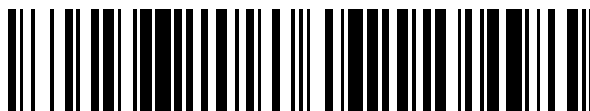


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 646**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 491/056 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2014 PCT/CN2014/079488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2014 E 14810815 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 3007700**

54 Título: **Nuevas formas polimorfas de fosfato de Icotinib y utilizaciones de las mismas**

30 Prioridad:

09.06.2013 WO PCT/CN2013/077091

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2017

73 Titular/es:

**BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
589 Hongfeng Rd.
YuhangHangzhou, Zhejiang 311100, CN**

72 Inventor/es:

**HU, SHAOJING;
LONG, WEI;
WANG, FEI;
WANG, YINXIANG y
DING, LIEMING**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 638 646 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

Nuevas formas polimorfas de fosfato de Icotinib y utilidades de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formas polimorfas de fosfato de Icotinib, a procedimientos para preparar estas nuevas formas polimorfas, a composiciones farmacéuticas de las mismas y a la utilización de nuevas formas polimorfas y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer y enfermedades relacionadas con la aparición de cáncer.

Antecedentes de la invención

Los receptores de tirosina cinasa son proteínas transmembranarias que, en respuesta a un estímulo extracelular, propagan una cascada señalizadora para controlar la proliferación celular, la angiogénesis, la apoptosis y otras características importantes del crecimiento celular. Una clase de dichos receptores, tirosina cinasas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se expresa excesivamente en muchos cánceres humanos, que incluyen cáncer de cerebro, de pulmón, de hígado, de vejiga, de mama, de cabeza y cuello, de esófago, gastrointestinal, de mama, de ovarios, de cuello uterino o de tiroides.

El EGFR se expresa en muchos tipos de células tumorales. La unión de ligandos cognados (incluidos EGF, TGF α (es decir, el factor de crecimiento transformante- α) y neuregulinas) al dominio extracelular provoca homodimerización o heterodimerización entre miembros de la familia. La yuxtaposición de dominios de tirosina cinasa citoplásmicos da como resultado la transfosforilación de residuos de tirosina, serina y treonina específicos dentro de cada dominio citoplásmico. Las fosfotirosinas formadas actúan como sitios de acoplamiento para diversas moléculas adaptadoras y la activación subsiguiente de cascadas de transducción de señal (Ras/activada por mitógeno, PI3K/Akt y Jak/STAT) que desencadenan respuestas celulares proliferativas.

Diversos estudios de biología molecular y celular y clínicos han demostrado que los inhibidores de tirosina cinasa de EGFR pueden bloquear la proliferación de células cancerosas, la metástasis y otras respuestas de transducción de señal relacionadas con EGFR para lograr efectos terapéuticos antitumorales clínicos. Dos inhibidores de cinasa de EGFR con estructuras químicas similares son Gefitinib (Iressa, AstraZeneca), aprobado por la U.S. FDA para cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en 2003 (y posteriormente retirado), y Clorhidrato de Erlotinib (Tarceva, Roche y OSI), aprobado por la U.S. FDA para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y de cáncer de páncreas en 2004.

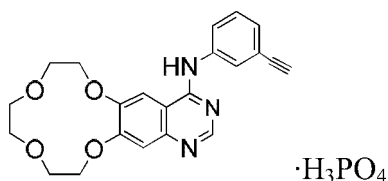
Muchos compuestos orgánicos farmacéuticamente activos pueden cristalizar en más de un tipo de estructura cristalina tridimensional. Es decir, los compuestos pueden cristalizar en diferentes formas cristalinas. Este fenómeno (idéntica estructura química pero diferente estructura cristalina) se denomina polimorfismo y las especies que tienen estructuras moleculares diferentes se denominan polimorfos.

Los polimorfos de un compuesto farmacéutico orgánico particular pueden tener propiedades físicas, tales como solubilidad e higroscopicidad, diferentes, debido a sus diferentes estructuras cristalinas tridimensionales. No obstante, generalmente no es posible predecir si un compuesto orgánico particular formará diferentes formas cristalinas, y aún menos predecir la estructura y las propiedades de las formas cristalinas en sí. El descubrimiento de una nueva forma cristalina o polimorfa de un compuesto farmacéuticamente útil puede proporcionar una nueva oportunidad para mejorar las características generales de un producto farmacéutico. Aumenta el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para su diseño. Puede ser ventajoso que este repertorio se aumente mediante el descubrimiento de nuevos polimorfos de un compuesto útil.

La publicación de patente china CN1305860C divulga la estructura de Icotinib (base libre), en la página 29, ejemplo 15, compuesto 23, y el documento WO 2010/003313 divulga clorhidrato de Icotinib y sus nuevos polimorfos cristalinos.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a fosfato de Icotinib (es decir, el compuesto de fórmula I), a formas polimorfas aproximadamente puras del mismo y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo.



Fórmula I

5 En un aspecto, la presente invención proporciona la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib.

En algunas formas de realización, la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $6,4^\circ$, $8,4^\circ$, $12,8^\circ$, $14,4^\circ$ y $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

10 En algunas formas de realización, la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $6,4^\circ$, $8,4^\circ$, $12,8^\circ$, $14,4^\circ$, $19,0^\circ$, $20,7^\circ$, $22,7^\circ$ y $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 En algunas formas de realización adicionales, la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a $13,7 \text{ \AA}$, $10,5 \text{ \AA}$, $6,9 \text{ \AA}$, $6,1 \text{ \AA}$ y $4,7 \text{ \AA}$.

20 En algunas formas de realización adicionales, la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a $13,7 \text{ \AA}$, $10,5 \text{ \AA}$, $6,9 \text{ \AA}$, $6,1 \text{ \AA}$, $4,7 \text{ \AA}$, $4,3 \text{ \AA}$, $3,9 \text{ \AA}$ y $3,5 \text{ \AA}$.

En algunas formas de realización adicionales, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa I es como se muestra en la figura 1.

25 En un aspecto, la presente invención proporciona la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib.

En algunas formas de realización, la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $7,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,4^\circ$ y $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

30 En algunas formas de realización, la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $7,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,2^\circ$, $22,1^\circ$ y $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

35 En algunas formas de realización, la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a $12,0 \text{ \AA}$, $6,4 \text{ \AA}$, $6,0 \text{ \AA}$, $5,4 \text{ \AA}$ y $4,9 \text{ \AA}$.

40 En algunas formas de realización, la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a $12,0 \text{ \AA}$, $6,4 \text{ \AA}$, $6,0 \text{ \AA}$, $5,4 \text{ \AA}$, $4,9 \text{ \AA}$, $4,4 \text{ \AA}$, $4,0 \text{ \AA}$ y $3,8 \text{ \AA}$.

En algunas formas de realización adicionales, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa II es como se muestra en la figura 2.

45 En un aspecto, la presente invención proporciona la forma polimorfa III de fosfato de Icotinib.

En algunas formas de realización, la forma polimorfa III de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $5,4^\circ$, $7,9^\circ$, $13,1^\circ$, $16,2^\circ$ y $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

50 En algunas formas de realización, la forma polimorfa III de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $5,4^\circ$, $7,9^\circ$, $13,1^\circ$, $16,2^\circ$, $18,6^\circ$, $19,7^\circ$, $20,9^\circ$ y $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

55 En algunas formas de realización, la forma polimorfa III de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a $16,4 \text{ \AA}$, $11,1 \text{ \AA}$, $6,7 \text{ \AA}$, $5,5 \text{ \AA}$ y $4,8 \text{ \AA}$.

