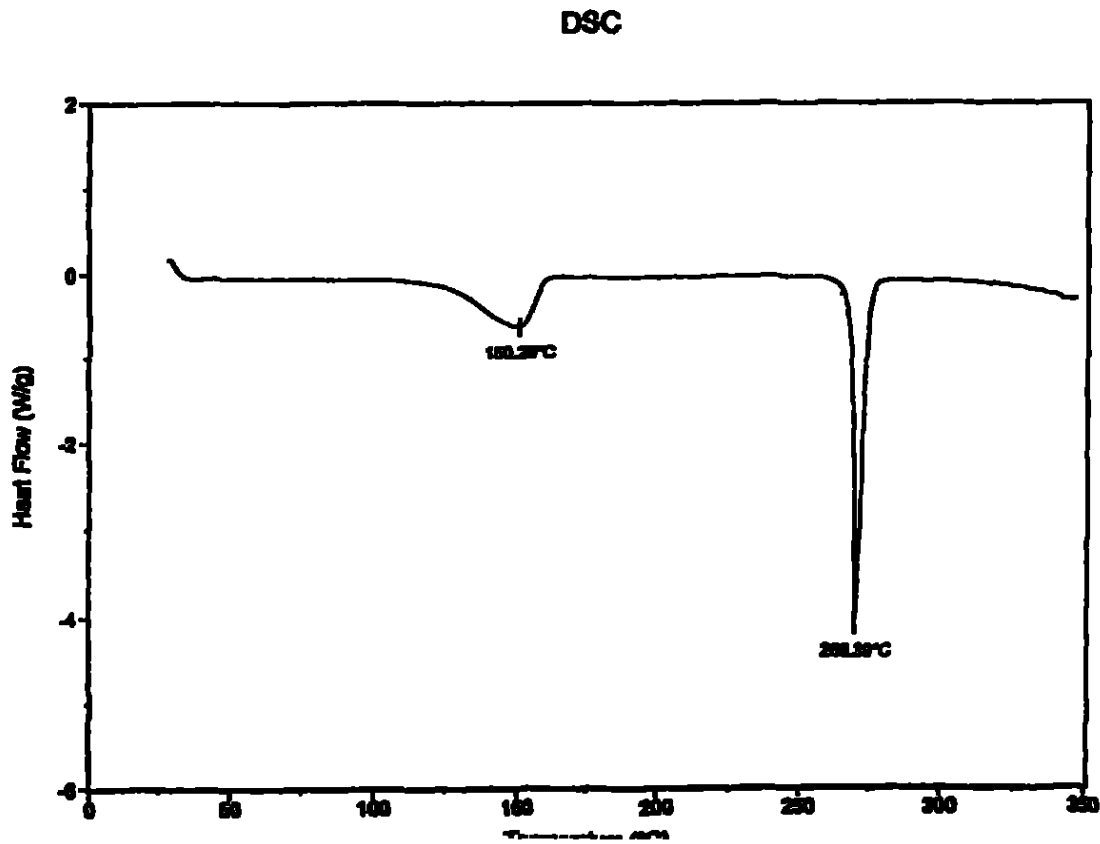
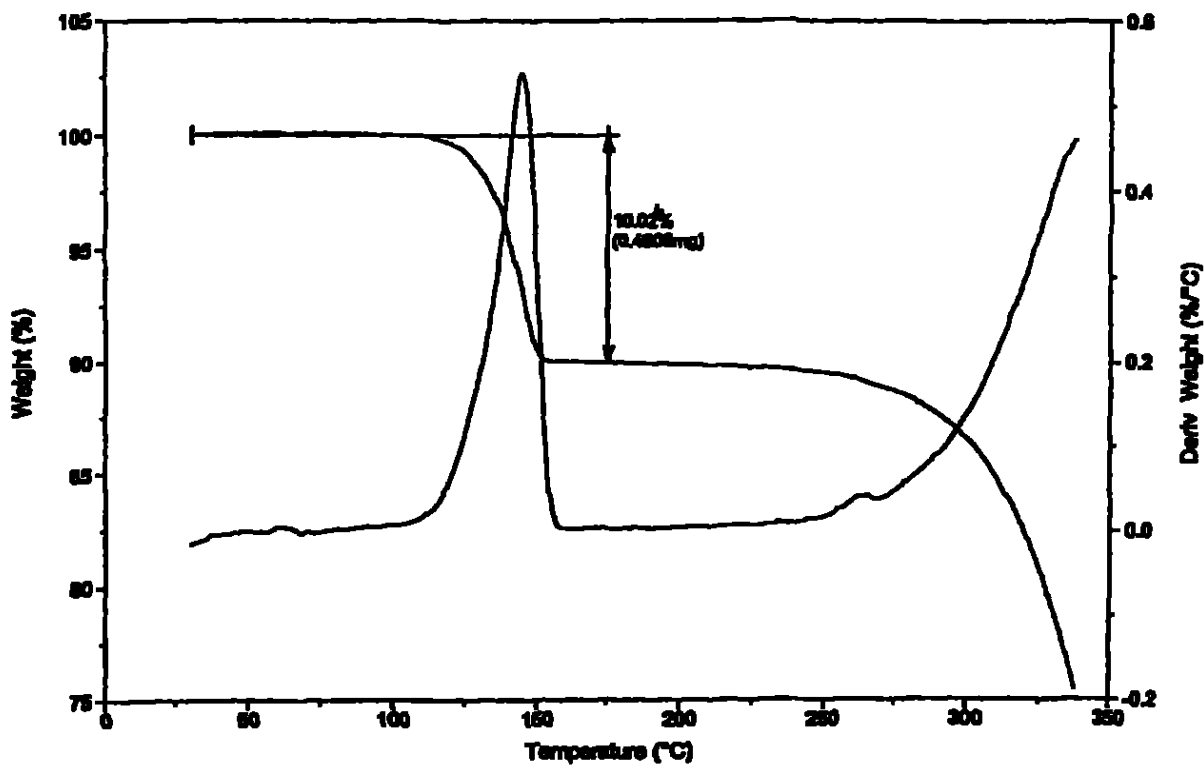
9 1 . /

RAMAN SPECTRUM OF FORM C

*Fig. 14*

82 

TGA (TOP) AND DSC (BOTTOM) OF FORM C



83 ~~84~~

TG-IR RESULTS FOR FORM C

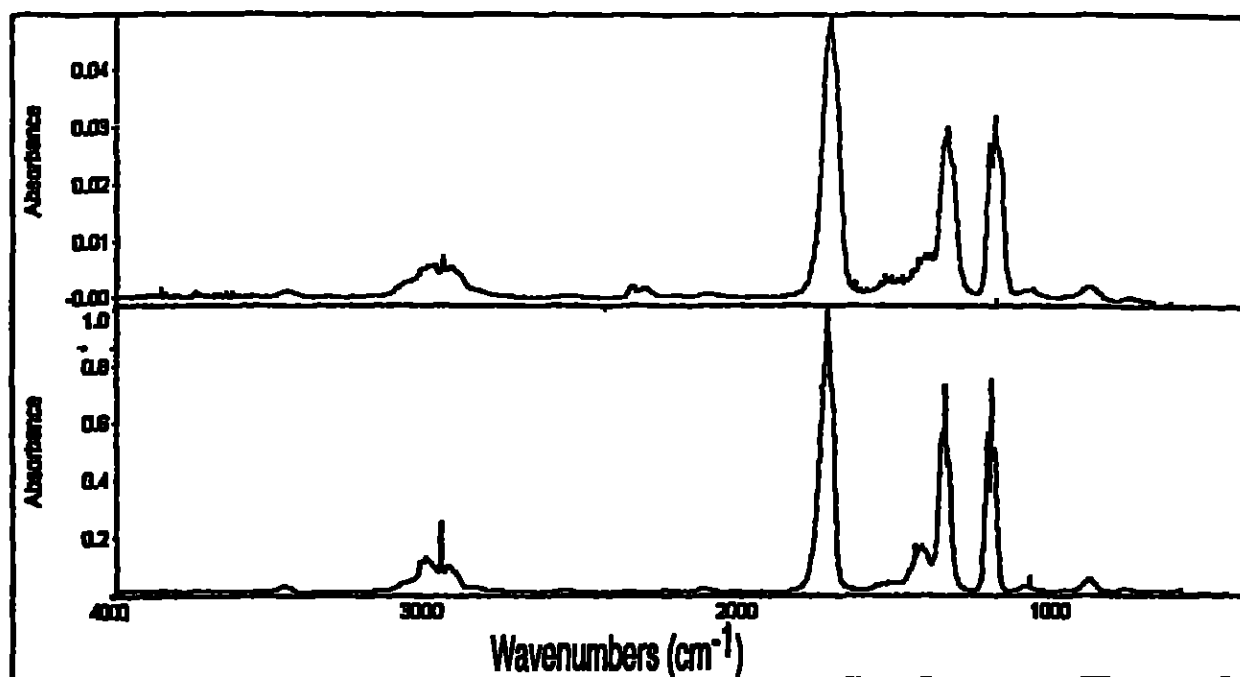


Fig. 16

84 85

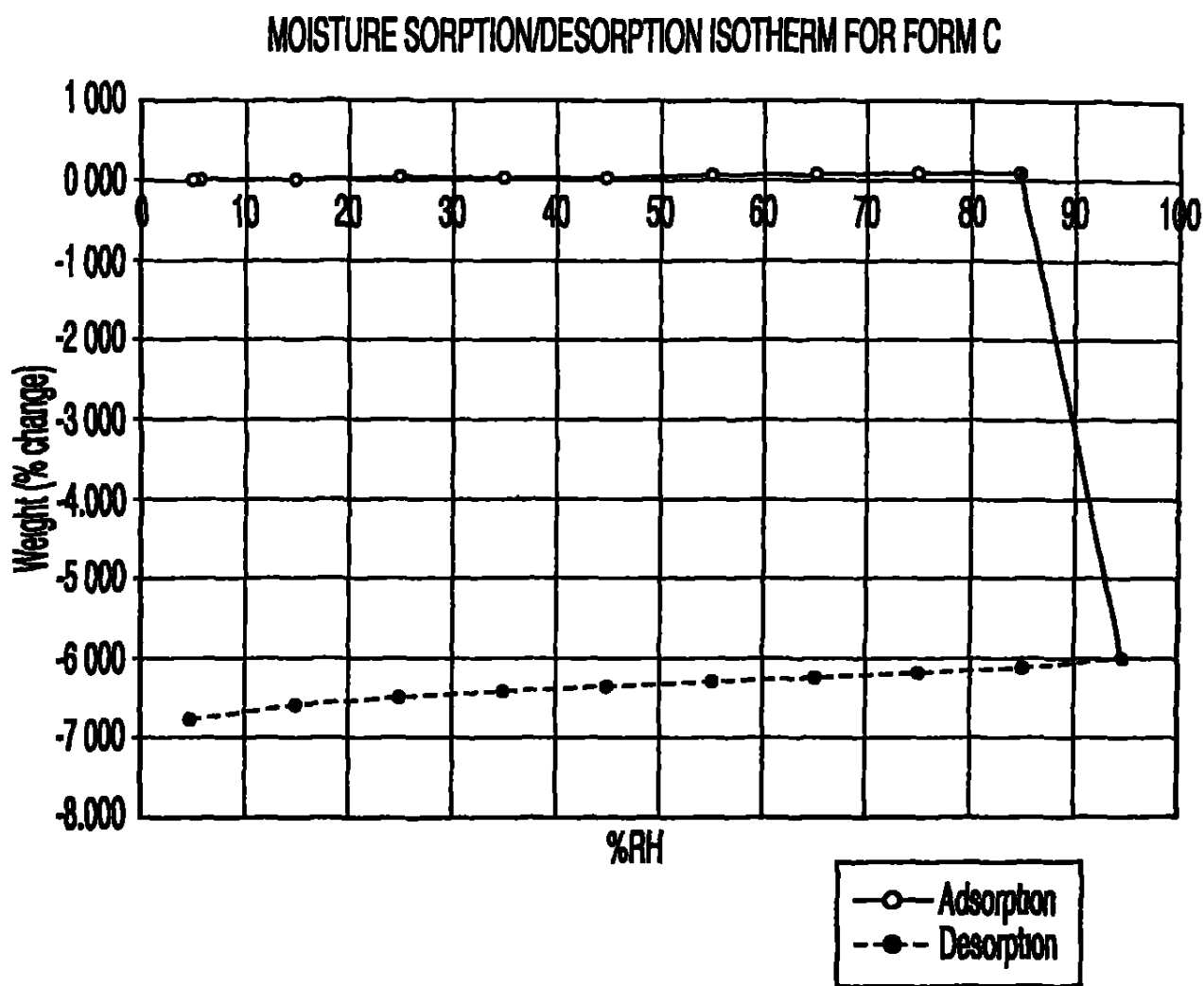
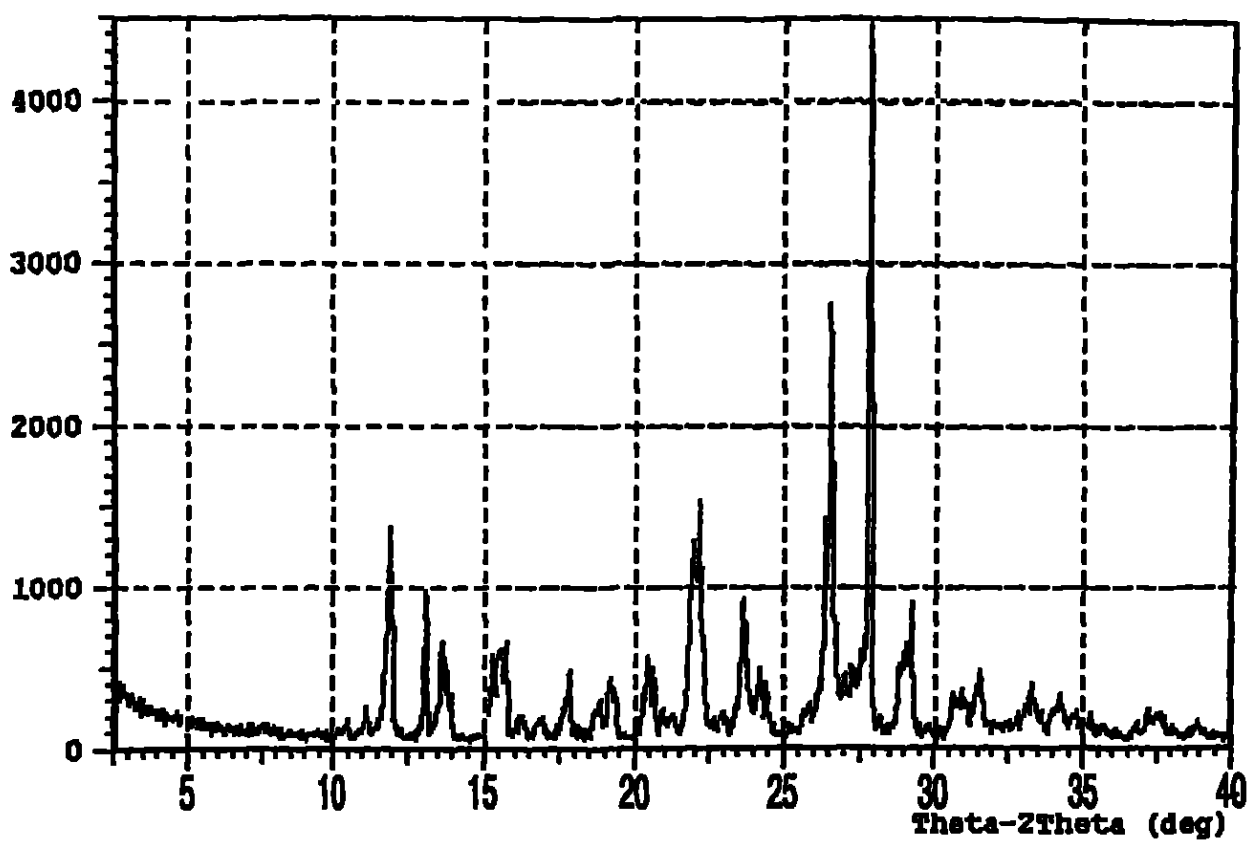


