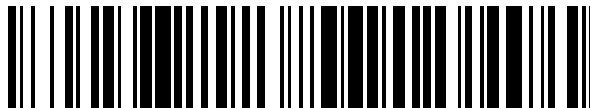


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 821**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/06** (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: **05.03.2009 E 09717772 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2247585**

54 Título: **Formas cristalinas de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y métodos para su preparación**

30 Prioridad:

**06.03.2008 EP 08004143**

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

**23.07.2014**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**MOHAMAD, NESRIN;  
BOESE, ROLAND;  
LATZ, RÜDIGER y  
STRIEGEL, HANS-GÜNTER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 478 821 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 cristalinas de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y métodos para su preparación

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas cristalinas novedosas de sunitinib, que tiene el nombre químico N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y a métodos para su preparación.

**Estado de la técnica y antecedentes de la invención**

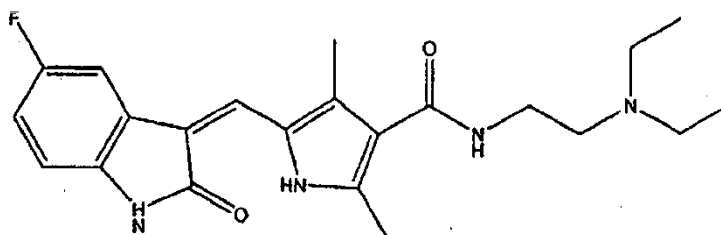
Sunitinib, vendido bajo el nombre comercial Sutent® por Pfizer Pharma, es un inhibidor del receptor tirosina quinasa que se utiliza para el tratamiento de trastornos como el carcinoma de células renales (CCR) y el tumor del estroma gastrointestinal (TEGI). Su actividad se basa en la inhibición de la señalización celular al dirigirse a múltiples receptores tirosina quinasa, incluyendo receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas y receptores del factor de 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 tiene como resultado tanto una reducción de la vascularización del tumor como de la muerte de las células cancerosas. Estos efectos son responsables de la reducción observada al final del carcinoma de células renales y del tumor del estroma gastrointestinal, respectivamente.

Sunitinib y sus efectos farmacéuticos sobre trastornos como el cáncer se describen en el documento EP 1255752. Otros usos médicos de sunitinib y sus sales son, entre otros, conocidos de los documentos EP 1255536 y WO 03/035009.

El documento EP 1255752 divulga sunitinib y dos procesos para su preparación. De acuerdo con estos, sunitinib se obtiene como un sólido verde amarillo y como un sólido naranja, respectivamente. Sin embargo, cuando se repiten estos procesos, no se puede obtener el sólido verde amarillo. De acuerdo con el segundo proceso, se puede obtener sunitinib.

**Divulgación de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas formas polimórficas de 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) y los procesos para su preparación. Sunitinib tiene la siguiente estructura química:



El sunitinib se puede conseguir como un polvo amarillo a amarillo verdoso que muestra una higroscopicidad muy baja. En lo sucesivo, esta forma de cristal de sunitinib se designará como "forma polimórfica I" o "polimorfo I". Este polvo está en forma de partículas finas, es difícil de recoger por filtración, es altamente electrostático y tiende a pegarse firmemente a todo tipo de superficies.

Además, la presente invención describe una forma polimórfica II de sunitinib que no presenta las desventajas de la forma polimórfica I, pero que es ligeramente más higroscópica.

En tercer lugar, la presente invención proporciona una forma polimórfica III de sunitinib que no es higroscópica y no presenta los inconvenientes de la forma polimórfica I, combinando así las ventajas de los polimorfos I y II.

**Abreviaturas**

Å	Angström
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DMSG	Gravimetría dinámica de absorción de humedad
IR	Infrarrojo
HR	Humedad relativa

TA	Temperatura ambiente
SCXRD	Difracción de rayos X monocristal
XRP	Difracción de rayos X de polvo

## 5 Breve descripción de las figuras

- Figura 1: Patrón de XRPD de sunitinib en la forma polimórfica I  
 Figura 2: Patrón de XRPD de sunitinib en la forma polimórfica II  
 Figura 3: Patrón de XRPD de sunitinib en la forma polimórfica III  
 10 Figura 4: Diagrama de DSC de sunitinib en la forma polimórfica I  
 Figura 5: Diagrama de DSC de sunitinib en la forma polimórfica II  
 Figura 6: Diagrama de DSC de sunitinib en la forma polimórfica III  
 Figura 7: Fotografías de sunitinib en las formas polimórficas I, II y III  
 15 Figura 8: Espectros Raman de sunitinib en las formas polimórficas I, II y III  
 Figura 9: Espectros IR de sunitinib en las formas polimórficas I, II y III

## Descripción detallada de la invención

### Polimorfo I de sunitinib

- 20 Se describe un sólido de color amarillo a amarillo verdoso, que en lo sucesivo, se denominarán polimorfo I de sunitinib. Se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico característico a  $4,5 \pm 0,2$  grados 2-theta, en particular, con picos en  $4,5 \pm 0,2$ ;  $9,1 \pm 0,2$ ;  $16,8 \pm 0,2$  y  $26,0 \pm 0,2$  grados 2-theta.
- 25 Además, el polimorfo I de sunitinib puede caracterizarse 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 de sunitinib se muestra en la figura 1.
- 30 El polimorfo I de sunitinib muestra un espectro Raman que presenta 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  $670 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- El espectro Raman del polimorfo I de sunitinib se muestra en la figura 8.
- 35 El polimorfo I de sunitinib muestra un espectro de IR que presenta 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 espectro de IR del polimorfo I de sunitinib se muestra en la figura 9.
- 40 El polimorfo I de sunitinib presenta una baja higroscopicidad. La DMSG reveló un máximo de absorción de humedad de aproximadamente 1 % referido al peso de la muestra.

