

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 324**

51 Int. Cl.:

C07D 451/14 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2007 E 07857940 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2164848**

54 Título: **Forma polimórfica de Granisetron base, procedimientos para su obtención y formulación que la contiene**

30 Prioridad:

13.06.2007 ES 200701630

26.06.2007 US 946163 P

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

07.06.2016

73 Titular/es:

INKE, S.A. (100.0%)

Pol. Ind. Can Pelegrí - C. Argent

08755 Castellbisbal, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

DALMASES BARJOAN, PERE;

HERBERA ESPINAL, REYES y

ÁLVAREZ LARENA, ÁNGEL MARÍA

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

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

ES 2 573 324 T3

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

DESCRIPCIÓN

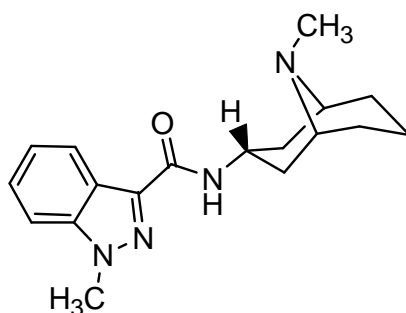
Forma polimórfica de Granisetrón base, procedimientos para su obtención y formulación que la contiene

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica de Granisetrón base que en adelante se denominará Forma I, a procedimientos para su obtención, al procedimiento para la obtención de Granisetrón HCl a partir de la Forma I de Granisetrón base y a la utilización de esta Forma I de Granisetrón base para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

[0002] El Granisetrón base o endo-1-metil-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazole-3-carboxamida presenta la siguiente estructura:



[0003] El Granisetrón actúa como antagonista de 5-HT (5-hidroxitriptamina), es útil como antiemético y se comercializa en forma de hidrocloreuro.

[0004] El Granisetrón se describe por primera vez en la patente europea EP 200444 donde, en el ejemplo 6, el granisetrón base se describe como un aceite.

[0005] Dicha patente europea describe cómo obtenerlo por reacción entre el cloruro de ácido 1-metilindazol-3-carboxílico con endo-3-amino-9-metil-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonano.

[0006] WO03/080606 se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Granisetrón farmacéuticamente activo. Se describe un procedimiento para la obtención de Granisetrón que tiene un punto de fusión de 121-122°C y una pureza de 77,77%. En particular, el Ejemplo 3a) describe un método para obtener Granisetrón base, y el Ejemplo 3b) describe un método para obtener Granisetrón·HCl a partir del Granisetrón base obtenido en 3a).

[0007] La ES2124162 describe un procedimiento para la preparación de Granisetrón con elevada pureza o una sal del mismo. En particular, se describe el aislamiento de Granisetrón base a partir de DMF.

[0008] También se han descrito otros procedimientos para su preparación en la patente ES2129349, donde no se aísla la forma básica del Granisetrón, y en la solicitud de patente internacional WO97/30049 donde, en el ejemplo 2, se describe de nuevo como un aceite.

[0009] Los productos químicos en forma de aceite son de difícil manejo y de difícil purificación, ya que acostumbra a ser necesaria una cromatografía en columna. Además los productos farmacéuticos en forma de aceite no son adecuados para formulaciones farmacéuticas.

[0010] Las formas polimórficas metaestables tampoco son deseables, ya que cambian de forma de manera incontrolada.

[0011] Hasta el momento no se ha descrito una forma polimórfica estable de este compuesto y, por lo tanto, tampoco la estructura cristalina del mismo.

[0012] Con el fin de superar los inconvenientes del estado de la técnica, los presentes autores han encontrado una

forma sólida de Granisetron base y una forma polimórfica estable del mismo.

Descripción resumida de la invención

5 **[0013]** Un primer objeto de la presente invención es proporcionar una forma polimórfica de Granisetron base, denominada en la presente invención también Granisetron base Forma I.

[0014] Un segundo objeto de la invención es proporcionar distintos procedimientos para la obtención de dicho polimorfo Forma I.

10

[0015] Un tercer objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que contenga dicho Granisetron base Forma I, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 **[0016]** Un cuarto objeto de la presente invención es un procedimiento para proporcionar el hidrocloreto de Granisetron a partir de dicho Granisetron base Forma I.

Definiciones

20 **[0017]** En la presente invención por el término "Granisetron base" se entiende Granisetron en su forma básica, es decir sin formar parte de una sal. Dicho "Granisetron base" están en forma de un aceite o es el crudo de reacción para preparar Granisetron base.

25 **[0018]** En la presente invención por el término "disolución de Granisetron base" se entiende la disolución de Granisetron base en un disolvente adecuado o la disolución de una sal de Granisetron en un disolvente adecuado y, a continuación, la basificación de la misma con una base o una disolución básica.

