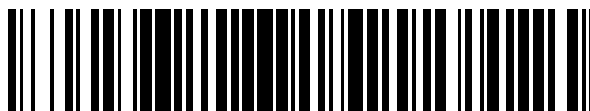


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 286**

51 Int. Cl.:
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09768977 .2**
96 Fecha de presentación: **23.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2306990**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

30 Prioridad:
24.06.2008 EP 08011444

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

73 Titular/es:
**Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:
**NESS, Winfried;
PAETZ, Jana;
BRUECK, Sandra;
MUSKULUS, Frank y
RIMKUS, Katrin**

74 Agente/Representante:
López Bravo, Joaquín Ramón

ES 2 377 286 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida en su forma polimórfica III como ingrediente farmacéutico activo.

Antecedentes de la invención

- 10 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida en su forma polimórfica III y a un procedimiento para preparar dicha composición.

- 15 El compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (también denominado en la presente sunitinib) es un inhibidor de receptores de tirosina quinasas que se emplea para tratar trastornos tales como el carcinoma de células renales (RCC) y tumores estromáticos gastrointestinales (GIST). Su actividad se basa en la inhibición de la señalización celular dirigiéndose a múltiples receptores de tirosina quinasas, incluyendo receptores del factor del crecimiento derivado de plaquetas y receptores del factor del crecimiento endotelial vascular. Puesto que ambos tipos de receptores están implicados en la angiogénesis tumoral y en la proliferación de células tumorales, la inhibición simultánea de estas dianas da como resultado una menor vascularización del tumor y la muerte de las células del cáncer. Estos efectos son responsables del encogimiento, observado en último término, del carcinoma de células renales y de los tumores estromáticos gastrointestinales, respectivamente.
- 20

El sunitinib y sus efectos farmacéuticos sobre trastornos tales como el cáncer se divulgan en el documento WO 01/60814. Otros usos médicos del sunitinib y sus sales se conocen, entre otros, a partir de los documentos WO 01/45689 y WO 03/035009.

- 25 Generalmente, el sunitinib se administra a una dosis de 50 mg una vez diaria que, si es necesario, puede variarse según la tolerancia individual y la seguridad. Por tanto, para obtener una dosificación lo suficientemente flexible, las formas de dosificación individuales en general contienen 12,5, 25 y 50 mg de sunitinib. Las cápsulas que comprenden la sal malato del sunitinib se comercializan con el nombre de marca Sutent® (de Pfizer Pharma).

- 30 El documento WO 01/60814 divulga dos procedimientos para preparar el sunitinib. Según éstos y otros procedimientos de fabricación conocidos, el sunitinib se obtiene como un sólido. Una de las formas del sunitinib es su sal del ácido málico cristalina, según se divulga en el documento WO 03/016305.

El sólido muestra una baja solubilidad en agua que afecta a su biodisponibilidad oral. Además, se ha divulgado que provoca problemas de fabricación (por ejemplo, pegajosidad) cuando se procesa en concentraciones elevadas, en especial en concentraciones mayores que 40% en peso (véase, por ejemplo, el documento WO 04/024127).

- 35 Además de una manejabilidad suficiente, una buena homogeneidad y fluidez de la composición farmacéutica son otros prerrequisitos para una correcta fabricación, por ejemplo, de comprimidos y cápsulas a escala de producción.

Por tanto, un objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende sunitinib que no tenga los anteriores problemas. En particular, la composición debe poseer propiedades mejoradas, tales como solubilidad, homogeneidad y fluidez.

- 40 Ahora se ha descubierto que los anteriores problemas pueden solucionarse proporcionando una composición farmacéutica que comprende sunitinib cristalino en su forma de base libre en su forma polimórfica III en lugar, por ejemplo, de su forma de sal malato o su forma amorfa. Este descubrimiento es particularmente sorprendente, porque en general las formas salinas de compuestos orgánicos farmacéuticamente activos son más estables y muestran una mejor procesabilidad que sus formas de base libre. Además, las formas amorfas de los compuestos orgánicos a menudo son más solubles que sus formas cristalinas. Por tanto, el objetivo de los expertos en la técnica en general es proporcionar un compuesto farmacéuticamente activo en forma de sal amorfa. En contraste con este objetivo habitual, para el sunitinib ahora se ha descubierto que su forma de base libre cristalina es más adecuada para la preparación de una composición farmacéutica.
- 45

- 50 Por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida cristalina como ingrediente

farmacéutico activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el ingrediente farmacéutico activo está presente en su forma de base libre en su forma polimórfica III.

Abreviaturas

Å: Angstrom

- 5 DSC: calorimetría de barrido diferencial
 DMSG: gravimetría de absorción de humedad dinámica
 IR: infrarrojo
 HR: humedad relativa
 TA: temperatura ambiente

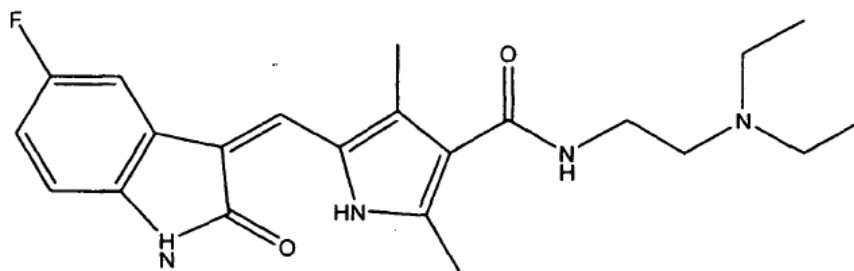
- 10 SCXRD: difracción de rayos X de monocristal
 XRPD: difracción de polvos de rayos X

Breve descripción de las figuras

- Figura 1: Patrón de XRPD del sunitinib en la forma polimórfica I.
 Figura 2: Patrón de XRPD del sunitinib en la forma polimórfica II.
 15 Figura 3: Patrón de XRPD del sunitinib en la forma polimórfica III.
 Figura 4: Diagrama de DSC del sunitinib en la forma polimórfica I.
 Figura 5: Diagrama de DSC del sunitinib en la forma polimórfica II.
 Figura 6: Diagrama de DSC del sunitinib en la forma polimórfica III.
 Figura 7: Perfil de disolución de las cápsulas del ejemplos 3.7A.
 20 Figura 8: Perfil de disolución de las cápsulas del ejemplos 3.8.