Sorprendentemente, mediante cristalización y/o recristalización de sunitinib de diferentes disolventes y mezclas de dos o más disolventes se hallaron nuevas formas polimórficas. Aunque el polimorfo I de sunitinib muestra una baja higroscopicidad, este tiene propiedades desfavorables, como una particularidad extremadamente fina y una mala filtrabilidad, la adherencia a todo tipo de superficies y propiedades electrostáticas que obstaculizan la viabilidad industrial, incluyendo el desarrollo de formulaciones galénicas. Cuando se manipularon los nuevos polimorfos de sunitinib no se observaron los problemas mencionados de filtrabilidad, propiedades electrostáticas y pegajosidad.

### 50 Polimorfo II de sunitinib

También se describe un polimorfo II de sunitinib. Esta forma de cristal tiene las siguientes características:

• Sistema de cristal	triclínico
• Grupo espacial	P-1
• Dimensiones de celda	$a = 13,5 \pm 0,2 \text{ \AA}$ $b = 14,4 \pm 0,2 \text{ \AA}$ $c = 24,3 \pm 0,2 \text{ \AA}$ $\alpha = 79 \pm 1^\circ$ $\beta = 81 \pm 1^\circ$ $\gamma = 89 \pm 1^\circ$
• Volumen de celda V	$4598,85 \text{ \AA}^3$
• Moléculas por celda unidad	8

- 55 El polimorfo II de sunitinib se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico característico a  $3,8 \pm 0,2$  grados de 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.

Además, el polimorfo II de 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.

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

5 El polimorfo II de sunitinib muestra un espectro Raman que presenta picos característicos a  $2929 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1627 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1425 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1328 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1285 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1264 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $669 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

El espectro Raman del polimorfo II de sunitinib se muestra en la figura 8.

10 El polimorfo II de sunitinib muestra un espectro de IR que presenta picos característicos a  $1667 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1476 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1325 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1147 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $794 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $668 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $608 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de IR del polimorfo II de sunitinib se muestra en la figura 9.

15 Sunitinib en la forma polimórfica II presenta alguna higroscopicidad. La DMSG reveló una absorción de humedad de más de 6 % con respecto al peso de la muestra.

También se describe un proceso para la preparación del polimorfo II de sunitinib, que comprende las etapas de:

- 20
- disolver sunitinib presente en cualquier forma polimórfica o amorfa o mezclas de las mismas, 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 adecuados inertes, preferiblemente a una temperatura entre  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolventes,
  - 25 • opcionalmente, añadir otro disolvente, preferiblemente otro disolvente orgánico,
  - concentrar la solución, preferiblemente a presión reducida, más preferiblemente a una temperatura entre  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolventes, lo más preferiblemente a presión reducida a  $25$  a  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ ,
  - 30 • recoger el precipitado cristalino resultante, preferiblemente por filtración.

La cristalización se lleva a cabo en un disolvente inerte adecuado o en una mezcla de dos o más disolventes adecuados inertes. Ejemplos de tales disolventes inertes adecuados son agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos (preferiblemente hexano, benceno, tolueno o xileno), alcoholes alifáticos (preferiblemente metanol, etanol, propanol, iso-propanol), éteres (preferiblemente éter dietílico, éter diisopropílico éter o dimetoxietano), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano), cetonas (preferiblemente acetona, metilisobutilcetona o metiletilcetona), ésteres (preferiblemente acetato de etilo), hidrocarburos clorados (preferiblemente diclorometano o cloroformo) o disolventes orgánicos que contienen nitrógeno (preferiblemente N-metil-pirrolidona, dimetilformamida o acetonitrilo). Se prefieren especialmente acetona, metiletilcetona y tolueno.

40 Se describe un procedimiento alternativo adicional para la preparación del polimorfo II de sunitinib, que comprende las etapas de:

- 45 • disolver una sal de sunitinib, preferiblemente una sal de sunitinib (por ejemplo como se divulga en el documento EP 1255752 B1), más preferiblemente la sal malato, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente en agua, o una mezcla de dos o más disolventes adecuados inertes opcionalmente calentando el disolvente a una temperatura entre  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolventes,
- añadir una base, preferiblemente NaOH,
- 50 • recoger el precipitado cristalino resultante, preferiblemente por filtración.

Como disolventes pueden utilizarse los disolventes inertes adecuados, como se describe más arriba.

La reacción descrita anteriormente se lleva a cabo en presencia de una base, preferiblemente una base de Bronsted. Ejemplos de bases de Bronsted adecuadas son hidróxidos metálicos, carbonatos o aminas metálicas, preferiblemente, hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, amoníaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoníaco, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina o piridina. Se prefiere el hidróxido de sodio. La base se usa en una cantidad suficiente para obtener la base libre de sunitinib partir de su sal.

### Polimorfo III de sunitinib

La realización de la presente invención se refiere al polimorfo III de sunitinib. Esta forma de cristal tiene las siguientes características:

65

• Sistema de cristal	monoclínico
• Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /n
• Dimensiones de celda	a = 4,97560 (10) Å b = 28.1365 (6) Å c = 14,5880 (3) Å β = 93,5130 (10)°
• Volumen de celda V	2038.42 (7) Å <sup>3</sup>
• Moléculas por celda unidad	4

El polimorfo III de 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.

- 5 Además, el polimorfo III de 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 de sunitinib se muestra en la figura 3.

- 10 El polimorfo III de Sunitinib muestra un espectro Raman que presenta picos característicos a  $1674 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1569 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1414 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1327 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1297 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1259 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1030 \pm 2$  cm<sup>-1</sup> y  $666 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>.

El espectro Raman del polimorfo III de sunitinib se muestra en la figura 8.

- 15 El polimorfo III de sunitinib muestra un espectro de IR que presenta picos característicos a  $3435 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1670 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1473 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1294 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1194 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1146 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $786 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $663 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $617 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>.

El espectro de IR del polimorfo III de sunitinib se muestra en la figura 9.

- 20 El polimorfo III presenta una higroscopicidad muy baja. En la DMSG, la muestra no aumenta de peso, incluso con una humedad relativa de 95 %.

