

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 239**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009 E 09703697 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.10.2010 EP 2238108**

54 Título: **Formas salinas de un derivado de 6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

25.01.2008 EP 08150660

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

23.01.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**WERTHMANN, ULRIKE;
KULINNA, CHRISTIAN;
PFRENGLE, WALDEMAR y
RALL, WERNER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 394 239 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).

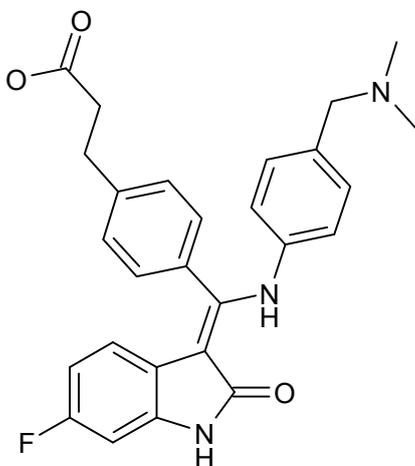
DESCRIPCIÓN

Formas salinas de un derivado de 6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen

La presente invención se refiere a una forma salina de un derivado de 6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno, a saber la sal monohidrocloreto del ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, a un procedimiento para su elaboración y a composiciones farmacéuticas que contienen esta sal.

El compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico se representa abajo como la fórmula I.

Fórmula I



Antecedentes de la invención

Ya se conoce en la técnica anterior un cierto número de derivados de 2-indolinona. Así, por ejemplo las solicitudes de patente internacionales WO 01/27081, WO 04/009546 y WO 04/009547 describen derivados de 2-indolinona que tienen valiosas propiedades farmacológicas.

El compuesto de la fórmula I anterior se describe en los documentos WO 04/009546 y WO 04/009547. En el documento WO 04/009547 se describe como el ejemplo 10.1. Igualmente se describe en esta solicitud de patente un procedimiento para elaborar este compuesto. Este procedimiento de elaboración se describe en el documento WO 04/009547, en el Ejemplo 10.1 y utilizando el material de partida del Ejemplo VI.22.

Al igual que los derivados de 2-indolinona mencionados en la técnica anterior, el compuesto de la Fórmula I anterior también tiene, en particular, un efecto inhibitor sobre diversas quinasas, en particular tirosina quinasas receptoras tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R, Flt-3 y HGFR, y sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular células endoteliales, p. ej. en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en particular células tumorales.

Las propiedades farmacológicamente valiosas de los derivados de indolinona descritos en la técnica anterior y arriba mencionados constituyen el requisito previo básico para un uso eficaz de estos compuestos en composiciones farmacéuticas. En cualquier caso, una sustancia activa debe satisfacer requisitos adicionales con el fin de ser aceptada para uso como un fármaco. Estos parámetros están relacionados en gran medida con la naturaleza fisicoquímica de la sustancia activa.

Sin ser restrictivos, son ejemplos de estos parámetros la conservación de la actividad de la sustancia activa en diversas condiciones ambientales, la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales de la sustancia activa o del fármaco. Por lo tanto, la sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debe tener una gran estabilidad que se asegura incluso en cualquier tipo de condición ambiental. Esto es absolutamente esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además de la sustancia activa propiamente dicha, por ejemplo productos de degradación. En tal caso, el contenido de sustancia activa presente en la formulación farmacéutica puede ser menor que el especificado.

La absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del aumento de peso debido a la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad tienen que protegerse de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición de agentes de secado adecuados o almacenando el fármaco en un entorno en el que esté protegido de la humedad. Además, la captación de humedad puede reducir el contenido de sustancia farmacéuticamente activa durante la elaboración, si la sustancia farmacéutica está expuesta al entorno sin estar protegida contra humedad en modo alguno. Por lo tanto, preferiblemente, una sustancia farmacéuticamente activa debe ser sólo ligeramente higroscópica.