30 **[0019]** En la presente invención por el término "disolvente orgánico miscible en agua" se entiende cualquier disolvente orgánico que pueda mezclarse con agua en cualquier proporción que da lugar a una única fase de ambos componentes. Véanse casos preferibles en la sección de descripción detallada de la invención.

35 **[0020]** En la presente invención por el término "disolvente orgánico parcialmente miscible en agua" se entiende cualquier disolvente orgánico que pueda mezclarse con agua para dar una sola fase en un intervalo de proporciones, pero no en todas las proporciones. Véanse casos preferibles en la sección de descripción detallada de la invención.

Figuras

[0021]

40 La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo de Granisetron base Forma I.
La Figura 2 muestra un espectro de infrarrojo de Granisetron base Forma I.
La Figura 3 muestra la estructura cristalina de Granisetron base Forma I.
La Figura 4 muestra la estructura molecular que presenta el Granisetron base en la Forma I.
45 La Figura 5 muestra fotografías microscópicas realizadas con lupa binocular de los cristales de Granisetron base Forma I obtenidos a partir de los distintos procedimientos definidos según el segundo objeto de la invención con diferentes disolventes.

50 **[0022]** A continuación, se incluye de forma resumida el procedimiento y disolvente utilizado: 4) Enfriamiento de una disolución saturada de éter dietílico a temperatura de reflujo (según Ejemplo 5); y 7) Enfriamiento de una disolución de acetonitrilo saturada a temperatura de reflujo.

[0023] La Figura 6 muestra un diagrama DSC de la Forma I de Granisetron base según la invención.

Descripción detallada de la invención

55

[0024] De acuerdo con el primer objeto de la invención, se proporciona una forma polimórfica de Granisetron base (Forma I) caracterizada por tener unos picos en el difractograma de rayos X de polvo, en ° de 2θ: 9.8°, 15.4°, 16.2°, 17.4°, 18.3°, 19.0°, 20.8°, 21.2°, 21.7°, 23.5°, 25.4°, 27.1°, 27.7°, 28.1°, 28.7°, 29.0° y 29.3°, y con un punto de fusión de 153±1 °C. La Figura 1 muestra un ejemplo típico de dicho difractograma.

60

[0025] Para registrar los difractogramas de rayos X de polvo se ha utilizado un difractómetro X'Pert de PHILIPS provisto de un tubo de Cu y un monocromador secundario de grafito (longitud de onda Kα Cu, 1,5419 Å). Rendija de recepción: 0,1 mm; Soller: 0,04 rad; rendija de antidifusión y rendija de divergencia: 1°.

[0026] La intensidad relativa de los picos en los diferentes difractogramas de Granisetrón base obtenido con diferentes disolventes o técnicas de cristalización varía debido a los diferentes tamaños de partícula y hábitos cristalinos.

5 **[0027]** Por otro lado, la Forma I del Granisetrón base también está caracterizada por un espectro de infrarrojo (IR) con los picos, en unidades de cm^{-1} : 3420, 2920, 2860, 1670, 1530, 1495, 1285, 1210, 770 y 470. La Figura 2 muestra dicho espectro.

10 **[0028]** A partir de un monocristal de Granisetrón base Forma I, obtenido de la evaporación de tolueno a presión atmosférica, se ha podido realizar un estudio estructural por rayos X. Para realizar el estudio estructural por difracción de rayos X de monocristal, se ha montado un monocristal adecuado, al aire sobre fibra de vidrio, en un difractómetro automático CAD4 de Enraf Nonius. Se ha irradiado con radiación $K\alpha$ del Mo ($\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$) obtenida con un monocromador de grafito.

15 **[0029]** Se ha determinado que el Granisetrón base Forma I presenta una celda rómbica con parámetros: $a = 13,571(5)\text{\AA}$; $b = 13,787(2)\text{\AA}$; $c = 17,970(4)\text{\AA}$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Véase Figura 3 estructura cristalina y Figura 4 estructura molecular.

20 **[0030]** A continuación, se incluye una Tabla 1 donde se muestran las coordenadas atómicas ($\times 10^4 \text{ \AA}$) de la unidad asimétrica (átomos diferentes de hidrógeno) de la estructura cristalina del Granisetrón base Forma I.