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

- 25 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación del polimorfo III de sunitinib, que comprende las etapas de:

- 30
- preparar una solución saturada transparente de sunitinib en un disolvente inerte adecuado,
  - enfriar la solución y dejar que sunitinib cristalice,
  - eliminar el precipitado resultante,
  - mantener el filtrado a temperatura ambiente hasta que sunitinib cristaliza en forma de agujas de color naranja oscuro

o alternativamente:

- 35
- preparar una solución saturada transparente de sunitinib en un disolvente inerte adecuado
  - enfriar la solución y sembrarla con cristales de polimorfo III de sunitinib,
  - dejar que el polimorfo III cristalice en la solución sembrada a temperatura ambiente en forma de agujas de color naranja oscuro.

Preferiblemente, el procedimiento comprende las etapas de:

- 40
- preparar una suspensión de sunitinib mediante la suspensión de sunitinib presente en cualquier forma polimórfica o amorfa o mezclas de las mismas, preferiblemente en su forma polimórfica I o II, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos,
  - calentar la suspensión, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolventes, opcionalmente mediante la adición de una cantidad adicional de disolvente, hasta que se obtiene una solución transparente y saturada,
  - enfriar la solución y dejar que sunitinib precipite,
  - eliminar el precipitado resultante, preferiblemente por filtración,
  - mantener el filtrado a temperatura ambiente hasta que sunitinib cristalice en forma de agujas de color naranja oscuro,
- 45
- 50

o alternativamente:

- 55
- preparar una suspensión de sunitinib mediante la suspensión de sunitinib presente en cualquier forma polimórfica o amorfa o mezclas de las mismas, preferiblemente en su forma polimórfica I o II, en un disolvente inerte adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos,
  - calentar la suspensión, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente o la mezcla de disolventes, opcionalmente mediante la adición de una cantidad adicional de disolvente, hasta que se

- obtiene una solución transparente y saturada,
- enfriar la solución y sembrarla con cristales de polimorfo III de sunitinib,
- dejar que el polimorfo III de sunitinib cristalice en la solución sembrada a temperatura ambiente en forma de agujas de color naranja oscuro.

5 Las cristalizaciones descritas anteriormente se llevan a cabo en disolventes inertes adecuados o mezclas de dos o más disolventes inertes adecuados. Ejemplos de tales disolventes inertes adecuados son agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos (preferiblemente hexano, benceno, tolueno o xileno), alcoholes alifáticos (preferiblemente metanol, etanol, propanol, iso-propanol), éteres (preferiblemente éter dietílico, éter diisopropílico o dimetoxietano),  
10 éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano), cetonas (preferiblemente acetona, metilisobutilcetona o metiletilcetona), ésteres (preferiblemente acetato de etilo), hidrocarburos clorados (preferiblemente diclorometano o cloroformo) o disolventes orgánicos que contienen nitrógeno (preferiblemente N-metil-pirrolidona, dimetilformamida o acetonitrilo). Son especialmente preferidos cetonas, tales como acetona y metiletilcetona, así como tolueno.

15 En una realización preferida del proceso para la preparación del polimorfo III de sunitinib de la presente invención, la siembra de la solución con cristales de polimorfo III de sunitinib se lleva a cabo a una temperatura de la solución de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente de alrededor de 50 °C. En esta realización los disolventes inertes preferidos son cetonas, en particular metil etil cetona.

## 20 **Análisis comparativo de los 3 polimorfos**

Las figuras 1, 2 y 3 muestran que los polimorfos I, II y III de sunitinib claramente se pueden identificar por sus patrones de XRPD.

25 El termograma de DSC de la figura 4 muestra que el polimorfo I tiene un punto de fusión de aproximadamente 244 °C que difiere significativamente del punto de fusión del polimorfo II (224 °C) mostrado en la figura 5.

30 El termograma de DSC de la figura 6 revela una señal endotérmica a aproximadamente 180 °C que indica un cambio en la forma en el estado sólido del polimorfo III de sunitinib. La forma resultante muestra un punto de fusión de aproximadamente 226 °C, que es similar al observado para el polimorfo II. Esto proporciona evidencia del hecho de que el polimorfo III se puede transformar en polimorfo II a través de un proceso endotérmico. El término usado anteriormente "aproximadamente" se debe al hecho de que existe cierta incertidumbre en la medición de los termogramas de DSC en el intervalo de  $\pm 4$  °C.

35 Las fotografías de las 3 formas polimórficas de sunitinib se muestran en la figura 7. El polimorfo III de sunitinib presenta cristales de color naranja oscuro en forma de aguja, mientras que los polimorfos I y II se obtienen en forma de polvos. El polimorfo II es de color naranja claro, mientras que el polimorfo I es de color amarillo a amarillo verdoso. La imagen también muestra las propiedades electrostáticas y de adherencia del polimorfo I (la sustancia cubre la superficie interna del recipiente de vidrio) por lo que es difícil de manejar, por ejemplo, transferir, pesar, procesar o mezclar con excipientes.  
40

Los datos de la DMSG muestran que el polimorfo I es sólo ligeramente higroscópico, lo cual es una clara ventaja sobre el polimorfo II, que es claramente higroscópico. El polimorfo III no es higroscópico en absoluto.

45 El polimorfo I es sólo muy ligeramente higroscópico y el polimorfo II no muestra las propiedades electrostáticas desventajosas del polimorfo I. Por lo tanto, ninguno de ellos posee ciertas propiedades ventajosas. Por ejemplo, si se utiliza en formulaciones farmacéuticas para aplicación parenteral, la higroscopicidad no es un problema ya que estos se preparan en forma de líquidos. Por lo tanto, el polimorfo II es ventajoso sobre el polimorfo I para la preparación de formas farmacéuticas parenterales. Por otro lado, las propiedades electrostáticas se pueden superar mediante la adición de excipientes adecuados, por ejemplo, durante un proceso de granulación en húmedo o la preparación de medicamentos tópicos. Por lo tanto, el polimorfo I podría ser ventajoso sobre el polimorfo II para la preparación de formas farmacéuticas sólidas o semisólidas.  
50

El polimorfo III combina las ventajas de los polimorfos I y II y representa una realización de la presente invención.