Descripción de la invención

La N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (sunitinib) tiene la siguiente estructura química:



- 25 El sunitinib puede sintetizarse con facilidad utilizando técnicas muy conocidas en la técnica. La síntesis del sunitinib se divulga, por ejemplo, en el documento WO 01/60814.

La expresión "ingrediente farmacéuticamente activo" (IFA) se refiere al sunitinib cristalino en su forma de base libre y a sus polimorfos, solvatos o hidratos.

- 30 El término "cristalino" se refiere a cualquier forma no amorfa del ingrediente farmacéutico activo. La expresión "forma amorfa" se refiere a una forma del ingrediente farmacéutico activo que no presenta un orden de largo alcance como las estructuras cristalinas. Los átomos o las moléculas de un material presente en forma amorfa están configurados en una disposición no uniforme. Por ejemplo, es posible distinguir la forma amorfa de las formas cristalinas de un compuesto mediante difracción de polvos de rayos X.

5 Se ha descubierto que los problemas mencionados anteriormente debidos, por ejemplo, a la pegajosidad, pueden solucionarse proporcionando el sunitinib en su forma de sal libre cristalina en su forma polimórfica III, que se describirá en detalle a continuación. Debido a las propiedades ventajosas del sunitinib cristalino en su forma de base libre, la composición farmacéutica de la presente invención posee una excelente homogeneidad y fluidez, así como una buena solubilidad. Además, muestra una manejabilidad conveniente a través del intervalo completo de concentraciones adecuadas del ingrediente farmacéuticamente activo, es decir, de aproximadamente 5% al 80% en peso basado en el peso total de la composición.

10 Preferiblemente, al menos 60% en peso, al menos 70% en peso, o al menos 80% en peso del ingrediente farmacéutico activo está presente en forma cristalina, aún más preferiblemente al menos 90% en peso, lo más preferiblemente al menos 95% en peso, refiriéndose las cantidades respectivas al peso total del ingrediente farmacéutico activo en la composición de la presente invención.

15 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a formas de dosificación individuales, tales como comprimidos, cápsulas, granulados, etc., así como a polvos o gránulos que se emplean en la preparación de las formas de dosificación individuales. Cuando se refiere al peso total de la composición farmacéutica y la composición farmacéutica está en una forma de dosificación individual, el peso total es el peso de la forma de dosificación individual excluyendo, cuando sea aplicable, el peso de cualquier revestimiento o envuelta de las cápsulas.

El ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad del 5% al 80% en peso, preferiblemente del 10% al 70% en peso, más preferiblemente en más del 40% al 60% en peso del peso total de la composición.

20 El ingrediente farmacéutico activo está presente en su forma polimórfica III.

Polimorfo I del sunitinib

El polimorfo I del sunitinib es un sólido de color amarillo a amarillo verdoso que en lo sucesivo se denominará polimorfo I del sunitinib. Se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico característico a $4,5 \pm 0,2$; $9,1 \pm 0,2$; $16,8 \pm 0,2$ y $26,0 \pm 0,2$ grados 2-theta.

25 Además, el polimorfo I del sunitinib se puede caracterizar por un patrón de XRPD con picos a $4,5 \pm 0,2$; $9,1 \pm 0,2$; $15,2 \pm 0,2$; $16,8 \pm 0,2$; $18,3 \pm 0,2$; $20,4 \pm 0,2$; $21,8 \pm 0,2$; $22,9 \pm 0,2$ y $26,0 \pm 0,2$ grados 2-theta.

El patrón de XRPD del polimorfo I del sunitinib se muestra en la figura 1.

El polimorfo I del sunitinib muestra un espectro Raman que presenta unos picos característicos a $2927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1679 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1437 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1334 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1278 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $670 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

30 El polimorfo I del sunitinib muestra un espectro de IR que presenta unos picos característicos a $2969 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1479 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1330 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1189 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $797 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $667 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $609 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

El polimorfo I del sunitinib muestra una baja higroscopicidad. La DMSG revela una absorción de humedad de un máximo de aproximadamente 1% con respecto del peso de la muestra.

Polimorfo II del sunitinib

35 Esta forma cristalina tiene las siguientes características:

- sistema cristalino: triclinico

- grupo espaciador: P-1

- métrica celular:

$$a = 13,5 \pm 0,2 \text{ \AA}$$

40 $b = 14,14 \pm 0,2 \text{ \AA}$

$$c = 24,3 \pm 0,2 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 79 \pm 1^\circ$$

$$\beta = 81 \pm 1^\circ$$

$$\gamma = 89 \pm 1^\circ$$

- volumen celular V: 4598,85 Å³

- moléculas por unidad de célula: 8

El polimorfo II del sunitinib se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico característico a $3,8 \pm 0,2$ grados 2-theta, en particular con picos a $3,8 \pm 0,2$; $9,0 \pm 0,2$; $14,0 \pm 0,2$; $18,1 \pm 0,2$ y $20,5 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 5 Además, el polimorfo II del sunitinib puede caracterizarse por un patrón de XRPD con picos a $3,8 \pm 0,2$; $9,0 \pm 0,2$; $14,0 \pm 0,2$; $18,1 \pm 0,2$; $20,5 \pm 0,2$; $26,6 \pm 0,5$ y $27,5 \pm 0,6$ grados 2-theta.

La XRPD del polimorfo II del sunitinib se muestra en la figura 2.