Fig. 17

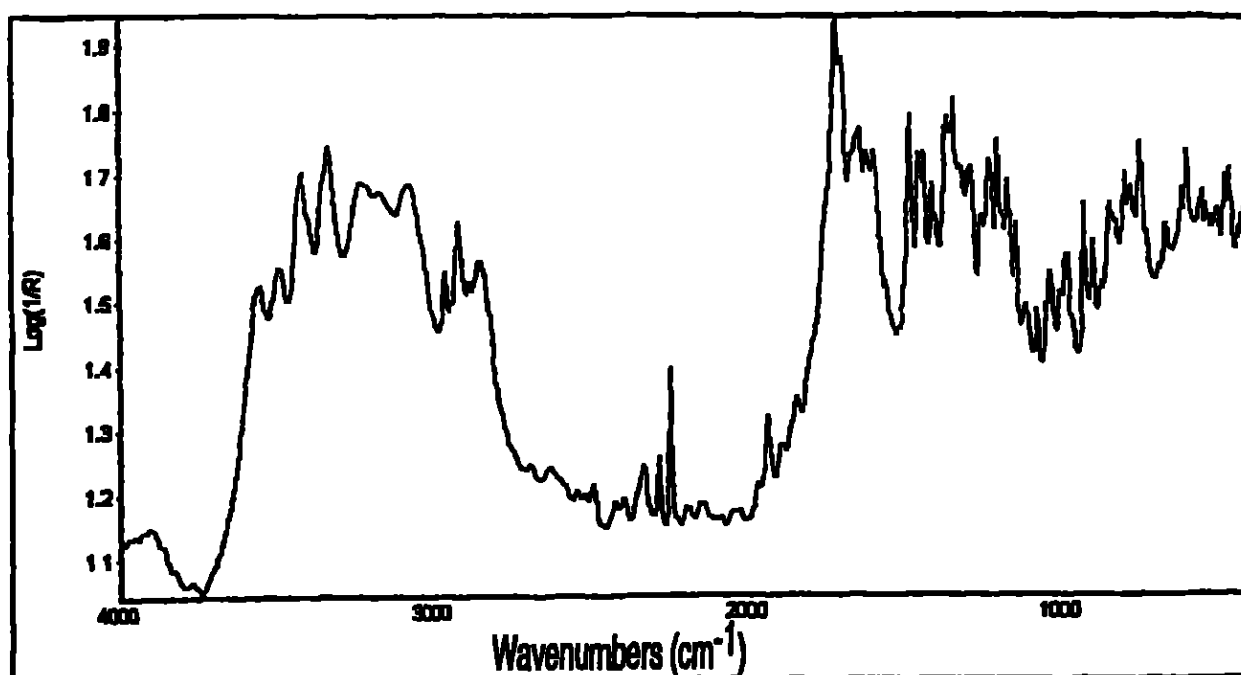
~~86~~
85

XRPD PATTERN OF FORM D

*Fig. 18*

86 

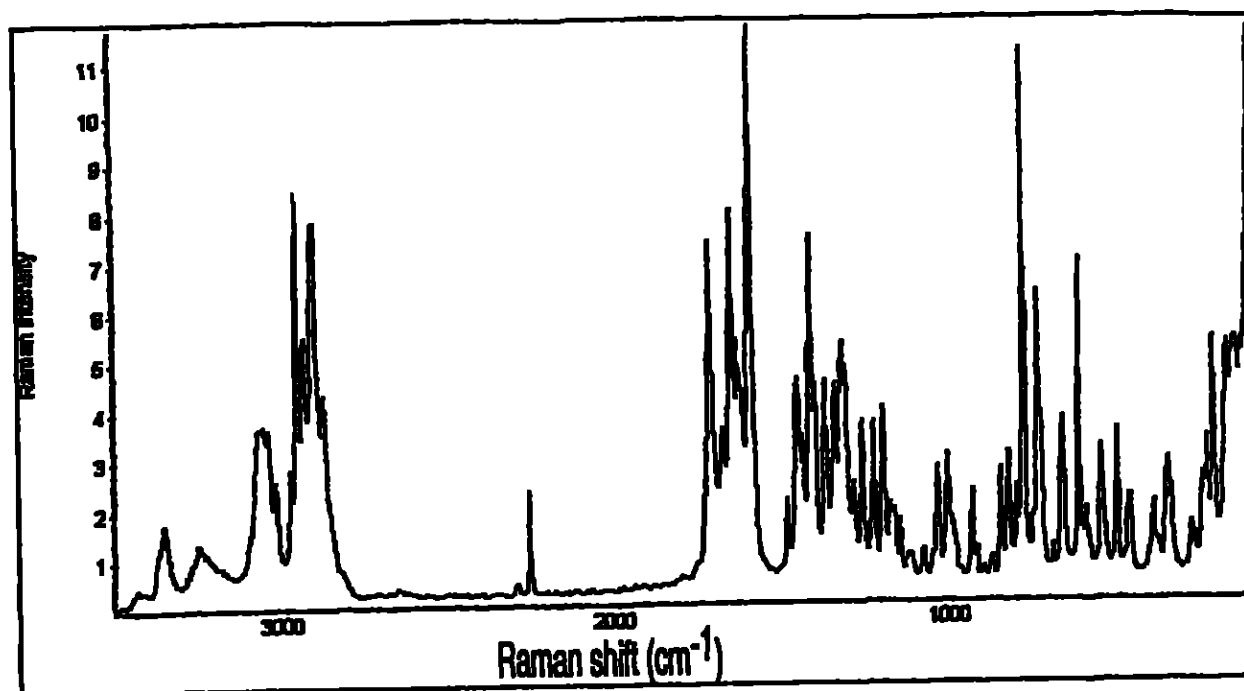
IR SPECTRUM OF FORM D

*Fig. 19*

19 / - /

82

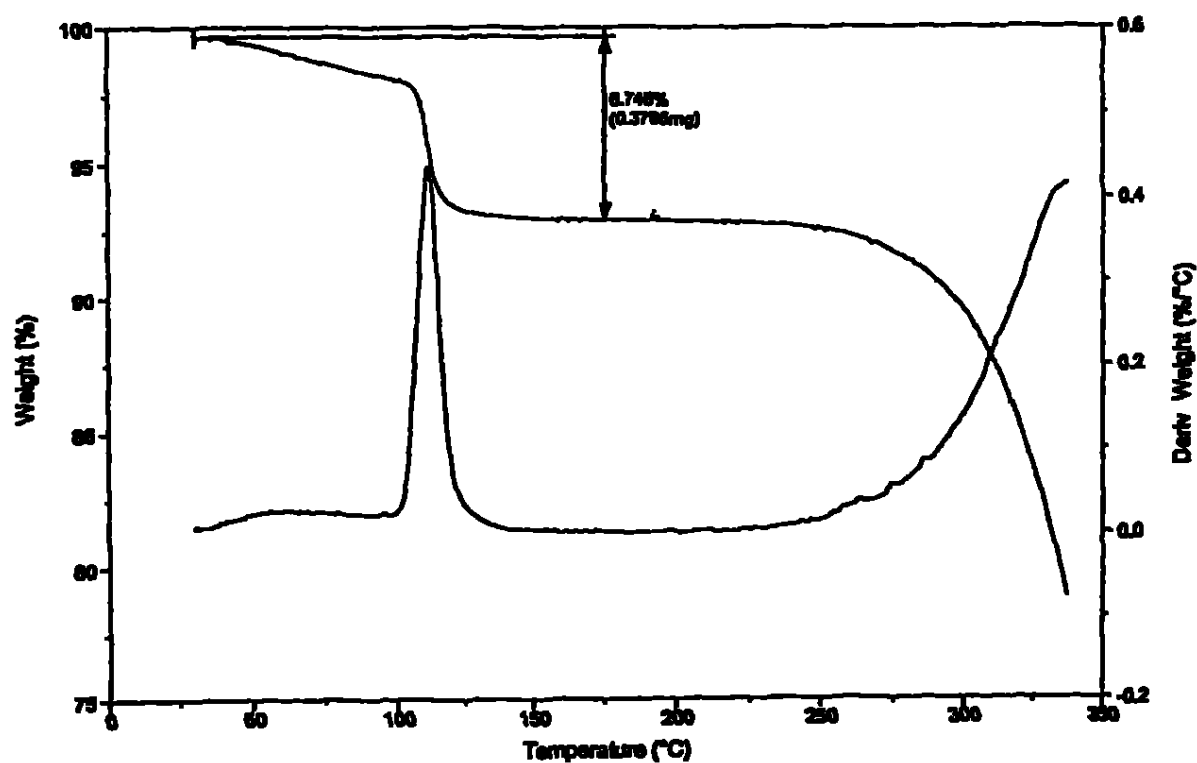
RAMAN SPECTRUM OF FORM D

*Fig. 20*

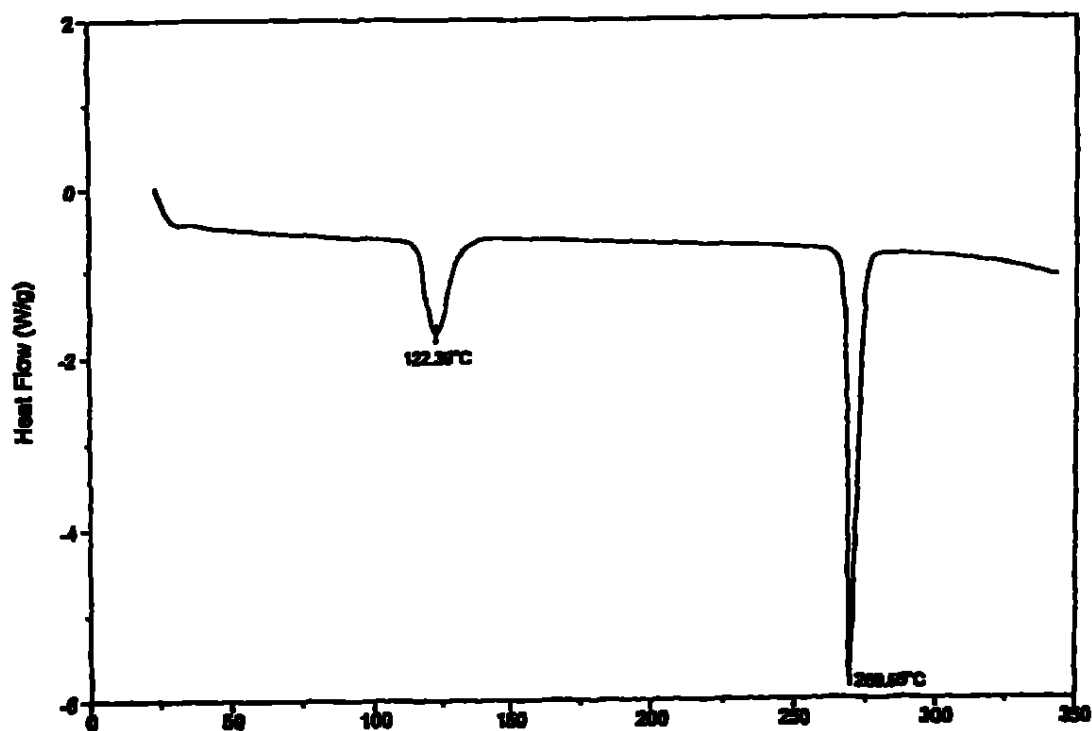