55 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se consideran como limitantes.

### **Ejemplos**

60 El XRPD se realizó en un difractor de transmisión STOE STADE P (2003-10) usando la banda K $\alpha$ 1 de una fuente de radiación de cobre.

El SCXRD se realizó en las siguientes condiciones de medición:

Software de control del difractor:

Bruker AXS APEX 2

Dispositivo de medición del difractómetro	Siemens Smart goniómetro de tres ejes con sistema detector de área APEX
Método de medición del difractómetro	Estrategia de recolección de datos APEX 2/COSMO chi $\pm 5^\circ$
Cálculo de la reducción de datos	Bruker AXS APEX 2
Corrección de absorción empírica	Bruker AXS APEX 2
Cálculo de la solución de estructura	Bruker AXS SHELXTL
Cálculo de refinado de estructura	Bruker AXS

La espectroscopia Raman se realizó en un espectrómetro Bruker IFS66 Raman (FRA 106).

5 La DSC se realizó en un calorímetro DSC 204 Phoenix (NETZSCH Gerätelabor GmbH) utilizando crisoles de aluminio cerrados bajo atmósfera de N<sub>2</sub> (0,45 bar), con una velocidad de enfriamiento/calentamiento de 5 °C/minuto.

La espectroscopia de IR se realizó en un espectrómetro Varian 3100 FT-IR (Serie Excalibur) utilizando la técnica de muestreo de ATR.

10 La DMSG se realizó utilizando un instrumento SPS11-100n (Projekt Messtechnik) a una temperatura constante de 25 °C y un cambio en la humedad relativa de 5 % por hora incluyendo condiciones de isohumedad durante 5 horas a 0 % HR y durante 2 horas a 50 % HR.

15 **Ejemplo comparativo 1: preparación del polimorfo II de sunitinib**

Sunitinib se obtuvo de acuerdo con 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 a reflujo. A continuación, se añadieron 5 ml de tolueno. El disolvente se eliminó a 45 °C a presión reducida de 250 a 300 mm de Hg hasta que se produjo la precipitación del sólido cristalino. El producto se recogió por filtración, se lavó con 2 ml de tolueno frío y se secó durante 24 horas a temperatura ambiente.

20 **Ejemplo 2: preparación del polimorfo III de sunitinib**

25 Sunitinib se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 35 (síntesis alternativa) del documento EP 1255752 B1. Una suspensión de sunitinib se preparó en una mezcla de acetona y tolueno (1:1 v/v) a temperatura ambiente (TA). La suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora, dando lugar a una disolución completa de sunitinib. La solución se dejó enfriar por debajo de la temperatura de ebullición y luego se enfrió adicionalmente con una mezcla de hielo y cloruro de sodio como enfriamiento externo durante 24 horas. El baño de hielo no se intercambió y la mezcla se dejó calentar a TA. La cristalización adicional a temperatura ambiente durante 48 horas dio lugar a un precipitado de color amarillo, que se eliminó por filtración. El filtrado de color naranja oscuro se mantuvo a TA hasta que se formaron agujas de color naranja oscuro. Estas se aislaron y se secaron durante 24 horas a TA.

35 **Ejemplo 3: preparación del polimorfo III de sunitinib**

Sunitinib forma II se sometió a reflujo en acetona hasta obtener una solución saturada. Los sólidos disueltos se separaron por filtración, mientras que la solución caliente y transparente se sembró con la forma III. El disolvente se evaporó parcialmente bajo vacío usando un baño de agua templada a 30-40 °C y la solución residual se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó en vacío, dando sunitinib base libre como forma cristalina III.

40 **Ejemplo 4: preparación del polimorfo III de sunitinib**

45 Sunitinib base en forma II se calentó a reflujo (80 °C) en metiletilcetona para obtener una solución saturada (aproximadamente 6,5 g de base y 20 ml de metiletilcetona). Los sólidos no disueltos se separaron por filtración mientras que la solución caliente y transparente se sembró con la forma III (aproximadamente 50 °C). El disolvente se evaporó parcialmente en vacío usando un baño de agua templada a 30-40 °C y la solución residual se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con metiletilcetona y se secó en vacío dando sunitinib base libre como forma cristalina III.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Polimorfo III de sunitinib caracterizado por un patrón de XRPD que tiene picos característicos a  $6,3 \pm 0,2$ ;  $22,2 \pm 0,2$  y  $26,4 \pm 0,2$  grados 2-theta.
- 10 2. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por tener las siguientes características:
- |   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
| • | sistema cristalino            | monoclínico  |
| • | grupo espacial                | P 2 <sub>1</sub> /n  |
| • | dimensiones de la celda       | a = 4,97560 (10) Å; b = 28,1365(6) Å<br>c = 14,5880 (3) Å; β = 93,5130 (10)° |
| • | volumen de celda V            | 2038,42 (7) Å <sup>3</sup>   |
| • | moléculas por unidad de celda | 4.   |
- 15 3. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por tener un patrón de XRPD que tiene picos característicos 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.
- 20 4. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tener un patrón de XRPD representado en la figura 3.
- 25 5. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tener un espectro Raman que presenta 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  $666 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 30 6. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tener un espectro Raman como se muestra en la figura 8.
- 35 7. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tener un espectro IR que presenta picos característicos a  $3435 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1670 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1473 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1294 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1194 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1146 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $663 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $617 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 40 8. Polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tener un espectro de IR como se muestra en la figura 9.
- 45 9. Proceso para la preparación de polimorfo III de sunitinib como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:
- |   |   |
|---|---|
| • | preparar una solución saturada transparente de sunitinib en un disolvente inerte adecuado,  |
| • | enfriar la solución y permitir que cristalice sunitinib,  |
| • | eliminar el precipitado resultante,   |
| • | mantener el filtrado a temperatura ambiente hasta que sunitinib cristaliza en forma de agujas de color naranja oscuro o como alternativa: |
| • | preparar una solución saturada transparente de sunitinib en un disolvente inerte adecuado,  |
| • | enfriar la solución y sembrarla con cristales del polimorfo III de sunitinib,   |
| • | permitir que el polimorfo III cristalice en la solución sembrada a temperatura ambiente en forma de agujas de color naranja oscuro.       |
- 50 10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente inerte es una cetona, preferiblemente metiletilcetona.
- 55 11. Proceso según las reivindicaciones 9 o 10, en el que la solución se enfría a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C antes de sembrarla con cristales de polimorfo III de sunitinib.
- 60 12. Uso del polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de una preparación farmacéutica.
13. Preparación farmacéutica que comprende un polimorfo III de sunitinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.