- 5 En algunas formas de realización, la forma polimorfa III de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a 16,4 Å, 11,1 Å, 6,7 Å, 5,5 Å, 4,8 Å, 4,5 Å, 4,3 Å y 3,7 Å.
- 10 En algunas formas de realización adicionales, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa III es como se muestra en la figura 3.
- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona la forma polimorfa IV de fosfato de icotinib.
- 20 En algunas formas de realización, la forma polimorfa IV de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $6,1^\circ$, $8,0^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$ y $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 25 En algunas formas de realización, la forma polimorfa IV de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene un patrón de difracción de rayos X con picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $6,1^\circ$, $8,0^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$, $18,3^\circ$, $20,2^\circ$, $21,3^\circ$ y $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 30 En algunas formas de realización, la forma polimorfa IV de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a 14,5 Å, 11,0 Å, 6,0 Å, 5,1 Å y 4,8 Å.
- 35 En algunas formas de realización, la forma polimorfa III de fosfato de Icotinib, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X, tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar a 14,5 Å, 11,0 Å, 6,0 Å, 5,1 Å, 4,8 Å, 4,4 Å, 4,2 Å y 3,7 Å.
- 40 En algunas formas de realización adicionales, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa IV es como se muestra en la figura 4.
- 45 La forma polimorfa I, II, III o IV de la presente invención puede presentar una pureza $> 85\%$, $> 95\%$ o incluso $> 99\%$.
- 50 En otro aspecto más, la presente invención proporciona procedimientos de preparación de una forma polimorfa de fosfato de Icotinib que comprenden hacer reaccionar Icotinib con ácido fosfórico en un medio de reacción y aislar la forma polimorfa de fosfato de Icotinib del medio de reacción. La reacción entre Icotinib y ácido fosfórico, por ejemplo, puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.
- 55 En algunas formas de realización, el procedimiento de preparación de una forma polimorfa de fosfato de Icotinib comprende hacer reaccionar Icotinib con ácido fosfórico en un medio de reacción que incluye por lo menos un disolvente a temperatura ambiente.
- 60 En algunas formas de realización del procedimiento, el, por lo menos un, disolvente se selecciona de THF, dioxano, H_2O o acetona.
- 65 En algunas formas de realización del procedimiento, el medio para hacer reaccionar Icotinib con ácido fosfórico puede ser una mezcla de H_2O/THF o $H_2O/acetona$.
- En algunas formas de realización del procedimiento, como ejemplo no limitativo, la relación en volumen entre H_2O y THF, o entre H_2O y acetona, puede variar de 1:10 a 1:30.
- En algunas formas de realización del procedimiento, el medio para hacer reaccionar el Icotinib con ácido fosfórico se selecciona de THF, dioxano, H_2O/THF y $H_2O/acetona$, en el que la forma polimorfa de fosfato de Icotinib aislada del medio es la forma I del fosfato de icotinib.
- En algunas formas de realización del procedimiento, el, por lo menos un, disolvente se selecciona de IPA, acetona, ACN, 2-butanona o EtOH.
- En algunas formas de realización del procedimiento, el, por lo menos un, disolvente se selecciona de IPA, acetona, ACN, 2-butanona y EtOH, en el que la forma polimorfa del fosfato de Icotinib aislada del medio es la forma II del fosfato de icotinib.
- En algunas formas de realización del procedimiento, la relación molar entre ácido fosfórico e Icotinib puede variar de 1:1 a 2:1 (por ejemplo, 1:1, 1,5:1, 2:1).
- En algunas formas de realización del procedimiento, la relación molar entre ácido fosfórico e Icotinib es 1:1.

En algunas formas de realización, el procedimiento de preparación de una forma polimorfa de fosfato de Icotinib comprende por lo menos una etapa seleccionada de cristalización con antidisolvente inversa a partir de DMSO/EtOAc, cristalización con antidisolvente a partir de DMSO/EtOAc o DMF/DCM, o difusión de vapor a partir de DMSO/IPAc o DMSO/MTBE.

5 En algunas formas de realización del procedimiento, la etapa de cristalización con antidisolvente a partir de DMSO/EtOAc o DMF/DCM se lleva a cabo disolviendo fosfato de Icotinib en DMSO o DMF para obtener una disolución saturada, añadiendo después EtOAc o DCM a la disolución saturada, agitando la disolución resultante durante por lo menos 2 h y aislando la forma polimorfa del fosfato de icotinib.

10 En algunas formas de realización del procedimiento, la etapa de cristalización con antidisolvente inversa a partir de DMSO/EtOAc se lleva a cabo disolviendo fosfato de Icotinib en DMSO para obtener una disolución saturada, añadiendo la disolución saturada a EtOAc, agitando después la disolución resultante durante por lo menos 2 h y aislando la forma polimorfa del fosfato de icotinib.

15 En algunas formas de realización del procedimiento, la etapa de difusión de vapor a partir de DMSO/IPAc o DMSO/MTBE se realiza disolviendo fosfato de Icotinib en DMSO para obtener una disolución saturada en un primer recipiente, disponiendo el primer recipiente en un segundo recipiente que contiene IPAc o MTBE e induciendo la precipitación del fosfato de Icotinib a temperatura ambiente.

20 En algunas formas de realización, la cristalización utilizada en la presente memoria para aislar fosfato de Icotinib tal como se ha establecido anteriormente puede llevarse a cabo en un único disolvente o en una mezcla de disolventes.

25 Los disolventes adecuados para la cristalización para lograr el aislamiento de un polimorfo pueden seleccionarse, pero sin limitación, de entre alcoholes carboxílicos, cetonas, éteres, hidrocarburos halogenados, alcanos, benceno halogenado, nitrilo alifático y otros disolventes aromáticos. Como ejemplo no limitativo, el disolvente para la cristalización de fosfato de Icotinib puede seleccionarse de isopropanol, acetato de etilo, etanol al 50%, agua, N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, acetona y propanol.

30 La cristalización de las formas polimorfas de la presente divulgación puede realizarse en un sistema de disolventes apropiado que comprende por lo menos un disolvente por evaporación, enfriamiento y/o por adición de antidisolventes (disolventes que son menos capaces de solubilizar el fosfato de Icotinib que los descritos en la presente invención) para lograr la sobresaturación en el sistema de disolventes.

35 Como se divulga en la presente memoria, la cristalización puede realizarse sin o con semillas cristalinas.

40 Las formas cristalinas individuales divulgadas en la presente memoria pueden desarrollarse en condiciones específicas en función de las propiedades termodinámicas y de equilibrio particulares del procedimiento de cristalización. Por lo tanto, los expertos en la materia del polimorfismo en este ámbito saben que los cristales formados son una consecuencia de las propiedades cinéticas y termodinámicas del procedimiento de cristalización. En determinadas condiciones (por ejemplo, disolvente, temperatura, presión y concentración del compuesto de la presente invención), una forma cristalina particular puede ser más estable que otra forma cristalina (o, de hecho, más estable que cualquier otra forma cristalina). No obstante, la estabilidad termodinámica relativamente reducida de determinados cristales puede tener una cinética ventajosa. Determinados factores adicionales diferentes a la cinética, tales como el tiempo, la distribución de impurezas, la agitación y la presencia o ausencia de semillas cristalinas, etc., también pueden afectar a la forma cristalina.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos una forma polimorfa de fosfato de Icotinib divulgada en la presente memoria y por lo menos un excipiente, coadyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o por lo menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno, es suficiente para que tenga un efecto en dicho tratamiento de la enfermedad, el trastorno o el síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar en función del compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o el síntoma de la enfermedad o del trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o el síntoma de la enfermedad o del trastorno, la edad del sujeto que se va a tratar y/o el peso del sujeto que se va a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser evidente para los expertos en la materia o puede determinarse mediante experimentos rutinarios. En caso de una politerapia, la "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total del principio activo combinado para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.

60 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende el 0,01% en peso-99% en peso de por lo menos una de los polimorfos cristalinos divulgados en la presente memoria.

65

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende el 1% en peso-70% en peso de por lo menos una de los polimorfos cristalinos divulgados en la presente memoria.

5 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende el 10% en peso-50% en peso de por lo menos una de los polimorfos cristalinos divulgados en la presente memoria.

10 El "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a portadores farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, diversos disolventes orgánicos, etc.; un material de carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; un agente humectante tal como glicerina; un agente disgregante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; un potenciador de la absorción tal como amonios cuaternarios; un tensioactivo tal como hexadecanol; un portador de la absorción tal como caolín y arcilla jabonosa; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente por lo menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un agente complejante, un agente amortiguador, un potenciador de la difusión, un polímero, una fragancia, un edulcorante y un colorante. Preferentemente, el excipiente es adecuado para la formulación deseada y el tipo de administración.

