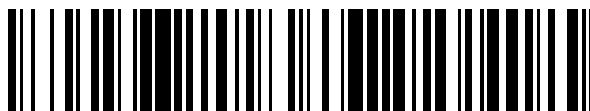


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 335**

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/CN2014/079491**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2014 E 14811568 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3008071**

54 Título: **Forma polimórfica de Icotinib y usos de la misma**

30 Prioridad:

09.06.2013 WO PCT/CN2013/077095

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

04.05.2018

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:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 666 335 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma polimórfica de Icotinib y usos de la misma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma polimórfica del Icotinib, procesos para preparar esta forma polimórfica, composiciones farmacéuticas de la misma, y dicha forma polimórfica y composiciones farmacéuticas de la misma para su uso en el tratamiento del cáncer y enfermedades relacionadas con la aparición del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Los receptores tirosina quinasa son proteínas de trans-membrana 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, receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se expresa en exceso en muchos cánceres humanos, incluyendo cáncer de cerebro, pulmón, hígado, vejiga, mama, cabeza y cuello, esófago, gastrointestinal, ovario, cervical o tiroideo.

15 EGFR se expresa en muchos tipos de células tumorales. La unión de ligandos afines (incluyendo EGF, TGF α (es decir, Factor de Crecimiento Transformante α) y neurogulinas) al dominio extracelular causa homo- o heterodimerización entre miembros de la familia. La yuxtaposición de dominios de tirosina quinasa citoplásmica da como resultado la transfosforilación de residuos específicos de tirosina, serina y treonina dentro de cada dominio citoplásmico. Las fosfotirosinas formadas actúan como sitios de acoplamiento para diversas moléculas adaptadoras y la posterior activación de las cascadas de transducción de señales (Ras/activadas por mitógenos, PI3K/Akt y JaK/STAT) que desencadenan respuestas celulares proliferativas.

20 Varios estudios clínicos y de biología molecular y celular han demostrado que los inhibidores de tirosina quinasa del EGFR pueden bloquear la proliferación de las células cancerígenas, metástasis y otras respuestas de transducción de señales relacionadas con EGFR para lograr efectos terapéuticos antitumorales clínicos. Dos inhibidores de quinasa de EGFR orales con estructuras químicas similares son Gefitinib (Iressa, AstraZeneca), aprobado por la FDA de Estados Unidos para cáncer de pulmón no microcítico avanzado en 2003 (y luego retirado), y hidrocloreuro de Erlotinib (Tarceva, Roche y OSI), aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado y cáncer de páncreas en 2004.

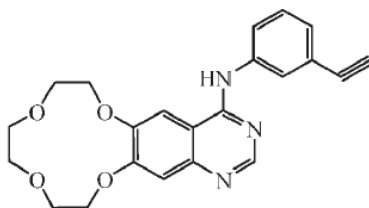
30 Muchos compuestos orgánicos farmacéuticamente activos pueden cristalizar en más de un tipo de estructura cristalina tridimensional. Es decir, los compuestos pueden cristalizar en diferentes formas cristalinas. Este fenómeno (estructura química idéntica pero diferente estructura cristalina) se denomina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

35 Los polimorfos de un compuesto farmacéutico orgánico particular pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como solubilidad e higroscopicidad, debido a sus distintas estructuras cristalinas tridimensionales. Sin embargo, no es posible generalmente 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 polimorfa de un compuesto farmacéuticamente útil puede proporcionar una nueva oportunidad para mejorar las características generales de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para diseñar. Puede ser ventajoso cuando este repertorio se amplía mediante el descubrimiento de nuevos polimorfos de un compuesto útil.

40 La solicitud de Patente China No. CN1305860C describe la estructura del Icotinib (base libre) en la página 29, Ejemplo 15, Compuesto 23, y el Documento de Patente WO 2010/003313 describe el Hidrocloreuro de Icotinib y sus nuevos polimorfos cristalinos.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al Icotinib (es decir, el compuesto de Fórmula I), forma polimórfica aproximadamente pura.



Fórmula I

45

El compuesto de Fórmula I de la presente descripción existe en una o más formas polimórficas. Estas formas polimórficas se denominan como Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV. El compuesto de Fórmula I y sus formas polimórficas tienen mejor solubilidad y estabilidad química, lo que les hace preferibles para aplicaciones clínicas.

5 En un aspecto, la forma polimórfica es la Forma Polimórfica I y su patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos en los ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,6^\circ$, $14,7^\circ$, $20,9^\circ$, $23,1^\circ$ y $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunos otros aspectos de la Forma Polimórfica I, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $11,6\text{Å}$, $6,0\text{Å}$, $4,3\text{Å}$, $3,9\text{Å}$ y $3,3\text{Å}$.

10 En algunos aspectos de la Forma Polimórfica I, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en los ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $7,6^\circ$, $14,7^\circ$, $20,9^\circ$, $23,1^\circ$, $24,2^\circ$, $27,5^\circ$, $29,8^\circ$ y $30,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunos otros aspectos de la Forma Polimórfica I, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $11,6\text{Å}$, $6,0\text{Å}$, $4,3\text{Å}$, $3,9\text{Å}$, $3,7\text{Å}$, $3,3\text{Å}$, $3,0\text{Å}$ y $2,9\text{Å}$.

Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 1.

15 Preferiblemente, el punto de fusión de la Forma Polimórfica I es $175\text{-}177^\circ\text{C}$.

20 La descripción también proporciona un método para preparar el polimorfo, que comprende las etapas de disolver el hidrocloreto de Icotinib en una mezcla de un alcohol de $\text{C}_1\text{-C}_4$ y agua, la mezcla se calentó a 60°C y se dejó gotear una solución de base. La solución de reacción se agitó durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y se secó 8 horas en vacío por debajo de 60°C para obtener la Forma Polimórfica I resultante.

En una realización de la invención, la forma polimórfica es de Forma Polimórfica II y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,5^\circ$, $19,7^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas otras realizaciones de la Forma Polimórfica II, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $16,0\text{Å}$, $4,5\text{Å}$ y $3,9\text{Å}$.

25 En algunas realizaciones de la Forma Polimórfica II, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,5^\circ$, $11,0^\circ$, $19,7^\circ$, $20,9^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas otras realizaciones de la Forma Polimórfica II, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $16,0\text{Å}$, $8,0\text{Å}$, $4,5\text{Å}$, $4,3\text{Å}$, y $3,9\text{Å}$.

30 En algunas otras realizaciones de la Forma Polimórfica II, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,5^\circ$, $8,8^\circ$, $11,0^\circ$, $16,5^\circ$, $19,7^\circ$, $20,9^\circ$, $22,6^\circ$ y $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunas otras realizaciones de la Forma Polimórfica II, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar de $16,0\text{Å}$, $10,1\text{Å}$, $8,0\text{Å}$, $5,4\text{Å}$, $4,5\text{Å}$, $4,3\text{Å}$, $3,9\text{Å}$ y $3,8\text{Å}$.