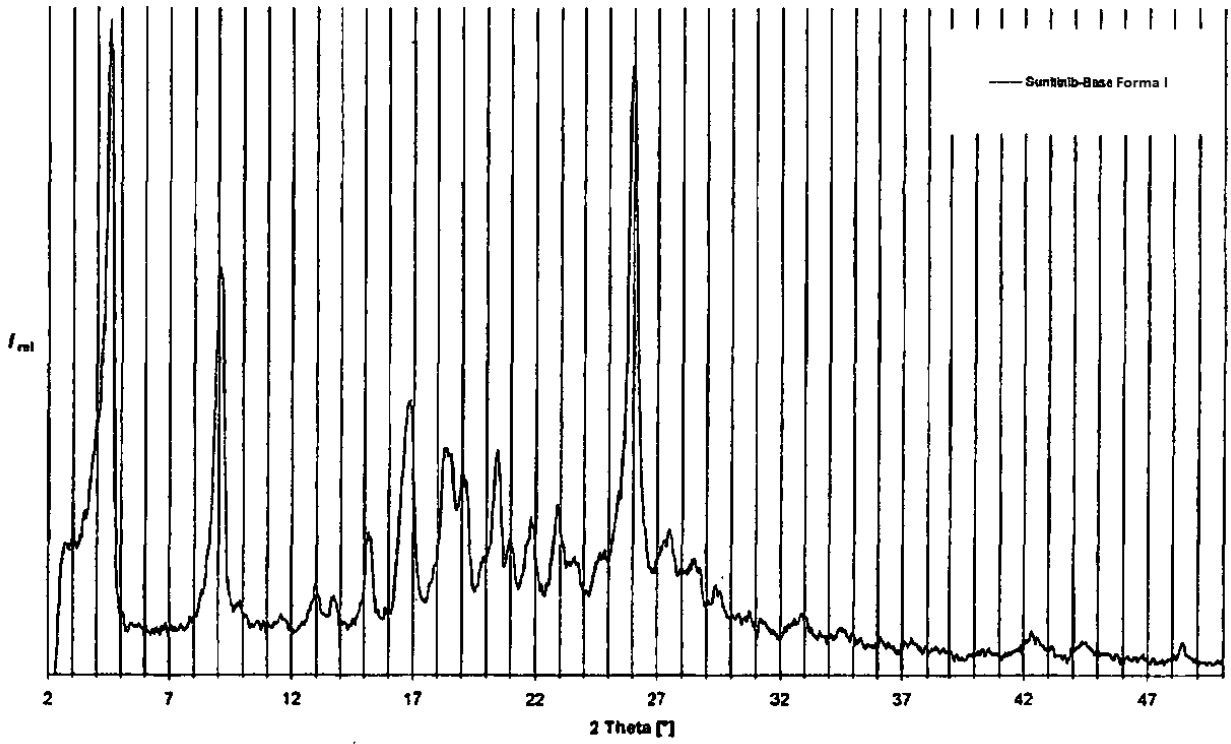


Figura 1: Patrón de XRPD del polimorfo I de sunitinib

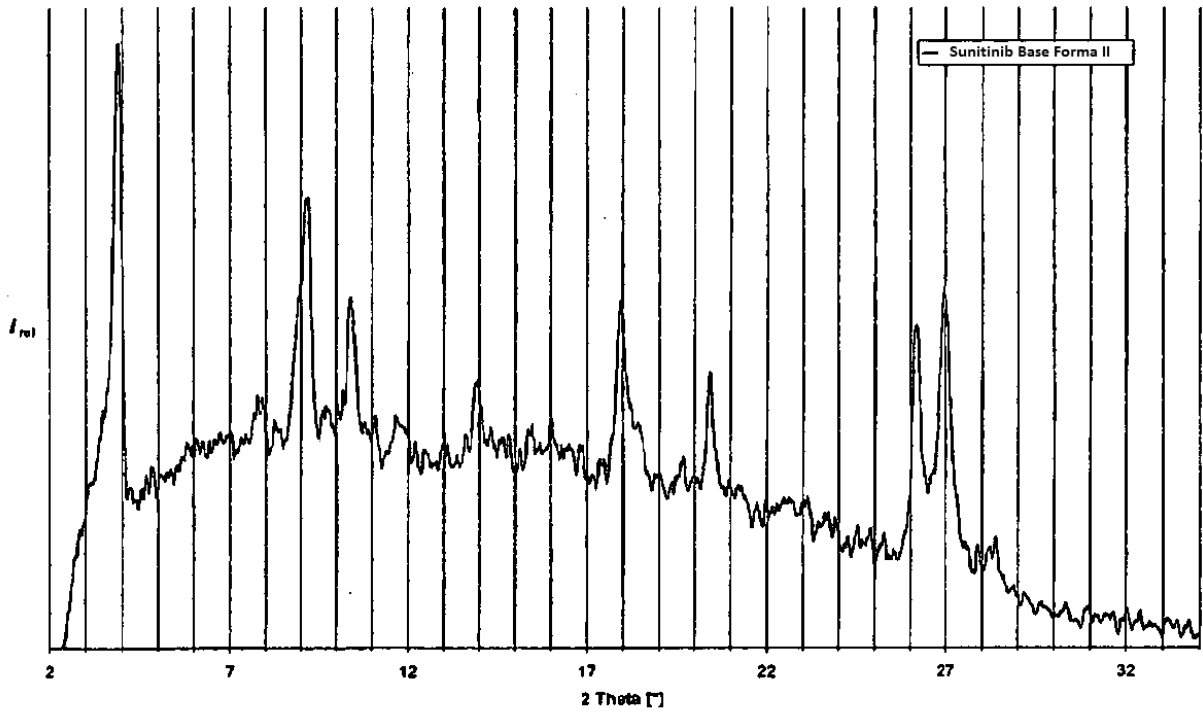


Figura 2: Patrón de XRPD del polimorfo II de sunitinib