20 En algunas formas de realización, los portadores farmacéuticos adecuados se seleccionan de agua, diversos disolventes orgánicos y diversos diluyentes o materiales de carga inertes. Si es necesario, las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente uno o más aditivos tales como especias, adhesivos y excipientes. Para administración oral, los comprimidos pueden contener por lo menos un excipiente seleccionado, por ejemplo, de ácido cítrico, una diversidad de agentes disgregantes tales como almidón, ácido algínico y algunos silicatos, y una diversidad de adhesivos tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden utilizarse lubricantes que incluyen estearato de magnesio y materiales de relleno de talco, por ejemplo, en la producción de comprimidos. Estos componentes también pueden utilizarse, por ejemplo, para formular cápsulas de gelatina blandas y duras. Cuando se precisa una suspensión acuosa para administración oral, el compuesto activo puede mezclarse con por lo menos un componente seleccionado de, por ejemplo, una diversidad de edulcorantes y agentes saborizantes, pigmentos y combinaciones de colorantes. Si es necesario puede utilizarse o generarse en suspensiones una diversidad de emulsionantes; también pueden utilizarse diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o sus combinaciones.

35 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente por lo menos un principio activo adicional diferente del fosfato de Icotinib.

40 La composición farmacéutica que comprende el polimorfo o los polimorfos de la presente invención puede administrarse por vía oral, por inhalación o mediante administración rectal, parenteral o tópica a un sujeto con necesidad de tratamiento. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida normal tal como un comprimido, polvo, gránulo, una cápsula y similares, una preparación líquida tal como suspensión en agua o en aceite u otra preparación líquida tal como jarabe, disolución, suspensión o similares. Para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser una disolución, disolución acuosa, concentrado de suspensión en aceite, polvo liofilizado o similares. Como ejemplo no limitativo, la formulación de la composición farmacéutica divulgada en la presente memoria se selecciona de entre comprimido, comprimido recubierto, supositorio, pulverización nasal e inyección. En algunas formas de realización, la formulación de la composición farmacéutica divulgada en la presente memoria se selecciona de entre comprimidos y cápsulas.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

50 En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formas de liberación sostenida, disoluciones y/o suspensiones; mediante inyección no intestinal en una forma tal como disolución estéril, suspensión o emulsión; mediante una forma de tratamiento local tal como pasta, crema o pomada; o mediante una forma de administración rectal tal como supositorios. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden estar presentes como una forma de dosificación unitaria que sea adecuada para aplicaciones con dosificaciones precisas.

60 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se encuentra en forma de comprimidos o cápsulas.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de la presente invención puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos en el sector farmacéutico. Por ejemplo, se puede mezclar el principio activo con uno o más excipientes, y convertir la mezcla en la formulación objetivo.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona unas utilidades de la forma polimorfa de fosfato de Icotinib divulgada en la presente memoria o la composición farmacéutica del mismo en la producción de un medicamento

para el tratamiento o la prevención en mamíferos de una enfermedad de hiperplasia no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o una enfermedad relacionada con una incidencia vascular o para el trasplante de células embrionarias de mamíferos.

- 5 En algunas formas de realización, la enfermedad de hiperplasia no maligna excesiva es hiperplasia benigna de la piel o hiperplasia prostática benigna.

10 En algunas formas de realización, la enfermedad de hiperplasia no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o una enfermedad relacionada con angiogénesis se selecciona de: angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades de la piel, retinopatía diabética, retinopatía prematura, manchas de degeneración relacionada con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma, tumores de próstata, colon y piel y sus complicaciones. En algunas formas de realización, la enfermedad de la piel se selecciona de psoriasis, esclerodermia o enfermedades de la piel inducidas por diabetes; y la enfermedad inflamatoria crónica se selecciona de artritis reumatoide y aterosclerosis.

15 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar hiperplasia tisular maligna en mamíferos. Este procedimiento de tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de Icotinib y/o sus formas cristalinas y/o las composiciones farmacéuticas divulgadas anteriormente a mamíferos con enfermedad de hiperplasia. En algunas formas de realización, el procedimiento de tratamiento puede incluir también la utilización de un inhibidor de MMP (metaloproteinasa de matriz), inhibidores de cinasa de VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), un inhibidor de HER2, fármacos de anticuerpo de VEGFR y/o fármacos de endostatina. En algunas formas de realización, el procedimiento de tratamiento también incluye la utilización de uno o varios agentes antitumorales tales como inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos tumorales, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores enzimáticos, modificadores de la respuesta biológica, fármacos antihormonales, etc. Los agentes antitumorales se pueden seleccionar de carboplatino, paclitaxel, gemcitabina, metotrexato, 5-FU, camptotecina, ciclofosfamida, BCNU y otros medicamentos.

- 20 En algunas formas de realización, los mamíferos que se están tratando son seres humanos.

En algunas formas de realización, los procedimientos establecidos anteriormente pueden aplicarse en combinación con cualquier quimioterapia, terapia biológica y/o radioterapia.

- 25 En algunas formas de realización, el procedimiento de tratamiento expuesto anteriormente puede comprender adicionalmente la aplicación de anticuerpos anti-EGFR, anticuerpos anti-EGF, o ambos, en el mismo tratamiento.

30 En algunas formas de realización, por lo menos el 85% del fosfato de Icotinib presente en la composición farmacéutica se encuentra en forma cristalina. Como ejemplo no limitativo, por lo menos el 85% del fosfato de Icotinib presente en la composición farmacéutica es por lo menos uno seleccionado de entre los polimorfos de fosfato de Icotinib divulgados en la presente memoria.

35 En algunas formas de realización, por lo menos el 95% del fosfato de Icotinib presente en la composición farmacéutica se encuentra en forma cristalina. Como ejemplo no limitativo, por lo menos el 95% del fosfato de Icotinib presente en la composición farmacéutica es por lo menos uno seleccionado de entre los polimorfos de fosfato de Icotinib divulgados en la presente memoria.

40 En algunas formas de realización, por lo menos el 99% del fosfato de Icotinib presente en la composición farmacéutica se encuentra en forma cristalina. Como ejemplo no limitativo, por lo menos el 99% del fosfato de Icotinib presente en la composición farmacéutica es por lo menos uno seleccionado de entre los polimorfos de fosfato de Icotinib divulgados en la presente memoria.

45 La expresión "aproximadamente puro" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a por lo menos el 85% en peso, tal como, por lo menos, el 95 % en peso, adicionalmente tal como, por lo menos, el 99 % en peso del compuesto de fórmula I divulgado en la presente memoria está presente en una forma polimorfa de la presente invención, en particular en las formas polimorfas de forma I, forma II, forma III o forma IV.

50 Los picos principales descritos en los polimorfos cristalinos anteriores son reproducibles y se encuentran dentro del límite de error (el valor específico $\pm 0,2$).

55 En la presente invención, "el patrón de difracción de polvo de rayos X representado en la figura 1" se refiere al patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos principales como en la figura 1, en la que los picos principales se refieren a aquellos con la intensidad relativa superior al 10%, preferentemente superior al 30%, con respecto al pico más elevado (designándose su intensidad relativa de forma que sea el 100%) en la figura 1. Asimismo, en la presente invención, el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en las figuras 2, 3 o 4 se refiere al patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos principales como en las figuras 2, 3 o 4,

en las que los picos principales se refieren a aquellos con la intensidad relativa superior al 10%, preferentemente superior al 30%, con respecto al pico más elevado (designándose su intensidad relativa de forma que sea el 100%) en las figuras 2, 3 o 4, respectivamente.

5 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa I del compuesto de Fórmula I.

Figura 2: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa II del compuesto de Fórmula I.

10 Figura 3: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa III del compuesto de Fórmula I.

Figura 4: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma polimorfa IV del compuesto de Fórmula I.

15 Figura 5: Las curvas de concentración en plasma-tiempo de la forma cristalina I de clorhidrato de Icotinib y la forma polimorfa II del compuesto de Fórmula I.

Descripción de las formas de realización

20 La presente invención se ejemplificará adicionalmente de manera no limitativa mediante los ejemplos siguientes que ilustran la invención. Las técnicas o los procedimientos utilizados en estos ejemplos, a menos que se indique expresamente lo contrario, son técnicas o procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

25 Los patrones de polvo de rayos X (XRPD) de las formas cristalinas de fosfato de Icotinib se generaron en un sistema de difracción de rayos X PANalytical con consola Empyrean.

Las posiciones de los picos de difracción se calibraron utilizando polvo de silicio que tenía un valor de 2θ de 28,443 grados. Se utilizó como fuente una radiación de K-alfa de tubo de rayos X de Cu LEF de Empyrean.