Como la estabilidad cristalina de una sustancia activa es un factor importante para mantener estable el contenido de sustancia activa en una preparación, existe la necesidad de esclarecer en la medida de lo posible cualquier polimorfismo existente de una sustancia activa presente en forma cristalina. Si se producen modificaciones polimórficas de una sustancia activa bajo determinadas condiciones, debe tenerse cuidado de asegurarse que la modificación cristalina de la sustancia no cambie en la preparación farmacéutica producida posteriormente a partir de la misma. De lo contrario, esto podría tener un efecto perjudicial sobre la potencia reproducible del fármaco. En general, se prefieren así sustancias activas caracterizadas por sólo un ligero polimorfismo.

El problema en el que se basa la presente invención es, así, la provisión de una sustancia farmacéuticamente activa en una forma mejorada que no solamente se caracterice por una elevada potencia farmacológica, sino también satisfaga los requisitos físico-químicos antes mencionados.

Sumario de la invención

Este problema se resuelve mediante la forma salina específica del compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico de acuerdo con la presente invención. Esta forma salina específica es la forma salina cloruro.

Un primer objeto de la presente invención es, así, la forma salina cristalina monohidrocloreto hemihidrato del compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la elaboración de la forma salina, arriba mencionada, del compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, procedimiento que se describe aquí en lo que sigue en la sección experimental.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene la forma salina monohidrocloreto hemihidrato del compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el análisis térmico y la determinación del punto de fusión (DSC - siglas en inglés), y la determinación de la pérdida de peso (TG) de ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, monohidrocloreto, cristalino.

La figura 2 muestra el difractograma de polvo de rayos X de ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, monohidrocloreto, cristalino.