~~88~~

88

TGA (TOP) AND DSC (BOTTOM) OF FORM D



DSC



89

MOISTURE SORPTION/DESORPTION ISOTHERM FOR FORM D

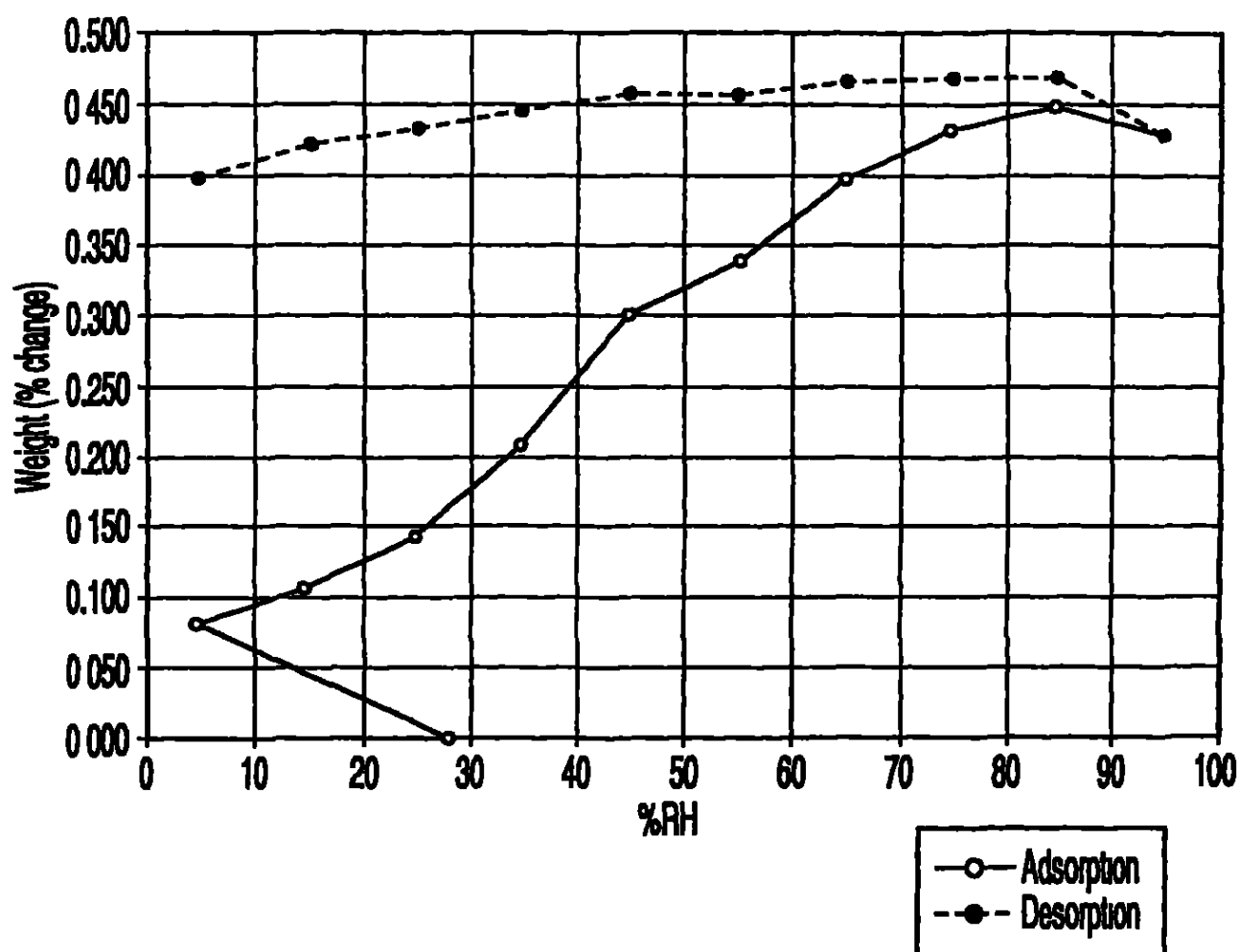
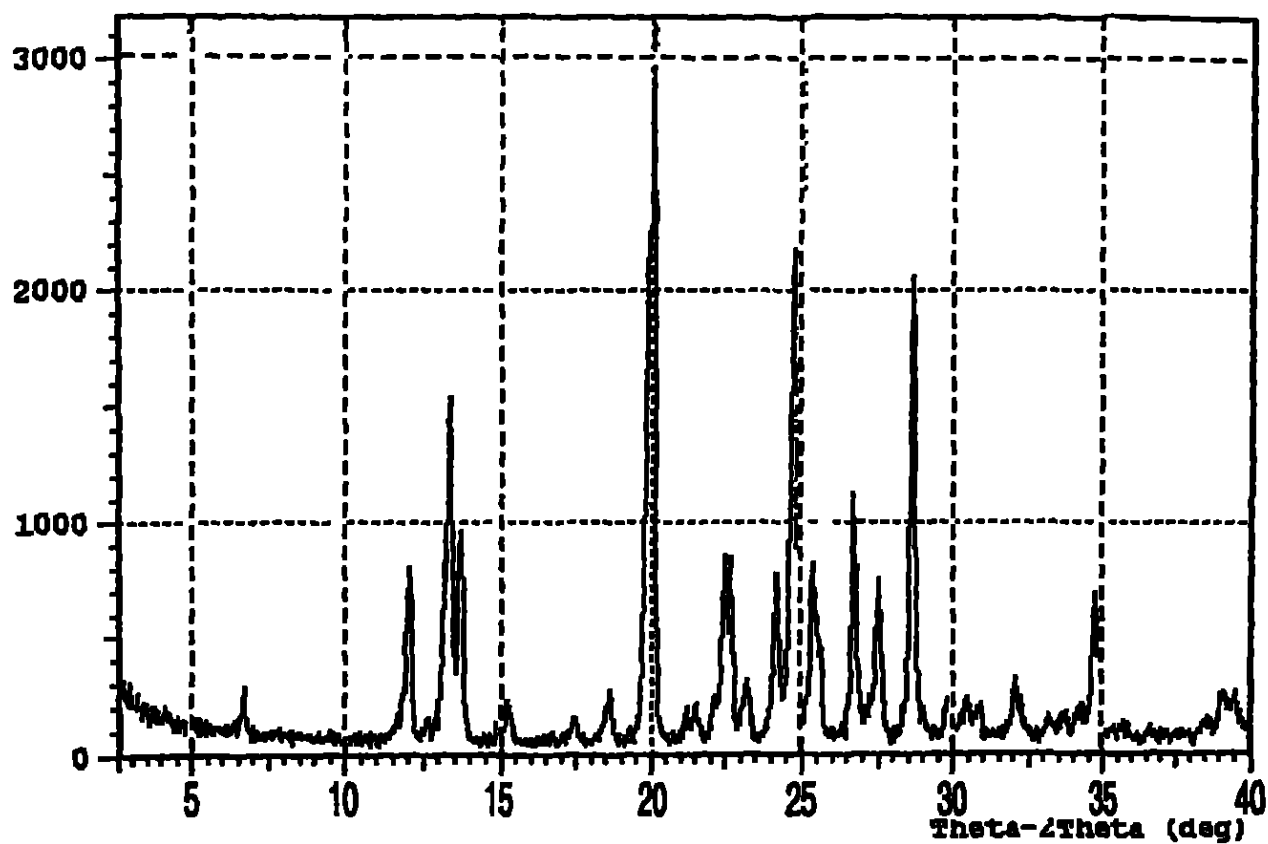


Fig. 22

A

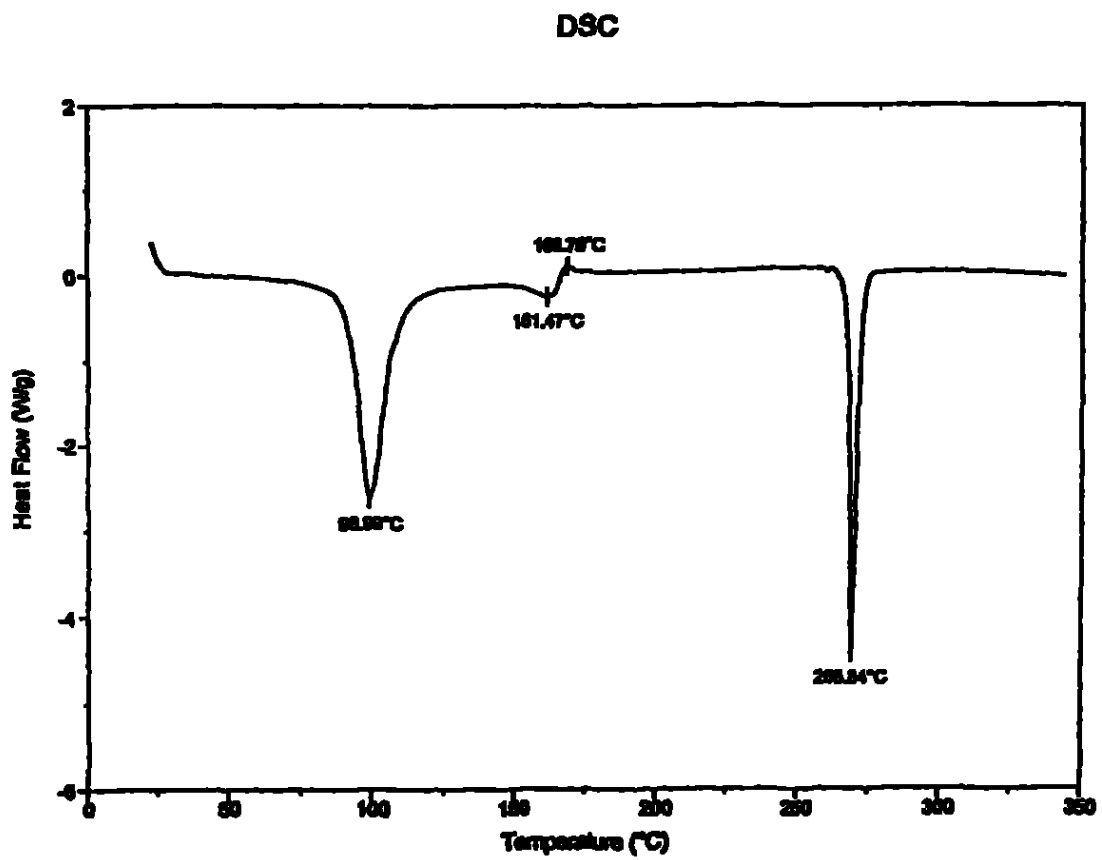
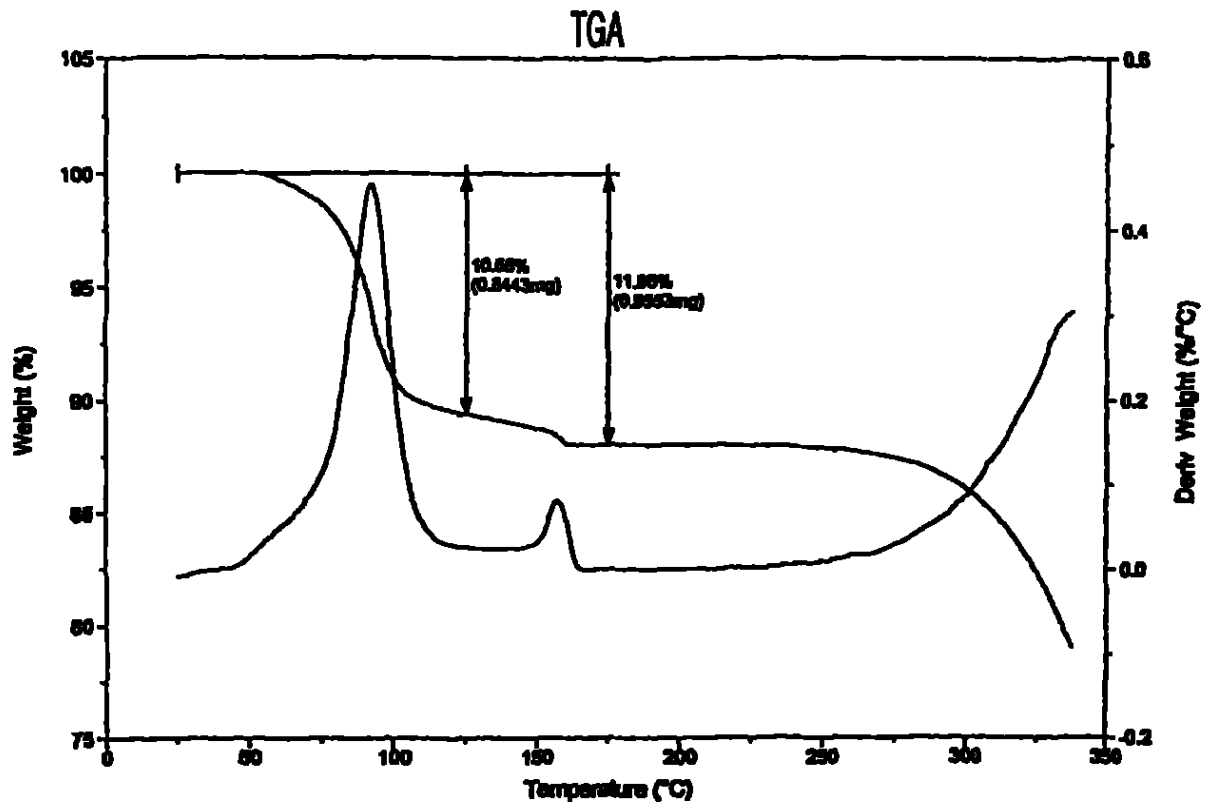
90