El polimorfo II del sunitinib muestra un espectro Raman que presenta unos picos característicos a 2929 ± 2 cm⁻¹, 1627 ± 2 cm⁻¹, 1583 ± 2 cm⁻¹, 1425 ± 2 cm⁻¹, 1328 ± 2 cm⁻¹, 1285 ± 2 cm⁻¹, 1264 ± 2 cm⁻¹ y 669 ± 2 cm⁻¹.

- 10 El polimorfo II del sunitinib muestra un espectro de IR que muestra picos característicos a 1667 ± 2 cm⁻¹, 1476 ± 2 cm⁻¹, 1325 ± 2 cm⁻¹, 1147 ± 2 cm⁻¹, 794 ± 2 cm⁻¹, 668 ± 2 cm⁻¹ y 608 ± 2 cm⁻¹.

El sunitinib en la forma polimórfica II muestra algo de higroscopicidad. La DMSG revela una absorción de humedad mayor que 6% con respecto del peso de la muestra.

El polimorfo II del sunitinib puede obtenerse mediante un procedimiento, que comprende las etapas de:

- 15 - disolver el sunitinib presente en cualquier forma polimórfica o amorfa o sus mezclas, preferiblemente en su forma polimórfica I, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes inertes adecuados, preferiblemente a una temperatura entre 25 °C y la temperatura de reflujo del disolvente o de la mezcla de disolventes,

- opcionalmente añadir otro disolvente, preferiblemente otro disolvente orgánico,

- 20 - concentrar la disolución, preferiblemente a presión reducida, más preferiblemente a una temperatura entre 25 °C y la temperatura de reflujo del disolvente o de la mezcla de disolventes, lo más preferiblemente a presión reducida de 25 °C a 60 °C,

- recoger el precipitado cristalino resultante, preferiblemente mediante filtración.

- 25 La cristalización se realiza en un disolvente inerte adecuado o en una mezcla de dos o más disolventes inertes adecuados. Los ejemplos de dichos disolventes inertes son agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos (preferiblemente hexano, benceno, tolueno o xileno), alcoholes alifáticos (preferiblemente metanol, etanol, propanol, isopropanol), éteres (preferiblemente dietil éter, diisopropil éter, o dimetoxietano), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrafurano o dioxano), cetonas (preferiblemente acetona, metil isobutil cetona o metil etil cetona), ésteres (preferiblemente acetato de etilo), hidrocarburos clorados (preferiblemente diclorometano o cloroformo) o disolventes orgánicos que contienen nitrógeno (preferiblemente N-metilpirrolidona, dimetilformamida o acetónitrilo). La acetona y el tolueno son especialmente preferidos.
- 30

Un procedimiento alternativo para la preparación del polimorfo II del sunitinib comprende las etapas de:

- 35 - disolver una sal del sunitinib, preferiblemente una sal del sunitinib (por ejemplo, según se divulga en el documento WO 01/060814), más preferiblemente la sal malato, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente en agua, o una mezcla de dos o más disolventes inertes adecuados, opcionalmente calentando el disolvente hasta una temperatura entre 25 °C y la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolventes,

- añadir una base, preferiblemente NaOH,

- recoger el precipitado cristalino resultante, preferiblemente mediante filtración.

Como disolventes, pueden utilizarse los disolventes inertes adecuados según se describió anteriormente.

- 40 La reacción descrita anteriormente se realiza en presencia de una base, preferiblemente una base de Bronsted. Los ejemplos de bases de Bronsted adecuadas con hidróxidos de metales, carbonatos de metales o aminas, preferiblemente hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, amoniaco, o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoniaco, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina o piridina. Se prefiere el hidróxido de sodio. La base se utiliza en una cantidad suficiente para obtener la base libre del sunitinib a partir de su sal.
- 45

Polimorfo III del sunitinib

La presente invención comprende el polimorfo III del sunitinib. Esta forma cristalina tiene las siguientes características:

- sistema cristalino: monoclinico

5 - grupo espaciador: $P 2_1/n$

- métrica celular:

$$a = 4,97560(10) \text{ \AA}$$

$$b = 28,1365(6) \text{ \AA}$$

$$c = 14,5880(3) \text{ \AA}$$

10 $\beta = 93,5130(10)^\circ$

- volumen celular V: $2038,42(7) \text{ \AA}^3$

- moléculas por unidad de célula: 4

El polimorfo III del sunitinib se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico característico a $6,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, en particular con picos a $6,3 \pm 0,2$; $22,2 \pm 0,2$ y $26,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

15 Además, el polimorfo III del sunitinib puede caracterizarse por un patrón de XRPD con picos a $6,3 \pm 0,2$; $14,0 \pm 0,2$; $15,4 \pm 0,2$; $18,9 \pm 0,2$; $19,3 \pm 0,2$; $22,2 \pm 0,2$; $24,2 \pm 0,2$ y $26,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

El patrón de XRPD del polimorfo III del sunitinib se muestra en la figura 3.

El polimorfo III del sunitinib muestra un espectro Raman que presenta unos picos característicos a $1674 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1414 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1327 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1297 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1259 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1030 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $666 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

20 El polimorfo III del sunitinib muestra un espectro de IR que presenta unos picos característicos a $3435 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1670 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1473 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1294 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1194 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1146 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $663 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $617 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

El polimorfo III muestra un higroscopicidad muy baja. En una DMSG, la muestra no gana peso, incluso a una humedad relativa del 95%.

25 El polimorfo III preferiblemente se caracteriza también por la ausencia de cualquier molécula disolvente dentro del cristal.

Un procedimiento para la preparación del polimorfo III del sunitinib comprende las etapas de :

- preparar una disolución saturada transparente de sunitinib en un disolvente inerte adecuado,

- enfriar la disolución y dejar que el sunitinib cristalice,

- retirar el precipitado resultante,

30 - mantener el filtrado a temperatura ambiente hasta que el sunitinib cristalice en forma de agujas de color naranja oscuro,

o, como alternativa:

- preparar una disolución saturada transparente de sunitinib en un disolvente inerte adecuado,

- enfriar la disolución y sembrarla con cristales del polimorfo III del sunitinib,

35 - dejar que el polimorfo III del sunitinib cristalice a partir de la disolución sembrada a temperatura ambiente en forma de agujas de color naranja oscuro.