TABLA 1

	X	Y	Z
C(1)	3320(1)	3177(1)	5335(1)
C(2)	3949(1)	3535(2)	5891(1)
C(3)	3861(2)	3174(2)	6593(1)
C(4)	3161(2)	2462(2)	6762(1)
C(5)	2533(2)	2099(2)	6237(1)
C(6)	2627(1)	2455(1)	5512(1)
C(7)	2123(1)	2257(1)	4877(1)
C(8)	2433(1)	2802(1)	4298(1)
C(9)	3155(1)	3357(1)	4566(1)
C(10)	3671(1)	4058(1)	4082(1)
C(11)	3387(1)	4095(1)	3372(1)
C(12)	3832(1)	4751(1)	2834(1)
C(13)	3085(1)	5061(2)	2260(1)
C(14)	3559(1)	5692(2)	1645(1)
C(15)	3457(2)	5240(2)	878(1)
C(16)	4045(2)	4321(2)	815(1)
C(17)	5095(2)	4470(2)	1065(1)
C(18)	5136(1)	4961(2)	1831(1)
C(19)	4729(1)	4299(2)	2459(1)
C(20)	4587(1)	5877(1)	1853(1)
C(21)	1273(2)	1620(2)	4782(1)
C(22)	4325(1)	4571(1)	4335(1)
C(23)	5040(2)	6648(2)	1419(1)

25 **[0031]** Es también objeto de la presente invención proporcionar distintos procedimientos para la obtención de la Forma I del Granisetrón base.

[0032] Un primer procedimiento para la obtención del Granisetrón base Forma I se caracteriza por el hecho de que se llevan a cabo las siguientes etapas:

30 i) disolver el Granisetrón base en un disolvente orgánico, polar o apolar, adecuado, o en una mezcla de estos disolventes a temperatura ambiente, y
ii) a continuación, evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes para dar la Forma I del Granisetrón base,

35 en donde el disolvente o mezcla de disolventes se evapora a presión reducida.

[0033] El disolvente orgánico, polar o apolar, adecuado puede seleccionarse entre metanol, etanol, 2-propanol, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno o hexano.

[0034] Un segundo procedimiento para la obtención de la Forma I del Granisetrón base Forma I se caracteriza por el hecho de que se llevan a cabo las siguientes etapas:

- 5 i) disolver el Granisetrón base en un disolvente orgánico, polar o apolar, adecuado o en una mezcla de disolvente orgánico miscible en agua y agua a una temperatura de entre 30°C y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado,
 ii) a continuación, enfriar la disolución a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente para provocar la cristalización de un sólido, y
 10 iii) filtrar dicho sólido para obtener Granisetrón base Forma I.

[0035] Los disolventes utilizados en este segundo procedimiento alternativo son los mismos que los descritos en el primer procedimiento de más arriba.

- 15 **[0036]** El disolvente orgánico miscible en agua puede seleccionarse entre metanol, etanol, 2-propanol o acetona.

[0037] Un tercer procedimiento para la obtención de la Forma I del Granisetrón base Forma I se caracteriza por el hecho de que se llevan a cabo las siguientes etapas:

- 20 i) disolver Granisetrón base en un disolvente orgánico miscible en agua o parcialmente miscible en agua, y
 ii) a continuación, verter dicha disolución sobre agua para precipitar el Granisetrón base Forma I.

[0038] De esta forma, por filtrado de la suspensión resultante se obtiene la Forma I del Granisetrón base.

- 25 **[0039]** El disolvente orgánico parcialmente miscible en agua es acetonitrilo. El resto de disolventes son los descritos más arriba.

[0040] Un cuarto procedimiento alternativo para la obtención de la Forma I del granisetrón base Forma I se caracteriza por el hecho de que se llevan a cabo las siguientes etapas:

- 30 i) disolver el Granisetrón base en un ácido carboxílico líquido o en una disolución ácida de ácido carboxílico o ácido mineral, y
 ii) a continuación, neutralizar la mezcla resultante con una base o una disolución básica.

- 35 **[0041]** En la etapa i), el ácido carboxílico líquido se selecciona entre preferiblemente ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico.

[0042] La disolución ácida se selecciona entre una disolución acuosa de un ácido carboxílico o una disolución acuosa de un ácido mineral. El ácido carboxílico para la disolución acuosa ácida se selecciona entre ácido acético,
 40 ácido fórmico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido propiónico o cualquier otro ácido carboxílico soluble en agua. Y el ácido mineral para la disolución acuosa ácida se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico entre otros.

[0043] Y, en la etapa ii), la base se selecciona entre un hidróxido básico, preferiblemente entre hidróxido sódico e hidróxido potásico, o una base orgánica como, por ejemplo, una amina. La disolución básica se selecciona entre amoníaco, una base orgánica como, por ejemplo, una amina, o una disolución de un hidróxido, donde dicho hidróxido se selecciona preferentemente entre hidróxido sódico e hidróxido potásico.

[0044] Así, el hábito cristalino de los cristales que se obtienen varía en función del disolvente y la técnica utilizados.
 50 Véase en la Figura 5 algunos ejemplos de cristales obtenidos según diferentes disolventes.