XRPD PATTERN OF FORM E

*Fig. 23*

91

TGA (TOP) AND DSC (BOTTOM) OF FORM E



92

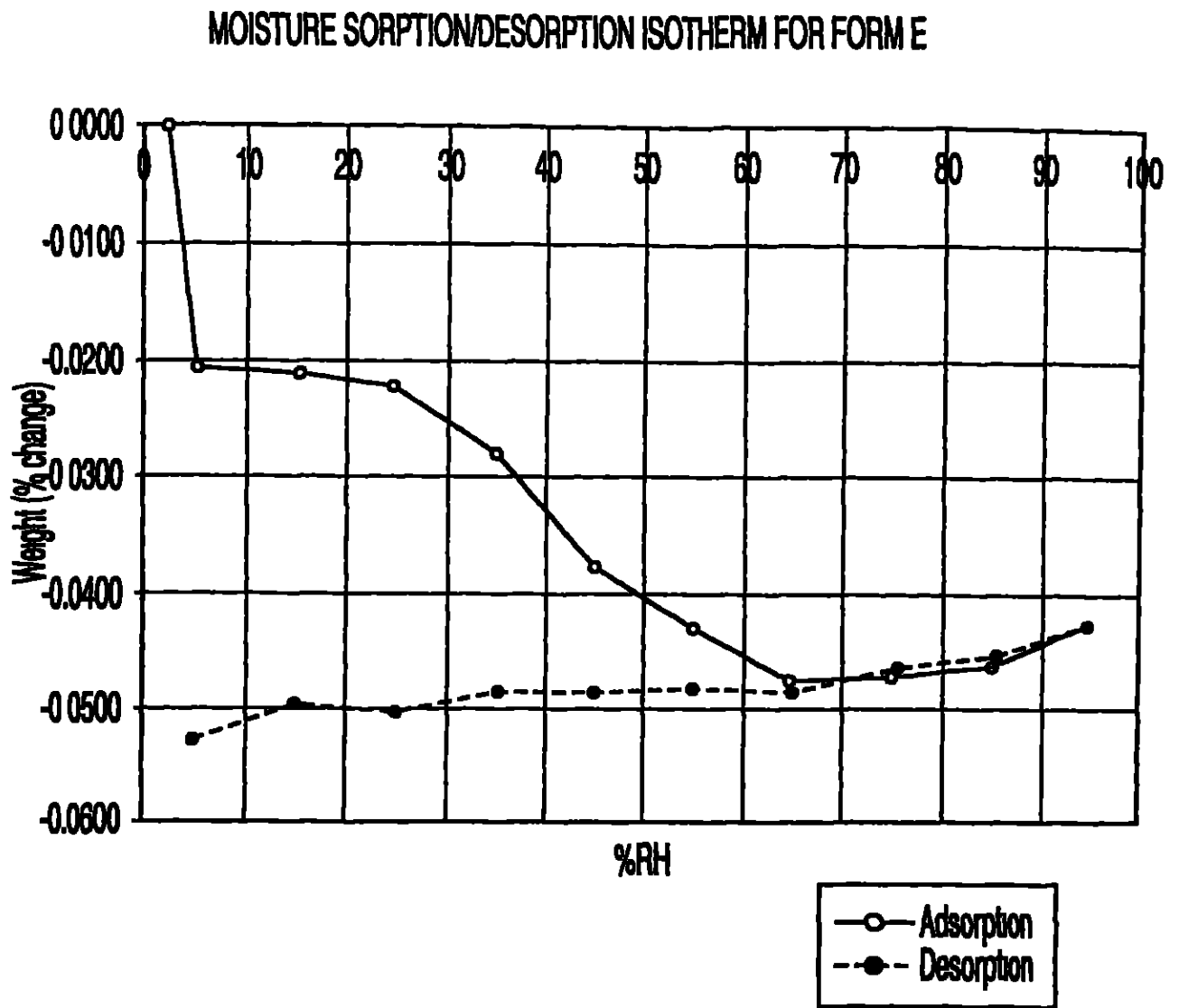
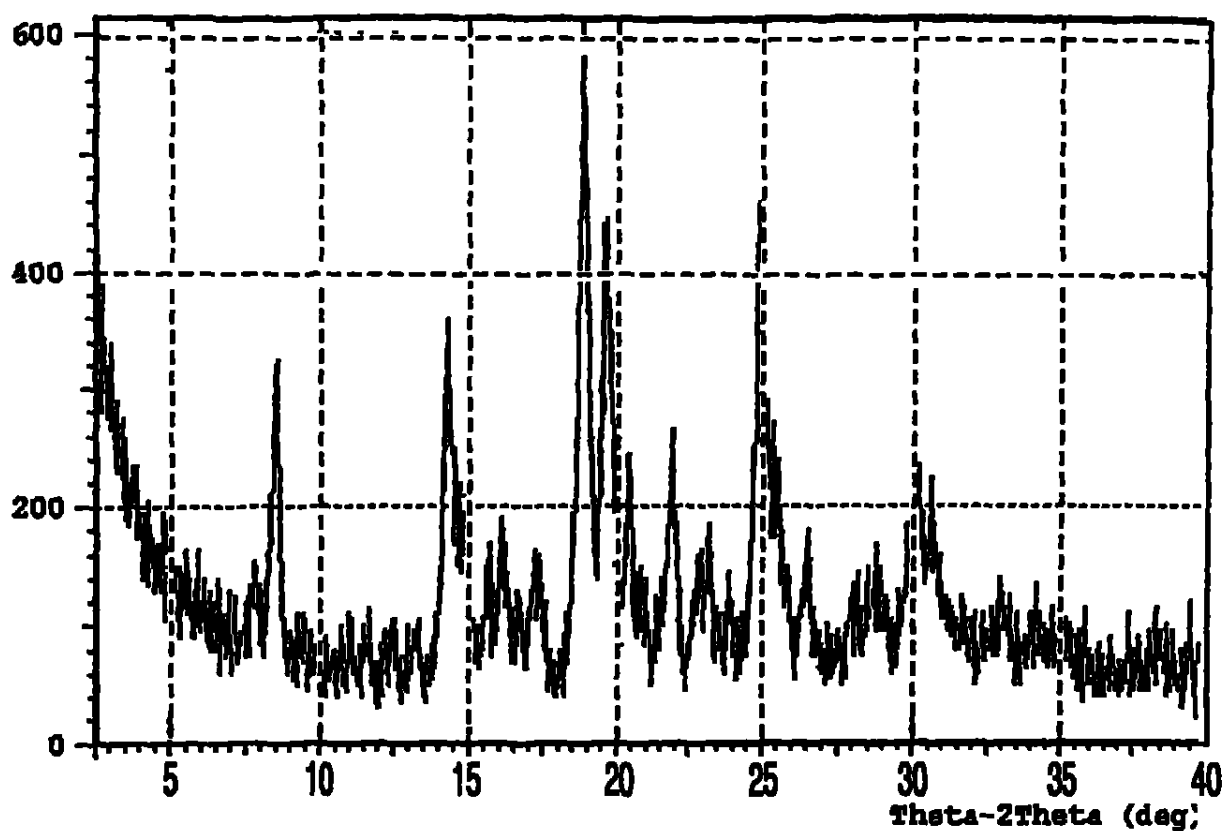