30 Abreviaturas utilizadas

TA: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

35 H₂O: agua

IPA: isopropanol

40 ACN: acetonitrilo

EtOH: alcohol etílico

45 IPAc: acetato de isopropilo

DMSO: dimetilsulfóxido

EtOAc: acetato de etilo

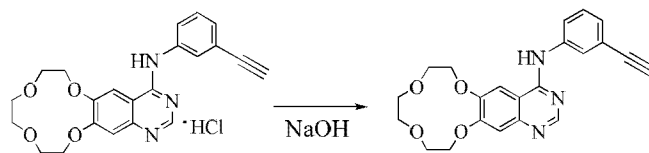
50 MTBE: metil-terc-butiléter

DMF: N,N-dimetilformamida

DCM: diclorometano

55 Ejemplo 1. Preparación de la forma polimorfa I

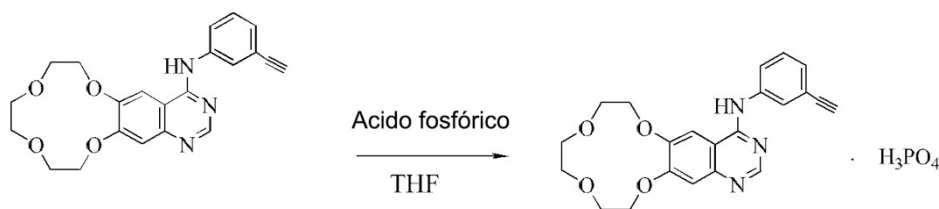
Se disolvieron 100 g de clorhidrato de Icotinib en una mezcla de 300 ml de etanol y 200 ml de agua. Se añadió gota a gota una disolución de 11,2 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua a 60°C a la disolución de clorhidrato de Icotinib hasta que el pH de la disolución de reacción alcanzara un valor de 13. La disolución de reacción se agitó durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y se secó durante 8 h al vacío a menos de 60°C para obtener 90 g de Icotinib.



Clorhidrato de Icotinib

Icotinib

- 5 La forma polimorfa I de fosfato de Icotinib se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido fosfórico (relación molar 1:1) en THF a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son los siguientes: se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de THF, también se disolvieron 18,9 μ l de ácido fosfórico en 3 ml de THF para proporcionar una disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l. Después se añadieron a la disolución de Icotinib 0,26 ml de la disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa I.



Icotinib

Forma polimorfa I

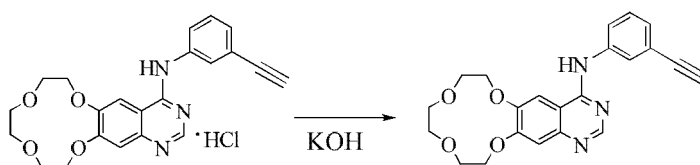
15 **Ejemplo 2. Preparación de la forma polimorfa I**

La forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 1.

20 **Ejemplo 3. Preparación de la forma polimorfa I**

La forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 1.

25 **Ejemplo 4. Preparación de la forma polimorfa I**



Clorhidrato de icotinib

Icotinib

- 30 Se disolvieron 10 g de clorhidrato de Icotinib en una mezcla de 30 ml de isopropanol y 20 ml de agua, se añadió una disolución de 1,6 g de hidróxido de potasio en 10 ml de agua a la disolución de clorhidrato de Icotinib hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanzara un valor de 13. La mezcla de reacción se agitó después durante 1-2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y se secó al vacío durante 8-10 h a una temperatura inferior a 50°C proporcionando 7,9 g de icotinib.

- 35 La forma polimorfa I se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido fosfórico (relación molar 1:1) en dioxano a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son los siguientes: se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de dioxano, también se disolvieron 18,9 μ l de ácido fosfórico en 3 ml de dioxano para obtener una disolución en ácido fosfórico de 0,1 mol/l. Después se añadieron a la disolución de Icotinib 0,26 ml de la disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l a la disolución de icotinib. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa I.

45 **Ejemplo 5. Preparación de la forma polimorfa I**

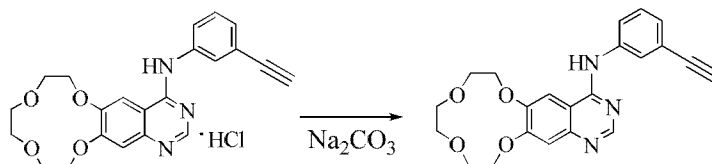
Una quinta muestra de la forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de

1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 4 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 4.

Ejemplo 6. Preparación de la forma polimorfa I

5 Una sexta muestra de la forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 4 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 4.

10 Ejemplo 7. Preparación de la forma polimorfa I



Clorhidrato de Icotinib

Icotinib

15 Se disolvieron 5 g de clorhidrato de Icotinib en una mezcla de 20 ml de metanol y 15 ml de agua. A esta disolución de clorhidrato de Icotinib se le añadió gota a gota una disolución de 1,5 g de carbonato de sodio en 10 ml de agua a 40°C hasta que el pH de la mezcla alcanzó un valor de 13. La mezcla de reacción se agitó después durante 1-2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y después se secó al vacío durante 8-10 h a menos de 60°C para proporcionar 4,0 g de Icotinib.

20 La forma polimorfa I de fosfato de Icotinib se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido fosfórico (relación molar 1:1) en H₂O/THF (1:19, v/v) a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son los siguientes: Se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de H₂O/THF (1:19, v/v). Se disolvieron 18,9 µl de ácido fosfórico en 3 ml de H₂O/THF (1:19, v/v) para obtener una disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l. Después se añadieron 0,26 ml de la disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l a la disolución de Icotinib y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa I.

30 Ejemplo 8. Preparación de la forma polimorfa I

La forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 7 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 7.

35 Ejemplo 9. Preparación de la forma polimorfa I

La forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 7 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 7.

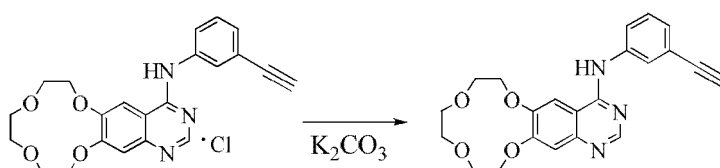
40 Ejemplo 10. Preparación de la forma polimorfa I

Se preparó la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib utilizando la relación en volumen de H₂O y THF de 1:10 (es decir, H₂O/THF 1:10, v/v) en lugar de 1:19 como en el ejemplo 7 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 7.

45 Ejemplo 11. Preparación de la forma polimorfa I

Se preparó la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib utilizando la relación en volumen de H₂O y THF de 1:30 (es decir, H₂O/THF 1:30, v/v) en lugar de 1:19 como en el ejemplo 7 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 7.

50 Ejemplo 12. Preparación de la forma polimorfa I



Clorhidrato de Icotinib

Icotinib

5 Se disolvieron 5 g de clorhidrato de Icotinib en una mezcla de 20 ml de THF y 15 ml de agua, y después a esta disolución de Icotinib se le añadió una disolución de 1,9 g de carbonato de potasio en 10 ml de agua gota a gota a 50°C hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanzara un valor de 13. La mezcla de reacción se agitó después durante 1-2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y se secó al vacío durante 8-10 h a una temperatura inferior a 60°C proporcionando 4 g de Icotinib.

10 La forma polimorfa I de fosfato de Icotinib se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido fosfórico (relación molar 1:1) en H₂O/THF (1:19, v/v) a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son los siguientes: Se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de 2-butanona, se disolvieron 18,9 µl de ácido fosfórico en 3 ml de H₂O/acetona (1:19, v/v) para obtener una disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l. Después se añadieron 0,26 ml de la disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l a la disolución de Icotinib. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa I.

15

Ejemplo 13. Preparación de la forma polimorfa I

20 La forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 12 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 12.

20

Ejemplo 14. Preparación de la forma polimorfa I

25 La forma polimorfa I se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 12 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 12.

25

Ejemplo 15. Preparación de la forma polimorfa I

30 Se preparó la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib utilizando la relación en volumen de H₂O y acetona de 1:10 (es decir, H₂O/acetona 1:10, v/v) en lugar de 1:19 como en el ejemplo 12 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 12.

30

Ejemplo 16. Preparación de la forma polimorfa I

35 Se preparó la forma polimorfa I de fosfato de Icotinib utilizando la relación en volumen de H₂O y acetona de 1:30 (es decir, H₂O/acetona 1:30, v/v) en lugar de 1:19 como en el ejemplo 12 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 12.

35

Ejemplo 17. Preparación de la forma polimorfa II

40 La forma polimorfa II de fosfato de Icotinib se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib (del ejemplo 1) con una disolución de ácido fosfórico (relación molar 1:1) en IPA a temperatura ambiente.