[0045] Un tercer objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que comprenda Granisetrón base Forma I junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

55 **[0046]** Un cuarto objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del hidrocloreto de granisetrón a partir de la Forma I de Granisetrón base que comprende:

- i) disolver Granisetrón base Forma I, según el primer objeto de la invención, en un disolvente orgánico adecuado,
 60 ii) añadir ácido clorhídrico,
 iii) evaporar a sequedad, y
 iv) añadir acetato de etilo para precipitar el hidrocloreto.

[0047] La utilización de Granisetrón base sólido forma I para la preparación de hidrocloreto de Granisetrón permite,

gracias a la alta pureza de Granisetron base Forma I, obtener Granisetron hidrocloreto de calidad aceptable para formulacion farmaceutica.

5 [0048] A continuacion, se incluyen unos ejemplos que, a titulo no limitativo de la invencion, ilustran realizaciones preferidas de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

10

[0049] 0,5 g de granisetron base se disuelven en 15 mL de tolueno y se evapora a presion reducida en un baño a 35-40°C. De esta forma se obtienen 0,5 g de Granisetron base Forma I.

Ejemplo 2

15

[0050] 2,0 g de Granisetron base se disuelven en 60 mL de acetona. Esta disolucion se vierte sobre 800 mL de agua. El solido resultante se filtra y se seca. De esta forma se obtienen 1,8 g de Granisetron base Forma I.

Ejemplo 3

20

[0051] 100 mg de Granisetron base se disuelven en 10 mL de una disolucion de acido acetico 1N. Esta disolucion se vierte sobre 10 mL de una disolucion de NaOH 1N. Precipita un solido que se filtra y seca. De esta forma se obtienen 90 mg de Granisetron base Forma I.

25 **Ejemplo 4**

[0052] 100 mg de Granisetron base se disuelven en 1,0 mL de un acido formico 85 %. Esta disolucion se vierte sobre 25 mL de una disolucion al 20% de amoniaco. Precipita un solido que se filtra y seca. De esta forma se obtienen 85 mg de Granisetron base Forma I.

30

Ejemplo 5

[0053] 1,0 g de Granisetron base se mezcla con 71 mL de eter dietilico, se lleva a reflujo. Cuando se disuelve todo el producto, la disolucion resultante se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y cristaliza un solido que se filtra y seca. De esta forma se obtienen 0,7 g de Granisetron base Forma I.

35

Ejemplo 6

[0054] 2,23 g de Granisetron base se mezclan con 6,0 mL de agua y 4,8 mL de 2-propanol, se lleva a reflujo, cuando se disuelve todo. La disolucion resultante se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y cristaliza un solido que se filtra y seca. De esta forma se obtienen 2,05 g de Granisetron base Forma I.

40

Ejemplo 7

[0055] 130 mg de Granisetron base se disuelven en 1,2 mL de dioxano a 40°C. La solucion se enfria a 10°C y cristaliza un solido que se filtra y seca. De esta forma se obtienen 105 mg de Granisetron base Forma I.

45

Ejemplo 8

[0056] 2,61 g de Granisetron base se disuelven en 7,0 ml de 2-propanol a reflujo, cuando se disuelve todo el producto, la disolucion resultante se deja enfriar hasta 15°C y el solido resultante se filtra y lava con 2-propanol. Se obtienen 2,47 g de Granisetron base (95%). Dicho Granisetron base se caracteriza como la Forma I con los siguientes datos de XRPD, IR y DSC:

50

55 **XRPD (°2θ):** 9.8°, 15.4°, 16.2°, 17.4°, 18.3°, 19.0°, 20.8°, 21.2°, 21.7°, 23.5°, 25.4°, 27.1°, 27.7°, 28.1°, 28.7°, 29.0° y 29.3, tal y como se muestra en la Figura 1.

IR (cm⁻¹): 3420, 2920, 2860, 1670, 1530, 1495, 1285, 1210, 770 y 470, tal y como se muestra en la Figura 2.

60

DSC: 153±1°C, tal y como se muestra en la Figura 6.

[0057] Esta caracterizacion se repitio un año más tarde obteniéndose el mismo resultado, lo que demuestra que el polimorfo Forma I de Granisetron base es estable.