Fig. 25

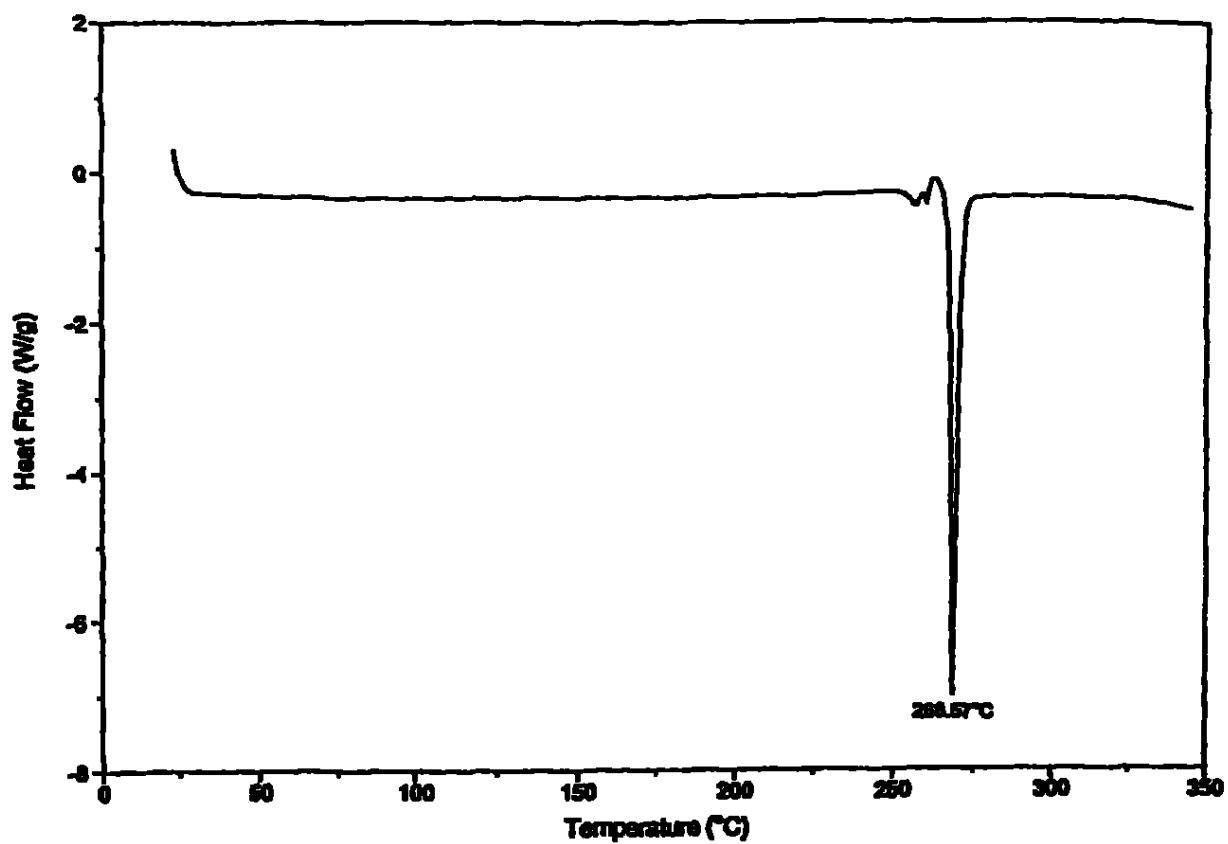
93 94

XRPD PATTERN OF FORM F

*Fig. 26*

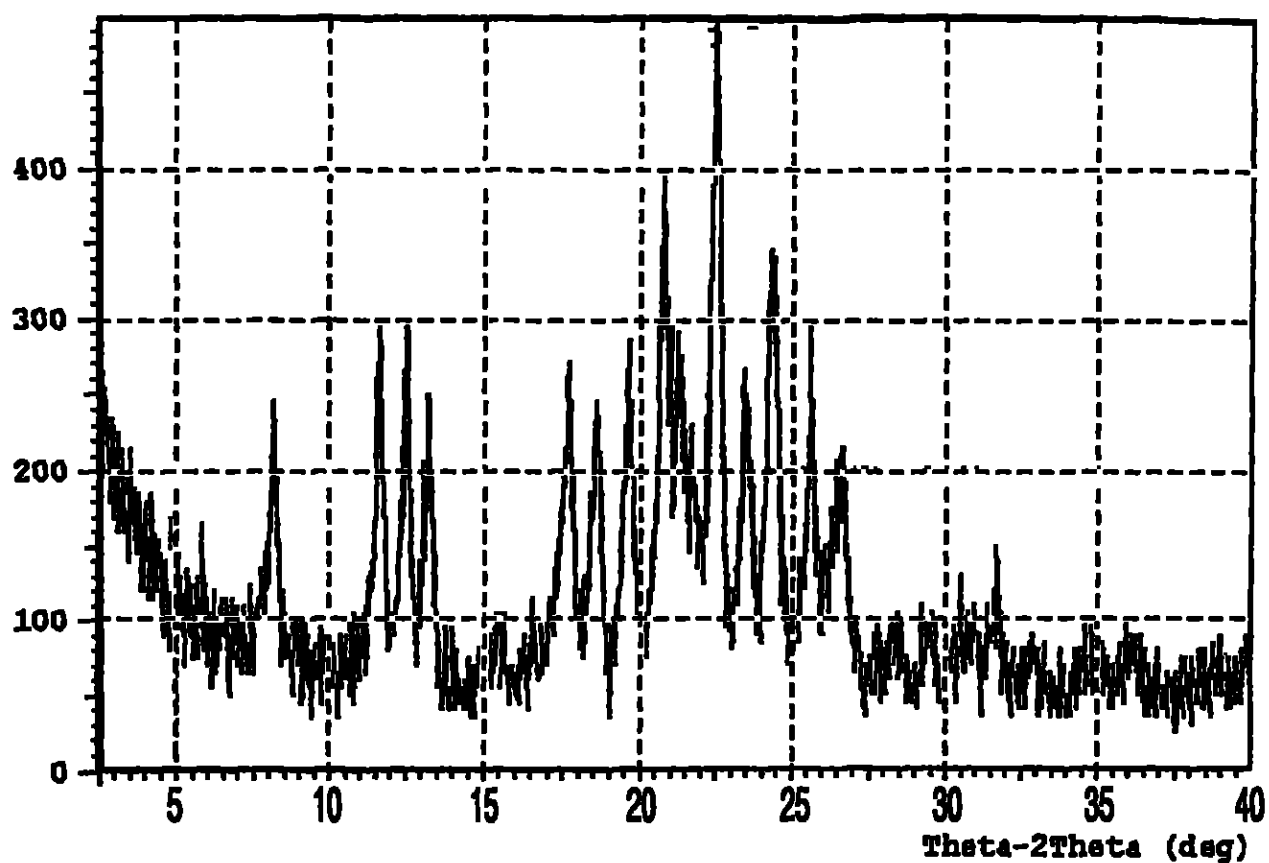
94
~~94~~

DSC THERMOGRAM FOR FORM F

*Fig. 27*

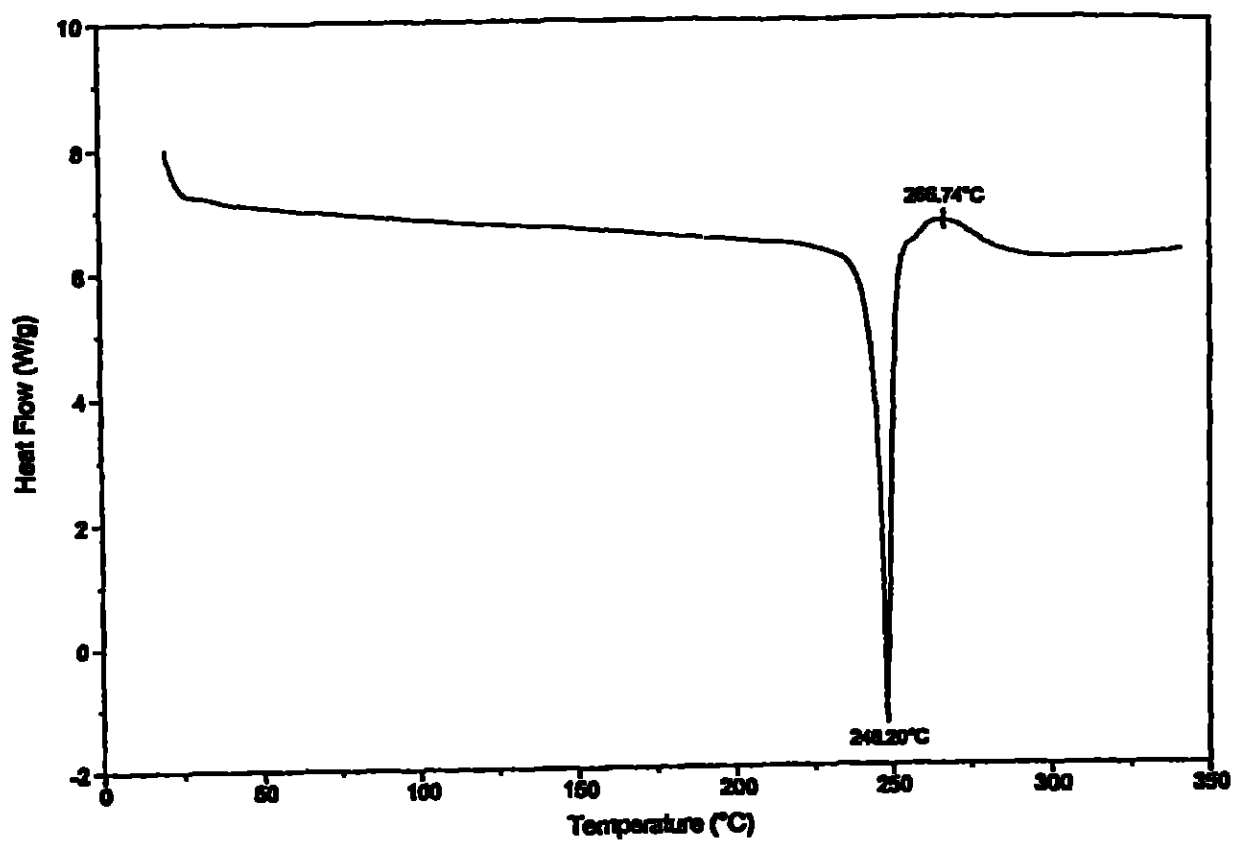
GS
2/6

XRPD PATTERN OF FORM G

*Fig. 28*

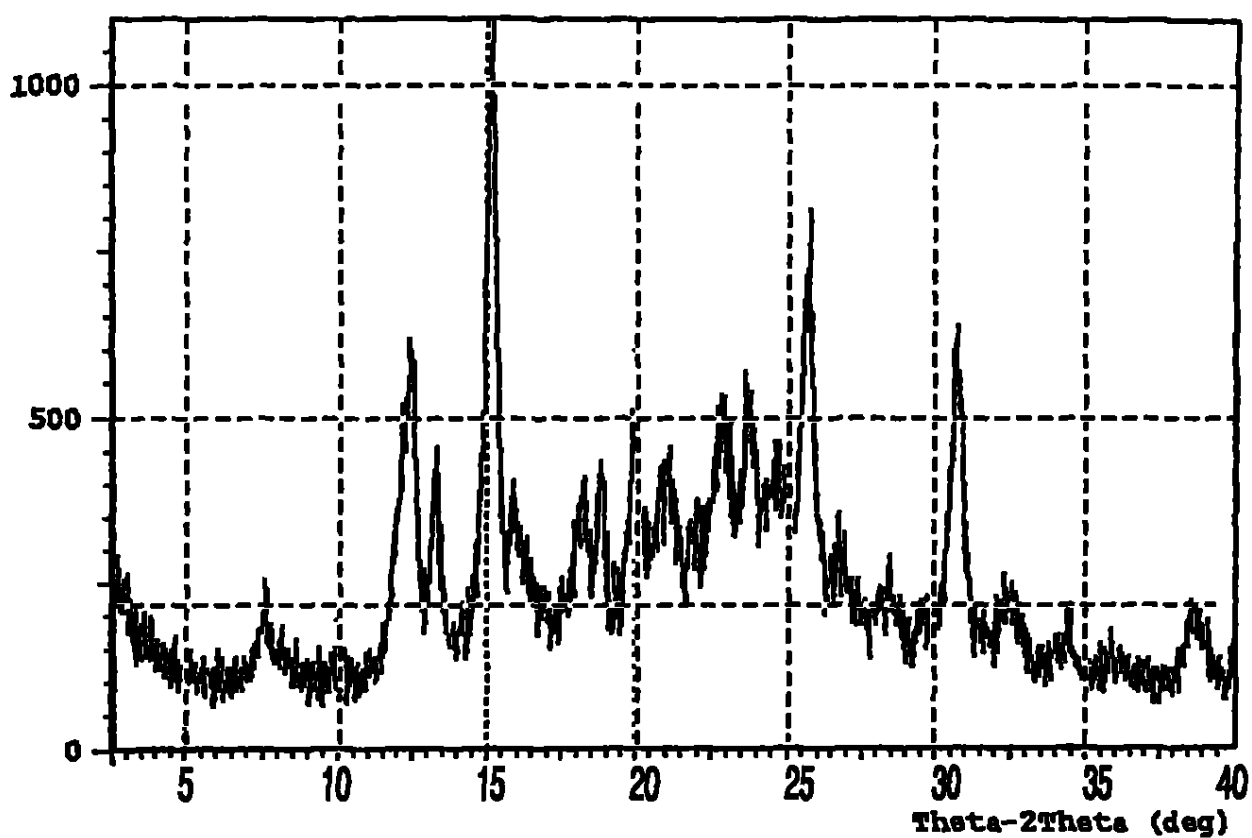
96
~~27~~

DSC THERMOGRAM FOR FORM G

*Fig. 29*

97 98

XRPD PATTERN OF FORM H

*Fig. 30*

98

~~99~~

TGA (TOP) AND DSC (BOTTOM) OF FORM H

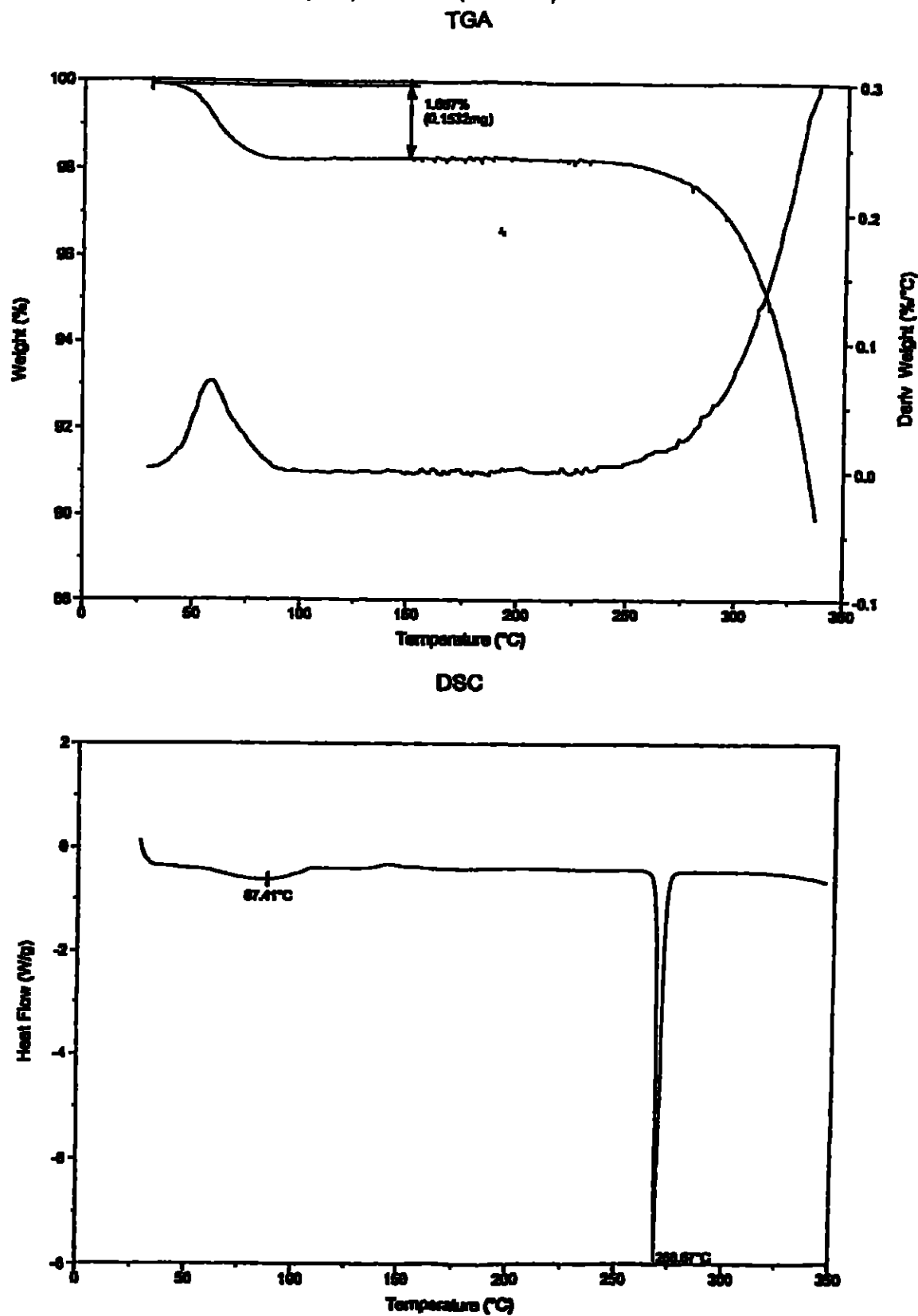


Fig. 31

99
100

XRPD PATTERN OF POLYMORPH B

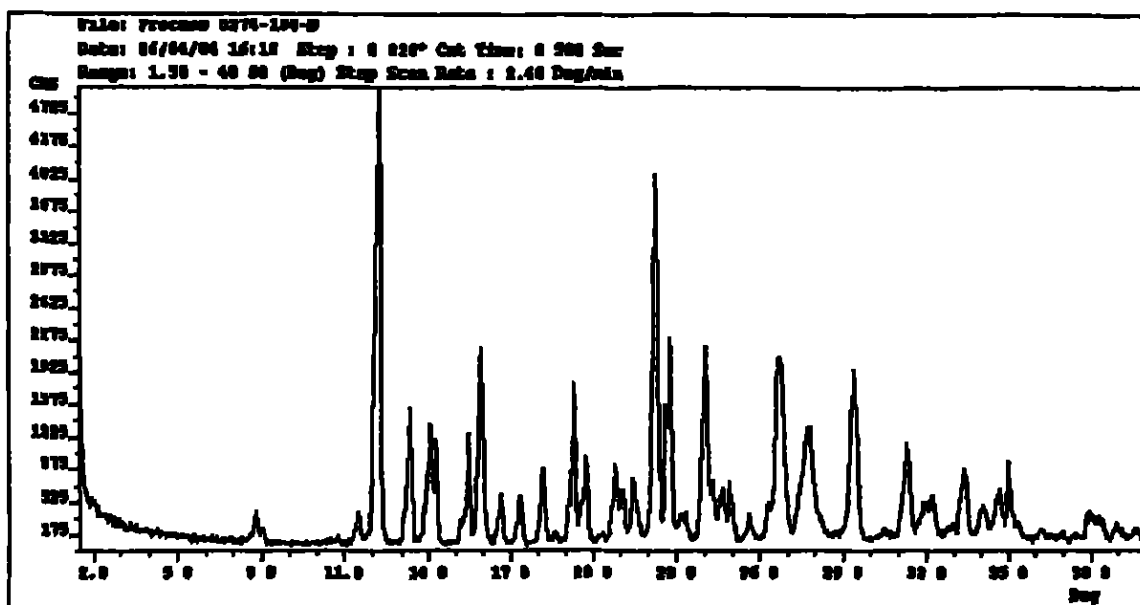


Fig. 32

XRPD PATTERN OF POLYMORPH B

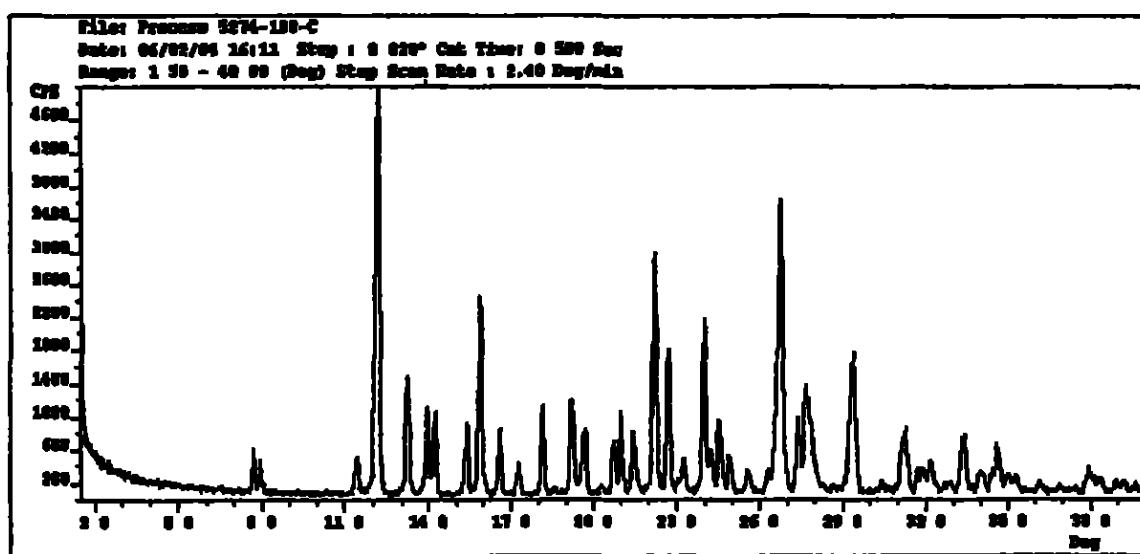


Fig. 33

100
101

XRPD PATTERN OF POLYMORPH B

