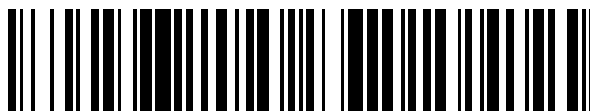


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 699**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

A61K 31/519 (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/CN2014/079484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198210**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2014 E 14811414 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3008070**

54 Título: **Formas polimorfas de maleato de Icotinib y utilizaciones de las mismas**

30 Prioridad:

09.06.2013 WO PCT/CN2013/077093

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

28.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 656 699 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 polimorfas de maleato de Icotinib y utilidades de las mismas.

5 Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembranarias que, en respuesta a un estímulo extracelular, propagan una cascada de señalización para controlar la proliferación celular, la angiogénesis, la apoptosis y otras características importantes del crecimiento celular. Una clase de tales receptores, las tirosina cinasas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), están excesivamente expresadas en muchos cánceres humanos, incluyendo cáncer de cerebro, de pulmón, de hígado, de vejiga, de mama, de cabeza y cuello, de esófago, gastrointestinal, de mama, de ovario, de cuello uterino, o de tiroides.

El EGFR se expresa en muchos tipos de células tumorales. La unión de ligandos cognados (incluyendo EGF, TGF α (es decir, factor α de crecimiento transformante) y neuregulinas) al dominio extracelular provoca homo- o heterodimerización entre los miembros de la familia. La yuxtaposición de dominios de tirosina cinasas citoplásmicos da como resultado la transfosforilación de restos específicos de tirosina, serina y treonina en cada dominio citoplásmico. Las fosfotirosinas formadas actúan como sitios de atraque para diversas moléculas adaptadoras y la activación subsiguiente de cascadas de transducción de señales (activadas por Ras/mitógenos, PI3K/Akt y Jak/STAT), que disparan respuestas celulares proliferativas.

Diversos estudios clínicos y de biología molecular y celular han demostrado que los inhibidores de tirosina cinasas de EGFR pueden bloquear la proliferación de células cancerosas, la metástasis y otras respuestas de transducción de señales relacionadas con EGFR, para lograr efectos terapéuticos antitumorales clínicos. Dos inhibidores de cinasas de EGFR orales con estructuras químicas similares son Gefitinib (Iressa, AstraZeneca), aprobado en 2003 (y posteriormente retirado) por la FDA de los Estados Unidos de América para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, e clorhidrato de erlotinib (Tarceva, Roche y OSI), aprobado en el 2004 por la FDA de los Estados Unidos de América para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado y del cáncer pancreático.

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

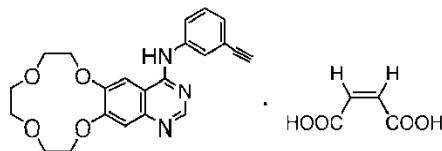
Los polimorfos de un compuesto farmacéutico orgánico particular pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como solubilidad e higroscopia, debido a sus estructuras cristalinas tridimensionales distintas. Sin embargo, generalmente no es posible predecir si un compuesto orgánico particular formará diferentes formas cristalinas, y mucho menos predecir la estructura y propiedades de las propias formas cristalinas. El descubrimiento de una nueva forma cristalina o polimórfica de un compuesto farmacéuticamente útil puede proporcionar una nueva oportunidad para mejorar las características globales de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que tiene un científico de formulación para el diseño. Puede ser ventajoso cuando este repertorio se amplía mediante el descubrimiento de nuevos polimorfos de un compuesto útil.

La publicación de patente china nº CN1305860C describe la estructura de Icotinib (base libre), en la página 29, Ejemplo 15, Compuesto 23, y el documento 2010/003313 describió clorhidrato de Icotinib y sus nuevos polimorfos cristalinos.

55

Sumario de la invención

En general, la presente invención se refiere a la forma polimorfa II de maleato de Icotinib (es decir, el compuesto de Fórmula I)



Fórmula I

Se describe en la presente memoria la forma polimorfa I, y su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $6,1^\circ$, $8,1^\circ$, $15,4^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$ y $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas formas de realización de la forma polimorfa I, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $6,1^\circ$, $8,1^\circ$, $13,4^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$ y $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas otras formas de realización de la forma polimorfa I, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $14,4\text{Å}$, $10,9\text{Å}$, $5,8\text{Å}$, $4,8\text{Å}$, $4,4\text{Å}$, y $3,7\text{Å}$.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa I, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $14,4\text{Å}$, $10,9\text{Å}$, $6,6\text{Å}$, $5,8\text{Å}$, $5,4\text{Å}$, $4,8\text{Å}$, $4,4\text{Å}$ y $3,7\text{Å}$.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa I, su patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra como en la figura 1.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa I, tiene un punto de fusión de $173\text{-}176^\circ\text{C}$.

En otro aspecto, la forma polimorfa es de la de la forma polimorfa II, y su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,5^\circ$, $19,0^\circ$ y $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas formas de realización de la forma polimorfa II, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,5^\circ$, $15,0^\circ$, $19,0^\circ$, $23,8^\circ$ y $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas otras formas de realización de la forma polimorfa II, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,5^\circ$, $13,8^\circ$, $15,0^\circ$, $15,5^\circ$, $19,0^\circ$, $22,5^\circ$, $23,8^\circ$ y $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa II, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $11,8\text{Å}$, $4,7\text{Å}$ y $2,9\text{Å}$.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa II, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $11,8\text{Å}$, $5,9\text{Å}$, $4,7\text{Å}$, $3,7\text{Å}$ y $2,9\text{Å}$.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa II, su patrón de difracción de polvo de rayos X tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $11,8\text{Å}$, $6,4\text{Å}$, $5,9\text{Å}$, $5,7\text{Å}$, $4,7\text{Å}$, $4,0\text{Å}$, $3,7\text{Å}$ y $2,9\text{Å}$.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa II, su patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra como en la figura 2.