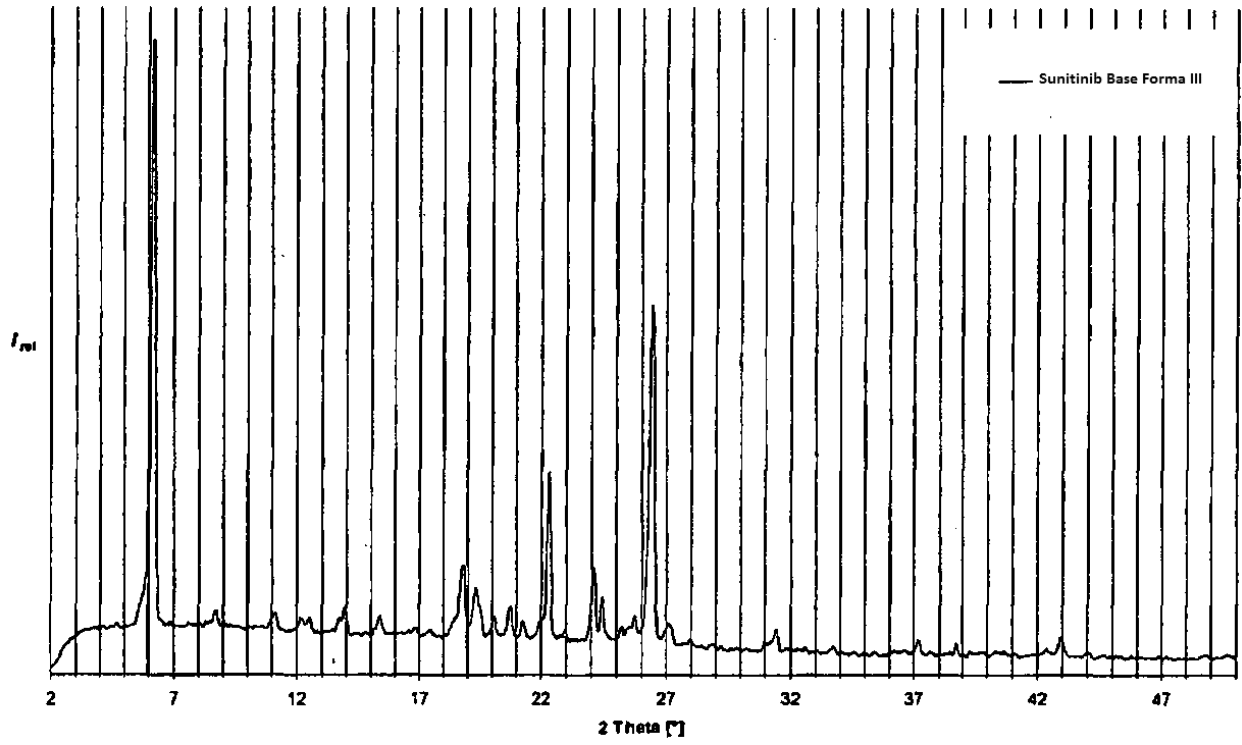


Figura 3: Patrón de XRPD del polimorfo III de sunitinib

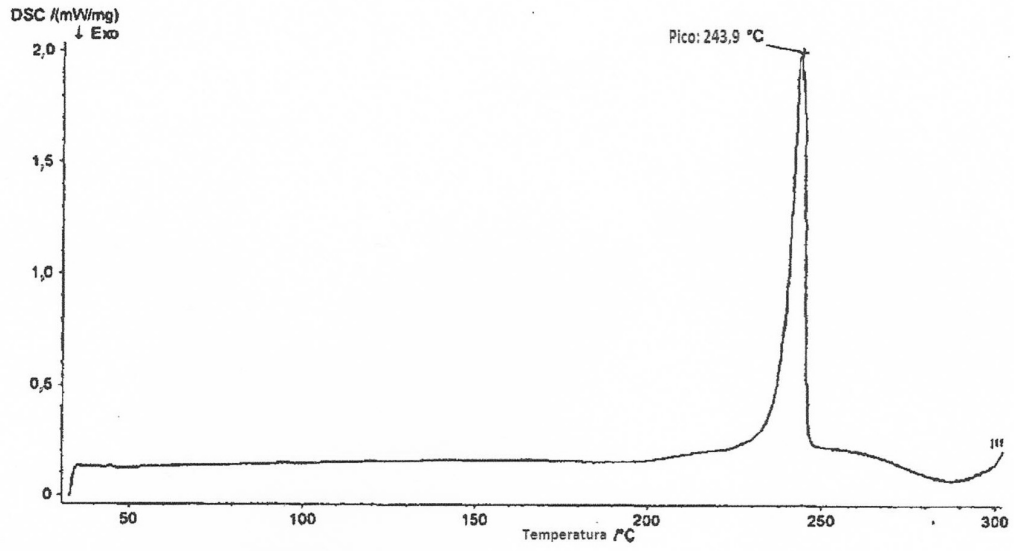


Figura 4: Termograma de DSC del polimorfo I de sunitinib