Ejemplo 9

[0058] Se formuló un comprimido de Granisetrón base con la siguiente composición:

5

GRANISETRÓN Forma I	10,0 mg	6,25 %
LACTOSA ANHIDRA	78,9 mg	49,31 %
ALMIDÓN DE MAÍZ	11,2 mg	7,00 %
ALMIDÓN PREGELATINIZADO	11,2 mg	7,00 %
HIPROMELOSA	5,1 mg	3,19 %
CELULOSA MICROCRISTALINA	32,0 mg	20,00 %
CROSCARMELOSA DE SODIO	6,0 mg	3,75 %
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,6 mg	1,00 %
OPADRY WHITE (BASADO EN HIPROMELOSA)	4,0 mg	2,50 %

Ejemplo 10

[0059] 1,67 g de Granisetrón base Forma I se disuelven en 20 mL de isopropanol y se añaden 1,1 equivalentes de ácido clorhídrico. Se evapora el alcohol isopropílico prácticamente a sequedad y se añaden 20 mL de acetato de etilo. El precipitado se filtra y seca. De esta forma se obtienen 1,44 (77%) de hidrocloreuro de Granisetrón.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Polimorfo Forma I de Granisetrón base **caracterizado por** las siguientes posiciones (2θ): 9.8°, 15.4°, 16.2°, 17.4°, 18.3°, 19.0°, 20.8°, 21.2°, 21.7°, 23.5°, 25.4°, 27.1°, 27.7°, 28.1°, 28.7°, 29.0° y 29.3° en el difractograma de rayos X en polvo, y con un punto de fusión de $153\pm 1^\circ\text{C}$.
- 10 2. Polimorfo Forma I de Granisetrón base según la reivindicación 1, **caracterizado por** el hecho de que presenta absorciones en un espectro de IR registradas en una pastilla de KBr en las siguientes longitudes de onda (cm^{-1}): 3420, 2920, 2860, 1670, 1530, 1495, 1285, 1210, 770 y 470.
- 15 3. Procedimiento para la obtención del Polimorfo Forma I de Granisetrón base según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por** el hecho de que comprende:
 - i) disolver el Granisetrón base en un disolvente orgánico, polar o apolar, adecuado o en una mezcla de dichos disolventes a temperatura ambiente, y
 - ii) a continuación, evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes para dar la Forma I del Granisetrón base, en el que el disolvente o mezcla de disolventes se evapora a presión reducida.
- 20 4. Procedimiento para la obtención del Polimorfo Forma I de Granisetrón base según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por** el hecho de que comprende:
 - 25 i) disolver el Granisetrón base en un disolvente orgánico, polar o apolar, adecuado, o mezcla de los mismos o en una mezcla de disolvente orgánico miscible en agua y agua a una temperatura de entre 30°C y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado,
 - ii) a continuación, dejar enfriar la disolución a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente para provocar la cristalización del sólido, y
 - iii) filtrar dicho sólido Granisetrón base Forma I.
- 30 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, donde dicho disolvente orgánico, polar o apolar, se selecciona entre metanol, etanol, 2-propanol, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno o hexano.
- 35 6. Procedimiento según la reivindicación 4, donde dicho disolvente orgánico miscible en agua se selecciona entre metanol, etanol, 2-propanol o acetona.
- 40 7. Procedimiento para la obtención del Polimorfo Forma I de Granisetrón base según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por** el hecho de que comprende:
 - 45 i) disolver Granisetrón base en un disolvente orgánico miscible en agua o parcialmente miscible en agua, y
 - ii) a continuación, verter dicha disolución sobre agua para precipitar el Granisetrón base Forma I.
- 50 8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde dicho disolvente orgánico miscible en agua o parcialmente miscible en agua se selecciona entre metanol, etanol, 2-propanol, acetona o acetonitrilo.
- 55 9. Procedimiento para la obtención del Polimorfo Forma I de Granisetrón base según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por** el hecho de que comprende:
 - i) disolver el Granisetrón base en un ácido carboxílico líquido o en una disolución ácida de ácido carboxílico o ácido mineral, y
 - ii) a continuación, neutralizar la mezcla resultante con una base o una disolución básica.
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde el ácido carboxílico líquido se selecciona entre ácido acético, ácido fórmico ó ácido propiónico.
11. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la disolución ácida se selecciona entre una disolución de ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido propiónico u otros ácidos carboxílicos, ó ácido clorhídrico, ácido fosfórico ó ácido sulfúrico entre otros ácidos minerales.
12. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la base se selecciona entre un hidróxido, preferiblemente entre hidróxido sódico o hidróxido potásico, o una base orgánica, preferiblemente una amina.

13. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la disolución básica se selecciona entre una disolución de amoníaco, base orgánica, preferiblemente, una amina, o un hidróxido básico, preferiblemente, hidróxido sódico o hidróxido potásico.
- 5 14. Procedimiento para la obtención de Granisetron-HCl a partir del polimorfo Forma I de Granisetron base según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende las siguientes etapas:
- 10 i) disolver Granisetron base Forma I, según el primer objeto de la invención, en un disolvente orgánico adecuado,
ii) añadir ácido clorhídrico,
iii) evaporar a sequedad, y
iv) añadir acetato de etilo para precipitar el hidrocloreuro.
- 15 15. Formulación farmacéutica que comprende Granisetron base Polimorfo Forma I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