En todavía algunas otras formas de realización de la forma polimorfa II, tiene un punto de fusión de $182\text{-}184^\circ\text{C}$.

La Forma Polimorfa I o II puede tener una pureza de $\geq 85\%$, $\geq 95\%$, o incluso $\geq 99\%$.

En todavía otro aspecto, la descripción proporciona procedimientos para preparar una forma polimorfa de maleato de Icotinib, comprendiendo cada uno la etapa de hacer reaccionar Icotinib con ácido maleico en un medio de reacción para producir maleato de Icotinib en la forma polimorfa. La reacción entre Icotinib y ácido maleico, por ejemplo, se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente.

En algunas formas de realización de los procedimientos, el medio de reacción contiene tetrahidrofurano (THF), isopropanol (IPA), dioxano, o 2-butanona, y el polimorfo resultante es Forma Polimorfa I.

- 5 En algunas formas de realización de los procedimientos, el medio de reacción contiene acetona, acetonitrilo, etanol, o una mezcla de agua y THF, y el polimorfo resultante es la forma polimorfa II.

En algunas otras formas de realización de los procedimientos, la relación molar de ácido maleico e Icotinib oscila de 1:1 a 2:1 (por ejemplo, 1:1, 1.5:1, o 2:1).

- 10 Algunas formas de realización de los procedimientos incluyen además la etapa de hacer reaccionar clorhidrato de Icotinib con una base en un medio de reacción para producir Icotinib, antes de la etapa de hacer reaccionar Icotinib con ácido maleico. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, a la temperatura de 40-80°C.

- 15 Los ejemplos de una base adecuada incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, y carbonato potásico.

El medio de reacción puede incluir, por ejemplo, agua y etanol, agua e IPA, agua y metanol, o agua y THF.

- 20 Inesperadamente, la forma polimorfa II de esta invención exhibió una biodisponibilidad y estabilidad química significativamente mejores que el clorhidrato de Icotinib, el principio activo de un fármaco actualmente en el mercado. En consecuencia, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimorfa II de esta invención, y un excipiente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

- 25 La composición farmacéutica puede incluir además un segundo principio terapéuticamente activo, y puede estar en forma adecuada para administración oral (por ejemplo, un comprimido o cápsula).

- 30 También está comprendido dentro del alcance de la presente invención la utilización de la forma polimorfa II o una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento en mamíferos de una enfermedad no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular, o para el trasplante de células embrionarias de mamíferos.

- 35 También está comprendido dentro del alcance de la presente invención la forma polimorfa II para la utilización en un método para tratar una enfermedad no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular, o para el trasplante de células embrionarias de mamíferos, al administrar a un paciente mamífero que lo necesite una forma polimorfa o una composición farmacéutica de esta invención.

- 40 La enfermedad no maligna excesiva puede ser, por ejemplo, hiperplasia benigna de piel o hiperplasia benigna prostática. O, la enfermedad no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad relacionada con el suceso vascular se selecciona de: angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, y esclerodermia, enfermedades de la piel inducidas por diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, manchas de degeneración relacionadas con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, linfoma, tumores de próstata, de colon y de piel, y sus complicaciones. El polimorfo de la presente invención es aproximadamente puro.

- 45 La expresión "aproximadamente puro", como se usa en la presente memoria, se refiere a que al menos 85% en peso, preferentemente al menos 95% en peso, más preferentemente al menos 99% en peso del compuesto de Fórmula I existe en una forma polimorfa II de la presente invención. Los picos principales descritos en las formas polimorfas anteriores son reproducibles y están dentro del límite de error (el valor especificado $\pm 0,2$).

- 50 En la presente descripción, "el patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra como 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 el que los picos principales se refieren a aquellos con una intensidad relativa mayor que 10%, preferentemente mayor que 30%, con respecto al pico más elevado (designándose su intensidad relativa como 100%) en la figura 1. En la presente invención, el patrón de difracción de polvo de rayos X como en la figura 2 se refiere al patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos principales como en la figura 2, en el que los picos principales se refieren a aquellos con la intensidad relativa mayor que 10%, preferentemente mayor que 30%, con respecto al pico más elevado (designándose su intensidad relativa como 100%) en la figura 2.

- 55 La cristalización en la presente invención está relacionada con la dinámica y el equilibrio entre diferentes formas polimorfas en ciertas condiciones. Por lo tanto, los expertos en la materia se darán cuenta de que la forma polimorfa resultante depende de la cinética y termodinámica del proceso de cristalización. En ciertas condiciones (sistema de disolvente, temperatura, presión, y la concentración del compuesto de la presente invención) una forma polimorfa puede ser más estable que otra cualquiera (o, realmente puede ser más estable que

- 60 La cristalización en la presente invención está relacionada con la dinámica y el equilibrio entre diferentes formas polimorfas en ciertas condiciones. Por lo tanto, los expertos en la materia se darán cuenta de que la forma polimorfa resultante depende de la cinética y termodinámica del proceso de cristalización. En ciertas condiciones (sistema de disolvente, temperatura, presión, y la concentración del compuesto de la presente invención) una forma polimorfa puede ser más estable que otra cualquiera (o, realmente puede ser más estable que

5 cualesquiera otras formas polimorfas). Sin embargo, los polimorfos que son menos estables termodinámicamente pueden ser más favorables en cinética. La forma polimorfa también puede verse afectada por factores distintos de la cinética, tales como el tiempo, distribución de impurezas, agitación, presencia o ausencia de semillas de polimorfo. En el contexto de la presente invención, en el alcance de “polimorfo” se incluyen diversas formas de hidratos y de solvatos.

10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimorfa II del compuesto de Fórmula I, y un excipiente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. En la que, la composición farmacéutica contiene 1% en peso-99% en peso, preferentemente 1% en peso-70% en peso, más preferentemente 10% en peso-30% en peso de forma polimorfa II del compuesto de Fórmula I.