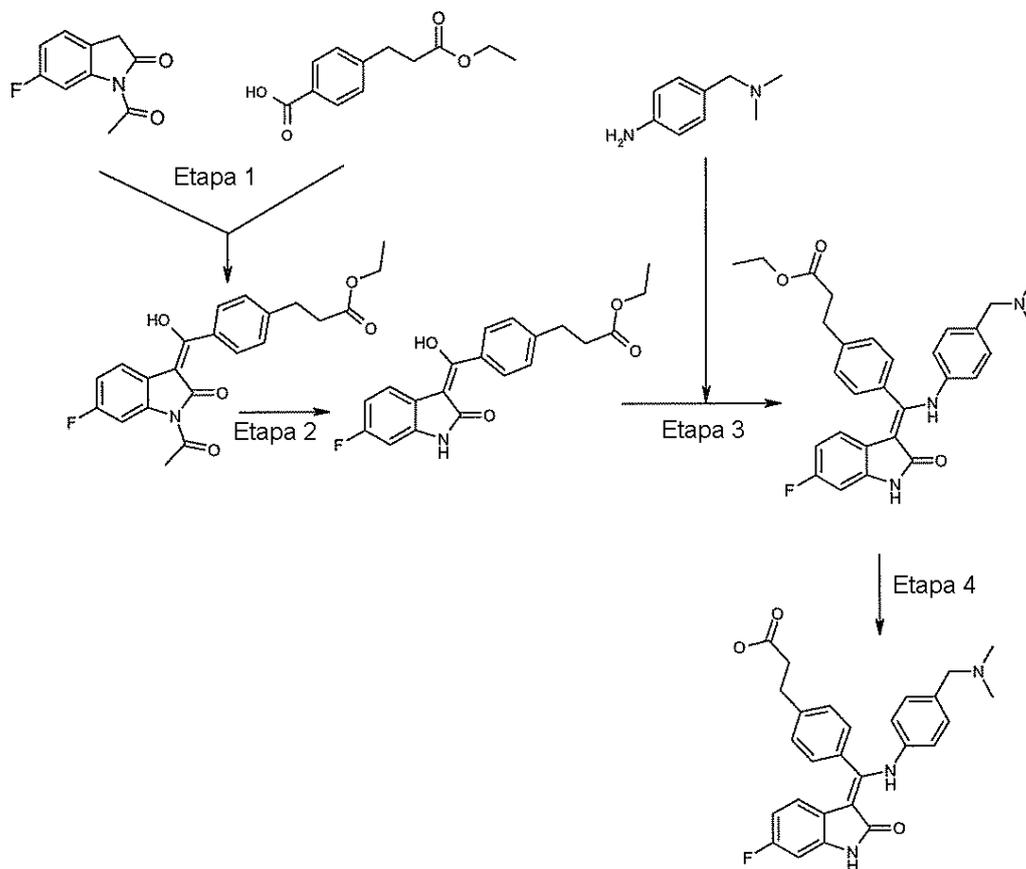
Descripción detallada de la invención

El compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico se describe en el documento WO 04/009547, pero utilizando una nomenclatura diferente, a saber 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil)anilino]-1-(4-(2-carboxietil)fenil)metileno]-6-fluoro-2-indolinona. Un procedimiento para la elaboración de este compuesto se describe también en el documento WO 04/009547, cuyo contenido se incorpora en esta memoria como referencia.

Los procedimientos de elaboración para obtener el compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico y las sales de este compuesto de acuerdo con la presente invención se describen en lo que sigue.

Estos procedimientos son ilustrativos de la presente invención y no deben representar una limitación del alcance de la presente invención.

Procedimiento para la síntesis del compuesto ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico



En lo que sigue se describen los detalles experimentales de la síntesis.

- 5 Los compuestos de partida y los reactivos están todos disponibles en el comercio.
 6-fluoro-oxindol (6-fluoro-2-indolinona), CAS 56341-39-0, está disponible en el comercio.
 2,5-difluoronitrobenzenceno, CAS 364-74-9, para la vía de síntesis descrita en el documento WO 04/009547 en los Ejemplos I – IV, está disponible en el comercio.
 4-carboxibenzaldehído, CAS 619-66-9, utilizado para la síntesis de ácido 4-(2-etoxicarboniletíl)benzoico (preparación análogamente a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340), está disponible en el comercio.
 10 4-amino-N,N-dimetil-benzenometanamina, CAS 6406-74-2, está disponible en el comercio.

Etapa de síntesis 1

- 15 Síntesis de éster etílico del ácido 4-[(E)-(1-acetil-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)hidroximetil]-bencenopropanoico

Esta etapa de síntesis se describe en el documento WO 04/009547, en el Ejemplo 10.1 y utilizando el material de partida del Ejemplo VI.22.

- 20 Éster etílico del ácido 4-[(E)-(1-acetil-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)-hidroximetil]-bencenopropanoico o 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarboniletíl)fenil)-metileno]-6-fluoro-2-indolinona se prepara a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (descrita en el documento WO 04/009547, en el Ejemplo V) y ácido 4-(2-etoxicarboniletíl)benzoico (preparación de manera análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

- 25 Etapa de síntesis 2

Síntesis de éster etílico del ácido 4-[(E)-(6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)hidroximetil]-bencenopropanoico

- 30 1,62 kg (4,077 mol) de éster etílico del ácido 4-[(E)-(1-acetil-6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)hidroximetil]-bencenopropanoico se suspenden en 14 L de metanol, y se añaden 220 g (3,873 mol) de

metóxido de sodio. Después de agitar durante 1 hora a reflujo, la solución se enfría hasta 15°C. 340 ml (4,079 mol) de ácido clorhídrico al 37% en 3,7 L de agua se añaden a 15°C. El precipitado obtenido se filtra con succión, se lava con 8 litros de agua/metanol en la proporción 1:1 y se seca a 60°C.