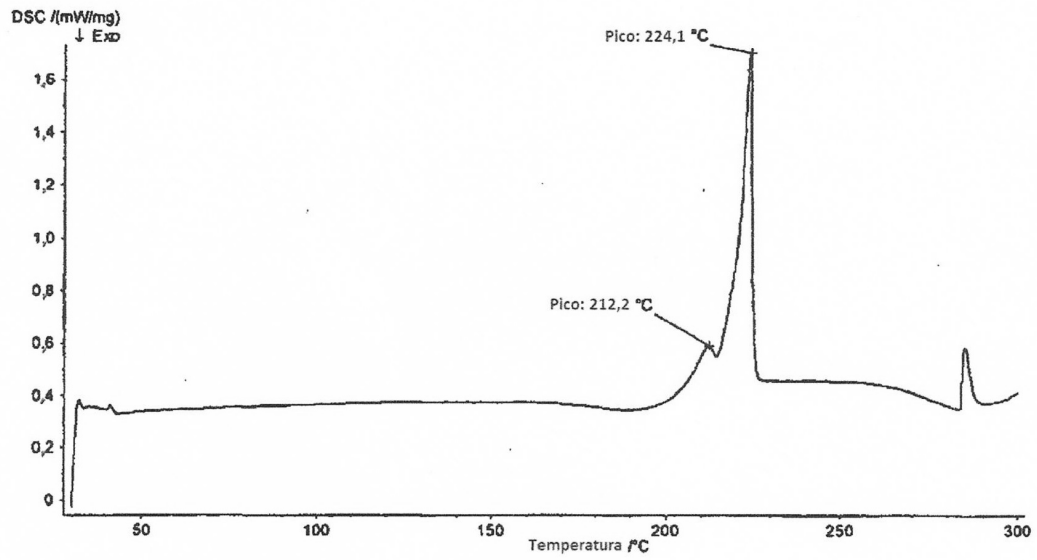


Figura 5: Termograma de DSC del polimorfo II de sunitinib

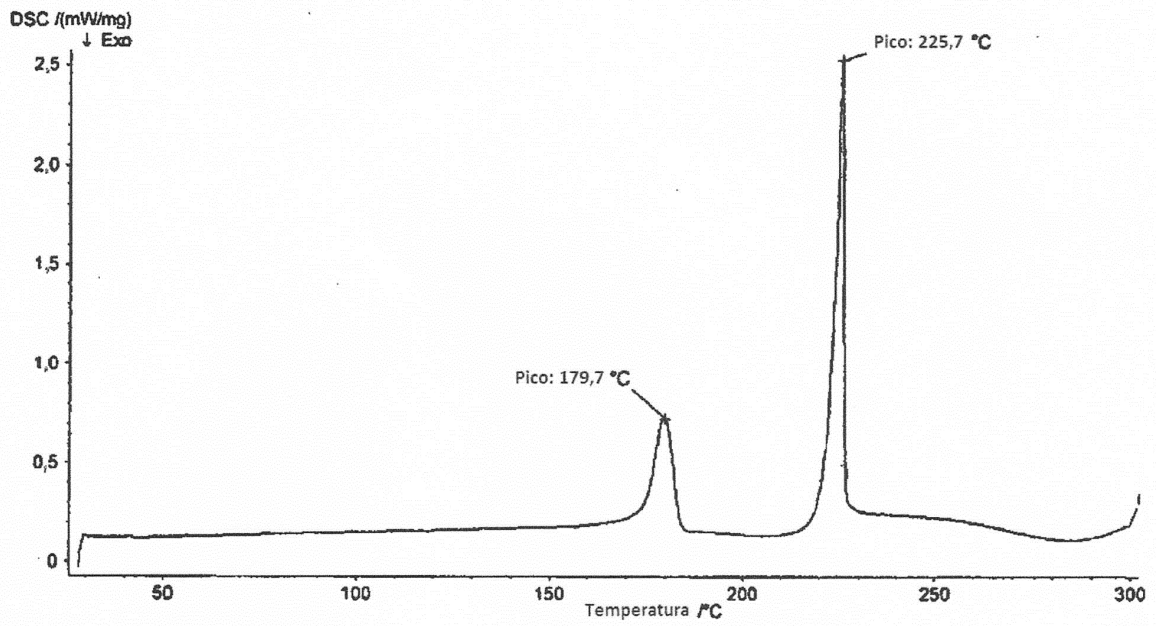
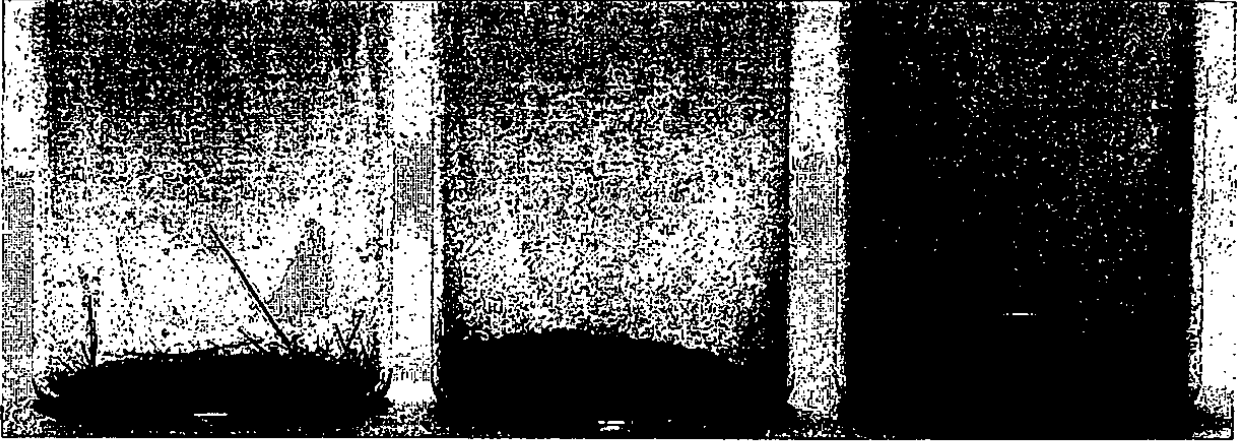
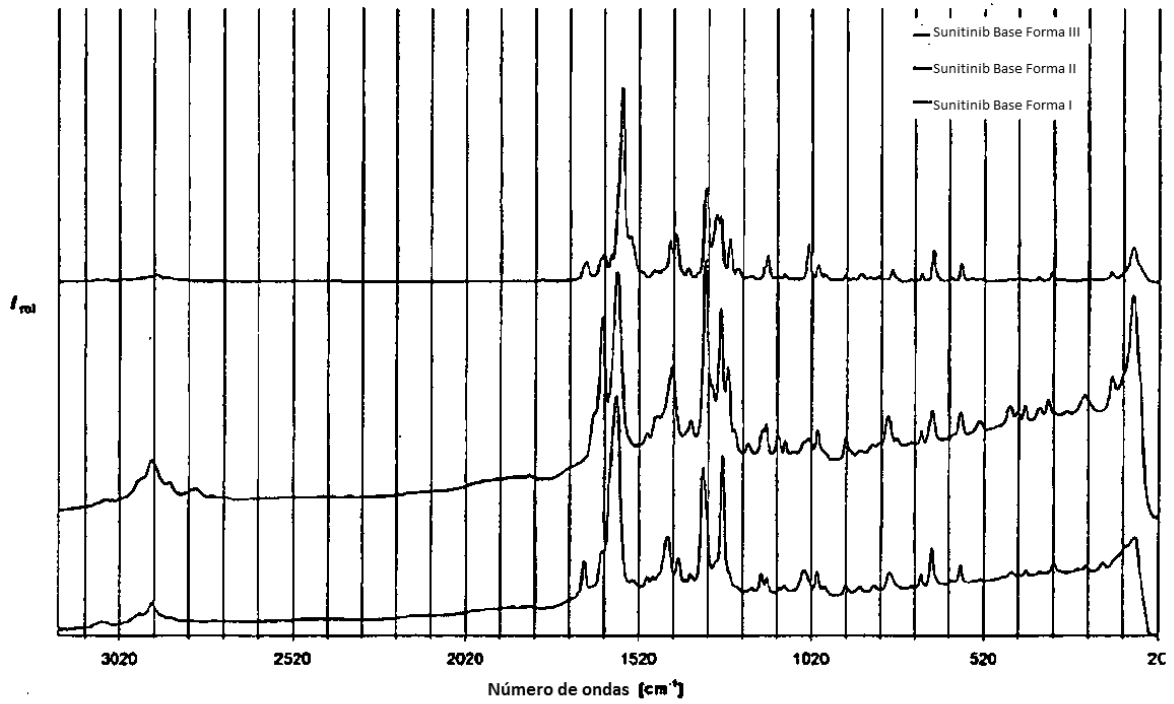


