

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 924**

51 Int. Cl.:

C07D 231/46 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2018** **E 18187074 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3604285**

54 Título: **Forma D1 cristalina altamente estable de la sal de monoetanolamina de eltrombopag**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2021

73 Titular/es:
F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano, 26
36075 Montecchio Maggiore (VI), IT

72 Inventor/es:
TESSON, NICOLAS;
DE MIER VINUÉ, JORDI;
STABILE, PAOLO;
PADOVAN, PIERLUIGI;
DE POLI, MATTEO y
RESTELLI, ANGELO

74 Agente/Representante:
CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 815 924 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 D1 cristalina altamente estable de la sal de monoetanolamina de eltrombopag

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina altamente estable, que es una forma sólida particularmente estable y muy adecuada para fines farmacéuticos.

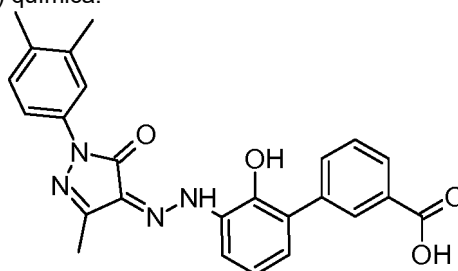
10

Antecedentes de la técnica

El eltrombopag (abreviado con la sigla ETP) es un agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO) no peptídico de moléculas pequeñas que estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos.

15

El ETP tiene la siguiente Fórmula (II) química:



(II),

y tiene el nombre químico ácido 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-4H-pirazol-4-iliden]-hidrazin}-2'-hidroxi-3-bifenil carboxílico o ácido 3'-{N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-iliden]hidrazin}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico.

20

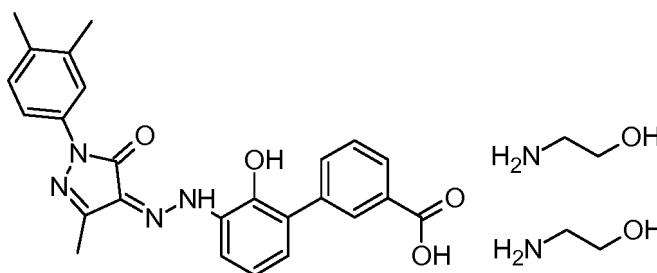
Esta molécula es un principio activo farmacéutico, que se conoce en el mercado con el nombre comercial Promacta® en los EE. UU. y Revolade® en la mayoría de los países fuera de los EE. UU.

25

Específicamente, el ETP se usa para someter a tratamiento a adultos y niños de un año de edad y mayores con recuentos bajos de plaquetas en sangre debido a la trombocitopenia (idiopática) (ITP en inglés) inmunitaria crónica, cuando otros medicamentos para someter a tratamiento la ITP o la cirugía para extirpar el bazo no han funcionado lo suficientemente bien.

30

El eltrombopag se comercializa en composiciones farmacéuticas que comprenden este principio activo farmacéutico en forma de olamina de eltrombopag u olamina de ETP, es decir, una sal de ETP con etanolamina en una relación de 1:2, también denominada sal de bisetanolamina de eltrombopag de Fórmula (III):



(III),

35

que tiene un peso molecular de 564,65.

La olamina de eltrombopag se suministra para administración oral en dos concentraciones: comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 50 mg.

40

Esta sal es un sólido cristalino de color rojo/marrón, escasamente soluble en agua y no higroscópico. La molécula no contiene centros asimétricos, aunque existe como el isómero Z en solución y el estado sólido. Esta es térmicamente

estable hasta aproximadamente 125 °C. A temperatura más alta, se produce una reacción endotérmica asociada a su degradación, tal como se indica en el informe de evaluación/regulación de Australia y EE. UU.

El autor del documento WO03098992 reivindica una forma cristalina de la disal mencionada anteriormente y otros 5 polimorfos de olamina de ETP (Forma I, II, III, V y XVI de ejemplo) se desvelan en el documento WO 2010/114943.

Además, una alternativa a la sal de bisetanolamina de ETP comercial es la sal de monoetanolamina de ETP, que se usa para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2010/114943.

10 En particular, dos formas de sal de monoetanolamina de eltrombopag (ETP) cristalinas, es decir, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP y la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP se describen en el documento WO 2010/114943.