35 Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 2.

Preferiblemente, el punto de fusión de la Forma Polimórfica II es $176\text{-}178^\circ\text{C}$.

La presente invención proporciona también un método para preparar el polimorfo que comprende las etapas de calentar el polimorfo de la Forma I a aproximadamente 165°C bajo N_2 , y enfriar a temperatura ambiente de forma natural para recuperar la Forma Polimórfica II resultante.

40 En otro aspecto, la forma polimórfica es de Forma Polimórfica III y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,1^\circ$, $16,7^\circ$, $20,9^\circ$, $21,7^\circ$ y $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunos otros aspectos de la Forma Polimórfica III, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $17,3\text{Å}$, $5,3\text{Å}$, $4,3\text{Å}$, $4,1\text{Å}$ y $3,7\text{Å}$.

45 En algunos aspectos de la Forma Polimórfica III, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente $5,1^\circ$, $7,6^\circ$, $16,7^\circ$, $19,8^\circ$, $20,9^\circ$, $21,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

En algunos otros aspectos de la Forma Polimórfica III, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de $17,3\text{Å}$, $11,7\text{Å}$, $5,3\text{Å}$, $4,5\text{Å}$, $4,3\text{Å}$, $4,1\text{Å}$, $3,7\text{Å}$ y $3,6\text{Å}$.

Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 3.

Preferiblemente, el punto de fusión de la Forma Polimórfica III es 175-178°C.

5 La descripción también proporciona un método para preparar el polimorfo, que comprende las etapas de poner el polimorfo de la Forma I en el vapor saturado de acetonitrilo a temperatura ambiente durante una semana, y recuperar la Forma Polimórfica III resultante.

En otro aspecto, la forma polimórfica es de la Forma Polimórfica IV y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción de aproximadamente 6,1°, 11,2°, 15,8°, 19,5° y 22,5° ± 0,2°.

En algunos otros aspectos de la Forma Polimórfica IV, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de 14,5Å, 7,9Å, 5,6Å, 4,6Å y 4,0Å.

10 En algunos aspectos de la Forma Polimórfica IV, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,1°, 11,2°, 12,9°, 14,2°, 15,8°, 18,3°, 19,5° y 22,5° ± 0,2°.

15 En algunos otros aspectos de la Forma Polimórfica IV, su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos, expresados en términos de la distancia interplanar, de 14,5Å, 7,9Å, 6,9Å, 6,2Å, 5,6Å, 4,9Å, 4,6Å y 4,0Å.

Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 4.

Preferiblemente, el punto de fusión de la Forma Polimórfica IV es 175-177°C.

20 La descripción proporciona también un método para preparar el polimorfo que comprende las etapas de poner el polimorfo de la Forma I en el vapor saturado de metanol a temperatura ambiente durante una semana, y recuperar la Forma Polimórfica IV resultante.

La Forma Polimórfica II de esta invención puede tener una pureza de ≥ 85%, ≥ 95%, o incluso ≥ 99%.

En otro aspecto, la invención proporciona procesos para preparar una forma polimórfica del Icotinib, que comprende la etapa de hacer reaccionar el hidrocloreto de Icotinib con una base en un medio para producir Icotinib en la forma polimórfica. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, a la temperatura de 40-80°C.

25 Ejemplos de una base adecuada incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio.

El segundo medio de reacción puede incluir, por ejemplo, agua y etanol, agua e isopropanol, agua y metanol, o agua y tetrahidrofurano.

30 Las formas polimórficas de esta descripción, particularmente la Forma Polimórfica I, Forma Polimórfica II de acuerdo con la invención, Forma Polimórfica III y Forma Polimórfica IV, mostraron inesperadamente una biodisponibilidad y estabilidad química significativamente mejores que el hidrocloreto de Icotinib, el ingrediente activo de un fármaco actualmente en el mercado. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimórfica de esta invención y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

35 La composición farmacéutica puede incluir además un segundo ingrediente terapéuticamente activo, y puede estar en una forma adecuada para la administración oral (por ejemplo, tabletas o cápsulas). También está dentro del alcance de esta invención el uso de la forma polimórfica o una composición farmacéutica de esta invención en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento en mamíferos de una enfermedad excesiva no maligna, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular, o para el trasplante de células embrionarias de mamíferos.

45 La enfermedad excesiva no maligna puede ser, por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel o hiperplasia prostática benigna. O, la enfermedad excesiva no maligna, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad relacionada con la ocurrencia vascular se selecciona de: angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica como artritis reumatoide, aterosclerosis, aterosclerosis, enfermedades de la piel como psoriasis y esclerodermia, enfermedades de la piel inducidas por diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura, manchas por degeneración relacionadas con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma y tumores de próstata, colon y piel.

Todos los polimorfos de la presente descripción son aproximadamente puros.

50 El término "aproximadamente puro" como se utiliza aquí se refiere a que al menos un 85% en peso, preferiblemente al menos un 95% en peso, más preferiblemente al menos un 99% en peso del compuesto de Fórmula I existe en

una forma polimórfica de la presente descripción, particularmente en las formas polimórficas de la Forma I, Forma II de acuerdo con la invención, Forma III o Forma IV.

Los picos principales descritos en los polimorfos anteriores son reproducibles y están dentro de los límites de error (el valor especificado $\pm 0,2$).

5 En la presente descripción, “el patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra como en la Figura 1” se refiere al patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra picos principales como en la Figura 1, en donde los picos principales se refieren a aquellos con una intensidad relativa mayor que el 10%, preferiblemente mayor que el 30%, con relación al pico más alto (con su intensidad relativa diseñada para ser el 100%) en la Figura 1. Asimismo, en la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado como en las Figuras 2, 3 o 4 se refiere al patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra picos principales como en las Figuras 2, 3 o 4 en donde los picos principales se refieren a aquellos con una intensidad relativa mayor que el 10%, preferiblemente mayor que el 30%, con relación al pico más alto (con su intensidad relativa diseñada para ser el 100%) en las Figuras 2, 3 o 4 respectivamente.

15 La cristalización en la presente invención está relacionada con la dinámica y el equilibrio entre diferentes formas polimórficas bajo ciertas condiciones. Por lo tanto, los expertos en la técnica se darán cuenta de que la forma polimórfica resultante depende de la cinética y la termodinámica del proceso de cristalización. Bajo ciertas condiciones (sistema de disolvente, temperatura, presión, y la concentración del compuesto de la presente invención), una forma polimórfica puede ser más estable que otra (o, en realidad ser más estable que cualquier otra forma polimórfica). Sin embargo, los polimorfos que son menos estables termodinámicamente pueden ser favorables en cinética. La forma polimórfica también puede verse afectada por factores distintos de los cinéticos, tales como el tiempo, la distribución de impurezas, la agitación, la presencia o ausencia de semillas polimórficas. Para los propósitos de esta descripción, se incluyen varias formas de hidrato y solvato en el alcance de “polimorfo”.