15 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar a tal tratamiento para la enfermedad, trastorno, o síntoma. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar con el compuesto, la enfermedad, trastorno, y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la gravedad de la enfermedad, trastorno, y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto a tratar, y/o el peso del sujeto a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser manifiesta para los expertos en la materia, o se puede determinar mediante experimentos habituales. En el caso de la terapia de combinación, la “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad total de la combinación objeto para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.

25 La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención se puede administrar vía administración oral, por inhalación, rectal, parenteral o tópica, a un sujeto que necesita tratamiento. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida normal, tales como comprimidos, polvo, gránulo, cápsulas y similares, una formulación líquida tal como agua o suspensión oleosa, u otra formulación líquida tal como jarabe, disolución, suspensión o similar; para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser una disolución, disolución acuosa, concentrado de suspensión oleosa, polvo liofilizado, o similar. Preferentemente, la formulación de la composición farmacéutica se selecciona de comprimido, comprimido revestido, cápsula, supositorio, pulverización nasal o inyección, más preferentemente comprimido o cápsula. La composición farmacéutica puede ser una única administración unitaria con una dosis exacta. Además, la composición farmacéutica puede comprender además principios activos adicionales.

35 Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir mediante los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el principio activo se puede mezclar con uno o más excipientes, para obtener entonces la formulación deseada. 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., una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente disgregante tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un portador de absorción tal como caolín o arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un agente complejante, un agente amortiguador, un potenciador de la permeación, un polímero, compuestos aromáticos, un edulcorante, y un colorante. Preferentemente, el excipiente es adecuado para el tipo de formulación y de administración deseado.

50 El término “enfermedad” o “trastorno” o “afección” se refiere a cualquier enfermedad, malestar, dolencia, síntomas o indicaciones.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos (Forma Polimorfa II de maleato de Icotinib) y/o las composiciones farmacéuticas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención en mamíferos de enfermedad hiperplásica no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o dolencia relacionada con el suceso vascular, o para el trasplante de células embrionarias de mamíferos. La enfermedad hiperplásica no maligna excesiva puede ser una hiperplasia benigna de la piel o una hiperplasia prostática benigna.

60 Preferiblemente, la forma polimorfa II o la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para fabricar un medicamento para el tratamiento o prevención de mamíferos de enfermedad hiperplásica no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o dolencia relacionada con el suceso vascular, seleccionada de angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis y esclerodermia, enfermedades de la piel inducidas por diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, manchas de degeneración relacionadas con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer

pancreático, linfoma, tumores de próstata, de colon y de piel, y sus complicaciones.

Entre los mamíferos mencionados en la presente memoria, se prefieren los seres humanos.

5 Esta invención proporciona la forma polimorfa II para uso en un método para tratar hiperplasia de tejido maligno en mamíferos. Este método de tratamiento incluye la aplicación de una cantidad eficaz de maleato de Icotinib y/o sus formas polimorfas y/o las composiciones farmacéuticas a pacientes mamíferos con enfermedad hiperplásica. En algunas formas de realización, el método de tratamiento también incluye el uso de inhibidor de MMP (metaloproteinasa de la matriz), inhibidores de cinasas de VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), inhibidor de HER2, fármacos anticuerpos anti-VEGFR, y/o fármacos endostatínicos. En algunas formas de realización, el método de tratamiento también incluye usar uno o más agentes antitumorales tales como inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos tumorales, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de enzimas, 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 otras medicaciones.

Otro fin de esta invención es proporcionar el uso de los compuestos (Forma Polimorfa II de maleato de Icotinib) y/o las composiciones farmacéuticas en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con la disfunción de tirosina cinasas.

Preferiblemente, esta invención proporciona la forma polimorfa II para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad causada por disfunción de tirosina cinasas. Este método de tratamiento incluye administrar a un paciente con la enfermedad causada por disfunción de tirosina cinasas una cantidad eficaz de los compuestos (maleato de Icotinib y sus polimorfos) y/o las composiciones farmacéuticas. La enfermedad relacionada con la disfunción de tirosina cinasas incluye, pero no se limita a, enfermedad de tumores del cerebro, pulmón, hígado, vejiga, mama, cabeza y cuello, esófago, tubo digestivo, ovario, cuello uterino o tiroides, y sus complicaciones.

Las enfermedades diana para el método de tratamiento recién descrito se seleccionan preferentemente de cáncer de cerebro, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)), cáncer de riñón, cáncer de huesos, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de mama, linfoma, o tumores de tiroides, y sus complicaciones.

Los métodos descritos anteriormente se pueden aplicar en combinación con cualquier terapia química, terapia biológica o terapia de radiación.

Los métodos de tratamiento descritos anteriormente pueden incluir además la aplicación de anticuerpos anti-EGFR, anticuerpos anti-EGF, o ambos, en el mismo tratamiento.

La dosis del principio activo o compuesto, cuando se administra, se determinará mediante las necesidades individuales del paciente a tratar, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad o dolencia, el calendario de dosificación, así como la evaluación y el juicio del doctor designado. Sin embargo, sobre la base del compuesto activo, el intervalo preferido de la dosis eficaz puede ser aproximadamente 0,01-120 mg por día por kilogramo de peso corporal; o más preferentemente, 1-50 mg por día por kilogramo de peso corporal, en dosis individuales o separadas. En algunos casos, es más adecuado aplicar el extremo inferior del intervalo de dosificación descrito anteriormente, mientras que en otros casos se puede usar la dosis más elevada sin provocar efectos secundarios dañinos.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar la forma polimorfa II de maleato de Icotinib para aplicaciones clínicas. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento clínico con maleato de Icotinib con las siguientes opciones de tratamiento para pacientes con cáncer: la dosis de maleato de Icotinib y/o Forma Polimorfa I o II puede ser 25-2100 mg/día, siendo la frecuencia de administración 1-3 veces al día; una dosis preferida es 75-1200 mg/día, siendo la frecuencia de administración 2-3 veces al día; e incluso una dosis más preferida es 100-1200 mg/día, siendo la frecuencia de administración 2-3 veces al día. También está dentro del alcance de esta invención el uso de la forma polimorfa II o una composición farmacéutica de esta invención en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento en mamíferos de una enfermedad no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular, o para el trasplante de células embrionarias de mamíferos.