Específicamente, los párrafos [00174] y [00175] del documento WO 2010/114943 desvelan los picos de XPRD de la 15 Forma H de sal de monoetanolamina de ETP, que tiene picos característicos en valores 2-Theta (2θ) a: 4,9, 6,9, 15,1 y 23,0° 2θ ± 0,2°, y el procedimiento para la preparación de dicha Forma H mediante la cristalización de la sal de bisetanolamina de ETP en 1-butanol o 1-pentanol, tal como se muestra en el Ejemplo 37 y 38.

Además, dicho documento WO 2010/114943 describe la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP, en los 20 párrafos [00176] y [00177], con sus picos característicos de XPRD en valores 2-Theta (2θ) a: 10,5, 13,4, 19,5 y 21,8° 2θ ± 0,2°, y el procedimiento para la preparación de la misma en 2,2,2-trifluoroetanol, que se muestra en el Ejemplo 39.

Ambos procedimientos para la preparación de las dos formas de sal de monoetanolamina de ETP diferentes 25 anteriores, es decir, la Forma H y la Forma E, se llevan a cabo a partir de sal de bisetanolamina de ETP.

Explicación de la invención

Por lo tanto, el problema abordado mediante la presente invención es el de proporcionar una mejor forma cristalina 30 de sal de monoetanolamina de eltrombopag (ETP), más termodinámicamente estable y el procedimiento de la misma, que permita obtener un mejor producto en comparación con aquellos de la técnica anterior.

Este problema se resuelve mediante la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag (ETP) cristalina, que 35 tiene la estabilidad termodinámica más alta (véase la solubilidad más baja en agua y el valor más alto de inicio de DSC y pico de DSC), muy adecuada para fines farmacéuticos.

La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag (ETP) cristalina se prepara mediante un procedimiento 40 que comienza a partir de ácido libre de eltrombopag, tal como se destaca en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son parte integral de la presente descripción.

Las características y ventajas adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención resultarán de la descripción 45 indicada en lo sucesivo en el presente documento de los ejemplos de realización de la invención, proporcionados como indicación y no como limitación de la invención.

45 Dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I), el producto de la presente invención.

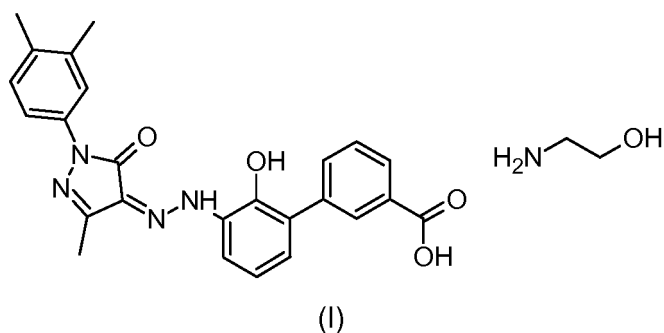
La Figura 2 muestra la curva de DSC de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I), 50 el producto de la presente invención.

La Figura 3 muestra la curva de DSC de la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag.

La Figura 4 muestra las curvas de adsorción de humedad de cuatro formas de sal de monoetanolamina de ETP, descritas en el Ejemplo 6.

55 Descripción de las realizaciones

El objeto de la presente invención es una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I):



que tiene uno de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$.

5

De hecho, se ha hallado, sorprendentemente, que la forma cristalina de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag es altamente estable y muy adecuada para ser empleada con fines farmacéuticos. Además, ha resultado sorprendente que la forma cristalina mencionada anteriormente se pueda producir a partir de eltrombopag (ácido libre), en un disolvente con la adición de etanolamina, lo que produce una forma de sal de monoetanolamina de eltrombopag, que tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo y un valor específico del análisis de DSC, es decir, inicio de DSC y pico de DSC. Específicamente, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de la presente invención puede ser adecuada en la preparación de una formulación farmacéutica.

10

Además, la presente invención proporciona un procedimiento diferente para proporcionar una sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, en comparación con la técnica anterior mencionada anteriormente, en donde las formas de sal de monoetanolamina de ETP se producen a partir de sal de bisetanolamina de ETP.