5 Rendimiento: 1,29 g kg (89% del valor teórico)
 T_{p.f.} = 163 °C (DSC 10 K/min)
 Pureza de acuerdo con HPLC: 95,2% (columna: Prontosil 120-3-C18, 3 µm)
 Fórmula empírica: C₂₀H₁₈FNO₄
 Espectro de masas ESI: m/z = 356 [M+H]⁺

10 Etapa de síntesis 3

Síntesis del éster etílico del ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico

15 3,07 kg (4,444 mol) de éster etílico del ácido 4-[(E)-(6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)hidroximetil]-bencenopropanoico se suspenden en 7,0 L de dioxano. Después de la adición de 1100 ml (8,639 mol) cloruro de trimetilsililo y 1,363 kg (9,071 mol) de 4-amino-N,N-dimetil-bencenometanamina, la temperatura se eleva hasta aproximadamente 30°C. Se añaden 3,65 L (17,278 mol) de hexametildisilazano y 4,2 L de dioxano. La mezcla se calienta hasta aproximadamente 100°C y se agita durante aproximadamente 60 horas. Después de enfriar hasta aproximadamente 60°C y de añadir cuidadosamente 12 L de etanol, los disolventes se evaporan en vacío. El residuo se disuelve en 10 L de etanol a reflujo. La solución se enfría hasta aproximadamente 8°C y el precipitado obtenido se filtra con succión, se lava con 3,2 litros de etanol y se seca a 45°C en vacío.

25 Rendimiento: 3,355 kg (79,7% del valor teórico)
 T_{p.f.} = 159 °C (DSC 10 K/min)
 Pureza de acuerdo con HPLC: 99,1% (columna: Prontosil 120-3-C18, 3 µm)
 Fórmula empírica: C₂₉H₃₀FN₃O₃
 Espectro de masas ESI: m/z = 488 [M+H]⁺

30 Etapa de síntesis 4

Síntesis del ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico

35 1055 g (2,164 mol) de éster etílico del ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico se suspenden en 8,9 L de metanol. Se añaden 4330 ml de solución de hidróxido de sodio 1 mol/l y la mezcla se calienta hasta aproximadamente 70°C. Después de agitar durante otras dos horas a aproximadamente 70°C, la solución se enfría hasta aproximadamente 20°C. Se añaden 2200 ml de ácido clorhídrico 1 mol/l y el precipitado amarillo formado se filtra con succión y se lava con agua. La sustancia se seca al vacío a 55°C.

45 Rendimiento: 939 g (94,4% del valor teórico)
 T_{p.f.} = 176°C
 Fórmula empírica: C₂₇H₂₆FN₃O₃
 Espectro de masas ESI: m/z = 460 [M+H]⁺
 Contenido de agua: 2,5% (KF) directo después del secado
 6-10% (KF) después del equilibrio al aire

50 Procedimiento para la síntesis de la forma salina monohidrocloreto de ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico

55 927 g (1,941 mol) de ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico se suspenden en 9 litros de acetona. Se añaden 2020 ml (2,02 mol) de ácido clorhídrico (1 mol/L). Al cabo de un minuto se afianza la cristalización. Se añaden 15 L de acetato de etilo y la suspensión obtenida se enfría hasta aproximadamente -3°C. El precipitado amarillo se filtra con succión, se lava con 2,5 litros de acetato de etilo/acetona en la proporción 1:1 y se seca a 55°C en vacío.

60 Rendimiento: 851 g (88,4% del valor teórico)
 T_{p.f.} = 282 °C (DSC 10 K/min)
 Pureza de acuerdo con HPLC: 99,64% (columna: Prontosil 120-3-C18, 3 µm)
 Fórmula empírica: C₂₇H₂₆FN₃O₃ x HCl
 Espectro de masas ESI: m/z = 460 [M+H]⁺
 Contenido de agua: 2,1% (KF)

65

En lo que antecede se comentan las características y propiedades de las formas salinas de acuerdo con la presente invención.