La enfermedad no maligna excesiva puede ser, por ejemplo, hiperplasia benigna de piel o hiperplasia benigna prostática. O, la enfermedad no maligna excesiva, la pancreatitis, la enfermedad renal, el cáncer, la angiogénesis o la dolencia relacionada con el suceso vascular se selecciona de: angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, y esclerodermia, enfermedades de la piel inducidas por diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, manchas de degeneración relacionadas con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, linfoma, tumores de próstata, de colon y de piel, y sus complicaciones.

Breve descripción de los dibujos

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

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

Figura 3: Las curvas de concentración plasmática frente al tiempo de la forma polimorfa II del compuesto de Fórmula I, y de la Forma Cristalina I de clorhidrato de Icotinib.

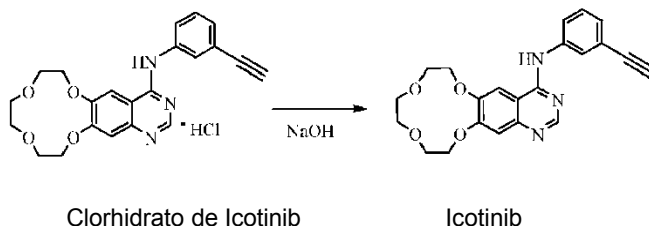
Descripción detallada de la invención

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no está limitada, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la invención. Las técnicas o métodos usados en estos ejemplos, excepto que se señale expresamente de otro modo, fueron técnicas o métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

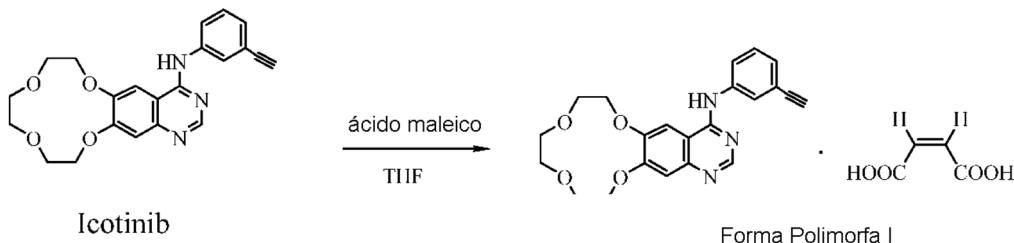
Los patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para las formas polimorfas de maleato de Icotinib se generaron en un sistema de difracción de rayos X de PANalytical con la consola Empyrean. Las posiciones de los picos de difracción se calibraron usando polvo de silicio, que tuvo un valor 2θ de 28,443 grados. Como fuente, se usó una radiación de Cu K-alfa en el tubo de rayos X LEF de Empyrean.

Ejemplo 1 de referencia. 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 añadieron gota a gota una disolución de 11,2 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua a 60°C a la disolución de clorhidrato de Icotinib hasta que el valor del pH de la disolución de la reacción alcanzó 13. La disolución de la reacción se agitó durante 1 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua pura, y se secó durante 8 h a vacío por debajo de 60°C para obtener 90 g de Icotinib.



La Forma Polimorfa I de maleato de Icotinib se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido maleico (relación molar 1:1) en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son como sigue: se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de THF. También se disolvieron 34,82 mg de ácido maleico en 3 ml de THF para proporcionar una disolución 0,1 moles/l de ácido maleico. Se añadieron 0,26 ml de la disolución de ácido maleico a la disolución de Icotinib, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h, y después se aisló la forma polimorfa I. El punto de fusión de la forma polimorfa es 173-176°C.

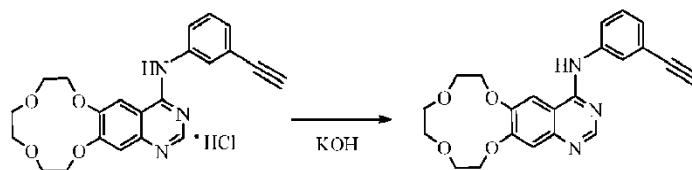


Ejemplo 2 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1,5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

5 Se disolvieron 10 g de clorhidrato de Icotinib en una mezcla de 30 ml de isopropanol (IPA) y 20 ml de agua, se añadió una disolución de 1,6 g de hidróxido potásico en 10 ml de agua a la disolución de clorhidrato de Icotinib hasta que el valor del pH de la mezcla de reacción alcanzó 13. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 1-2 h antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua pura, y se secó a vacío durante 8-10 h a una temperatura por debajo de 50°C para proporcionar 7,9 g de Icotinib.

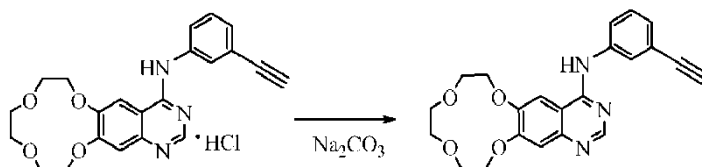
10 La Forma Polimorfa I se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido maleico en la relación molar 1:1 en IPA a la temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son como sigue: se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de IPA. Se disolvieron 34,82 mg de ácido maleico en 3 ml de IPA para obtener una disolución 0,1 moles/l de ácido maleico. Entonces se añadieron 0,26 ml de la disolución 0,1 moles/l de ácido maleico a la disolución de Icotinib para proporcionar una disolución que se agitó durante 24 h, y después se aisló la forma polimorfa I.