40

45 Los detalles del procedimiento son los siguientes: se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de IPA. Se disolvieron 18,9 µl de ácido fosfórico en 3 ml de IPA para obtener una disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l. Después se añadieron 0,26 ml de la disolución de ácido fosfórico de 0,1 mol/l a la disolución de Icotinib y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa II.

45

Ejemplo 18. Preparación de la forma polimorfa II

50 La forma polimorfa II de fosfato de Icotinib se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 17 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 17.

50

Ejemplo 19. Preparación de la forma polimorfa II

55 La forma polimorfa II de fosfato de Icotinib se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 17 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 17.

55

Ejemplo 20. Preparación de la forma polimorfa II

60 La forma polimorfa II se preparó del mismo modo (relación molar 1:1) y siguiendo el mismo procedimiento que se proporciona en el ejemplo 17, excepto en que se reemplazó el IPA por acetona, y se aisló la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib.

60

65

Ejemplo 21. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 20 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 20.

Ejemplo 22. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib en la mezcla de reacción de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 20 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 20.

Ejemplo 23. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó del mismo modo (relación molar 1:1) y siguiendo el mismo procedimiento que se proporciona en el ejemplo 17, excepto en que se reemplazó el IPA por ACN, y se aisló la forma polimorfa II.

Ejemplo 24. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 23 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 23.

Ejemplo 25. Preparación de la forma polimorfa II

Una novena muestra de la forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 23 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 23.

Ejemplo 26. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó del mismo modo (relación molar 1:1) y siguiendo el mismo procedimiento que se proporciona en el ejemplo 17, excepto en que se reemplazó el IPA por 2-butanona, y se aisló la forma polimorfa II.

Ejemplo 27. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 26 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 26.

Ejemplo 28. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 26 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 26.

Ejemplo 29. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó del mismo modo (relación molar 1:1) y siguiendo el mismo procedimiento que se proporciona en el ejemplo 17, excepto en que se reemplazó el IPA por EtOH, y se aisló la forma polimorfa II.

Ejemplo 30. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 1,5:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 29 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 29.

Ejemplo 31. Preparación de la forma polimorfa II

La forma polimorfa II se preparó utilizando la relación molar de ácido fosfórico e Icotinib de 2:1 en lugar de 1:1 como en el ejemplo 29 siguiendo las mismas condiciones de reacción que se describen en el ejemplo 29.

Ejemplo 32. Preparación de la forma polimorfa III

Se llevó a cabo una cristalización con antidisolvente a partir de DMSO/EtOAc disolviendo 10 mg de la forma polimorfa II en DMSO para obtener una disolución saturada. Se añadió EtOAc a la disolución saturada para inducir la precipitación. La disolución resultante se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa III.

Ejemplo 33. Preparación de la forma polimorfa III

5 Se llevó a cabo la cristalización con antidisolvente inversa a partir de DMSO/EtOAc disolviendo 10 mg de la forma polimorfa II en DMSO para obtener una disolución saturada, operación seguida por la adición de la disolución saturada a 5 ml de EtOAc para inducir la precipitación. La disolución resultante se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa III.

Ejemplo 34. Preparación de la forma polimorfa III

10 Se realizó el procedimiento de difusión de vapor a partir de DMSO/IPAc disolviendo 10 mg de la forma polimorfa II en DMSO para obtener una disolución saturada en un vial de vidrio de 3 ml. El vial de vidrio de 3 ml se selló después dentro de un vial de vidrio de 20 ml que contenía 4 ml de IPAc, y se dejó inducir la precipitación a TA y se aisló la forma polimorfa III.

Ejemplo 35. Preparación de la forma polimorfa III

15 Se realizó el procedimiento de difusión de vapor a partir de DMSO/MTBE disolviendo 10 mg de la forma polimorfa II en DMSO para obtener una disolución saturada en un vial de vidrio de 3 ml. El vial de vidrio de 3 ml se selló después dentro de un vial de vidrio de 20 ml que contenía 4 ml de MTBE, y se dejó inducir la precipitación a TA y se aisló la forma polimorfa III.

Ejemplo 36. Preparación de la forma polimorfa IV

25 Se llevó a cabo una cristalización con antidisolvente a partir de DMF/DMC disolviendo 10 mg de la forma polimorfa II en DMF para obtener una disolución saturada. Se añadió DMC a la disolución saturada para inducir la precipitación. La disolución resultante se agitó durante 24 h y después se aisló la forma polimorfa IV.

Ejemplo 37. Estudio farmacocinético de clorhidrato de Icotinib y la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib

30 Fármacos y reactivos: El clorhidrato de Icotinib utilizado en este estudio fue la forma cristalina I divulgada por el documento WO2010/003313. La forma polimorfa II de fosfato de Icotinib y clorhidrato de Icotinib se molieron obteniéndose partículas finas. El contenido del material (pureza) no era inferior al 99,0%. La carboximetilcelulosa sódica fue un suministro médica graduado.

35 Animales experimentales: Se dividieron ratas SD en un grupo de clorhidrato de Icotinib y un grupo de forma polimorfa II, consistiendo ambos grupos en la mitad de machos y la mitad de hembras.

40 Preparación farmacéutica: La cantidad de cada compuesto se pesó y después se añadió carboximetilcelulosa sódica para proporcionar como resultado una concentración del compuesto de ensayo del 0,5%. Se añadió después la mezcla sólida para preparar una suspensión de la misma a una concentración final de 10 mg/ml en agua.

45 Administración y recogida de muestra: Cada una de las suspensiones se administró por vía oral a ratas SD en ayunas a una dosis equivalente a 50 mg/kg de Icotinib en un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se recogieron 0,4 ml de sangre en tubos de preanticoagulante de EDTA-K a intervalos de tiempo de 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la administración del compuesto de ensayo, se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos y se recogieron 120 µl de plasma y se conservaron en almacenamiento frío.

50 Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Las condiciones cromatográficas utilizadas fueron sílice unida a silano C18 como fase estacionaria, 0,02 mol/l de hidrogenofosfato de sodio en acrilonitrilo (40:60, utilizando disolución de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,0) como fase móvil y una longitud de onda de detección de 334 nm. La comparación del perfil de PK de la forma cristalina I de clorhidrato de Icotinib y la forma polimorfa II de fosfato de Icotinib se resumió en la Tabla 1 y la figura 5. La forma polimorfa II de fosfato de Icotinib mostró una biodisponibilidad superior a la forma cristalina I de clorhidrato de icotinib.

Tabla 1

		AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg/l*h)	AUC _(0-∞) (mg/l*h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (mg/l)
Clorhidrato de Icotinib Forma cristalina I	Hembras	113,0 ± 24,0	123,6 ± 13,0	6,2 ± 3,5	3,0 ± 1,7	10,2 ± 1,9
	Machos	19,0 ± 7,1	19,1 ± 7,2	2,9 ± 0,4	2,3 ± 3,2	3,4 ± 0,4

Fosfato de Icotinib Forma polimorfa II	Hembras	155,2 ± 20,2	156,7 ± 17,8	2,9 ± 0,4	4,7 ± 1,2	13,1 ± 2,4
	Machos	28,6 ± 8,1	28,7 ± 8,1	2,6 ± 0,2	2,3 ± 1,5	4,9 ± 0,8

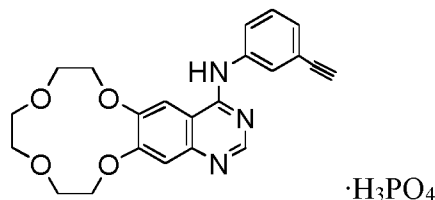
Ejemplo 38. Formulación de una cápsula de gel dura

5 Como una forma de realización específica de una composición de administración oral se formularon aproximadamente 100 mg de la forma polimorfa de los ejemplos 1-37 con lactosa dividida finamente suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de talla 0.

10 Aunque la presente invención se ha descrito totalmente con respecto a formas de realización de la misma haciendo referencia a los dibujos adjuntos, debe apreciarse que resultarán evidentes diversos cambios y modificaciones para los expertos en la materia. Debe apreciarse que dichos cambios y modificaciones están comprendidos dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Forma polimorfa del compuesto de fórmula I:



5

Fórmula I

2. Forma polimorfa según la reivindicación 1, en la que la forma polimorfa es de la forma polimorfa I y su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ obtenidos utilizando una radiación de cobre K-alfa de $6,4^\circ$, $8,4^\circ$, $12,8^\circ$, $14,4^\circ$ y $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

10

3. Forma polimorfa según la reivindicación 2, en la que su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $6,4^\circ$, $8,4^\circ$, $12,8^\circ$, $14,4^\circ$, $19,0^\circ$, $20,7^\circ$, $22,7^\circ$ y $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

15

4. Forma polimorfa según la reivindicación 2 o 3, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X es como se representa en la figura 1.