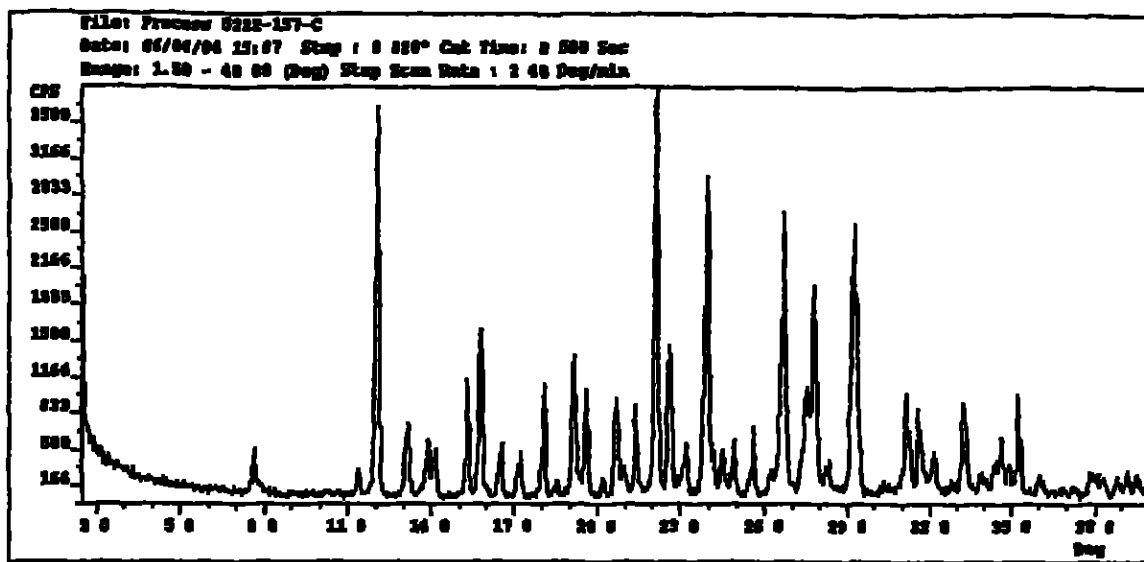


Fig. 34

XRPD PATTERN OF POLYMORPH E

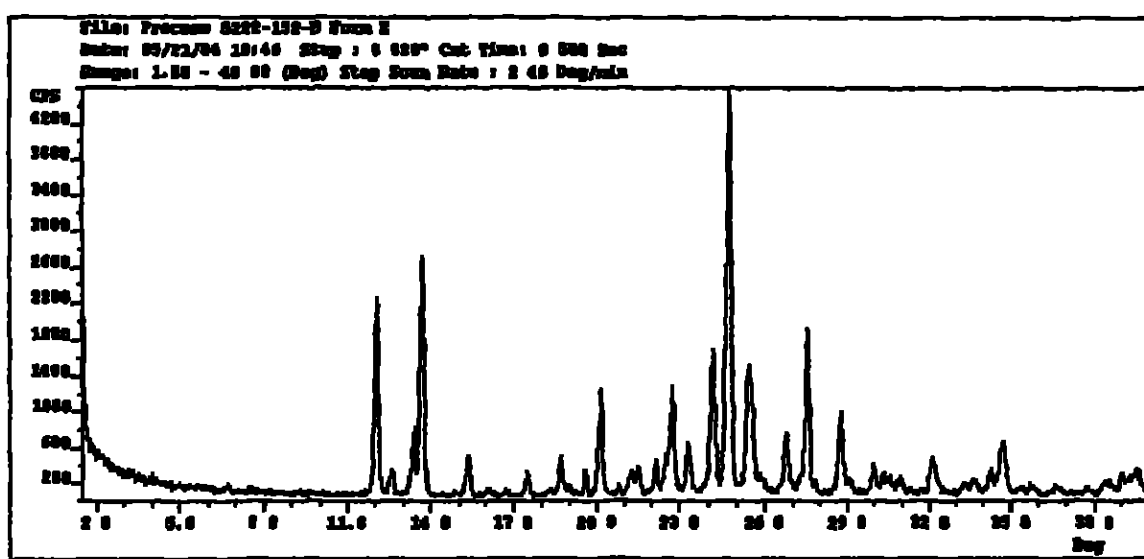


Fig. 35

101
102

XRPD PATTERN OF POLYMORPH MIXTURE

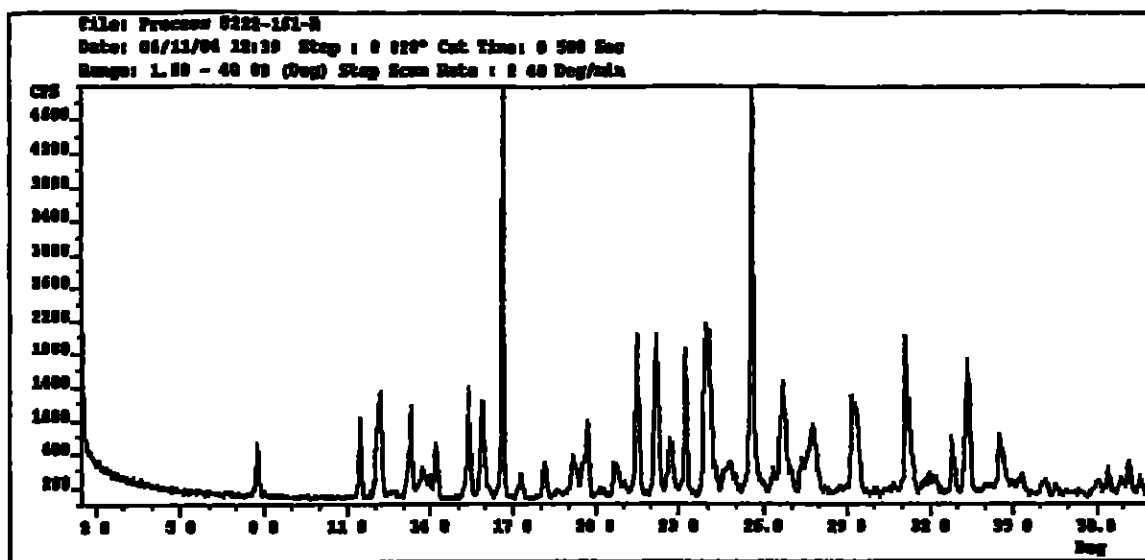


Fig. 36

102/107

TGA CURVE OF POLYMORPH B

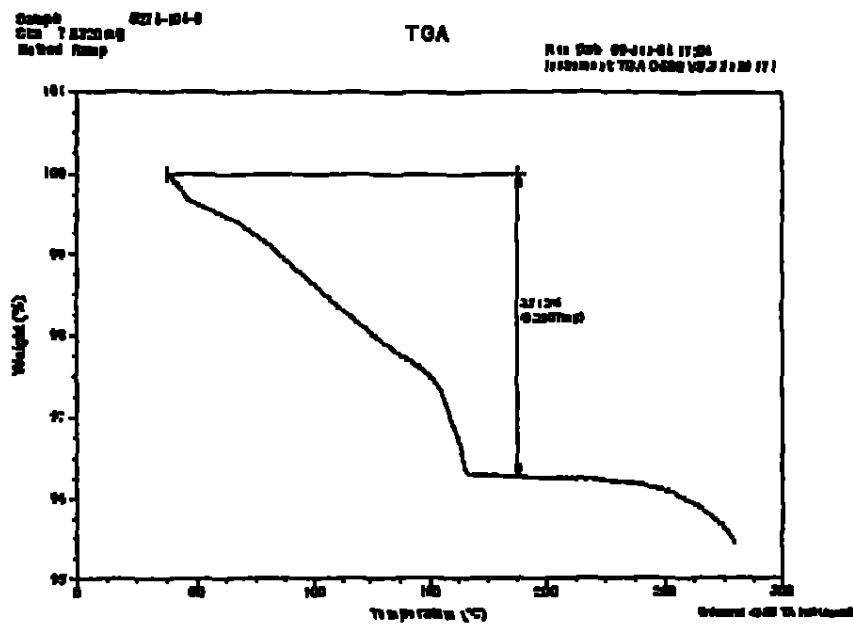


Fig. 37

TGA CURVE OF POLYMORPH B

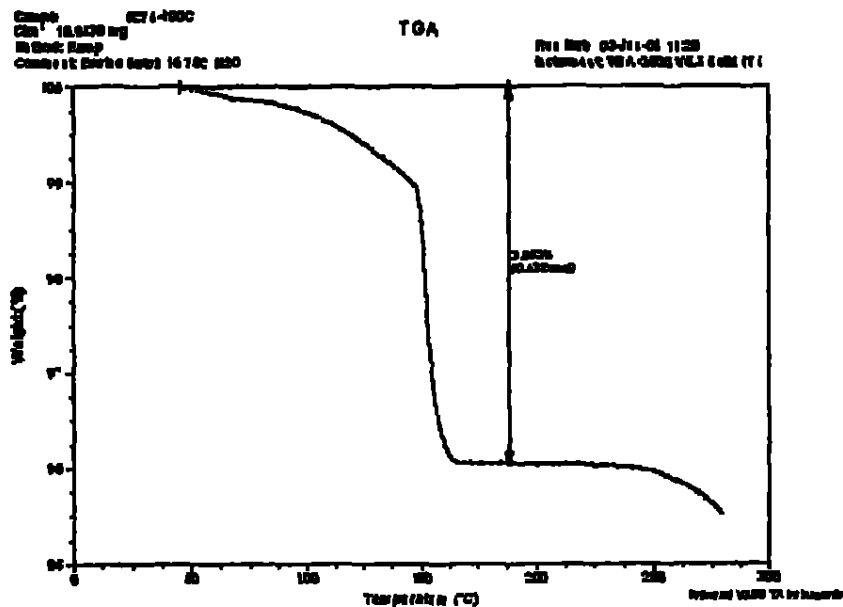


Fig. 38

103 ~~104~~

TGA CURVE OF POLYMORPH B

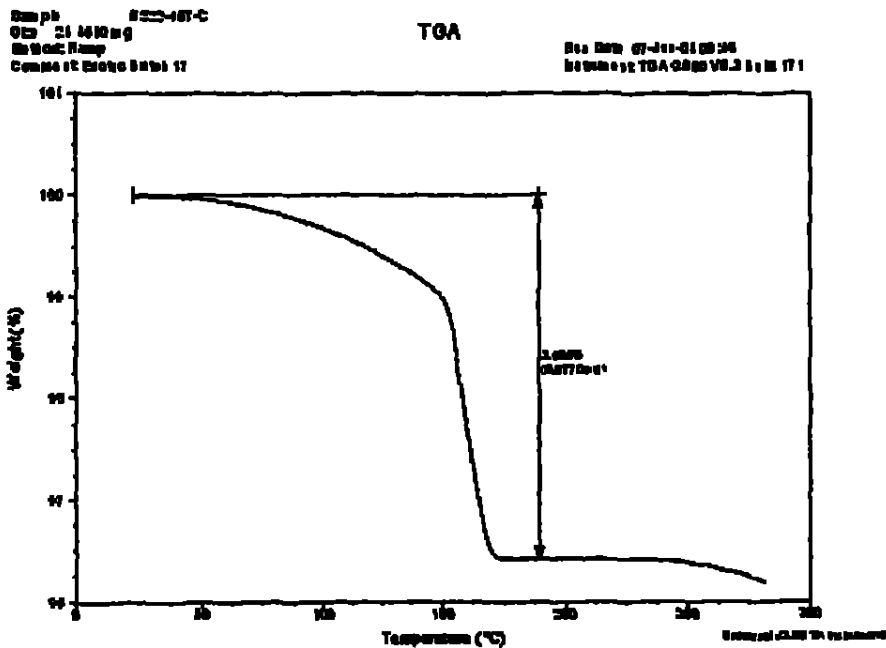


Fig. 39

TGA CURVE OF POLYMORPH E

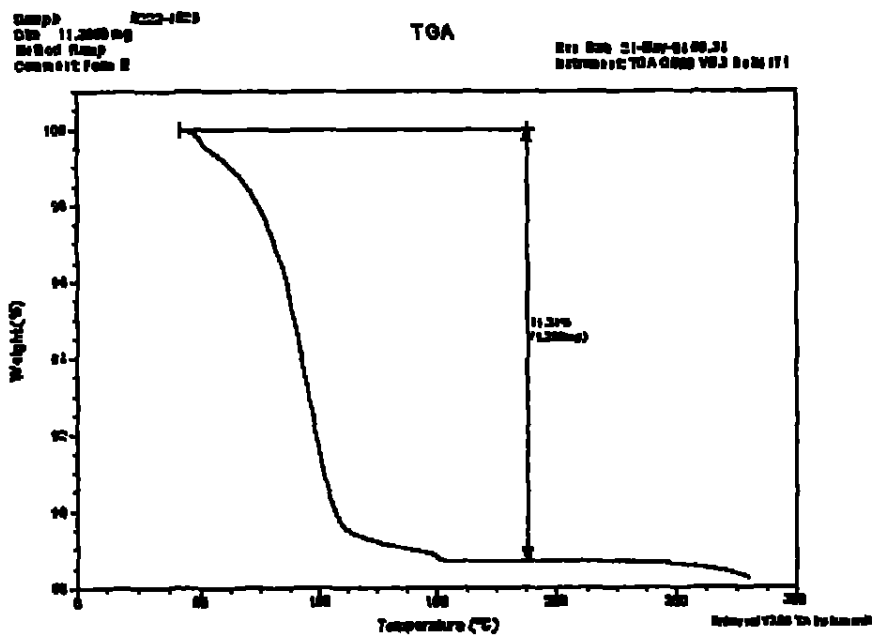


Fig. 40

10a

TGA CURVE OF POLYMORPH MIXTURE

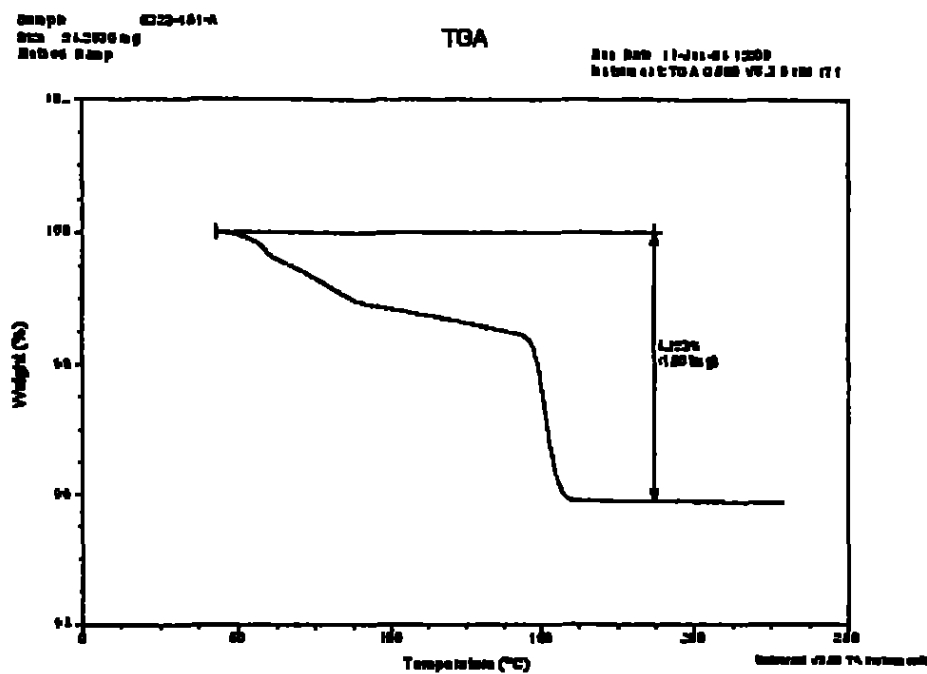


Fig. 41

105 106

DSC OF POLYMORPH B

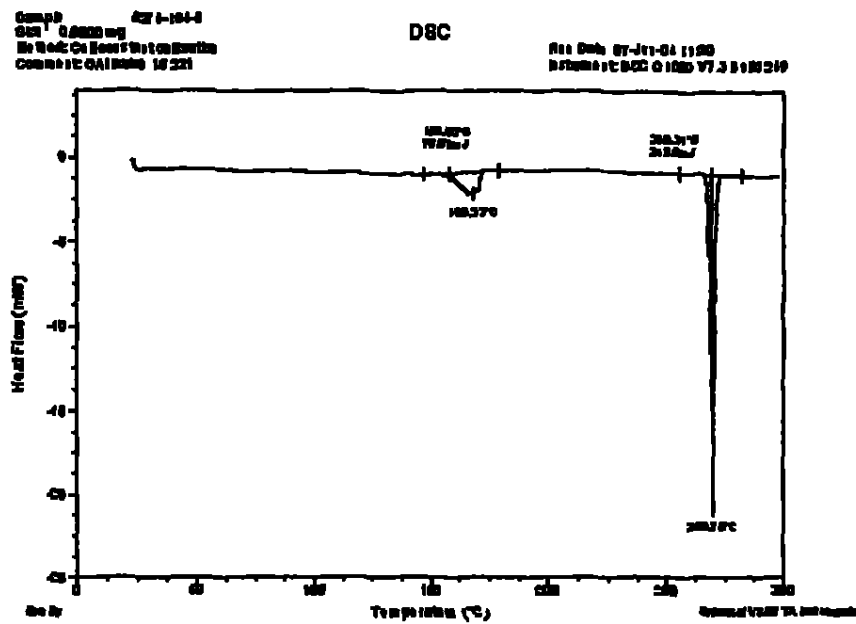


Fig. 42

DSC OF POLYMORPH B