Además, se ha observado que dicha Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP tiene un valor de inicio de DSC y pico de DSC, medido mediante análisis de DSC, más alto que otras formas de sal de monoetanolamina de ETP. Esta característica es una evidencia importante de la estabilidad del producto.

20

Otra ventaja muy importante del producto de la presente invención es que dicha Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP es cada vez más estable que otras formas de sal de monoetanolamina de ETP, de acuerdo con las condiciones de las pautas de ICH, tal como se describe mejor en la siguiente invención y en la parte experimental. Esta característica/resultado de la estabilidad es importante en la composición farmacéutica, dado que garantiza eficacia y seguridad.

25

Un aspecto adicional del producto de la presente invención es que la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag se puede preparar calentando a temperatura específica la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag, cuya preparación se desvela en el documento WO 2010/114943, como material de partida. De hecho, a temperatura definida, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP se convierte en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, tal como se puede observar comparando la Figura 2 con la Figura 3.

30

La última Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, tal como se ha descrito anteriormente, es más estable que la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP, tal como se indica en la presente invención.

35

Finalmente, el producto de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, que es más estable en las pautas de ICH y que tiene un alto inicio de DSC, puede ser una buena alternativa a otras formas de sal de monoetanolamina de ETP (es decir, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP y la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP) o a la olamina de ETP en la preparación de la composición farmacéutica.

40

La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag (ETP) cristalina de Fórmula (I) de la presente invención tiene uno de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$.

45

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicha Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina de Fórmula (I) de la presente invención tiene uno de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,1$.

50

De acuerdo con una realización preferida adicional de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina de Fórmula (I) tiene dos o tres de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$; preferentemente cada pico $\pm 0,1$.

De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina de Fórmula (I) tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 10,5, 11,6, 16,5 y 19,9, cada pico $\pm 0,2$; preferentemente cada pico $\pm 0,1$.

5

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina de Fórmula (I) tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 5,3, 7,6 y 8,5, cada pico $\pm 0,2$; preferentemente cada pico $\pm 0,1$.

10 Específicamente, los picos característicos de antemano de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP de Fórmula (I), es decir, 5,3, 7,6 y 8,5, cada pico $\pm 0,2$, tienen un valor de intensidad más alto, tal como se indica en la Tabla 1.

15 De acuerdo con una realización particularmente preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina de Fórmula (I) tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 5,3, 7,6, 8,5, 11,6, 13,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$; preferentemente cada pico $\pm 0,1$.

Además, la lista del valor de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina de Fórmula (I) se indica, a continuación, en la Tabla 1 y se muestra en la Figura 1:

20

Tabla 1

Pos. [2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Int. rel. [%]
5,3	16,8	56
7,6	11,6	100
8,5	10,5	36
10,5	8,4	2
11,6	7,6	17
13,3	6,6	9
13,6	6,5	16
15,3	5,8	5
15,7	5,6	9
16,5	5,4	14
18,9	4,7	3
19,9	4,5	4
21,2	4,2	2
22,5	4,0	2
23,6	3,8	4
24,8	3,6	7

25 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I) tiene un inicio de DSC comprendido en el intervalo de 234 °C a 236 °C y/o un pico de DSC en el intervalo de 238 °C a 240 °C.

Específicamente, el valor de inicio de DSC se registra tal como se mide mediante DSC.

30

El inicio de DSC corresponde al valor del punto de fusión.

El método de DSC se describe mejor en la parte experimental.

35 De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina tiene un inicio a 235 °C, tal como se mide mediante DSC.

De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina tiene un pico a 239 °C, tal como se mide mediante DSC.

40

De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag tiene un inicio a aproximadamente 235 °C y un pico a aproximadamente 239 °C, ambos tal como se miden mediante DSC.

45 Específicamente, el análisis de DSC muestra un evento endotérmico con un inicio a 235 °C y un pico a 239 °C, correspondiendo el valor de inicio al punto de fusión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, seguido de un evento grande debido a un evento de degradación (véase la Figura 2).

Además, el análisis de DSC mencionado anteriormente de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina muestra una curva lineal que tiene solo un inicio y un pico, lo que es una evidencia de la mejor estabilidad propia en comparación con el análisis de DSC de la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag, en donde hay dos picos, tal como se muestra en la Figura 3.