- 5 La forma salina monohidrocloruro del compuesto de acuerdo con la invención, a saber monohidrocloruro de ácido 4-[(Z)-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, es un polvo cristalino amarillo con cristales de forma irregular. No se observa cambio significativo alguno en la cristalinidad después de una molienda o compresión intensa. Además, es ligeramente higroscópico, pero no se observa cambio alguno en la modificación del cristal.
- 10 La forma cristalina de la sal monohidrocloruro de acuerdo con la invención se caracteriza por un punto de fusión de $285^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}$, según se determina por calorimetría diferencial de barrido (DSC - siglas en inglés; evaluación mediante máximo de picos utilizando un DSC 821 fabricado por Mettler Toledo y una tasa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$). El diagrama de DSC se representa en la figura 1.
- 15 La forma cristalina de la sal monohidrocloruro de acuerdo con la invención se caracteriza, además, por una pérdida de peso de aprox. 1,6-1,8% de agua hasta 130°C , según se determina por gravimetría térmica (TG - siglas en inglés). En condiciones estándares, la forma salina monohidrocloruro del compuesto de acuerdo con la invención se presenta en forma del hemihidrato, del cual se desprende agua a una temperatura de aproximadamente 130°C . El diagrama de la TG también se representa en la figura 1.
- 20 Así, la forma salina monohidrocloruro del compuesto de acuerdo con la presente invención es una forma salina cristalina caracterizada por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 285 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (determinado por DSC; evaluación mediante máximo de picos; tasa de calentamiento: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$) y una pérdida de peso de aprox. 1,6- 1,8% de agua hasta 130°C (determinada por TG).
- 25 La forma cristalina de la sal monohidrocloruro de acuerdo con la invención se puede caracterizar, además, por valores específicos de difracción de polvo de rayos X. El difractograma de polvos de rayos X de la forma cristalina, registrado al utilizar un difractómetro de P STOE - STADI en modo de transmisión, equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación de $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA), se representa en la figura 2. La siguiente Tabla I contiene los valores de difracción relacionados.
- 30

Tabla I

2 θ [°]	valor d [Å]	Int. rel. [%]
3,71	23,82	24
7,41	11,91	4
11,89	7,44	14
12,90	6,86	22
13,00	6,81	25
13,24	6,68	11
13,82	6,40	11
13,97	6,33	7
14,45	6,12	3
15,89	5,57	16
16,45	5,38	4
17,12	5,17	100
17,85	4,97	33
18,02	4,92	9
18,38	4,82	2
18,59	4,77	4
18,90	4,69	2
19,54	4,54	17
19,90	4,46	2
20,33	4,37	2
20,57	4,31	5
20,88	4,25	4
21,33	4,16	3
21,83	4,07	8
22,26	4,00	38
22,68	3,92	51
23,01	3,86	8
23,29	3,82	3
23,68	3,75	9

24,44	3,64	2
24,66	3,61	3
25,12	3,54	6
25,78	3,45	14
26,17	3,40	8
26,52	3,36	8
26,80	3,32	10
27,23	3,27	3
27,75	3,21	6
28,22	3,16	26
29,16	3,06	2
29,51	3,02	6
30,04	2,97	14

En la Tabla I anterior, el valor " 2θ [°]" se refiere al ángulo de difracción en grados y el valor " d_{hkl} [Å]" se refiere a las distancias especificadas en Å entre los planos de la red cristalina.

5 De acuerdo con los valores mostrados en la Tabla I anterior, la forma cristalina de la sal monohidrocloruro de acuerdo con la presente invención es monohidrocloruro del ácido 4-[(Z)-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico cristalino, caracterizado por valores del diagrama de polvo de rayos X de $d = 6,81$ Å, $5,17$ Å, $4,92$ Å, $4,00$ Å, $3,92$ Å y $3,16$ Å con una intensidad de más de 25%.

10 Como se puede observar por los resultados anteriores, la forma salina monohidrocloruro del compuesto de acuerdo con la presente invención tiene propiedades inesperadamente buenas para el desarrollo farmacéutico y buenas propiedades de estabilidad, en especial un punto de fusión alto y marcado, una ligera higroscopicidad y una cristalinidad estable en la forma de un hemihidrato.

15 Otras formas salinas, a saber las formas salinas maleinato, fumarato, citrato, succinato, tartrato, bromuro, sulfato o sódica pueden ser asimismo adecuadas para el desarrollo farmacéutico, éstas tienen menos propiedades buenas, en especial con respecto a su estabilidad cristalina y su disolución.