5. Forma polimorfa según la reivindicación 1, en la que la forma polimorfa es de la forma polimorfa II y su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ obtenidos utilizando una radiación de cobre K-alfa de $7,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,4^\circ$ y $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

20

6. Forma polimorfa según la reivindicación 5, en la que su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $7,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,2^\circ$, $22,1^\circ$ y $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

25

7. Forma polimorfa según la reivindicación 5 o 6, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X es como se representa en la figura 2.

8. Forma polimorfa según la reivindicación 1, en la que la forma polimorfa es de la forma polimorfa III y su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ obtenidos utilizando una radiación de cobre K-alfa de $5,4^\circ$, $7,9^\circ$, $13,1^\circ$, $16,2^\circ$ y $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

30

9. Forma polimorfa según la reivindicación 8, en la que su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $5,4^\circ$, $7,9^\circ$, $13,1^\circ$, $16,2^\circ$, $18,6^\circ$, $19,7^\circ$, $20,9^\circ$ y $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

35

10. Forma polimorfa según la reivindicación 8 o 9, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X es como se representa en la figura 3.

11. Forma polimorfa según la reivindicación 1, en la que la forma polimorfa es de la forma polimorfa IV y su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ obtenidos utilizando una radiación de cobre K-alfa de $6,1^\circ$, $8,0^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$ y $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

40

12. Forma polimorfa según la reivindicación 11, en la que su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de $6,1^\circ$, $8,0^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$, $18,3^\circ$, $20,2^\circ$, $21,3^\circ$ y $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

45

13. Forma polimorfa según la reivindicación 11 o 12, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X es como se representa en la figura 4.

14. Procedimiento de preparación de una forma polimorfa según la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:

50

a). cristalizar de manera reactiva la disolución de Icotinib con disoluciones de ácido fosfórico en THF, dioxano, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ o $\text{H}_2\text{O}/\text{acetona}$ para obtener la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4; o

55

b). cristalizar de manera reactiva la disolución de Icotinib con disoluciones de ácido fosfórico en IPA, acetona, ACN, 2-butanona o EtOH respectivamente para obtener la forma polimorfa según cualquiera de las

reivindicaciones 5 a 7; o

5 c). por lo menos una etapa seleccionada de entre cristalización con antidisolvente o con antidisolvente inversa a partir de DMSO/EtOAc, difusión de vapor a partir de DMSO/IPAc o DMSO/MTBE para obtener la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10; o

d). por lo menos una etapa seleccionada de entre cristalización con antidisolvente a partir de DMF/DCM para obtener la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.

10 15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que:

(a). la temperatura de la etapa a), b), c) o d) es la temperatura ambiente; o

15 (b). la relación en volumen de H₂O y THF, o H₂O y acetona en la etapa a) está comprendida entre 1:10 y 1:30; o

(c) la relación molar entre ácido fosfórico e Icotinib en la etapa a) o b) está comprendida entre 1:1 y 2:1.

20 16. Procedimiento según la reivindicación 14 o 15, en el que la relación molar entre ácido fosfórico e Icotinib es 1:1.

17. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la etapa c) o d), comprende:

25 (i). disolver fosfato de Icotinib en DMSO para obtener una disolución saturada, añadir EtOAc a la disolución saturada, agitar la disolución resultante durante por lo menos 2 h y aislar la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10; o

30 (ii). disolver fosfato de Icotinib en DMSO para obtener una disolución saturada, añadir la disolución saturada en EtOAc, agitar la disolución resultante durante por lo menos 2 h y aislar la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10; o

35 (iii). disolver fosfato de Icotinib en DMSO para conseguir una disolución saturada en un primer recipiente, disponer el primer recipiente en un segundo recipiente que contiene IPAc o MTBE e inducir la precipitación para obtener la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10; o

(iv). disolver fosfato de Icotinib en DMF para obtener una disolución saturada, añadir DCM a la disolución saturada, agitar la disolución resultante durante por lo menos 2 h y aislar la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.

40 18. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptables.

45 19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 presenta una pureza \geq 85% en peso.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 presenta una pureza \geq 99% en peso.

50 21. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, que comprende por lo menos un principio activo adicional.

22. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en la que la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.

55 23. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en la que la composición farmacéutica se encuentra en forma de comprimidos o cápsulas.

24. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en la que la composición comprende 0,01% en peso-99% en peso de la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

60 25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que la composición comprende 10% en peso-50% en peso de la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

65 26. Forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25 para su utilización en el tratamiento o la prevención en mamíferos de una enfermedad de hiperplasia no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o

enfermedad relacionada con un incidente vascular o para su utilización en el trasplante de células embrionarias de mamífero.

5 27. Forma polimorfa o composición para su utilización según la reivindicación 26, en la que la enfermedad de hiperplasia no maligna excesiva es una hiperplasia de piel benigna o una hiperplasia prostática benigna.

10 28. Forma polimorfa o composición para su utilización según la reivindicación 26 o 27, en la que la enfermedad de hiperplasia no maligna excesiva, la pancreatitis, la enfermedad renal, el cáncer, la angiogénesis o la enfermedad relacionada con angiogénesis se selecciona de entre: angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades de la piel, retinopatía diabética, retinopatía prematura, manchas de degeneración relacionada con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, linfoma, tumores de próstata, colon y piel y sus complicaciones.

15 29. Forma polimorfa o composición para su utilización según la reivindicación 28, en la que las enfermedades de la piel son psoriasis, esclerodermia o enfermedades de la piel inducidas por diabetes; y las enfermedades inflamatorias crónicas son artritis reumatoide o aterosclerosis.