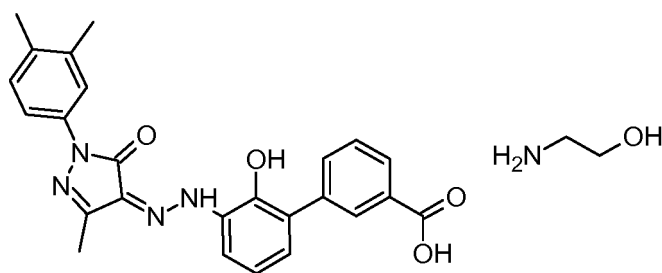
Específicamente, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP, tal como se desvela en el documento WO 2010/114943, tiene los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 4,9, 6,9, 15,1 y 23,0° $2\theta \pm 0,2^\circ$.

En particular, el análisis de DSC de la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP cristalina muestra el inicio a aproximadamente 199 °C, es decir, el punto de fusión, tal como se mide mediante DSC, y el pico a 215 °C, además, el mismo análisis de DSC muestra una segunda curva que tiene un inicio a aproximadamente 234,9 °C y un pico a 239,2 °C.

La segunda curva de dicho análisis de DSC corresponde exactamente a la curva del análisis de DSC de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, tal como se muestra en la Figura 2.

Por lo tanto, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP se convierte en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP durante la primera fusión térmica.

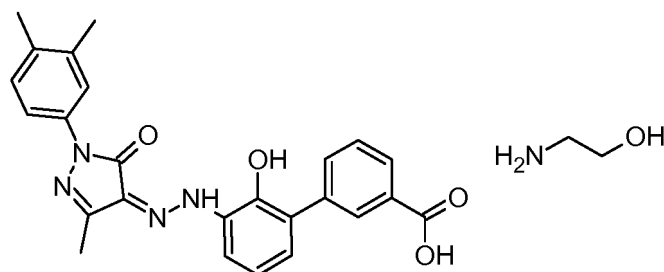
Otro aspecto de la presente invención es, por tanto, el procedimiento para la preparación de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I), descrito anteriormente:



(I)

que comprende las siguientes etapas:

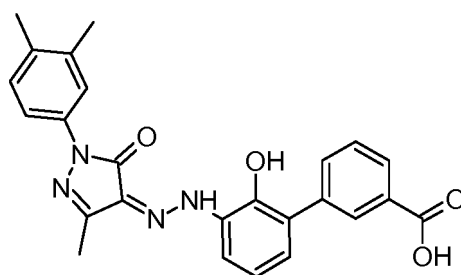
- a) proporcionar una suspensión de eltrombopag en un disolvente,
- b) calentar la mezcla de la etapa a) para dar una solución,
- c) añadir a la solución de la etapa b) una cantidad de etanolamina para dar una suspensión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I):



(I)

- d) aislar la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de la suspensión de la etapa c).

En la etapa a), la suspensión de eltrombopag contiene ácido libre de ETP, es decir, eltrombopag de Fórmula (II):



(II),

suspendido en un disolvente.

- 5 El término suspensión significa un material sólido suspendido en una solución, es decir, la mezcla de eltrombopag sólido se suspende en un disolvente.

El material de partida de ácido libre de eltrombopag está disponible en el mercado, por ejemplo, a través de Sigma-Aldrich Inc. (EE. UU.) con el código de producto COM497515993 y el nombre de producto Eltrombopag.

- 10 Además, se puede preparar el material de partida mencionado anteriormente siguiendo el método desvelado en el documento WO 01/89457, específicamente, el Ejemplo 3 describe su preparación.

- De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el disolvente de la etapa a) es disolvente de 1-pentanol o 1-butanol.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, en la etapa a), el ácido libre de ETP se suspende en disolvente de 1-pentanol o 1-butanol.

- 20 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el calentamiento de la etapa b) se lleva a cabo a temperatura de reflujo.

La expresión temperatura de reflujo significa la temperatura del punto de ebullición del disolvente.

- 25 Específicamente, en la etapa b), la mezcla de la etapa a) se calienta a temperatura, en donde el disolvente, es decir, 1-pentanol o 1-butanol, alcanza la temperatura del punto de ebullición, para dar una solución.

El término mezcla significa que dos o más sustancias se combinan de tal manera que cada sustancia conserve su propia identidad química.