20 Por ejemplo, las formas salinas sódica y tartrato tienen propiedades de cristalinidad menos buenas, lo cual afecta a la estabilidad de la sustancia medicamentosa. Como se puede observar por la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la forma salina cristalina sódica muestra una deshidratación/fusión en una amplia reacción endotérmica de hasta 110°C y una reacción de recristalización exotérmica a 212°C . La forma salina cristalina tartrato muestra tres reacciones endotérmicas a 65°C , 138°C y 167°C y dos reacciones endotérmicas marcadas a 221°C y 232°C . En comparación, la forma salina cristalina monohidrocloruro muestra un punto de fusión marcado a 285°C , la forma salina cristalina succinato muestra un punto de fusión marcado a 242°C y la forma salina cristalina bromuro muestra un punto de fusión marcado a 279°C . Las formas salinas cristalinas monohidrocloruro, succinato y bromuro muestran, además, una pérdida de peso de, respectivamente, aprox. 1,7%, aprox. 1,5% y aprox. 2,2%, medidas por gravimetría térmica (TG), lo cual es característico de una ligera higroscopicidad, mientras que las formas salinas sódica y tartrato muestran una pérdida de peso de, respectivamente, aprox. 15% y aprox. 4,3%, según se miden por gravimetría térmica (TG), lo cual es característico de una fuerte higroscopicidad. Así, las formas salinas cloruro, succinato y bromuro tienen propiedades cristalinas inesperadamente mejores para el desarrollo farmacéutico que las formas salinas sódica y tartrato.

35 Además, a pesar de que las formas salinas antes mencionadas se caracterizan por una baja solubilidad a lo largo de casi todo el intervalo de pH, la forma salina cloruro presenta la ventaja de una mejor velocidad de disolución. Por consiguiente, la forma salina cloruro, succinato y bromuro tienen en común una solubilidad más bien baja en medios acuosos a lo largo de un amplio intervalo de pH. Las formas salinas succinato y bromuro muestran, además, una velocidad de disolución intrínseca muy lenta, únicamente la forma cloruro exhibe una velocidad de disolución intrínseca rápida aceptable.

40 Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede utilizar por sí mismo o en unión con otras sustancias farmacológicamente activas.

45 Preparaciones adecuadas para las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, elixires, emulsiones o polvos dispersables. La proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,01 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar la dosis necesaria para lograr un efecto terapéutico. Si es necesario, las dosis especificadas pueden administrarse varias veces al día.

50

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como el carbonato cálcico, el fosfato cálcico o la lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos recubiertos, recubriendo núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir en un cierto número de capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor p. ej. un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la forma habitual, por ejemplo por adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiamina-tetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como agentes de solvatación o ayudantes de disolución, y se pueden transferir a viales o ampollas para inyección o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina. Una formulación farmacéutica especialmente adecuada para los compuestos de acuerdo con la presente invención son cápsulas de gelatina blanda. Cápsulas de gelatina blanda, adecuadas para la encapsulación de compuestos farmacéuticos y los procedimientos para su preparación se describen, por ejemplo, en la patente de GB n° 395546, patente de EE.UU. n° 2.720.463, patente de EE.UU. n° 2.870.062, patente de EE.UU. n° 4.829.057, y en las siguientes publicaciones: ANON (Verpack-Rundsch., Vol. 21, N° 1, enero 1970, págs. 136-138), Lachman et al. (The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Cap. 13, publicado por Lea & Febiger, 1970), Ebert (Soft Gelatine Capsules: A Unique Dosage Form, reprint from Pharmaceutical Technology, Oct. 1977) y R. F. Jimerson (Soft Gelatine Capsule Update, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 12 (8 y 9), págs. 1133-1144, 1986).

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con soportes proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites vegetales (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p. ej. etanol o glicerol), soportes, tales como, p. ej. polvos minerales naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, líquidos al sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

Las preparaciones se administran por métodos convencionales, preferiblemente por vía oral, por inyección o transdérmicamente. Para administración oral los comprimidos pueden contener, por supuesto, aparte de los soportes antes mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes tales como estearato magnésico, lauril-sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el procedimiento de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados antes.