Preferiblemente, el procedimiento comprende las etapas de:

- preparar una suspensión de sunitinib suspendiendo el sunitinib presente en cualquier forma polimórfica o amorfa o sus mezclas, preferiblemente en su forma polimórfica I o II, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos,

40

- calentar la suspensión, preferiblemente hasta la temperatura de reflujo del disolvente o de la mezcla de disolventes, opcionalmente añadiendo una cantidad adicional de disolvente, hasta que se obtiene una disolución transparente y saturada,

- enfriar la disolución y permitir que el sunitinib precipite,

5 - retirar el precipitado resultante, preferiblemente mediante filtración,

- mantener el filtrado a temperatura ambiente hasta que el sunitinib cristalice en forma de agujas de color naranja oscuro,

o, como alternativa:

10 - preparar una suspensión de sunitinib suspendiendo el sunitinib presente en cualquier forma polimórfica o amorfa o sus mezclas, preferiblemente en su forma polimórfica I o II, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos,

- calentar la suspensión saturada, preferiblemente hasta la temperatura de reflujo del disolvente o de la mezcla de disolventes, opcionalmente añadiendo una cantidad adicional de disolvente, hasta que se obtiene una disolución transparente y saturada,

15 - enfriar la disolución y sembrarla con cristales del polimorfo III del sunitinib,

- dejar que polimorfo III del sunitinib cristalice a partir de la disolución sembrada a temperatura ambiente en forma de agujas de color naranja oscuro.

20 Las cristalizaciones descritas anteriormente se realizan en disolventes inertes adecuados o en mezclas de dos o más disolventes inertes adecuados. Los ejemplos de dichos disolventes inertes adecuados son agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos (preferiblemente hexano, benceno, tolueno o xileno), alcoholes alifáticos (preferiblemente metanol, etanol, propanol, isopropanol), éteres (preferiblemente dietil éter, diisopropil éter, o dimetoxietano), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrafurano o dioxano), cetonas (preferiblemente acetona, metil isobutil cetona o metil etil cetona), ésteres (preferiblemente acetato de etilo), hidrocarburos clorados (preferiblemente diclorometano o cloroformo) o disolventes orgánicos que contienen nitrógeno (preferiblemente N-metilpirrolidona, dimetilformamida o acetonitrilo). La acetona y el tolueno son especialmente preferidos.

25 Se logran las propiedades ventajosas con respecto a la solubilidad, la homogeneidad y la fluidez si la composición farmacéutica de la presente invención tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 400 μm , preferiblemente de 10 a 200 μm , más preferiblemente de 20 a 100 μm .

30 Una densidad en masa de la composición farmacéutica que varía de 0,3 a 0,85 g/ml, preferiblemente de 0,3 a 0,6 g/ml, más preferiblemente de 0,3 a 0,5 g/ml resulta ventajosa.

La composición farmacéutica de la invención preferiblemente posee unas proporciones de Hausner en el intervalo de 1,05 a 1,65, más preferiblemente de 1,1 a 1,5. El factor de Hausner es la proporción entre la densidad en masa a la densidad compactada.

35 La composición farmacéutica de la presente invención comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, agentes ligantes, lubricantes, potenciadores del flujo, agentes antiapelmazamiento, agentes disgregantes y solubilizantes. Como excipientes farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse excipientes convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", editado por H.P. Fiedler, 4ª edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EEUU, y Pharmaceutical Press, Londres.

40 Los ejemplos preferidos de cargas son lactosa, manitol, sorbitol o celulosa microcristalina. La carga está presente de forma adecuada en una cantidad del 0% al 90% en peso, preferiblemente del 30% al 80% en peso del peso total de la composición.

45 El agente ligante puede ser, por ejemplo, celulosa microcristalina (MCC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HP-MC). Preferiblemente, el agente ligante está presente en una cantidad del 1% al 25% en peso, más preferiblemente del 2% al 10% en peso del peso total de la composición.

El lubricante es preferiblemente un estearato, más preferiblemente un estearato de metal alcalinotérreo, tal como estearato de magnesio. El lubricante está presente de forma adecuada en una cantidad del 0,1% al 2% en peso, preferiblemente a aproximadamente 1% en peso del peso total de la composición.

Los agentes disgregantes preferidos son croscarmelosa sodio, carboximetil almidón de sodio, o polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona). El agente disgregante está presente de modo adecuado en una cantidad del 0,1% al 20% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% al 7% en peso del peso total de la composición.

5 El potenciador del flujo puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal. Preferiblemente, el potenciador del flujo está presente en una cantidad del 0,5% al 8% en peso, más preferiblemente del 0,5% al 3% en peso del peso total de la composición.

El agente antiapelmazamiento es, por ejemplo, talco y puede estar presente en cantidades del 1% al 5% en peso, más preferiblemente en una cantidad del 1,5% al 3% en peso del peso total de la composición.

10 Por ejemplo, si se desea, puede lograrse una mejora en la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo mediante la adición de agentes/compuestos formadores de complejos (por ejemplo, benzoato de sodio, salicilato de sodio o ciclodextrinas), la alteración de las propiedades del disolvente (por ejemplo, añadiendo PVP o polietilenglicoles) o la adición de solubilizantes que formen micelas tensioactivas (por ejemplo, tensioactivos).

15 Los solubilizantes adecuados son, por ejemplo, tensioactivos, tales como polioxietilén alcohol éteres (por ejemplo, Brij®), polisorbatos (por ejemplo, Tween®) o copolímeros de polioxipropileno y polioxietileno (poloxámeros, por ejemplo, Pluronic®), y pueden estar presentes en cantidades del 0,5% al 7% en peso, más preferiblemente del 1% al 5% en peso del peso total de la composición.