- 30 Específicamente, la mezcla de la etapa a) contiene eltrombopag y disolvente de 1-pentanol o 1-butanol.

En la etapa b), el calentamiento de la mezcla de la etapa a) da una solución.

- 35 El término solución significa disolver un compuesto sólido en un disolvente, por ejemplo, la solución puede ser como una solución opalescente o una microsuspensión o una suspensión de poca cantidad de material sólido, típicamente, una cantidad de material insoluble es inferior al 5 % en peso del peso del compuesto disuelto en un disolvente. En la presente invención, la solución se obtiene a partir de la disolución de eltrombopag en un disolvente.

- 40 Específicamente, en la presente invención, el eltrombopag se disuelve en disolvente de 1-pentanol o 1-butanol.

Opcionalmente, la solución resultante de la etapa b) se podría agitar a aproximadamente 80 °C, para dar una solución transparente, antes de proceder a la etapa c).

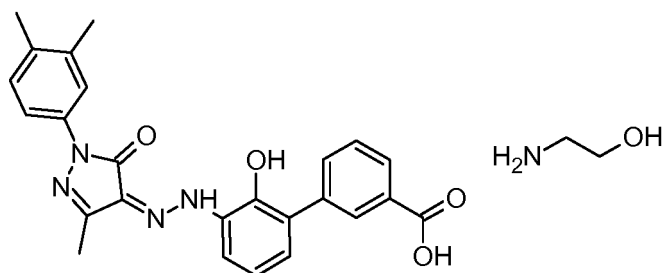
- 45 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la cantidad de etanolamina de la etapa c) está comprendida entre 1,00 y 1,10 equivalentes molares de etanolamina, en comparación con el ETP.

De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, la cantidad de etanolamina de la etapa c) es de 1,00 equivalente molar de etanolamina.

- 50 El término equivalente molar significa que la cantidad molar de una sustancia reacciona con una cantidad molar de otra sustancia en una reacción química dada.

De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, en la etapa c), la adición a la solución de la

etapa b) es una cantidad de etanolamina, comprendida entre 1,00 y 1,10 equivalentes molares de etanolamina, para dar una suspensión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I):



(I)

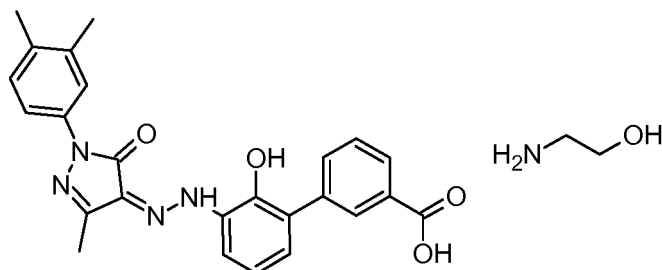
5 en un disolvente, específicamente en 1-pentanol o 1-butanol.

Específicamente, cuando se añade una cantidad de etanolamina a la solución de la etapa b) se obtiene una suspensión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I), más específicamente, se observa una precipitación para dar una suspensión.

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, en la etapa d) se aísla la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de la suspensión de la etapa c).

15 Específicamente, el aislamiento se puede llevar a cabo enfriando la suspensión o aislando a alta temperatura, a continuación, el sólido resultante se filtra, se lava y, finalmente, se seca, para obtener la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, tal como se describe en la parte experimental de la presente invención.

Otro aspecto es, por tanto, el procedimiento para la preparación de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I), descrito anteriormente:



(I)

que comprende las siguientes etapas:

- 25 A) calentar la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag sólida, que tiene los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 4,9, 6,9, 15,1 y $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, a una temperatura comprendida en el intervalo de 200°C a 210°C ,
 30 B) mantener a la temperatura de la etapa A) hasta la conversión del producto de la etapa A) en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I),
 C) enfriar el producto de la etapa B).

Específicamente, en la etapa A), la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag, que tiene los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 4,9, 6,9, 15,1 y $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, se produce tal como se describe en el documento WO2010/114943 en el párrafo [00175] y en el Ejemplo 37 y 38, mediante cristalización de sal de bisetanolamina de ETP en 1-butanol o 1-pentanol.

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, el calentamiento de la etapa A) se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 200°C a 205°C .