FIGURA 1

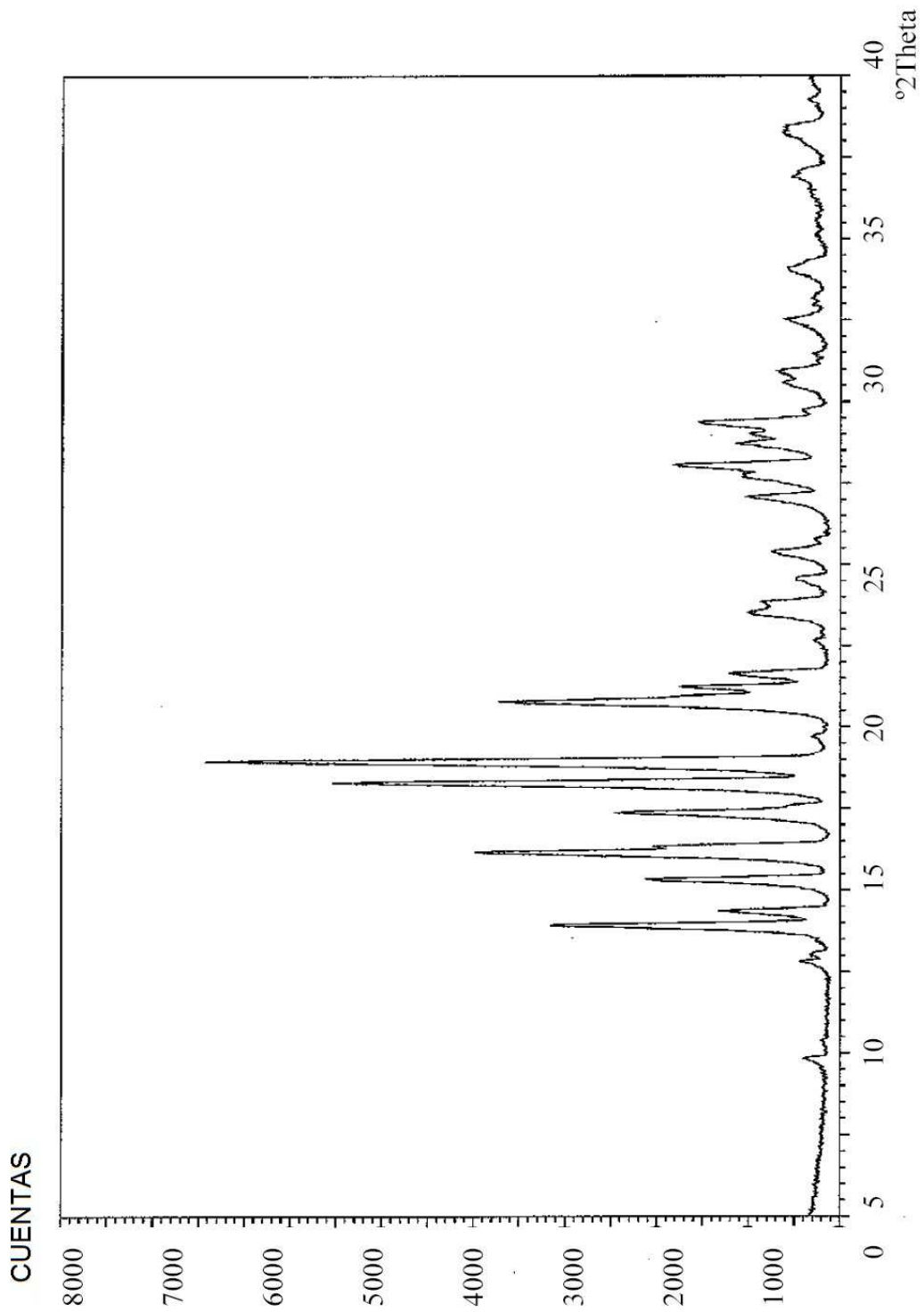


FIGURA 2

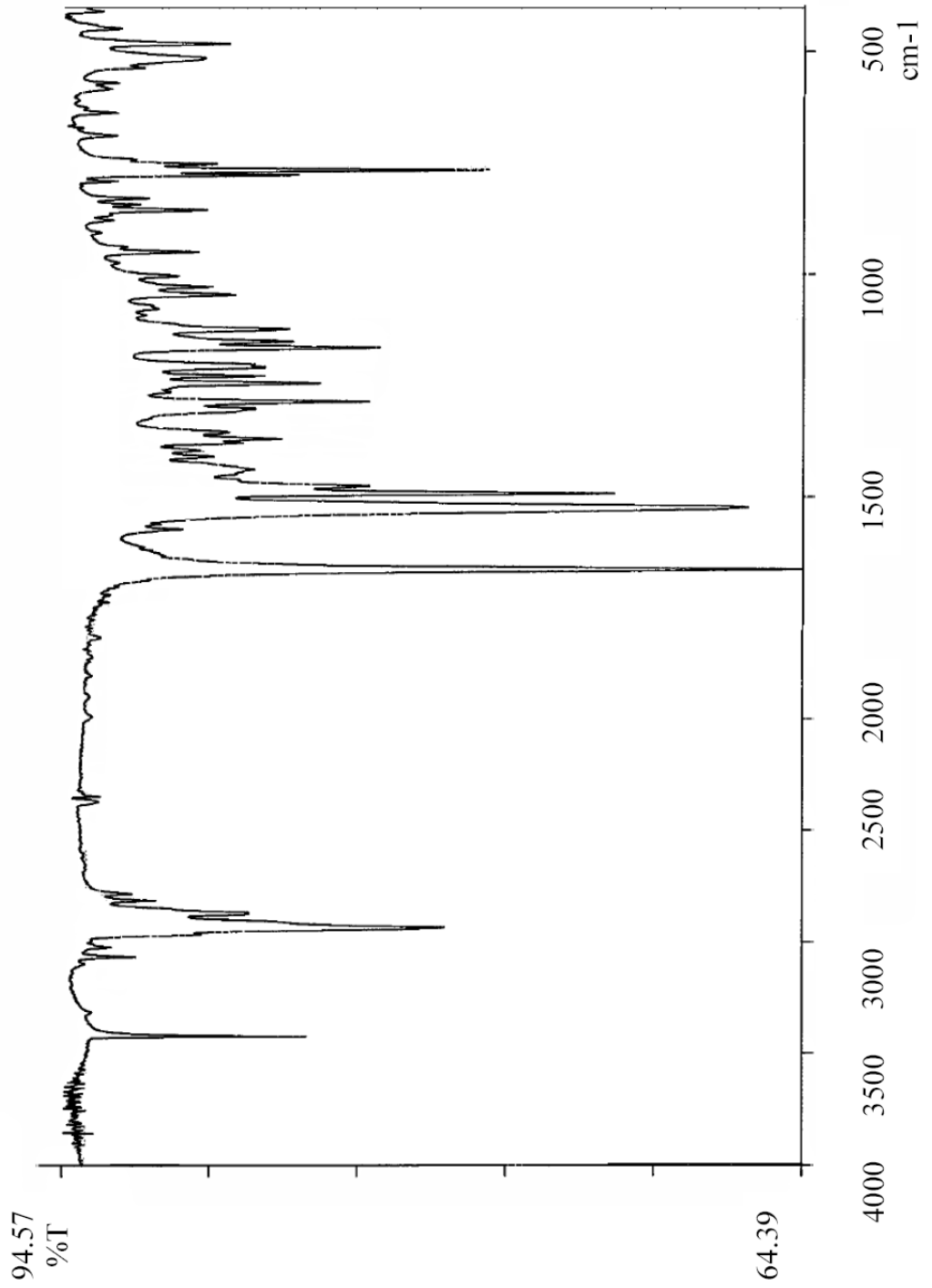