Ejemplo 5 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

20 La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 4.

Ejemplo 6 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

25 La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1,5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 4.

Ejemplo 7 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

30 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 añadió gota a gota una disolución de 1,5 g de carbonato de sodio en 103 ml de agua a 40°C hasta que el valor del pH de la mezcla alcanzó 13. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua pura, y se secó a vacío durante 8-10 h por debajo de 60°C para proporcionar 4,0 g de Icotinib.

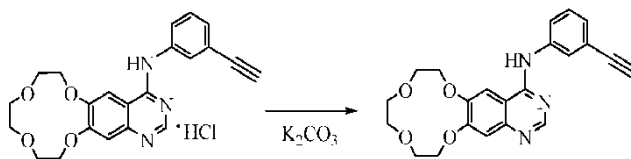
35 La Forma Polimorfa I se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido maleico (relación molar 1:1) en dioxano a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son como sigue: se disolvieron 10 mg Icotinib en 1 ml de dioxano. Se disolvieron 34,82 mg de ácido maleico en 3 ml de dioxano para obtener una disolución 0,1 moles/l de ácido maleico. Se añadieron 0,26 ml de la disolución 0,1 moles/l de ácido maleico a la disolución de Icotinib, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h, y entonces se aisló la forma polimorfa I.

Ejemplo 8 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

45 La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 7.

Ejemplo 9 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

50 La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1,5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 7.

Ejemplo 10 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

5 Se disolvieron 5 g de clorhidrato de Icotinib en una mezcla de 20 ml de THF y 15 ml de agua, y a esta disolución de clorhidrato de Icotinib se añadió una disolución de 1,9 g de carbonato potásico en 10 ml de agua, añadida gota a gota a 50°C hasta que el valor del pH de la mezcla de reacción alcanzó 13. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 1-2 h antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua pura, y después se secó durante 8-10 h a vacío a una temperatura por debajo de 60°C para producir 4 g de Icotinib.

La Forma Polimorfa I se obtuvo haciendo reaccionar una disolución de Icotinib con una disolución de ácido maleico (relación molar 1:1) en 2-butanona a temperatura ambiente. Los detalles del procedimiento son como sigue: se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de 2-butanona para proporcionar una disolución de Icotinib. Se disolvieron 34,82 mg de ácido maleico en 3 ml de 2-butanona para obtener una disolución 0,1 moles/l de ácido maleico. Se añadieron 0,26 ml de la disolución 0,1 moles/l de ácido maleico a la disolución de Icotinib. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, y entonces se aisló la forma polimorfa I.

Ejemplo 11 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

20 La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 10.

Ejemplo 12 de referencia. Preparación de forma polimorfa I

25 La Forma Polimorfa I se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1,5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 10.

Ejemplo 13. Preparación de la forma polimorfa II

30 La Forma Polimorfa II se preparó haciendo reaccionar una disolución de Icotinib (procedente del Ejemplo 1 de referencia) con una disolución de ácido maleico (relación molar 1:1) en acetona a la temperatura ambiente según las siguientes etapas.

35 Se disolvieron 10 mg de Icotinib en 1 ml de acetona. Se disolvieron 34,82 mg de ácido maleico en 3 ml de acetona para obtener una disolución 0,1 moles/l de ácido maleico. Se añadieron 0,26 ml de la disolución 0,1 moles/l de ácido maleico a la disolución de Icotinib, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h para proporcionar la forma polimorfa II, y entonces se aisló la forma polimorfa II. El punto de fusión de la forma polimorfa es 182-184°C.

Ejemplo 14. Preparación de forma polimorfa II

45 La Forma Polimorfa II se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 13.

Ejemplo 15. Preparación de forma polimorfa II

50 La Forma Polimorfa II se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1,5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 13.

Ejemplo 16. Preparación de forma polimorfa II

55 El Polimorfo II se preparó de la misma manera (relación molar 1:1) y según el mismo procedimiento como se proporciona en el Ejemplo 13, excepto que se sustituyó la acetona por acetonitrilo, y entonces se aisló la forma polimorfa II.

Ejemplo 17. Preparación de forma polimorfa II

60 La Forma Polimorfa II se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como

en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 16.

Ejemplo 18. Preparación de forma polimorfa II

La Forma Polimorfa II se preparó cambiando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1.5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 16.

Ejemplo 19. Preparación de forma polimorfa II

El Polimorfo II se preparó de la misma manera (relación molar 1:1) y según el mismo procedimiento como se proporciona en el Ejemplo 13, excepto que se sustituyó la acetona por etanol, y entonces se aisló la forma polimorfa II.

Ejemplo 20. Preparación de forma polimorfa II

Forma Polimorfa II se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 19.

Ejemplo 21. Preparación de forma polimorfa II

La Forma Polimorfa II se preparó cambiando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1.5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 19.

Ejemplo 22. Preparación de forma polimorfa II

El Polimorfo II se preparó de la misma manera (relación molar 1:1) y según el mismo procedimiento como se proporciona en el Ejemplo 13, excepto que se sustituyó la acetona por una mezcla de H₂O y THF (relación 1:19, v/v), y entonces se aisló la forma polimorfa II.

Ejemplo 23. Preparación de forma polimorfa II

La Forma Polimorfa II se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 2:1 en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 22.

Ejemplo 24. Preparación de forma polimorfa II

La Forma Polimorfa II se preparó usando la relación molar de ácido maleico e Icotinib 1,5:1 (3:2) en lugar de 1:1 como en el Ejemplo 1 de referencia siguiendo las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 22.

Ejemplo 25. Estudio farmacocinético de clorhidrato de Icotinib y de la forma polimorfa II de maleato de Icotinib

Fármacos y reactivos: el clorhidrato de Icotinib usado en este estudio fue la Forma Cristalina I descrita por el documento WO2010/003313. La forma polimorfa II de maleato de Icotinib e clorhidrato de Icotinib se molieron hasta partículas finas. El contenido de material (pureza) fue no menor que 99,0%. La carboximetilcelulosa sódica fue de grado de suministro médico.