20 Como alternativa, puede utilizarse un pseudoemulgente. Su mecanismo de acción se base principalmente en la potenciación de la viscosidad. Sin embargo, los pseudoemulgentes también poseen propiedades emulgentes. Los pseudoemulgentes preferidos de la presente invención son, por ejemplo, éteres de celulosa, goma arábica o tragacanto, y pueden estar presentes en cantidades del 1% al 10% en peso, más preferiblemente del 3% al 7% en peso del peso total de la composición.

Los expertos en la técnica pueden utilizar estos u otros excipientes con respecto al procedimiento seleccionado para preparar la composición farmacéutica de la invención.

25 La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en cualquier forma conocida, preferiblemente en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, granulados o sobres. Una composición farmacéutica particularmente preferida está en forma de cápsulas. La composición farmacéutica puede contener unas cantidades de dosificación de 12,5, 25 y 50 mg del ingrediente farmacéutico activo. Así, la cantidad administrada puede variarse con facilidad según la tolerancia individual y la seguridad, garantizando una dosificación más flexible que la dosis convencional de 50 mg una vez diaria.

30 La composición farmacéutica de la presente invención puede fabricarse según procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Los granulados según la invención pueden obtenerse mediante compactación en seco o granulación en húmedo. Estos granulados pueden mezclarse después, por ejemplo, con agentes disgregantes, deslizantes y lubricantes adecuados, y comprimirse para formar comprimidos o cargarse en sobres o cápsulas de un tamaño adecuado. Los comprimidos también pueden obtenerse mediante compresión directa de una mezcla de polvos adecuada, es decir, sin una granulación anterior de los excipientes. Las mezclas de polvos o granuladas adecuadas según la invención también se obtienen mediante secado por pulverización, liofilización, extrusión en estado fundido, formación de capas de gránulos, revestimiento del ingrediente farmacéutico activo o cualquier otro procedimiento adecuado, siempre que las condiciones se elijan para evitar la amorfización del ingrediente farmacéutico activo. Los polvos o granulados obtenidos de esta manera pueden mezclarse con uno o más ingredientes adecuados, y las mezclas resultantes pueden comprimirse para formar comprimidos o cargarse en sobres o cápsulas.

Los procedimientos mencionados anteriormente conocidos en la técnica también incluyen técnicas de trituración y tamizado que permiten el ajuste de las distribuciones del tamaño de partícula deseadas.

La invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos que no se consideran limitantes.

45 Ejemplos

En los ejemplos, la densidad en masa se mide según el método convencional. El tamaño medio de partícula se mide con un Mastersizer 2000 utilizando aceite de girasol como dispersante. El ángulo de apilamiento se determina vertiendo la mezcla sobre una placa para formar una pila y midiendo el ángulo entre la placa y la pila. Un ángulo de apilamiento bajo indica una fluidez alta de la mezcla.

50 Los perfiles de disolución se miden en 900 ml de tampón fosfato, pH 3,2, a 37 °C y una pala a 50 rpm (aparato II) utilizando un peso para cápsulas espiral.

Ejemplo 1: Preparación del polimorfo II del sunitinib

El sunitinib se obtuvo según el ejemplo 35 (síntesis alternativa) del documento EP 1255752 B1. Se mezclaron 0,25 g de sunitinib con 50 ml de acetona y se calentó hasta el reflujo. Después se añadieron 5 ml de tolueno. El disolvente se eliminó a 45 °C a una presión reducida de 250 a 300 mm Hg hasta que se produjo la precipitación del sólido cristalino. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con 2 ml de tolueno frío y se secó durante 24 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 2: Preparación del polimorfo III del sunitinib

El sunitinib se obtuvo según el ejemplo 35 (síntesis alternativa) del documento EP 1255752 B1. Se preparó una suspensión de sunitinib en una mezcla de acetona y tolueno (1:1 en v/v) a temperatura ambiente (TA). La suspensión se calentó hasta el reflujo durante 1 hora, lo cual conduce a la disolución completa del sunitinib. Se dejó que la disolución se enfriase por debajo de la temperatura de ebullición y después se enfrió aún más con una mezcla de hielo y cloruro de sodio como enfriamiento externo durante 24 horas. El baño de hielo no se cambió y se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente. Otra cristalización a temperatura ambiente durante 48 horas produjo un precipitado amarillo que se retiró mediante filtración. El filtrado de color naranja oscuro se mantuvo a temperatura ambiente hasta que se formaron agujas de color naranja oscuro. Éstas se aislaron y se secaron durante 24 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 3: Preparaciones farmacéuticas

Las cantidades del ingrediente farmacéutico activo y todos los excipientes que aparecen en las tablas a continuación se refieren a los contenidos por cápsula individual.

Ejemplo 3.1

Ingrediente	Producto, por ejemplo	Función	Cantidad (mg)
sunitinib		IFA	12,5
MCC	Avicel® PH-102	carga	60
PVP	Kollidon® 12,5	ligante	10
lactosa + MCC (75:25)	MicroceLac® 100	carga	20
crospovidona	Kollidon® CL	disgregante	10
estearato de magnesio		lubricante	1
dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	potenciador del flujo	0,5

La povidona se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, y se añade el sunitinib micronizado a la disolución. La suspensión resultante se emplea para granular la MCC y la crospovidona. El granulado seco se premezcla con lactosa + MCC y el dióxido de silicio coloidal, y por último se mezcla con el estearato de magnesio. La mezcla se carga en cápsulas.