20 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo de la Forma II del compuesto de Fórmula I, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. En donde, la composición farmacéutica contiene 0,01%-99% en peso, preferiblemente 1%-70% en peso, más preferiblemente 10%-50% en peso del polimorfo de la Forma II del compuesto de Fórmula I.

25 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se utiliza aquí, 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 dicho 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 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 técnica o se puede determinar mediante experimentos de rutina. En el caso de terapia de combinación, la “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad total de los objetos de combinación para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.

35 La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención se puede administrar mediante administración oral, por inhalación, rectal, parenteral o administración tópica a un sujeto que necesita tratamiento. Para administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida regular tal como tabletas, polvo, gránulos, cápsulas y similares, una formulación líquida tal como suspensión de agua o aceite u otra formulación líquida tal como jarabe, solución, suspensión o similar; para administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser una solución, una solución acuosa, un concentrado de una suspensión oleosa, polvo liofilizado o similares. Preferiblemente, la formulación de la composición farmacéutica se selecciona de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, supositorios, pulverizador o inyección nasal, más preferiblemente tabletas o cápsulas. 40 La composición farmacéutica puede ser una administración de unidad única con una dosis precisa. Además, la composición farmacéutica puede comprender además ingredientes activos adicionales.

Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden producir mediante métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede mezclar con uno o más excipientes, para preparar después la formulación deseada.

50 El “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, varios disolventes orgánicos, etc, un relleno 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 de sodio; un potenciador de la absorción tal como compuestos de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como Kaolin y arcilla de jabón; un lubricante tal como el 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 estabilizador, un espesante, un agente complejante, un agente tamponante, un potenciador de

la penetración, un polímero, compuestos aromáticos, un edulcorante y un colorante. Preferiblemente, el excipiente es adecuado para la formulación y el tipo de administración deseados.

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

- 5 En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos (Icotinib y sus polimorfos) y/o las composiciones farmacéuticas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención en mamíferos de enfermedad de hiperplasia excesiva no maligna, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad relacionada con la ocurrencia vascular, o para el trasplante de células embrionarias en mamíferos. La enfermedad de hiperplasia excesiva no maligna puede ser una hiperplasia benigna de la piel o una hiperplasia prostática benigna.

10 Preferiblemente, los polimorfos o composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden utilizar para fabricar un medicamento para el tratamiento o prevención en mamíferos de una enfermedad de hiperplasia excesiva no maligna, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer, angiogénesis o enfermedad relacionada con la ocurrencia vascular seleccionada de angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis y esclerodermia, diabetes incluidas enfermedades de la piel, retinopatía diabética, retinopatía prematura, manchas por degeneración relacionada con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma y tumores de próstata, colon y piel y sus complicaciones.

Entre los mamíferos mencionados aquí, los seres humanos son los preferidos.

- 20 Esta descripción proporciona un método para tratar la hiperplasia tisular maligna en mamíferos. Este método de tratamiento incluye la aplicación de una cantidad efectiva de Icotinib y/o sus formas polimórficas y/o las composiciones farmacéuticas a pacientes mamíferos con enfermedad de hiperplasia. En algunos aspectos, el método de tratamiento incluye también el uso de un inhibidor de MMP (metaloproteinasas de matriz), inhibidores de quinasa VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), inhibidor de HER2, fármacos de anticuerpo VEGFR, y/o fármacos de endostatina. En algunas realizaciones, el método de tratamiento también incluye utilizar uno o más agentes anti-tumorales tales como inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos tumorales, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores enzimáticos, modificadores de la respuesta biológica, fármacos anti-hormonas, etc. Los agentes anti-tumorales se pueden seleccionar de carboplatino, paclitaxel, gemcitabina, metotrexato, 5-FU, camptotecina, ciclofosfamida, BCNU y otros medicamentos.

También se describe en esta descripción el uso de compuestos (Icotinib y sus polimorfos) y/o las composiciones farmacéuticas en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con la disfunción de la tirosina quinasa.

- 35 Preferiblemente, esta descripción describe un método para el tratamiento de una enfermedad provocada por una disfunción de la tirosina quinasa. Este método de tratamiento incluye administrar a un paciente con la enfermedad causada por la disfunción de la tirosina quinasa una cantidad efectiva de los compuestos (Icotinib y sus polimorfos) y/o las composiciones farmacéuticas. La enfermedad relacionada con la disfunción de la tirosina quinasa incluye, pero no se limita a la enfermedad de tumores de cerebro, pulmón, hígado, vejiga, mama, cabeza y cuello, esófago, tracto gastrointestinal, ovario, cuello uterino o tiroides y sus complicaciones.

- 40 La enfermedad objetivo para el método de tratamiento recién descrito se selecciona preferiblemente de cáncer de cerebro, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón no microcítico(NSCLC)), cáncer de riñón, cáncer de hueso, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pecho, linfoma o tumores del tiroides y sus complicaciones.

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

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

50 La dosificación del ingrediente o compuesto activo cuando se administra se determinará por las necesidades individuales del paciente que se va a tratar, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad o dolencia, el programa de dosificación, así como la evaluación y el juicio del médico designado. Sin embargo, en base al compuesto activo, el intervalo preferido de la dosis eficaz puede ser aproximadamente de 0,01-120 mg diarios por kilogramo de peso corporal; o más preferiblemente de 1-50 mg por día por kilogramo de peso corporal en dosis únicas o separadas. En algunos casos, es más adecuado aplicar el extremo inferior del intervalo de dosificación anteriormente descrito, mientras que en otros casos se puede utilizar la dosis más alta sin causar efectos secundarios dañinos.

- 55 También se describe en esta descripción la provisión de Icotinib para aplicaciones clínicas. En particular, la presente descripción se refiere al tratamiento clínico con Icotinib con las siguientes opciones de tratamiento para pacientes

con cáncer: la dosificación de Icotinib y/o Formas Polimórficas I, II, III, o IV puede ser de 25-2.100 mg/día siendo la frecuencia de administración de 1-3 veces al día; una dosificación preferida es de 75-1.200 mg/día siendo la frecuencia de administración de 2-3 veces al día; una dosificación incluso más preferida es de 100-1.200 mg/día siendo la frecuencia de administración de 2-3 veces al día.

5 Descripciones de las Figuras

Figura 1: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Polimórfica I del compuesto de Fórmula I.

Figura 2: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Polimórfica II del compuesto de Fórmula I.

Figura 3: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Polimórfica III del compuesto de Fórmula I.

Figura 4: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Polimórfica IV del compuesto de Fórmula I.