FIGURA 3

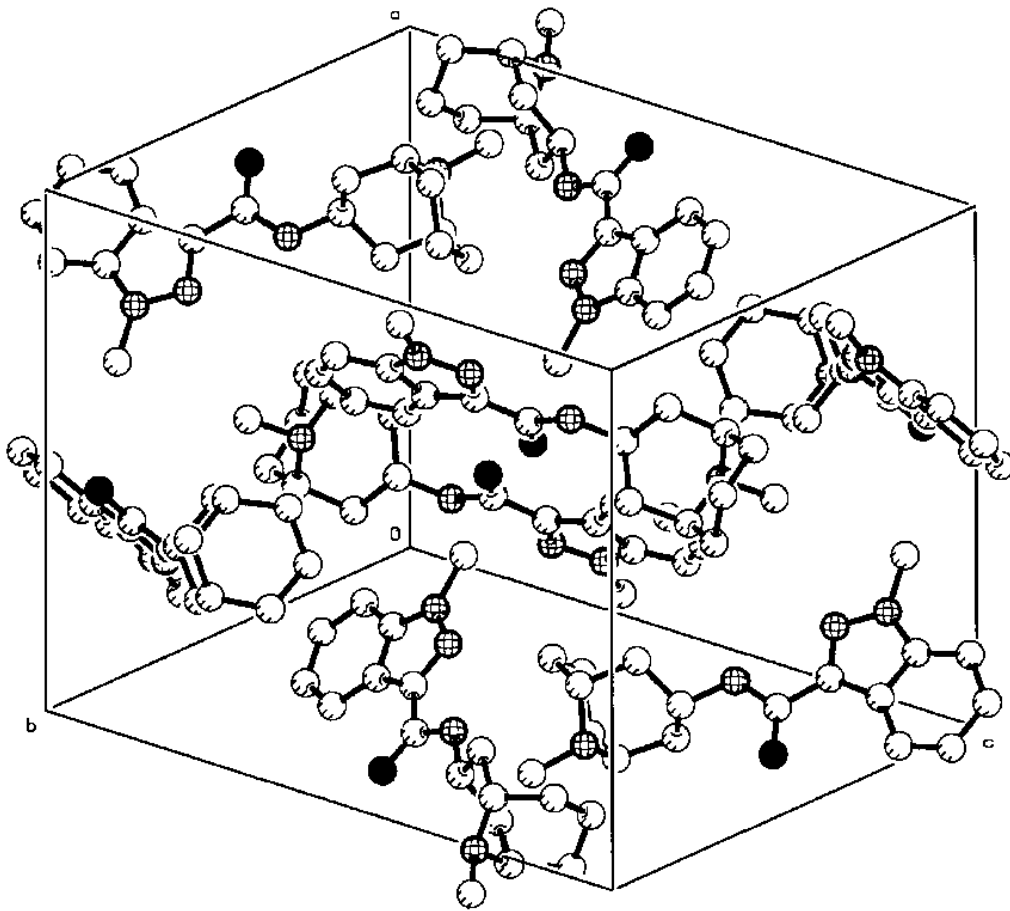


FIGURA 4

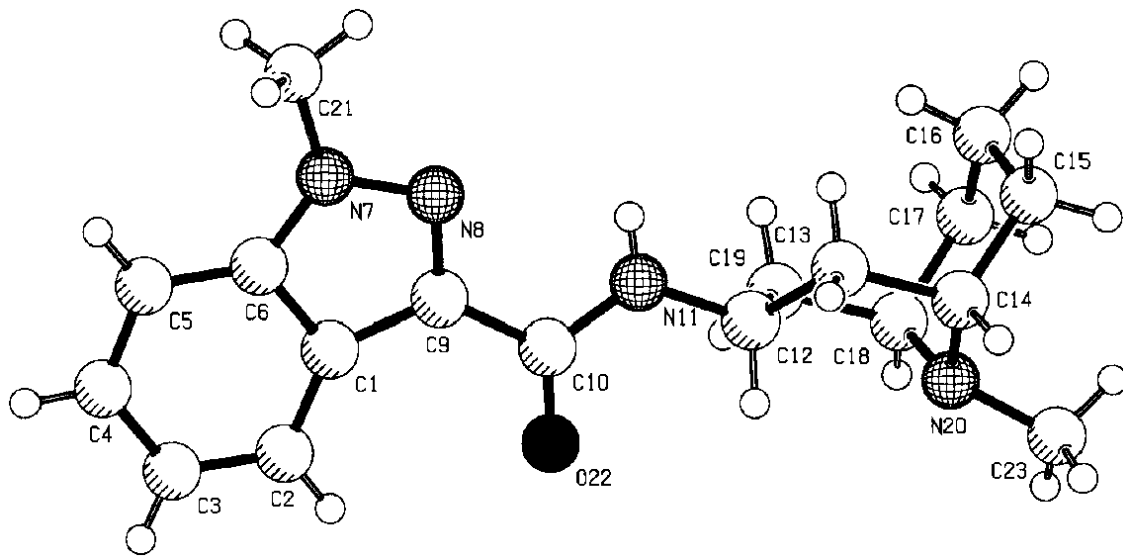