Animales experimentales: las ratas SD se dividieron a un grupo de clorhidrato de Icotinib y a un grupo de forma polimorfa II, consistiendo ambos grupos en machos.

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

Administración y recogida de muestras: cada suspensión se administró oralmente a ratas SD en ayunas, a una dosis equivalente a 35 mg/kg de Icotinib en un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se recogieron 0,4 ml de sangre en tubos previamente llenos con anticoagulante 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 centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, y se recogieron 120 µl de plasma y se mantuvieron almacenados en frío.

Las muestras se analizaron mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las condiciones

5 cromatográficas utilizadas son sílice enlazada a silano C18 como fase estacionaria, 0,02 moles/l de dihidrogenofosfato de sodio en acetonitrilo (40:60, usando disolución de hidróxido sódico para ajustar el pH a 5,0) como la fase móvil, y una longitud de onda de detección de 334 nm. La comparación del perfil farmacocinético de la forma polimorfa II de maleato de Icotinib y de la Forma Cristalina I de clorhidrato de Icotinib se resume en la Tabla 1 y en la figura 3. La forma polimorfa II de maleato de Icotinib mostró una mayor biodisponibilidad que 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)
Forma Cristalina I de clorhidrato de Icotinib	19,04±7,12	19,12±7,16	2,94±0,41	2,33±3,18	3,36±0,37
Form II	64,85±32,45	65,43±32,73	3,06±0,44	5,33±1,15	7,53±1,37

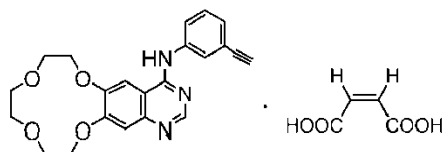
10

Ejemplo 26. Formulación de una cápsula de gel dura

15 Como una forma de realización específica de una composición oral, se formulan alrededor de 100 mg de la forma polimorfa del Ejemplo 1-24 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de alrededor de 580 mg a alrededor de 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño 0.

REIVINDICACIONES

1. Forma polimorfa del compuesto de Fórmula I



5

Fórmula I,

10 en la que la forma polimorfa es de la Forma II y su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,5^\circ$, $19,0^\circ$ y $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

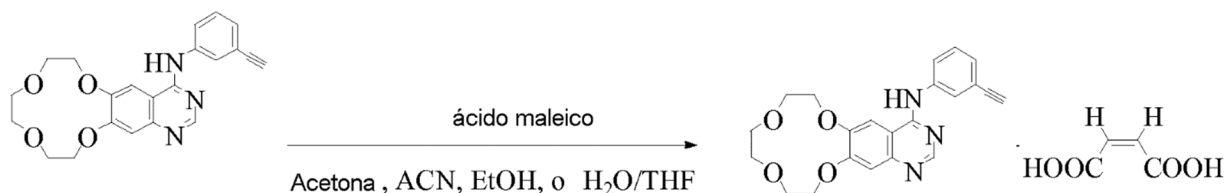
2. Forma polimorfa según la reivindicación 1, en la que su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,5^\circ$, $15,0^\circ$, $19,0^\circ$, $23,8^\circ$ y $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 3. Forma polimorfa según la reivindicación 1 o 2, en la que su patrón de difracción de polvo de rayos X presenta unos picos característicos a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,5^\circ$, $13,8^\circ$, $15,0^\circ$, $15,5^\circ$, $19,0^\circ$, $22,5^\circ$, $23,8^\circ$ y $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

20 4. Forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X se representa como en la figura 2.

5. Forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el punto de fusión es $182-184^\circ\text{C}$.

25 6. Procedimiento de preparación de una forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:



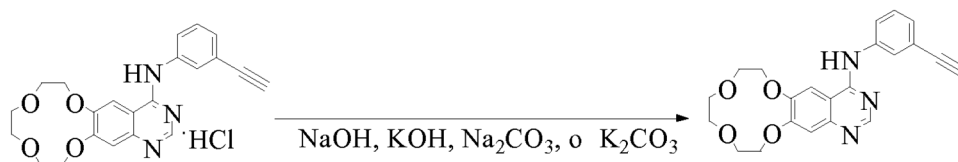
Icotinib

Forma Polimorfa II

30

hacer reaccionar Icotinib con ácido maleico en un medio de reacción de acetona, acetonitrilo, etanol, o agua (H_2O) y THF (relación 1:19, v/v) a la temperatura ambiente, con una relación molar entre ácido maleico e Icotinib comprendida entre 1:1 y 2:1, para producir la forma polimorfa.

35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, que comprende además la etapa de hacer reaccionar clorhidrato de Icotinib con hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico en un medio de reacción de etanol y H_2O , IPA y H_2O , metanol y H_2O , o THF y H_2O a la temperatura de $40-80^\circ\text{C}$ para producir Icotinib, antes de la etapa de hacer reaccionar Icotinib con ácido maleico,



40

Clorhidrato de Icotinib

Icotinib

45 8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un excipiente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptables.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 presenta una pureza $\geq 85\%$ en peso.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 presenta una pureza $\geq 99\%$ en peso.
- 5 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende además un segundo principio terapéuticamente activo.
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.
- 10 13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que la composición farmacéutica se encuentra en forma de comprimido o cápsula.
14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en la que la composición comprende 0,01% en peso-99% en peso de la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 15 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que la composición comprende 10% en peso-50% en peso de la forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 20 16. Forma polimorfa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, para su utilización en la prevención o el tratamiento en mamíferos de una enfermedad no maligna excesiva, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular, o trasplante de células embrionarias de mamífero.
- 25 17. Forma polimorfa o composición para su utilización según la reivindicación 16, en la que la enfermedad no maligna excesiva es la hiperplasia de piel benigna o la hiperplasia prostática benigna.
- 30 18. Forma polimorfa o composición para su utilización según la reivindicación 16 o 17, en la que la enfermedad no maligna excesiva, la pancreatitis, la enfermedad renal, el cáncer, la angiogénesis o la dolencia relacionada con un incidente vascular se selecciona de entre: angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, y esclerodermia, enfermedades de la piel inducidas por diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, 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.
- 35