10 Figura 5: Curvas concentración de plasma-tiempo del Hidrocloruro de Icotinib de Forma Cristalina I y Forma Polimórfica II del compuesto de Fórmula I.

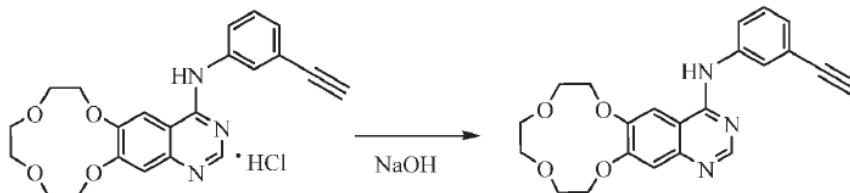
Ejemplos

La presente invención está además ejemplificada, pero no limitada, por los siguientes ejemplos 1, 5-9, 12 y 13 que ilustran la invención. Las técnicas o métodos utilizados en estos ejemplos, a menos que se indique expresamente lo contrario, fueron técnicas convencionales o métodos bien conocidos en la técnica.

Los patrones de la difracción de rayos X en polvo (XRPD) para las formas cristalinas del Icotinib se generaron en el Sistema de Difracción de rayos X PANalytical con una consola Empyrean. Las posiciones de los picos de difracción se calibraron utilizando polvo de silicio que tenían un valor de 2θ de 28,443 grados. Como fuente se utilizó una radiación K-Alfa de un tubo de rayos X Epyrean Cu LEF.

20 Ejemplo 1

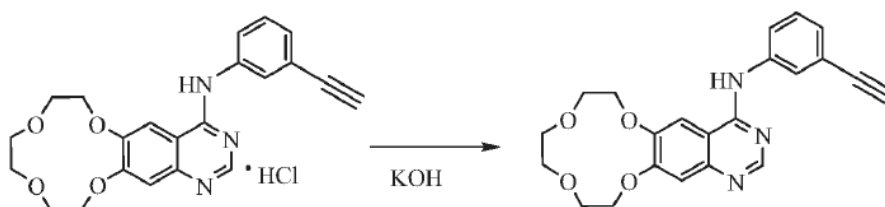
Preparación de la Forma I



25 100 g de hidrocloreuro de Icotinib se disolvieron en una mezcla de 300 ml de etanol y 200 ml de agua. Una solución de 11,2 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua se añadió gota a gota a 60°C a la solución del hidrocloreuro de Icotinib hasta que el valor de pH de la solución de reacción alcanzó 13. La solución de reacción se agitó después durante una hora y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y se secó durante 8 horas bajo vacío por debajo de 60°C para obtener 90 g de la Forma I deseada. Y el punto de fusión de la Forma Polimórfica I es 175-177°C.

Ejemplo 2

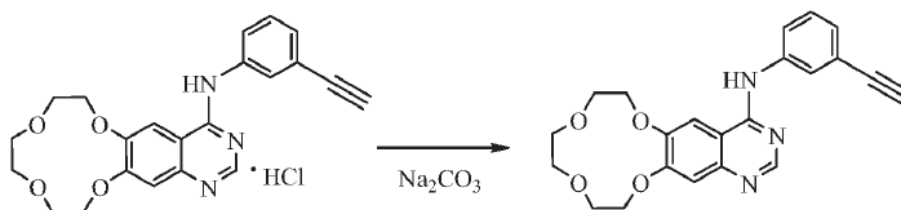
30 (no de acuerdo con la invención) Preparación de la Forma I



35 10 g de hidrocloreuro de Icotinib se disolvieron primero en la mezcla de 30 ml de isopropanol y 20 ml de agua, una solución de 1,6 g de hidróxido de potasio en 10 ml de agua se añadió a la solución del hidrocloreuro de Icotinib hasta que el valor de pH de la mezcla de reacción alcanzó 13. La solución de reacción se agitó después durante 1-2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y se secó bajo vacío durante 8-10 horas a una temperatura por debajo de 50°C para dar 7,9 g de la Forma I deseada.

Ejemplo 3

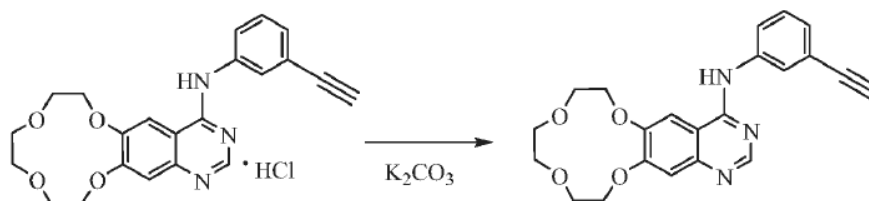
(no de acuerdo con la invención) Preparación de la Forma I



- 5 5 g de hidrocloreto de Icotinib se disolvieron en la mezcla de 20 ml de metanol y 15 ml de agua. A esta solución de hidrocloreto de Icotinib se añadió después gota a gota una solución de 1,5 g de carbonato de sodio en 10 ml de agua a 40°C hasta que el valor de pH de la mezcla resultante alcanzó 13. La solución de reacción se agitó después durante 1-2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y después se secó bajo vacío durante 8-10 horas por debajo de 60°C para obtener 4 g de la Forma I deseada.

Ejemplo 4

- 10 (no de acuerdo con la invención) Preparación de la Forma I



- 15 5 g de hidrocloreto de Icotinib se disolvieron en una mezcla de 20 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de agua, y después a esta solución de Icotinib se añadió una solución de 1,9 g de carbonato de potasio en 10 ml de agua gota a gota a 50°C hasta que el valor de pH de la mezcla de reacción resultante alcanzó 13. La solución de reacción se agitó después durante 1-2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente para dar un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua purificada y después se secó durante 8-10 horas bajo vacío a una temperatura por debajo de 60°C para dar 4 g de la Forma I deseada.

Ejemplo 5

Preparación de la Forma II

- 20 La Forma I preparada a partir del método del Ejemplo 1 se calentó a 150°C bajo N₂, después se enfrió a temperatura ambiente de forma natural para obtener la Forma II deseada. Y el punto de fusión de la Forma Polimórfica II es 176-178°C.

Ejemplo 6

Preparación de la Forma II

- 25 La Forma I preparada a partir del método del Ejemplo 1 se calentó a 160°C bajo N₂, después se enfrió a temperatura ambiente de forma natural para obtener la Forma II deseada.

Ejemplo 7

Preparación de la Forma II

- 30 La Forma I preparada a partir del método del Ejemplo 1 se calentó a 170°C bajo N₂, después se enfrió a temperatura ambiente de forma natural para obtener la Forma II deseada.

Ejemplo 8

Preparación de la Forma II

- La Forma I preparada a partir del método del Ejemplo 1 se calentó a 180°C bajo N₂, después se enfrió a temperatura ambiente de forma natural para obtener la Forma II deseada.