Ejemplo 3.2

Ingrediente	Producto, por ejemplo	Función	Cantidad (mg)
sunitinib micronizado		IFA	50
MCC	Avicel® PH-102	carga	20
PVP	Kollidon® 90	ligante	4
crospovidona	Kollidon® CL	disgregante	8
estearato de magnesio		lubricante	1
dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	potenciador del flujo	0,4

La povidona se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, y se añade 40% del sunitinib micronizado. La suspensión resultante se emplea para granular la MCC, la crospovidona y la cantidad residual de sunitinib. El granulado seco se mezcla con el dióxido de silicio coloidal y con el estearato de magnesio, y se carga en cápsulas.

5 **Ejemplo 3.3**

Ingrediente	Producto, por ejemplo	Función	Cantidad (mg)
sunitinib micronizado		IFA	25
esferas de azúcares	Suglets®	vehículo	15
HPMC	Klucel®	ligante	9
talco		agente antiapelmazamiento	1

Las esferas de azúcares se pulverizaron con una disolución acuosa de IFA, HPMC y talco (anchura de la boquilla de 1 a 2 mm, temperatura de entrada de 30 °C a 80 °C, temperatura del producto de aproximadamente 35 °C a 40 °C). Los gránulos revestidos secos se cargaron en cápsulas.

10 **Ejemplo 3.4**

Ingrediente	Producto, por ejemplo	Función	Cantidad (mg)
sunitinib		IFA	12,5
fosfato de dicalcio anhidro	Di-Cafos®	carga	42
carragenano	Gelcarin®	ligante	7
talco		agente antiapelmazamiento	1

El sunitinib, el fosfato de dicalcio y el carragenano se granularon en húmedo, se extrusieron y se esferonizaron. Los gránulos resultantes se mezclaron con talco y se cargaron en cápsulas.

Ejemplo 3.5

Ingrediente	Producto, por ejemplo	Función	Cantidad (mg)
sunitinib		IFA	12,5
MCC	Avicel® PH-101	carga	106
PVP	Kollidon® 25	ligante	10
croscarmelosa sodio	Ac-Di-SOL®	disgregante	9
polisorbato	Tween® 20	solubilizante	7,5
estearato de magnesio		lubricante	3
dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	potenciador del flujo	2

15

La MCC, 5 g de croscarmelosa y 1 g de dióxido de silicio coloidal se mezclaron y se granularon en lecho fluido con una suspensión de sunitinib, polisorbato y PVP en agua. Los gránulos se tamizaron y se mezclaron con cantidades residuales de croscarmelosa y dióxido de silicio coloidal y con estearato de magnesio. La mezcla se carga en cápsulas.

20

Ejemplo 3.6

Ingrediente	Producto, por ejemplo	Función	Cantidad (mg)
sunitinib		IFA	25
lactosa	Granulac®	carga	20
hidroxipropilcelulosa	Klucel®	ligante	3
croscarmelosa sodio	Ac-Di-SOL®	disgregante	5
poloxámero	Pluronic® L81	solubilizante	2,5
estearato de magnesio		lubricante	1,5
dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	potenciador del flujo	1

5 El sunitinib, la lactosa, 3 g de croscarmelosa sodio y 0,5 g de dióxido de silicio coloidal se mezclan y se granulan en lecho fluido con una disolución acuosa de poloxámero e hidroxipropilcelulosa. Los gránulos se tamizan y se mezclan con las cantidades residuales de croscarmelosa y dióxido de silicio coloidal, y con estearato de magnesio. La mezcla se carga en cápsulas.

Ejemplo 3.7

Ingrediente	Producto	Función	Cantidad (mg)		
			A	B	C
sunitinib base forma III		IFA	12,5	12,5	50
MCC	Avicel® PH-102	carga	60	60	17
PVP	Kollidor® 25	ligante	10	10	10
MCC	Prosolv®	carga	20	-	-
lactosa + MCC	MicroceLac®	carga	-	20	-
crospovidona	Kollidon® CL	disgregante	10	10	8
estearato de magnesio		lubricante	1	1	0,8
dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	potenciador del flujo	0,5	0,5	0,4

10 El sunitinib, la MCC (Avicel® PH-102) y la crospovidona se granulan con una disolución de PVP en un disolvente adecuado, por ejemplo agua. El granulado del fármaco se mezcla con el resto de los ingredientes y la mezcla resultante se carga en cápsulas.

Las mezclas resultantes muestran las siguientes propiedades:

Mezcla del ejemplo	Densidad en masa	Tamaño medio de partícula medido en vol. (µm)	Ángulo de apilamiento (*)
A	0,5	58	-
B	0,4	-	43
C	0,3	-	38

El perfil de disolución de las cápsulas del ejemplo A se muestra en la figura 7. La disolución de las cápsulas de la presente invención es aún más rápida que la disolución de las cápsulas Sutent® comerciales.

Ejemplo 3.8

Ingrediente	Producto	Función	Cantidad (mg)
sunitinib base forma III		IFA	12,5
MCC	Advice® PH-101	carga	73,2
dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	potenciador del flujo	2
estearato de magnesio		lubricante	1
crospovidona	Kollidon® CL	disgregante	23,3

5 Los ingredientes se mezclan y se cargan en cápsulas. La mezcla tiene un tamaño medio de partícula medido en volumen de 67 μm (medido utilizando parafina líquida como dispersante) y un ángulo de apilamiento de 45°. El perfil de disolución de las cápsulas se muestra en la figura 8. La disolución de las cápsulas de la presente invención es aún más rápida que la disolución de las cápsulas Sutent® comerciales.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición farmacéutica que comprende N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida cristalina en su forma de base libre y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida cristalina está presente en su forma polimórfica III.
- 2.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ingrediente farmacéutico activo está presente en más del 40% al 60% en peso del peso total de la composición.
- 3.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una densidad en masa de 0,3 a 0,85 g/ml, preferiblemente de 0,3 a 0,6 g/ml, y más preferiblemente de 0,3 a 0,5 g/ml.
- 10 4.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 400 µm, preferiblemente de 10 a 200 µm, y más preferiblemente de 20 a 100 µm.
- 5.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una proporción de Hausner de 1,05 a 1,65, preferiblemente de 1,1 a 1,5.
- 15 6.- El uso de la N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida cristalina en su forma de base libre para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida cristalina está presente en su forma polimórfica III.