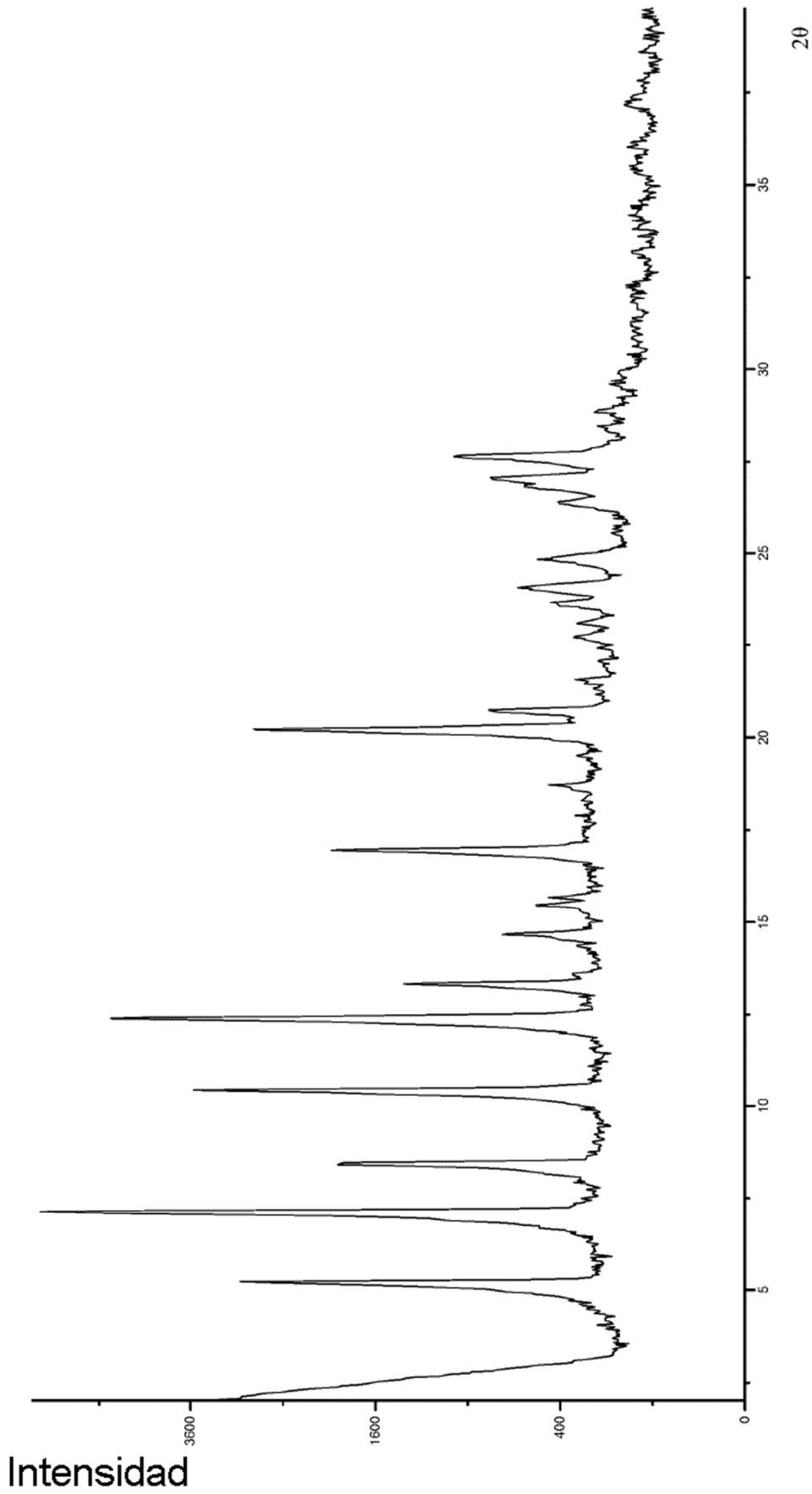


Figura 1

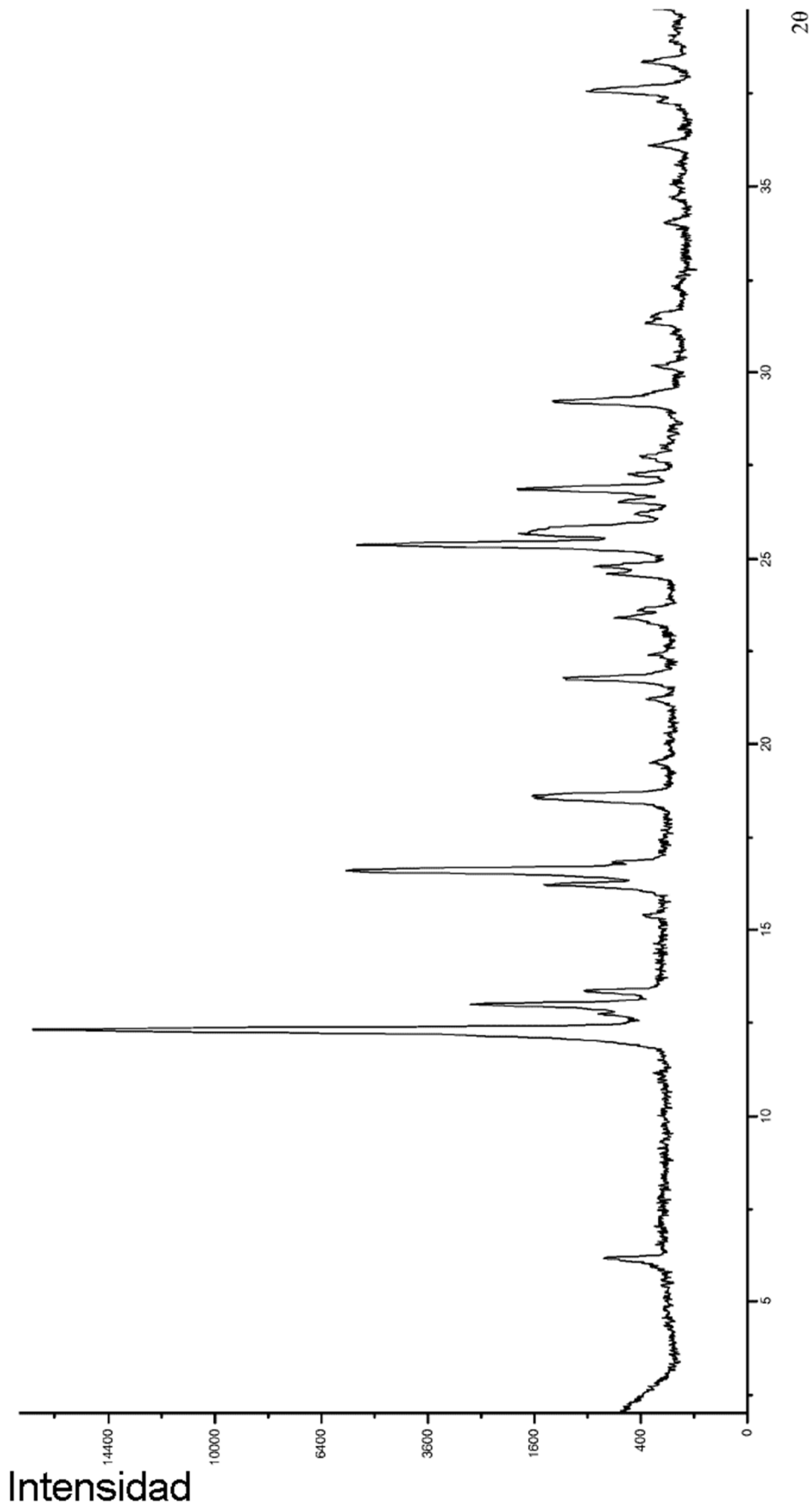