FIGURA 5

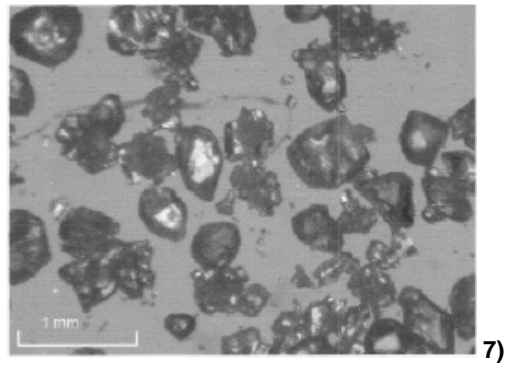
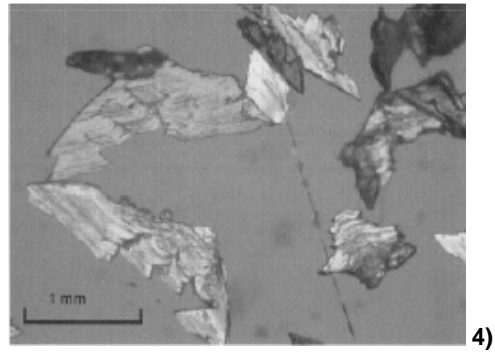


FIGURA 6