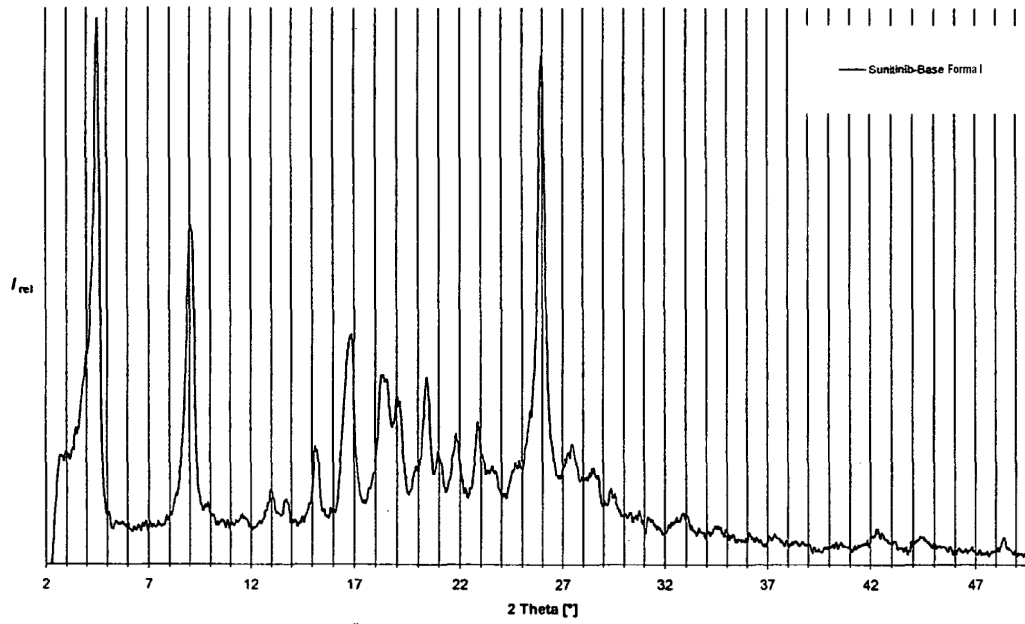


Figura 1: Patrón de XRPD del polimorfo I del sunitinib

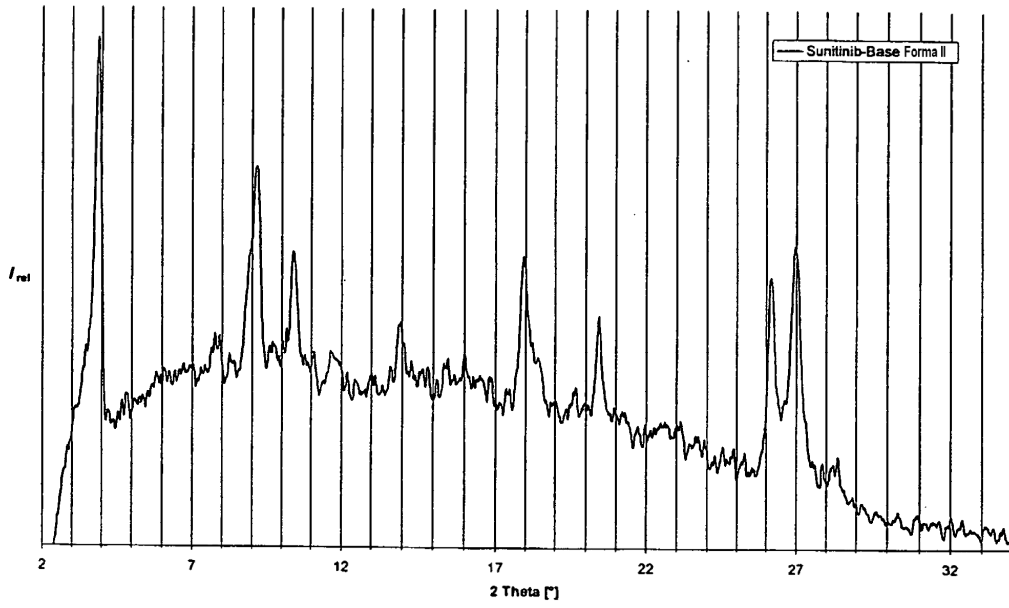


Figura 2: Patrón de XRPD del polimorfo II del sunitinib

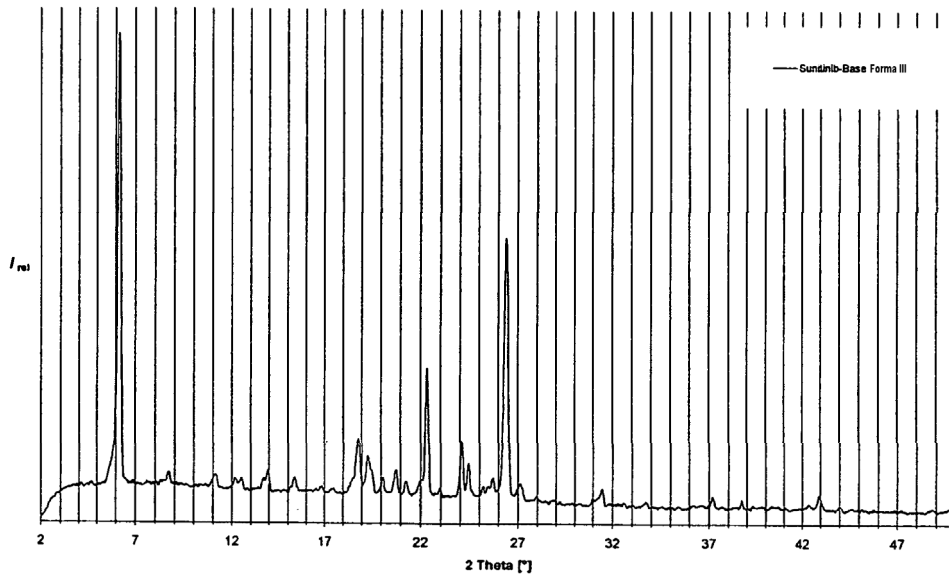


Figura 3: Patrón de XRPD del polimorfo III del sunitinib