Figura 2

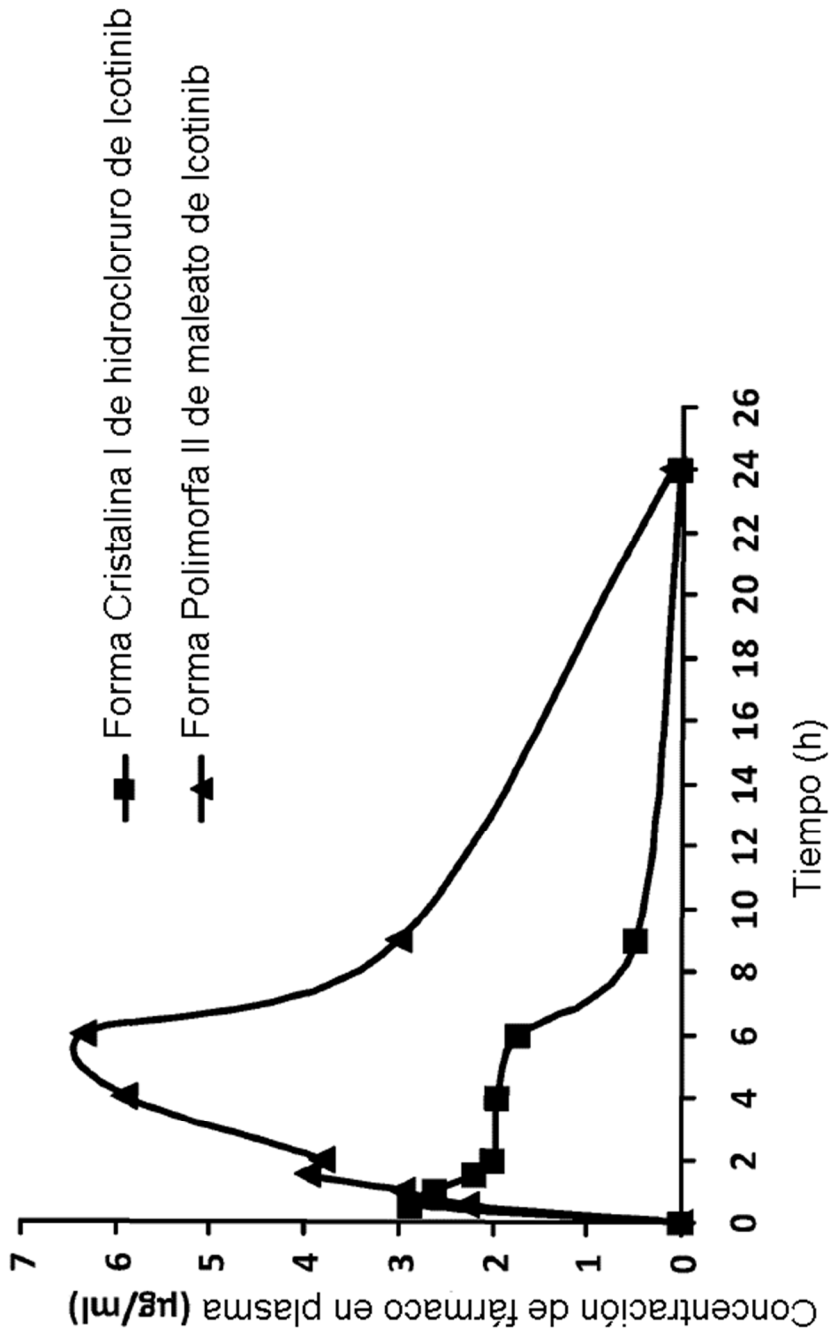


Figura 3