Ejemplo 9

Preparación de la Forma II

La Forma I preparada a partir del método del Ejemplo I se calentó a 165°C bajo N₂, después se enfrió a temperatura ambiente de forma natural para obtener la Forma II deseada.

5 Ejemplo 10

(no de acuerdo con la invención) Preparación de la Forma III

15 mg de la Forma I preparada a partir del método del Ejemplo 1 se pusieron en un vial de 3 ml. Este vial se colocó dentro de un vial de 20 ml lleno de vapor saturado de acetonitrilo. El vial grande se selló y se mantuvo a temperatura ambiente durante una semana, y se recuperó el polimorfo deseado. Y el punto de fusión de la Forma Polimórfica III es 175-178°C.

10

Ejemplo 11

(no de acuerdo con la invención) Preparación de la Forma IV

15 mg de la Forma I preparada a partir del método del Ejemplo I se pusieron en un vial de 3 ml. Este vial se colocó dentro de un vial de 20 ml lleno de vapor saturado de metanol. El vial grande se selló y se mantuvo a temperatura ambiente durante una semana, y se recuperó el polimorfo deseado. Y el punto de fusión de la Forma Polimórfica IV es 175-177°C.

15

Ejemplo 12

Estudio farmacocinético del hidrocloreuro de Icotinib y la Forma Polimórfica II del Icotinib

Fármacos y reactivos: el hidrocloreuro de Icotinib utilizado en este estudio fue la Forma Cristalina I descrita en el Documento de Patente WO2010/003313. La Forma Polimórfica II del Icotinib y el hidrocloreuro de Icotinib se molieron para formar partículas finas. El contenido de material (pureza) no era menor del 99,0%. La carboximetil celulosa de sodio se clasificó como suministro médico.

20

Animales experimentales: las ratas SD se dividieron en el grupo del hidrocloreuro de Icotinib y un grupo de la Forma Polimórfica II.

25 Preparación farmacéutica: la cantidad de cada compuesto se pesó y después se añadió carboximetil celulosa de sodio para dar como resultado la concentración del compuesto de ensayo de 0,5%. La mezcla sólida se añadió después 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 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 pre anticoagulantes con EDTA-K a intervalos de tiempo de 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración del compuesto de ensayo, se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos, y se recogieron 12 µl de plasma y se mantuvieron almacenados en frío.

30

Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Las condiciones cromatográficas utilizaron sílice unida a silano C18 como fase estacionaria, 0,02 mol/L de dihidrógeno fosfato de sodio en acetonitrilo (40:60, utilizando una solución de hidróxido de sodio 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 de PK de la Forma Polimórfica II de Icotinib y de la Forma Cristalina I del hidrocloreuro de Icotinib se resumen en la Tabla 1 y en la Figura 5. La Forma Polimórfica II del Icotinib mostró una biodisponibilidad mayor que la Forma Cristalina I del hidrocloreuro de Icotinib.

35

Tabla 1

Grupo	Sexo	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg/L*h)	AUC _(0-∞) (mg/L*h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (h)
Forma Cristalina I del hidrocloreuro de Icotinib	Masculino	39,2 ± 27,6	39,8 ± 28,5	3,1 ± 1,4	1,3 ± 1,1	4,9 ± 2,6
Forma Polimórfica II del Icotinib	Masculino	62,4 ± 30,1	63,0 ± 30,0	3,5 ± 0,6	4,5 ± 2,6	5,8 ± 2,6

40

Ejemplo 13

Formulación de una cápsula de gel duro

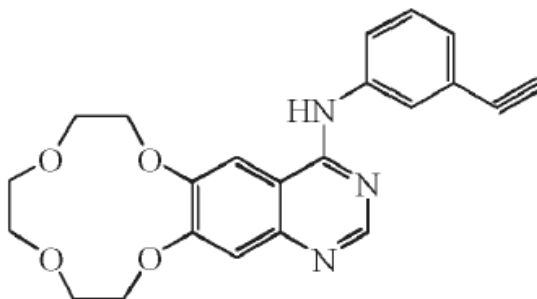
5 Como una realización específica de una composición oral, aproximadamente 100 mg de la Forma Polimórfica del Ejemplo 5-9 se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de aproximadamente 580 mg a aproximadamente 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño 0.

Aunque la presente invención se ha descrito completamente en conexión con las realizaciones de la misma con referencia a los dibujos adjuntos, debe observarse que varios cambios y modificaciones resultan evidentes para los expertos en la técnica. Dichos cambios y modificaciones se deben entender como incluidos dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica del compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

- 5 en donde la forma polimórfica es de la Forma II y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $5,5^\circ$, $11,0^\circ$, $19,7^\circ$, $20,9^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$.
2. La forma polimórfica de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $5,5^\circ$, $8,8^\circ$, $11,0^\circ$, $16,5^\circ$, $19,7^\circ$, $20,9^\circ$, $22,6^\circ$ y $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
3. La forma polimórfica de la reivindicación 1 o 2, en donde el punto de fusión es $176-178^\circ\text{C}$.
- 10 4. Un método para preparar una forma polimórfica de la reivindicación 1-3, que comprende:
- a) disolver hidrocloreto de Icotinib en la mezcla de etanol y agua, la mezcla se calienta a $40-60^\circ\text{C}$ y se añade gota a gota una solución de base; después la solución se agita durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se recupera una forma polimórfica, cuyo patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de $7,6^\circ$, $14,7^\circ$, $20,9^\circ$, $23,1^\circ$ y $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y opcionalmente a $24,2^\circ$, $29,8^\circ$ y $30,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y que
- 15 opcionalmente tiene un punto de fusión de $175-177^\circ\text{C}$; y
- b) la forma polimórfica de a) se calentó a una temperatura de $150-180^\circ\text{C}$ bajo N_2 , después se enfrió a temperatura ambiente de forma natural para obtener la forma polimórfica resultante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. El método de la reivindicación 4, en donde la temperatura de b) es $160-170^\circ\text{C}$.
- 20 6. El método de la reivindicación 5, en donde la temperatura es 165°C .
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma polimórfica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha forma polimórfica tiene opcionalmente una pureza de 85% en peso o 99% en peso.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además un segundo ingrediente
- 25 terapéuticamente activo.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 o 8, en donde la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.
10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde la composición farmacéutica está en la forma de una tableta o cápsula.
- 30 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde la composición comprende de $0,01\%$ en peso a 99% en peso de la forma polimórfica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde la composición comprende de 10% en peso a 50% en peso de la forma polimórfica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
- 35 13. Una forma polimórfica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7-12 para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la disfunción de la tirosina quinasa, en donde la enfermedad relacionada con la disfunción de la tirosina quinasa es tumor de cerebro, pulmón, hígado, vejiga, pecho, cabeza y cuello, esófago, tracto gastrointestinal, mama, ovario, cuello uterino o tiroides.