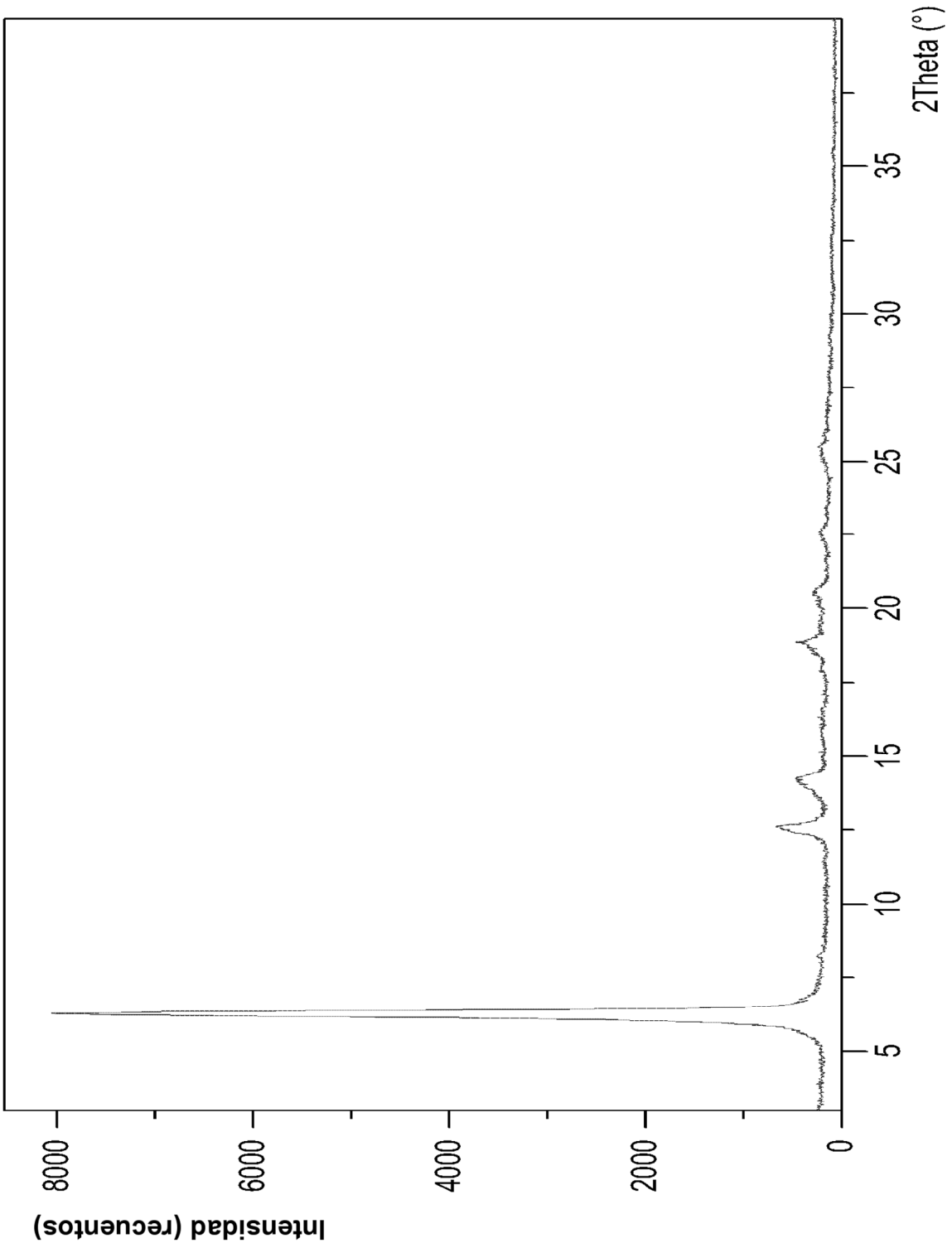


Figura 1

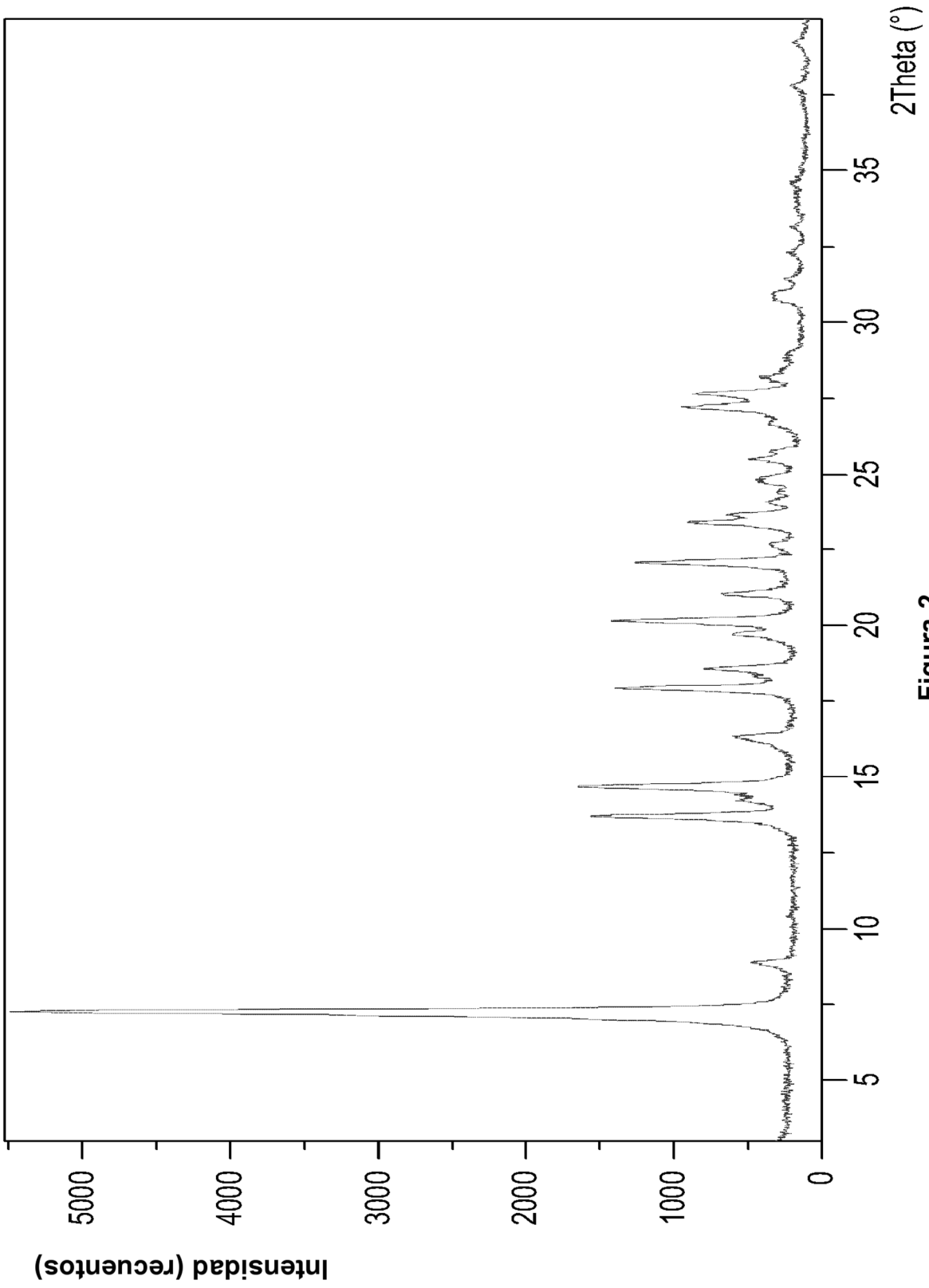


Figura 2

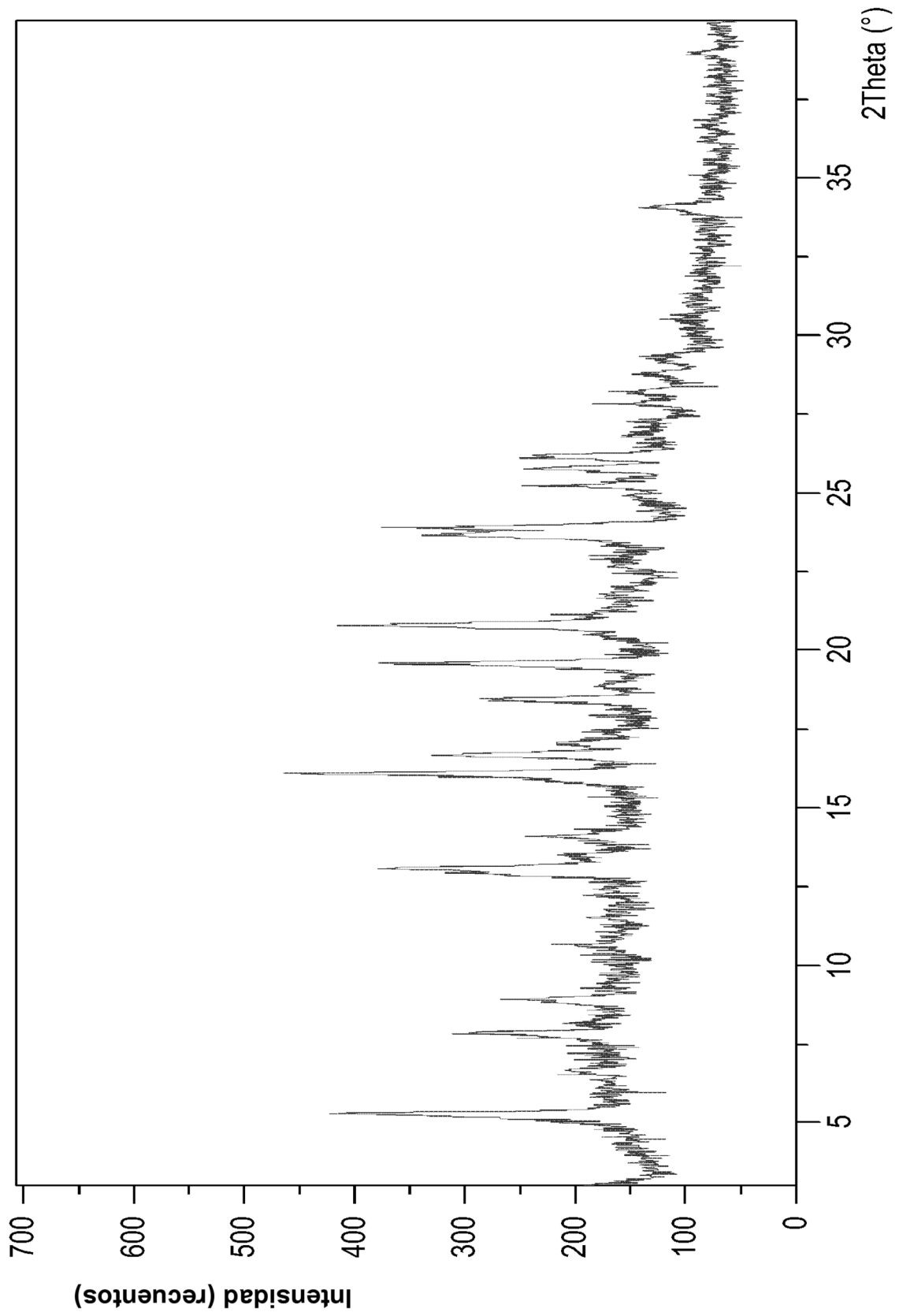