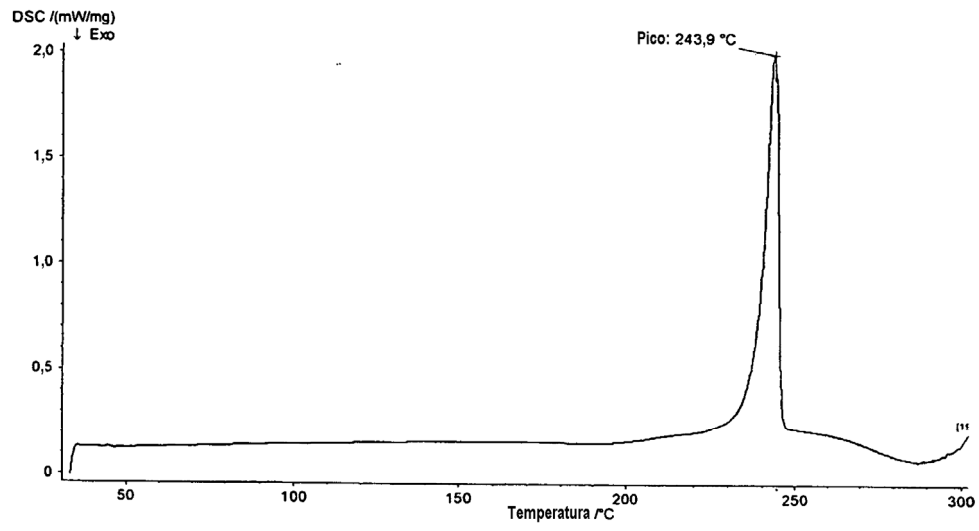


Figura 4: Termograma de DSC del polimorfo I del sunitinib

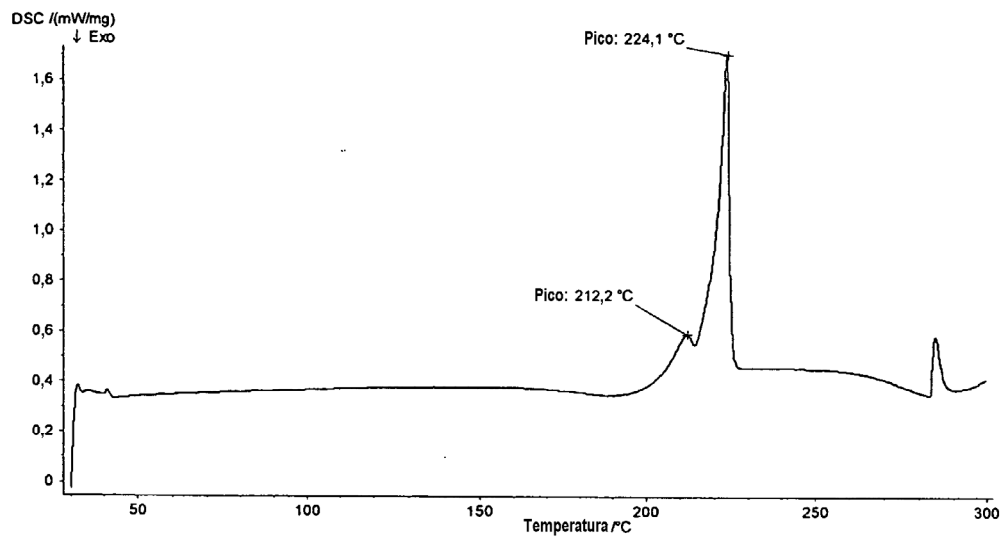


Figura 5: Termograma de DSC del polimorfo II del sunitinib

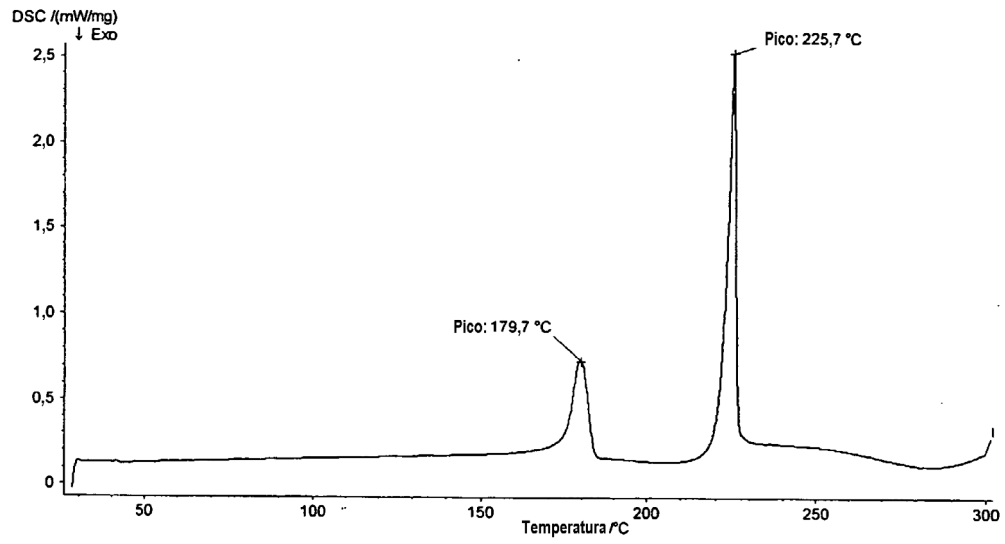


Figura 6; Termograma de DSC del polimorfo III del sunitinib