Para uso parenteral, se pueden usar soluciones de las sustancias activas con vehículos líquidos adecuados.

La dosis para uso intravenoso oscila entre 1 - 1000 mg por hora, preferiblemente entre 5 y 500 mg por hora.

No obstante, algunas veces puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al fármaco, la naturaleza de su formulación y el tiempo o

intervalo durante el cual se administra el fármaco. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos de la dosis mínima expuesta anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite superior. Cuando se administren grandes cantidades, puede ser aconsejable dividir las en una serie de dosis más pequeñas esparcidas a lo largo del día.

5

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
10	sustancia activa	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
15		500 mg

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, lactosa y algo del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan juntos. La mezcla se comprime para producir comprimidos de la forma y el tamaño adecuados.

20

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
25	sustancia activa	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
30	carboximetilalmidón sódico	23 mg
	estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, algo del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. Se añaden el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio y se mezclan, y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, monohidrocloruro hemihidrato en forma cristalina.
- 10 2. Ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, monohidrocloruro hemihidrato en forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por un punto de fusión $T_{p.f.} = 285 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por calorimetría diferencial de barrido; evaluación usando máximo de picos; velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 15 3. Ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, monohidrocloruro hemihidrato en forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por un diagrama de polvo de rayos X que muestra los valores característicos $d = 6,81 \text{ \AA}$, $5,17 \text{ \AA}$, $4,92 \text{ \AA}$, $4,00 \text{ \AA}$, $3,92 \text{ \AA}$ y $3,16 \text{ \AA}$ con una intensidad de más del 25% (registrado al utilizar un difractor de P STOE - STADI en modo de transmisión, equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación de CuK_α , $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV , 40 mA)).
- 20 4. Composición farmacéutica que contiene el ácido 4-[(Z)-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino](6-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-bencenopropanoico, monohidrocloruro hemihidrato en forma cristalina y uno o más soportes y/o diluyentes inertes.

Figure 1

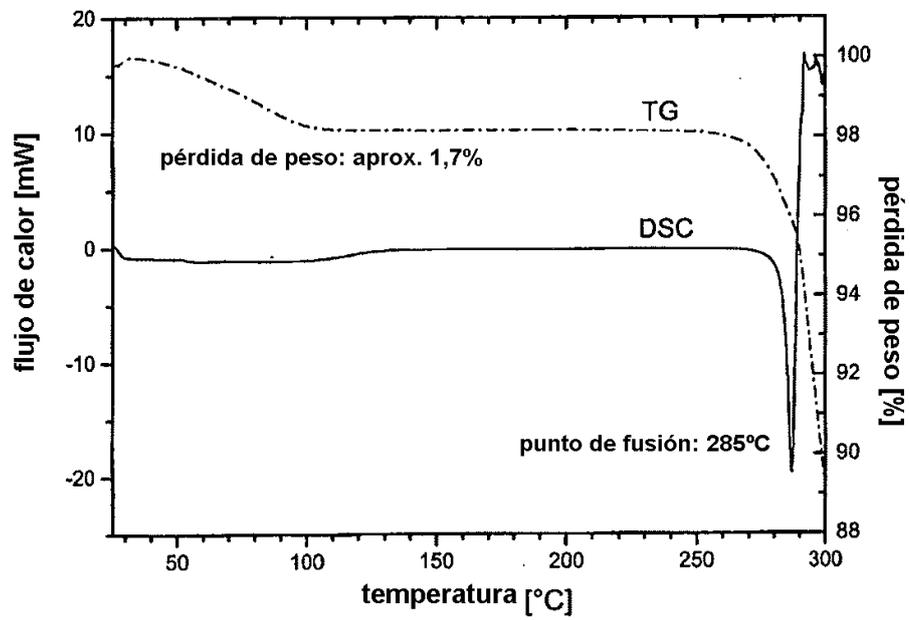


Figure 2