Figura 6: Termograma de DSC del polimorfo III de sunitinib

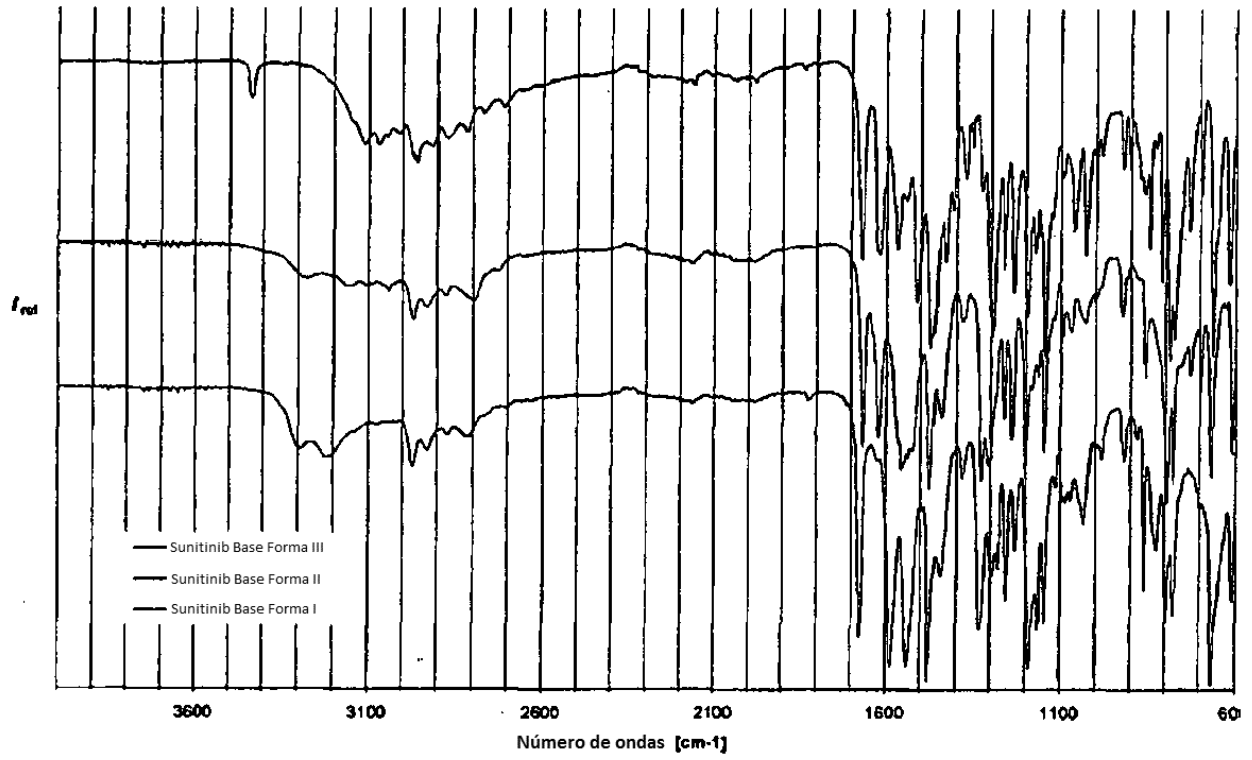


**Figura 7:** Fotografías de los polimorfos III, II y I de sunitinib (de izquierda a derecha)



**Figura 8:** Espectro Raman de los polimorfos I (inferior), II (medio) y III (superior) de sunitinib





**Figura 9:** Espectro IR de los polimorfos III (superior), II (medio) y I (inferior) de sunitinib