- 5 14. Una forma polimórfica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una composición farmacéutica de las reivindicaciones 7-12 para uso en la prevención o tratamiento en mamíferos de una enfermedad excesiva no maligna, pancreatitis, enfermedad del riñón, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular, o para uso en el trasplante de células embrionarias de mamíferos, en donde la enfermedad excesiva no maligna es hiperplasia benigna de piel o hiperplasia prostática benigna.
- 10 15. La forma polimórfica o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad excesiva no maligna, pancreatitis, enfermedad del riñón, cáncer, angiogénesis o enfermedad vascular se seleccionan de: angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel, enfermedad de la piel inducida por diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura, manchas de degeneración relacionadas con la edad, hemangioma, glioma, tumor interno de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma, y tumores de próstata, colon y piel.
- 15 16. La forma polimórfica o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad inflamatoria crónica es artritis reumatoide.
17. La forma polimórfica o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad de la piel es psoriasis o esclerodermia.

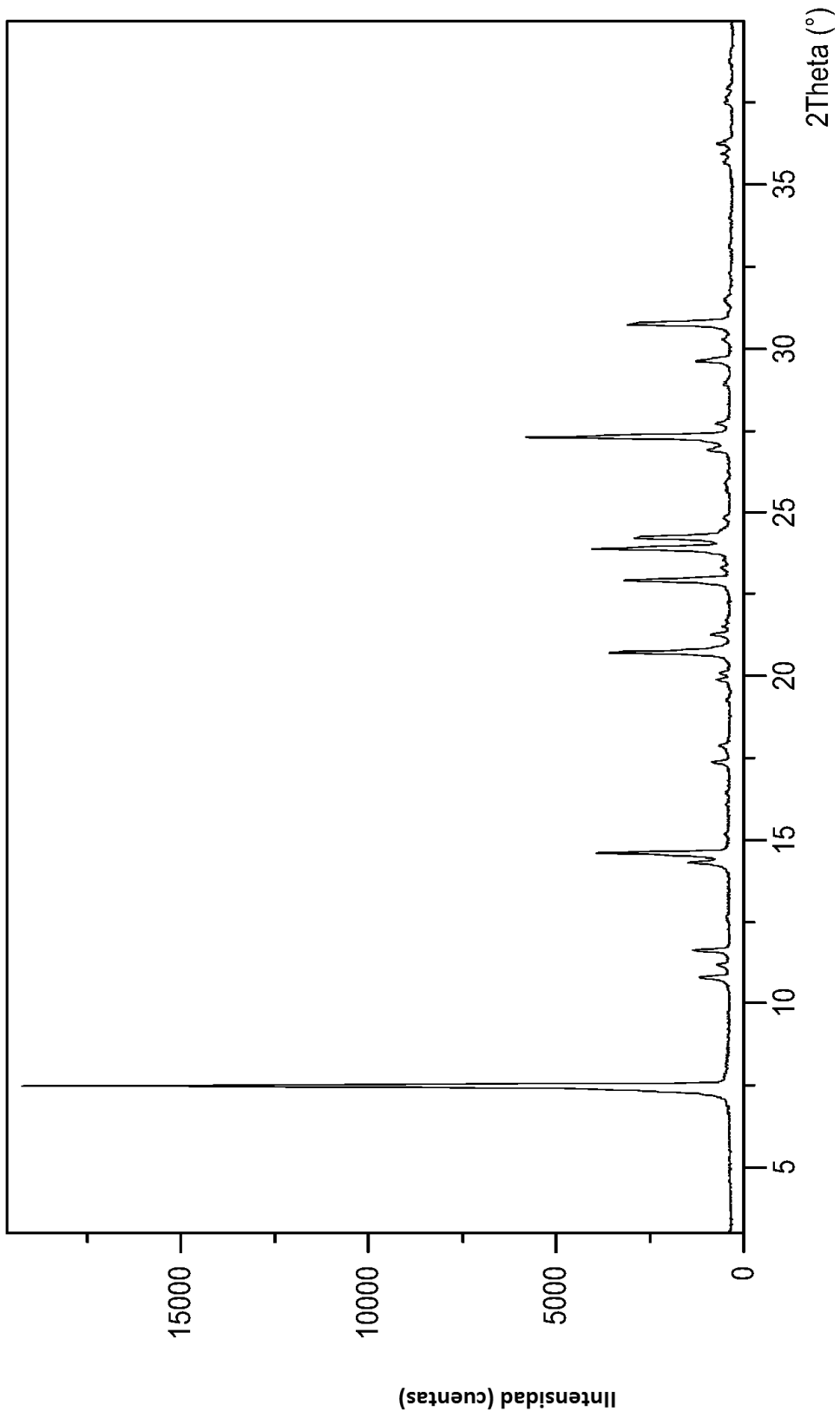


Figura 1

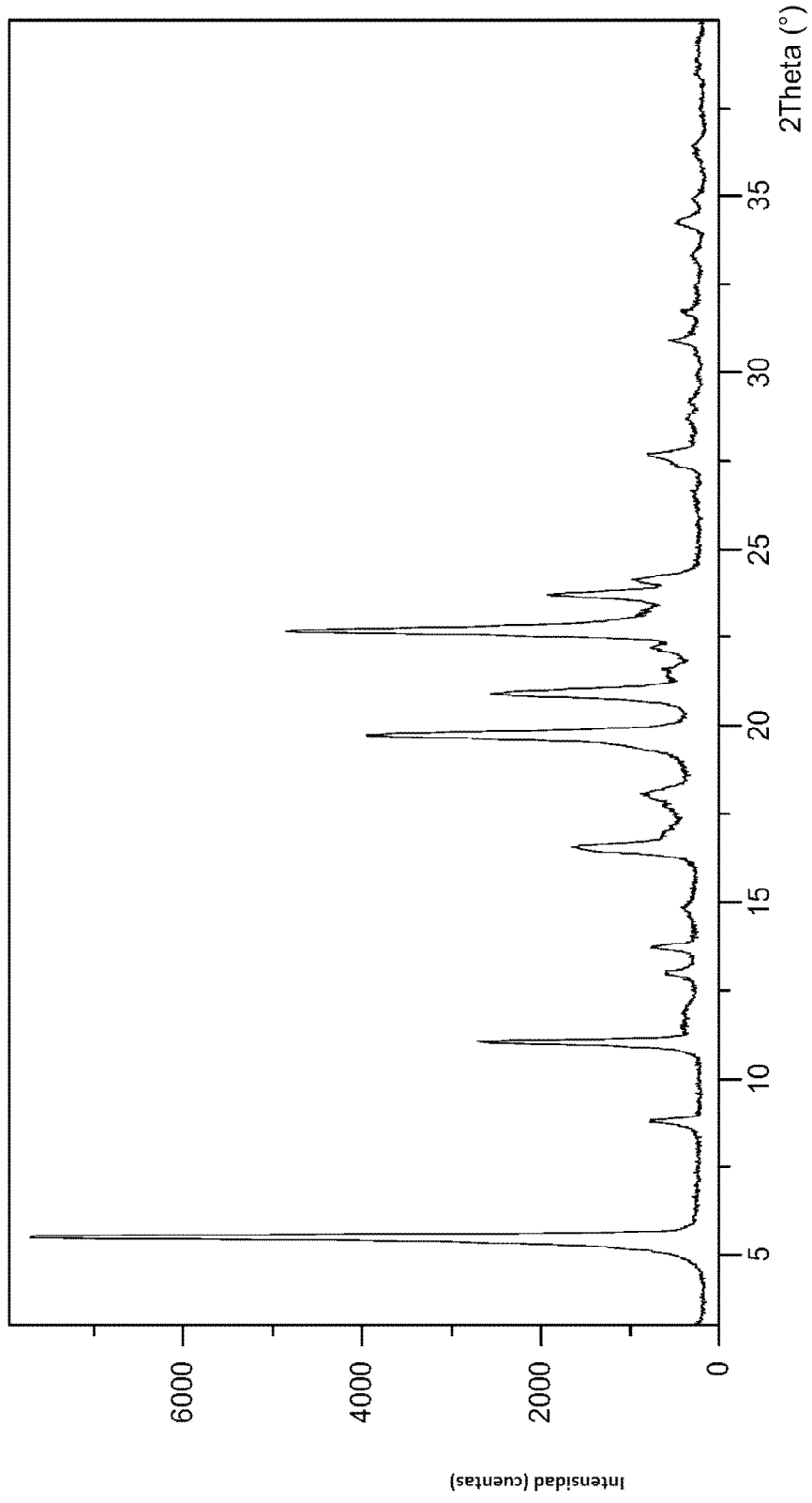


Figura 2

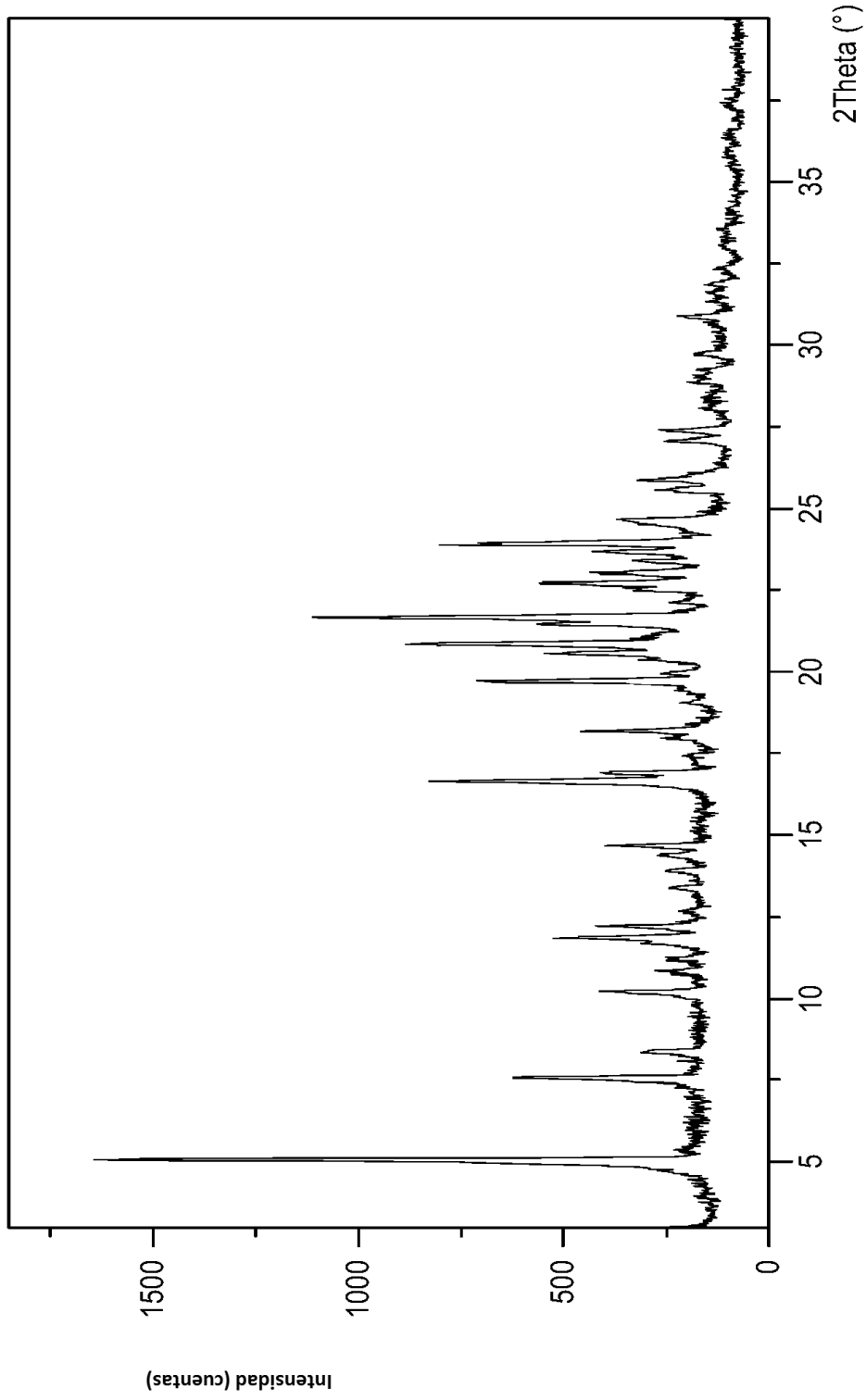


Figura 3

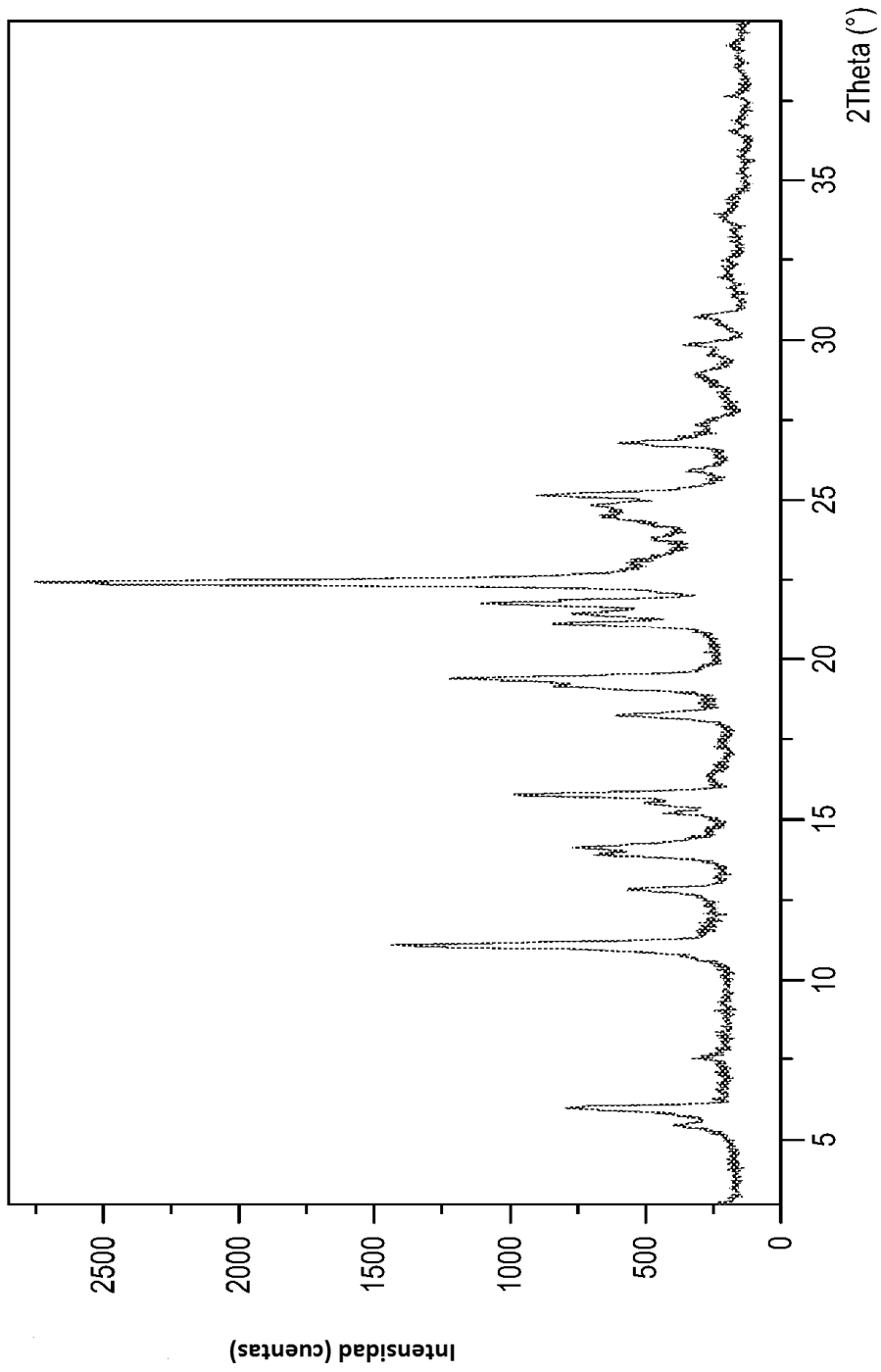


Figura 4

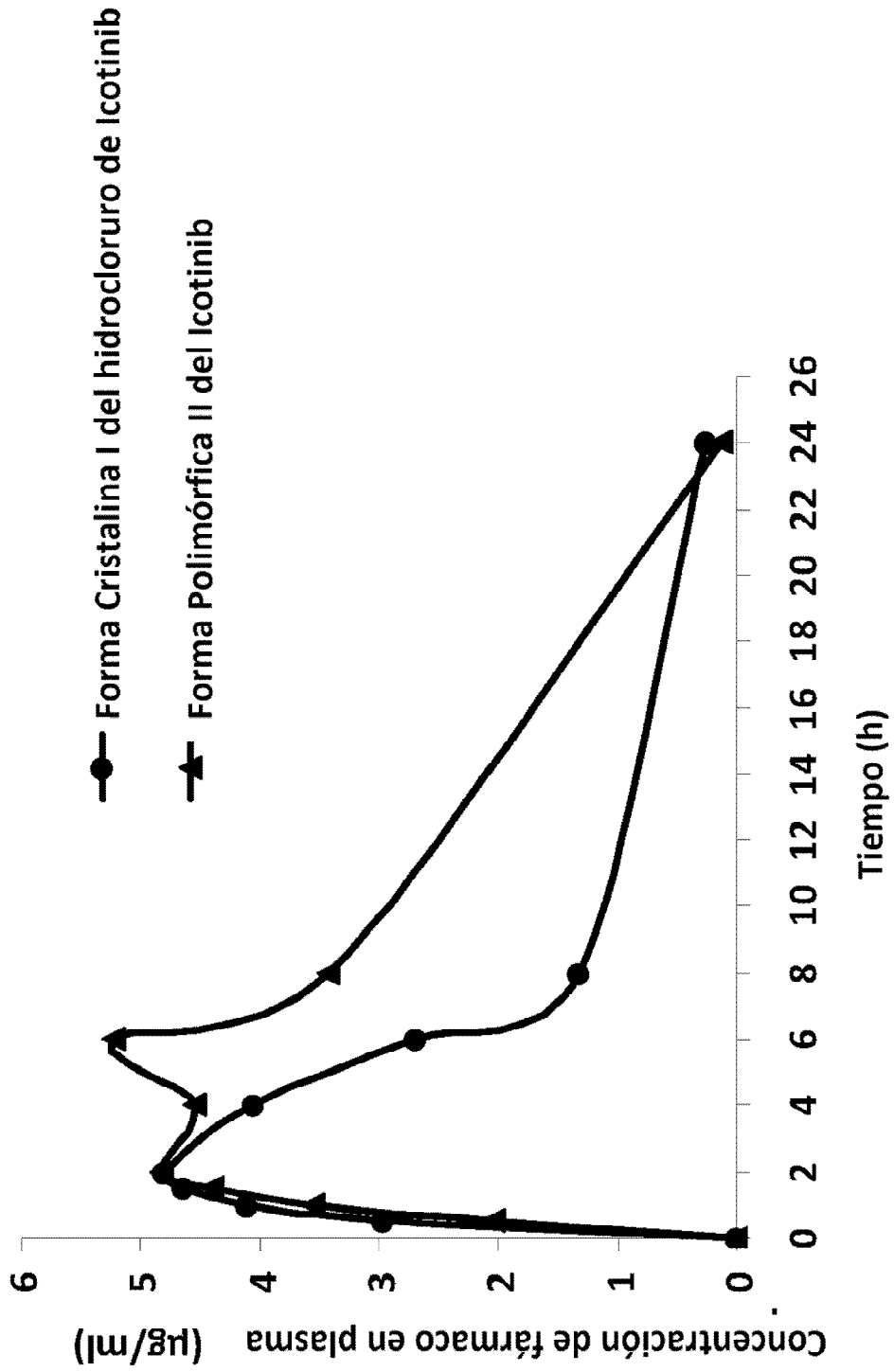


Figura 5