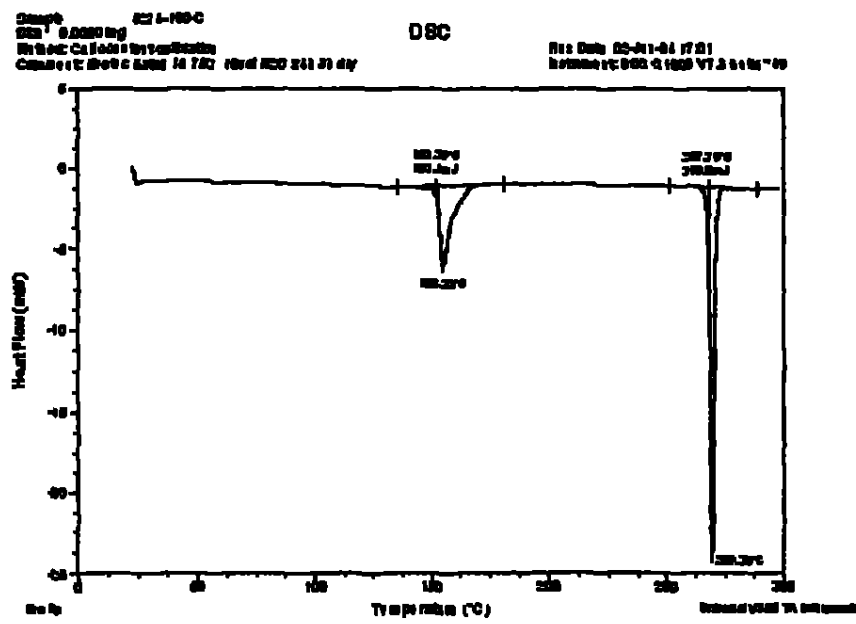


Fig. 43

106 107

DSC OF POLYMORPH B

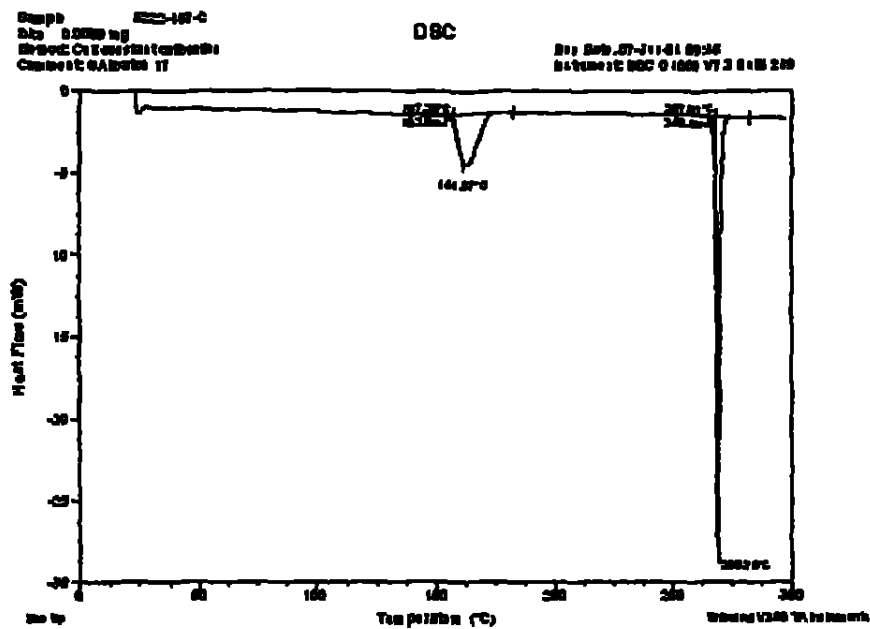


Fig. 44

DSC OF POLYMORPH E

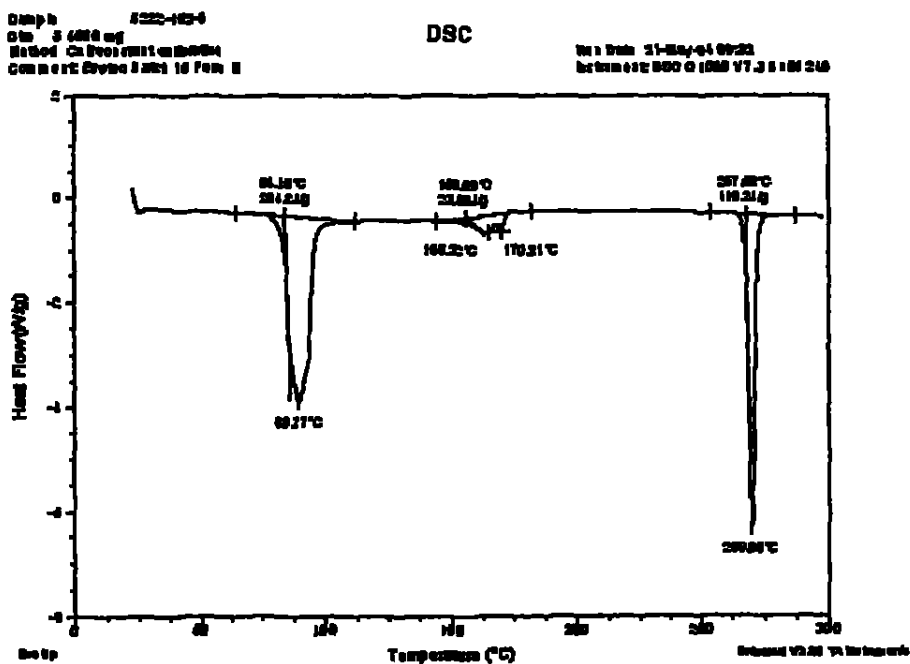


Fig. 45

107

DSC OF POLYMORPH MIXTURE

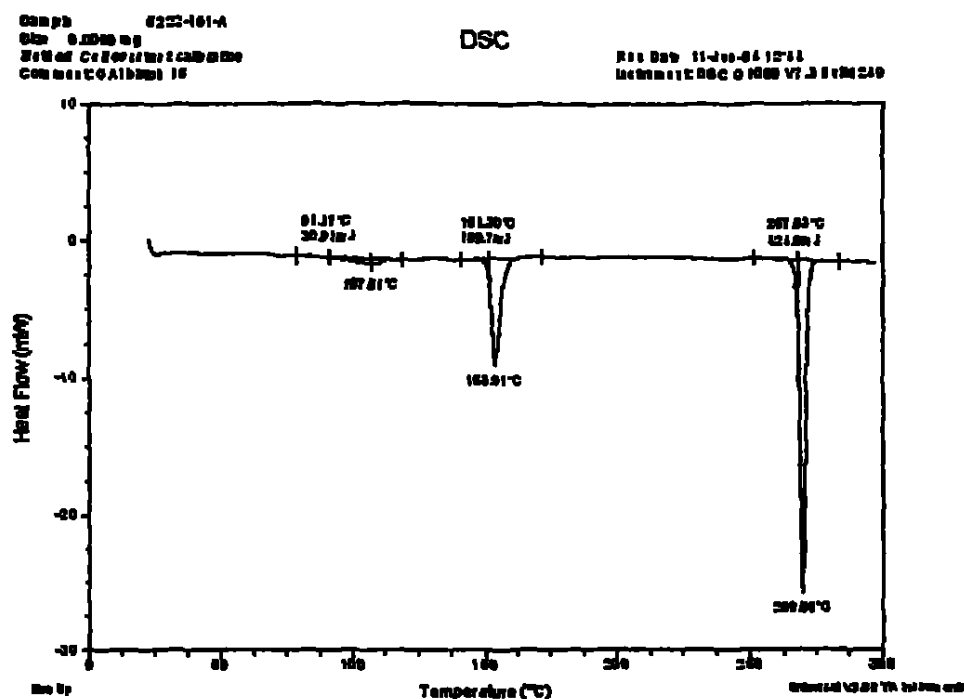


Fig. 46

108 109

UV-VIS SCAN OF DISSOLUTION MEDIUM

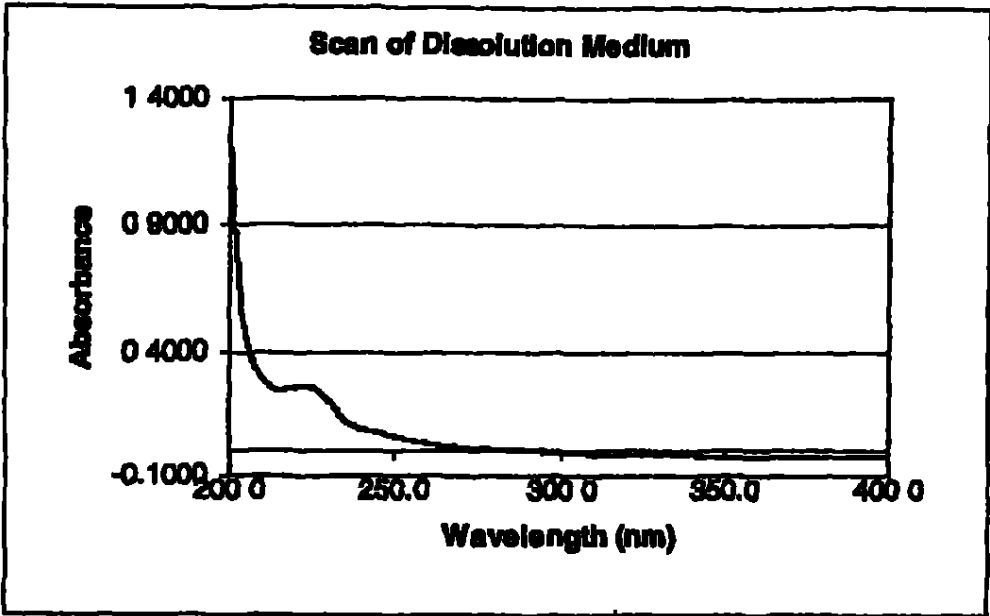


Fig. 47

109 ~~110~~

UV-VIS SCAN OF 0.04 MG/ML SOLUTION

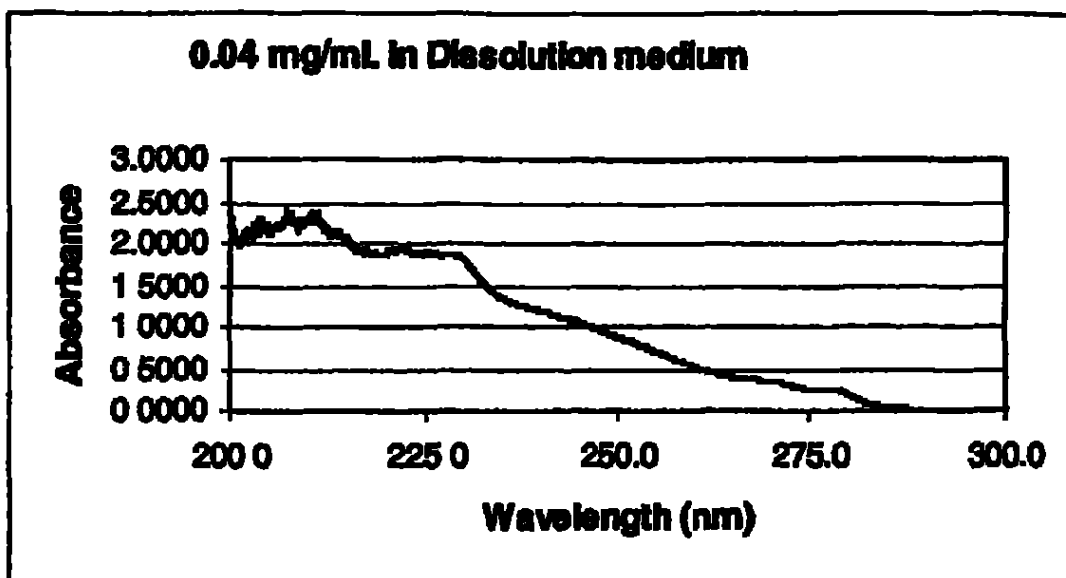


Fig. 48

110

UV-VIS SCAN OF 0.008 MG/ML SOLUTION

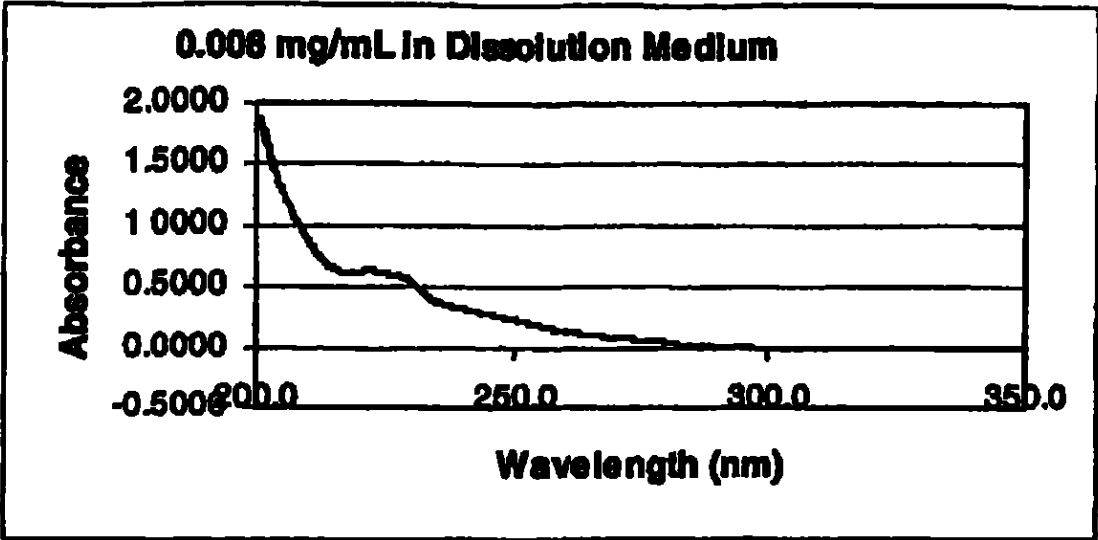


Fig. 49

CALIBRATION CURVE FOR 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHYDRO-
ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE

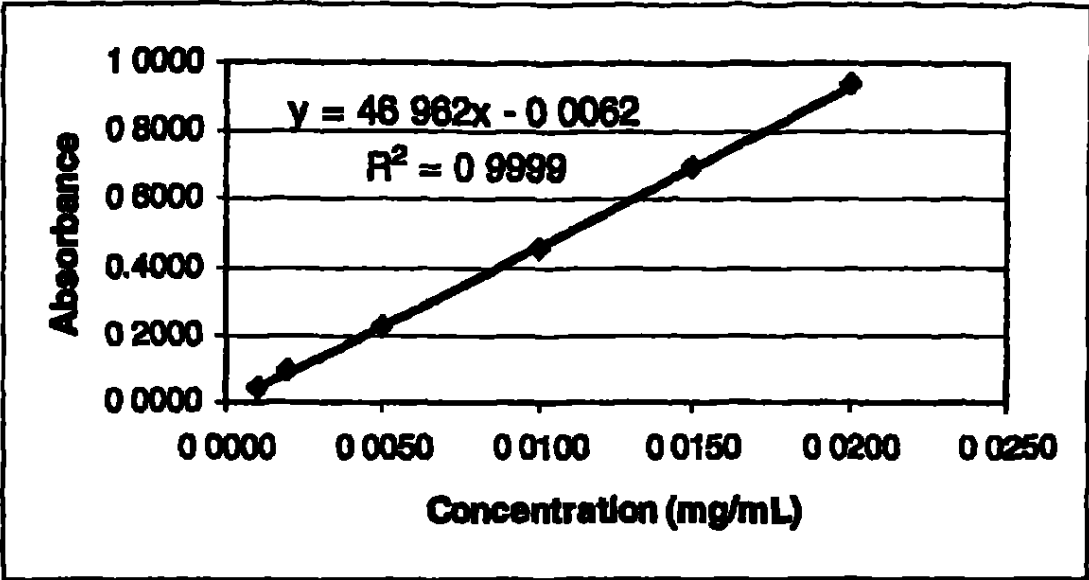


Fig. 50

112/13

SOLUBILITY OF FORM A

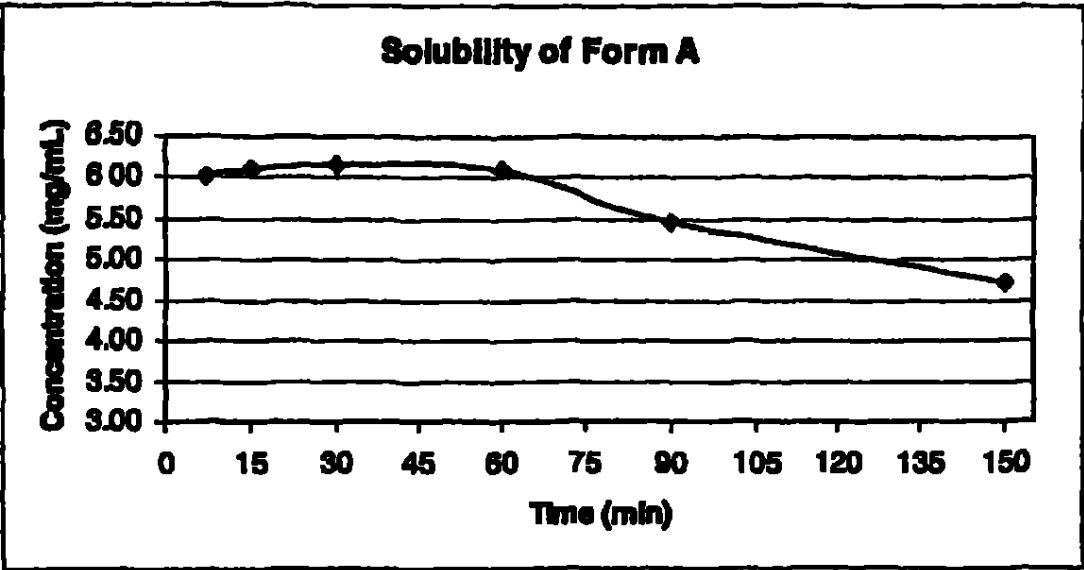


Fig. 51

SOLUBILITY OF FORM B

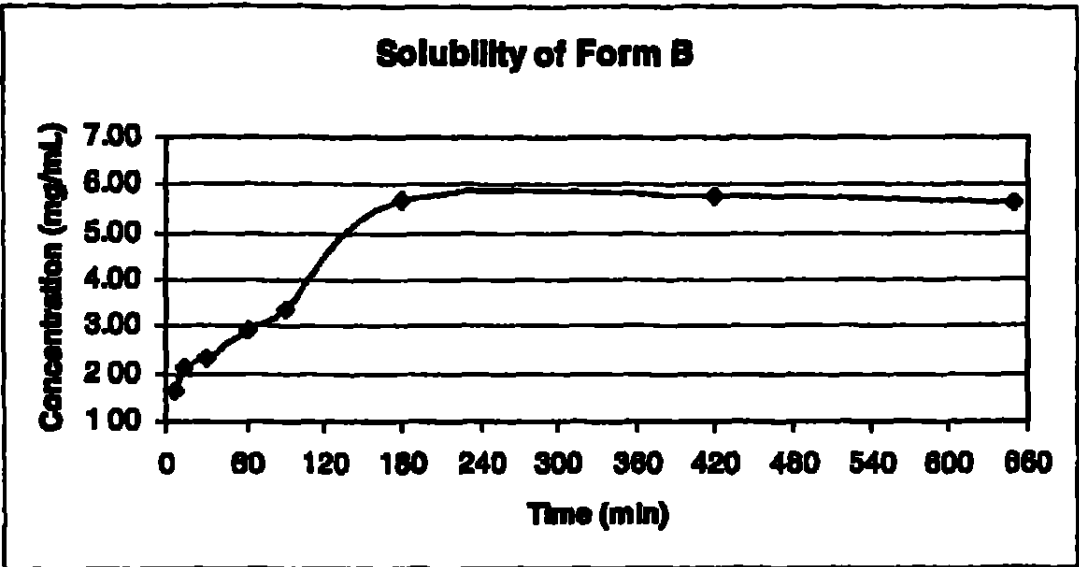


Fig. 52

113

INTRINSIC DISSOLUTION OF FORMS A, B, AND E (EXPERIMENT NO 1)

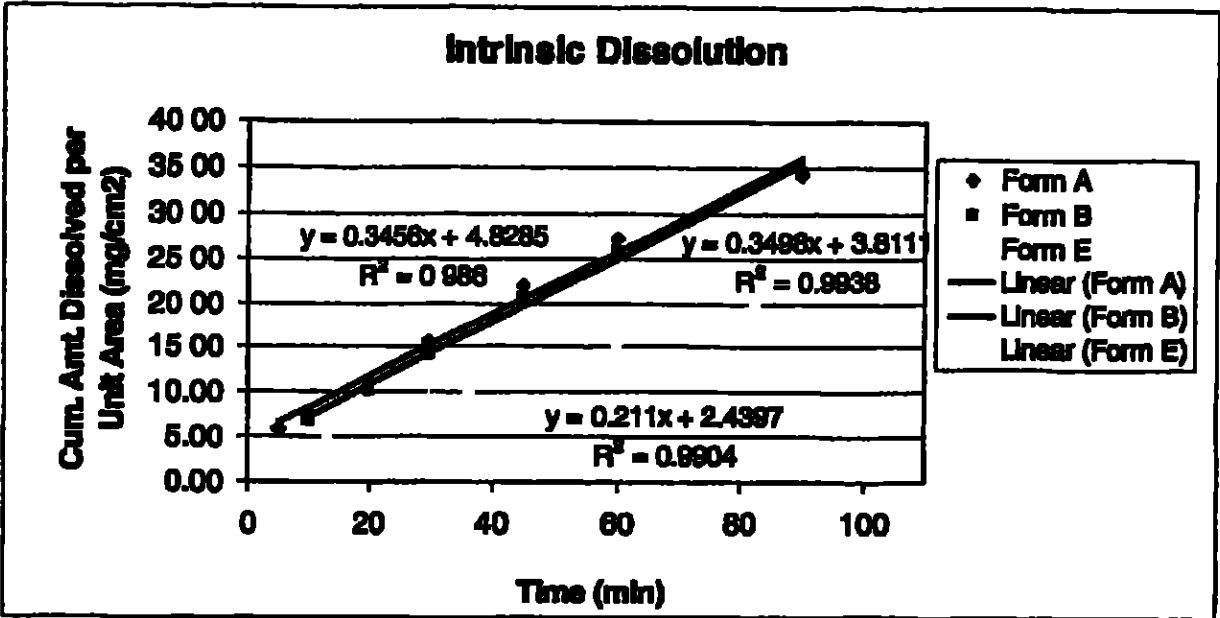


Fig. 53

INTRINSIC DISSOLUTION OF FORMS A, B, AND E (EXPERIMENT NO 2)

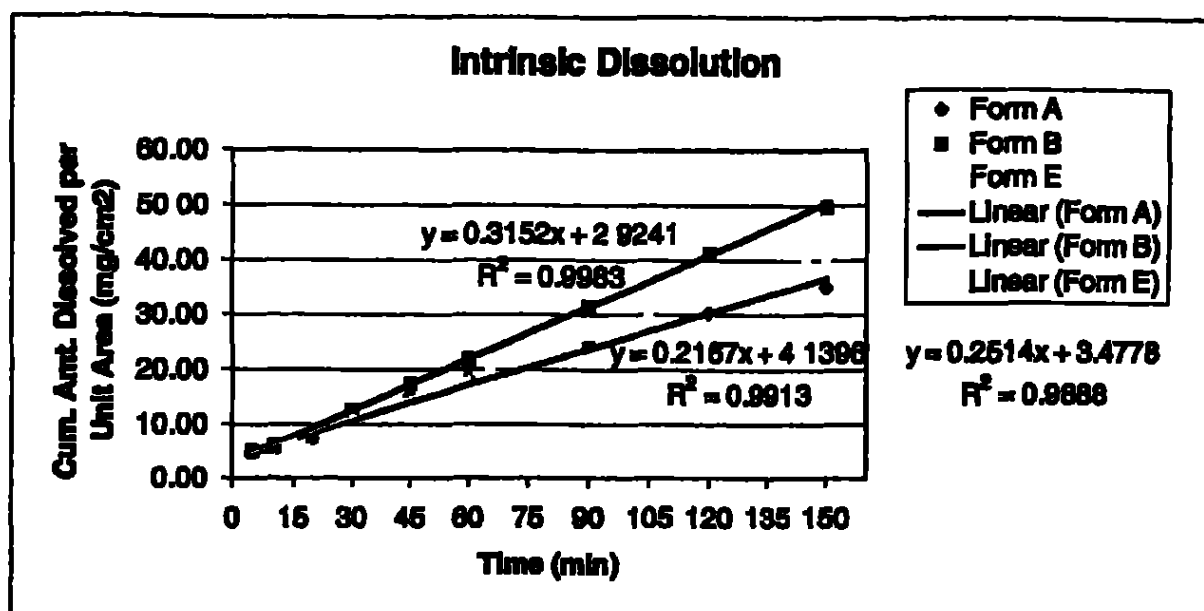


Fig. 54



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06023144 00000000

Folios: 117

Fecha (MM): 2006-03-08 14:05:35

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2929 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒		()	(☒)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud ☒		()	(☒)
Descripción de la invención ☒		()	(☒)
Dibujos de ser estos pertinentes ☒		()	(☒)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒		()	(☒)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


marzo 8 de 2006.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE
PCT

(21)	No SOLICITUD	023144	(51)	INT CL	A61K 31/445, C07D 401/04, A61P 29/00, 37/02
(22)	FECHA DE PRESENTACION	08 03 2006	(71)	SOLICITANTE	CELGENE CORPORATION
(30)	PRIORIDAD				
(31)	No DE SOLICITUD	80/499,723	(72)	INVENTORES	Roger Shen-Chu CHEN - George W MULLER Markin S JAWORSKI - Manohar T SAINDANE Louise M CAMERON
(32)	FECHA DE PRESENTACION	04 09 2003	(74)	APODERADO	LUIS FELIPE CASTILLO
(33)	PAIS	E U A			

(54) TITULO FORMAS POLIMORFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-
PIPERIDIN-2,6-DIONA

(57) RESUMEN

- 1 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 17 5 grados 2θ
- 4 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 27 grados 2θ
- 27 Una composición farmacéutica que comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1,4, 7, 10, 13, 16, 19 o 21 y un excipiente farmacéuticamente aceptable

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023192 A3

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 31/445, (74) Agents: INSOGNA, Anthony, M. et al Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).
C07D 401/04
- (21) International Application Number PCT/US2004/028736 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (22) International Filing Date: 3 September 2004 (03.09.2004) (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60499 723 / 4 September 2003 (04.09.2003) / US
- (71) Applicant (for all designated States except US) CEL-GENE CORPORATION [US/US], 7 Powder Horn Drive, Warren, NJ 07059 (US).
- (72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Roger, Shen-Chu [US/US]; 110 Christie St., Edison, NJ 08820 (US). MULLER, George, W [US/US] 250 Windmill Court, Bridgewater NJ 08807 (US) JAWORSKY, Markian, S. [US/US] 57 Featherbed Lane, Hopewell, NJ 08525-1001 (US). SAINDANE, Manohar, T [US/US], 20 Arbutus Way Monmouth Junction NJ 08852 (US). CAMERON, Louise, M. [GB/US] 25 Kerwick Rd East Windsor NJ 08520 (US).
- Published.
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 29 September 2005
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/023192 A3

(54) Title POLYMORPHIC FORMS OF 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE

(57) Abstract: Polymorphic forms of 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro isoindol 2-yl)-piperidine-2,6-dione are disclosed. Compositions comprising the polymorphic forms, methods of making the polymorphic forms and methods of their use are also disclosed

REIVINDICACIONES

119

- 1 / 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona
cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X
que comprende un pico a aproximadamente 17 5 grados 2θ
- 2 / La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada
porque el patrón comprende además picos a aproximadamente 8,
14 5, 16, 20 5, 24 y 26 grados 2θ
- 3 / La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada
porque tienen una temperatura de fusión de calorimetría de
exploración diferencial máxima de aproximadamente 270°C
- 4 / 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona
cristalina que tiene un patrón de difracción de energía de rayos X
que comprende un pico a aproximadamente 27 grados 2θ
- 5 / La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada
porque el patrón comprende además picos a aproximadamente 16, 18
y 22 grados 2θ
- 6 / La 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-
diona cristalina de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada
porque tiene una temperatura de fusión de calorimetría de
exploración diferencial máxima de aproximadamente 268°C
- 7 / 3-(4-amino-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona

res más importantes en la determinación del nivel de cuantificación y del nivel de representatividad, que se espera obtener en un estudio a nivel de finca, son los objetivos del estudio y los recursos humanos y económicos disponibles. Hay que decidir entre la precisión de una muestra pequeña y lo que se obtiene de una muestra grande, estudiada con menos detalle.

En casos donde la precisión es más importante que la representatividad, generalmente un estudio de finca debe realizarse con estudios detallados de pocas fincas, también denominados estudios de muestra. De esta manera, el paso de escogencia de fincas es muy importante. Los casos pueden ser del mismo tipo de finca o pueden ser escogidos como representantes de diferentes tipos de fincas. Después de seleccionar un modelo preliminar para cada tipo de finca, es necesario validarlo para averiguar si el modelo es representativo o no.

En casos donde la representatividad es más importante que la precisión, generalmente un estudio de finca debe realizarse por medio de registros o algo similar. En esta situación se estudian más fincas y se pide al agricultor que llene un formulario periódicamente. El nivel de precisión de esta información es más bajo, pues el investigador no puede gastar mucho tiempo con cada agricultor, pero hay más fincas estudiadas y el investigador tiene la confianza de que los resultados obtenidos son representativos.

Por lo tanto, el mejor tipo de estudio de finca sería una combinación de ambos enfoques, pero en general, los objetivos y recursos dictarán el enfoque. Los pasos resumidos para un análisis de una finca se muestran a continuación para cualquiera de estos enfoques.

140
120

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
CELGENE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No	06 23144
	Solicitud internacional	US2004/028736
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	6539

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

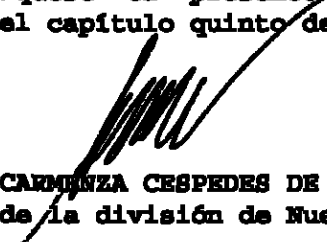
1 Las figuras adjuntas 4, 9, 15, 21 y 24 no se encuentran numeradas, debe aclarar la numeración para trámites posteriores de publicación y título

2 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

3 El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUN 2006 jramos