Figura 3

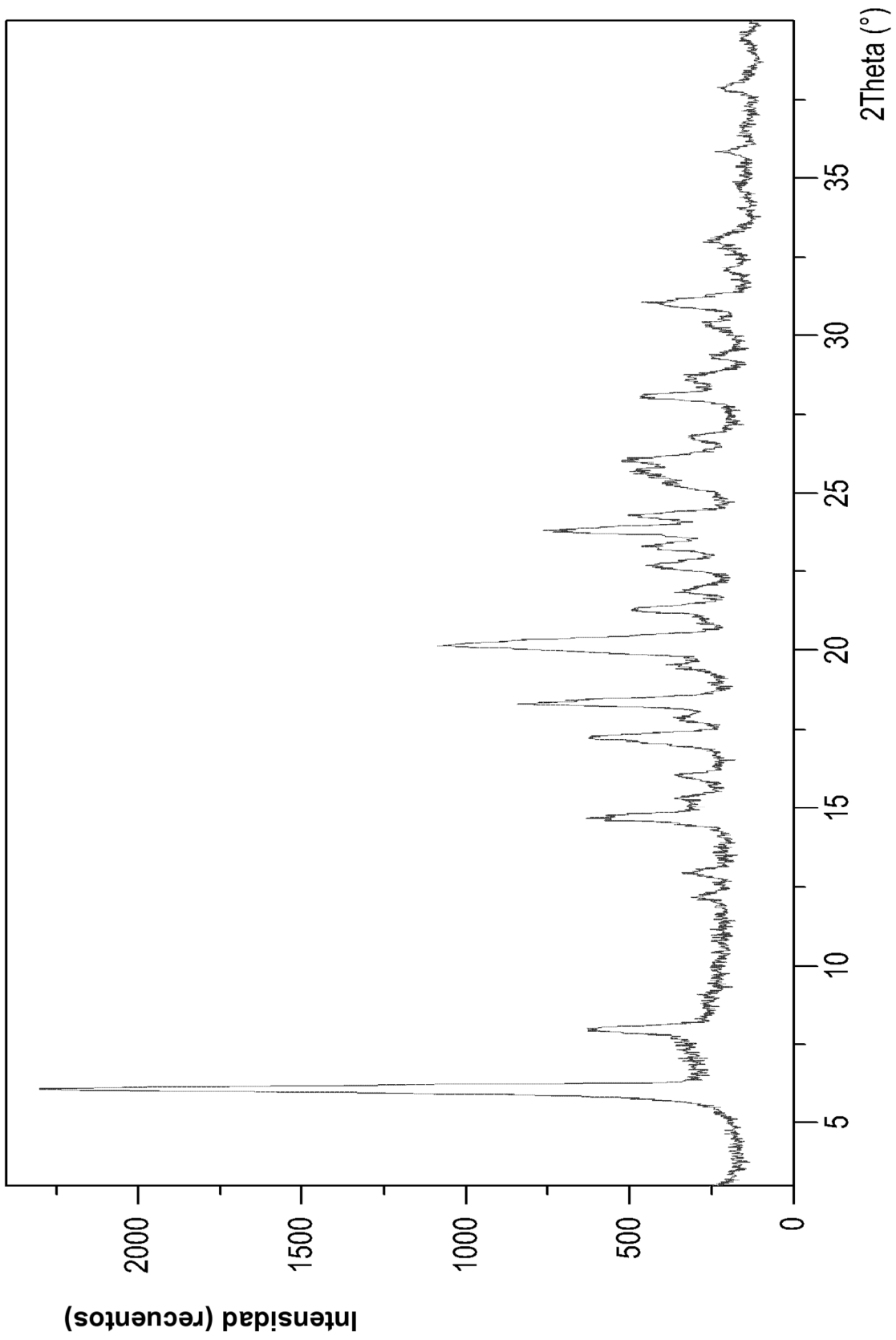


Figura 4

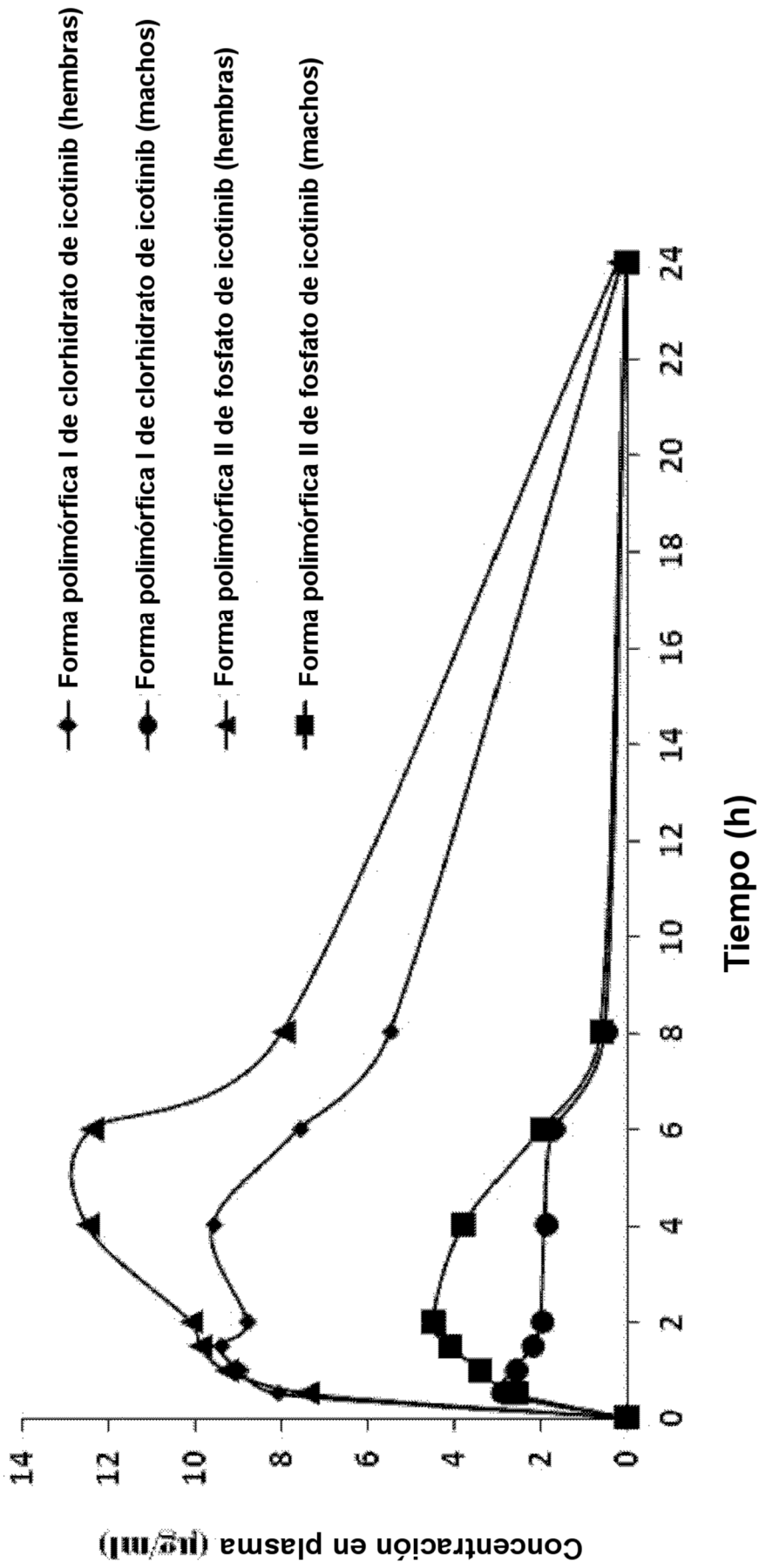


Figura 5