De acuerdo con una realización preferida adicional del procedimiento de la presente invención, la etapa A) y la siguiente etapa, es decir, la etapa B) y la etapa C), se llevan a cabo sin disolvente.

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, en la etapa B) la temperatura se mantiene en el mismo intervalo de la etapa A), es decir, comprendida entre 200 °C y 210 °C, preferentemente de 200 °C a 205 °C, hasta la conversión del producto de la etapa A) en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de Eltrombopag de Fórmula (I).

5

Específicamente, a dicha temperatura, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP se convierte en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP. Esta finalización de la conversión se puede verificar tomando muestras del producto obtenido y durante la realización del análisis de DSC. (Tal como se explica en el Ejemplo 4).

10 A continuación, en la etapa C), el producto de la etapa B) se enfría, para dar la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina, que tiene uno de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico ± 0,2.

En particular, en el análisis de DSC de la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP, su segunda curva
15 corresponde a la curva de DSC de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, tal como se ha desvelado mejor de antemano y tal como se observa en las Figuras 2 y 3.

Otro aspecto es, por tanto, una composición farmacéutica que comprende una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, tal como se ha descrito anteriormente, y uno o más excipientes
20 farmacéuticamente aceptables.

De hecho, dicha forma cristalina de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag es muy estable y muy adecuada para ser empleada con fines farmacéuticos, tal como se muestra en el Ejemplo 8, que se refiere al estudio de estabilidad.

25

Además, una composición farmacéutica puede comprender una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina en combinación con un polimorfo de bisetanolamina de eltrombopag y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Las composiciones farmacéuticas tienen diferentes formas farmacéuticas, que puede incluir, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, polvos, suspensiones o cualquier otra forma farmacéutica adecuada. En tales formas farmacéuticas, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag se puede combinar con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, manitol, derivados silícicos o azúcar.

35 Otro aspecto de la presente invención es, por tanto, una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, tal como se ha descrito anteriormente, o la composición farmacéutica, tal como se ha analizado de antemano, para su uso como medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención es, por tanto, una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, tal como se ha descrito anteriormente, o la composición farmacéutica, tal como se ha analizado de antemano, para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica.

De acuerdo con una realización preferida, una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina, tal como se ha descrito anteriormente, o la composición farmacéutica, tal como se ha analizado de antemano, se puede
45 usar para el tratamiento de adultos y niños de 1 año de edad y mayores con trombocitopenia inmunitaria crónica.

Finalmente, teniendo en cuenta que la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP no es estable y, por lo tanto, se descarga con fines farmacéuticos (véase el Ejemplo 5), la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina tiene la menor higroscopicidad al 95 % de HR y, además, tiene la mejor estabilidad termodinámica (véase
50 la solubilidad más baja en agua y el valor más alto de inicio de DSC y pico de DSC), respecto a otras formas de sal de monoetanolamina de ETP conocidas, por lo tanto, resulta ventajosamente adecuada para fines farmacéuticos.

APARTADO EXPERIMENTAL

55 El material de partida de ácido libre de eltrombopag se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo, tal como se describe en el documento WO 01/89457, o se puede adquirir en el mercado (por ejemplo, Sigma Aldrich).

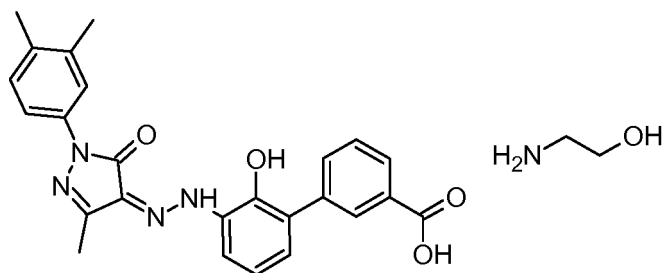
La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas:

60

ACN	acetonitrilo
°C	grado centígrado o grado Celsius
DSC	calorimetría de barrido diferencial
EA	etanolamina
EtOAc	acetato de etilo

equiv.	equivalente
g	gramo
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	alcohol isopropílico
min	minuto
mg	miligramo
ml	mililitro
mmol	milimol
MTBE	metil- <i>tert</i> -butil éter o <i>tert</i> -butil metil éter
RMN	resonancia magnética nuclear
HR	humedad relativa
rpm	revoluciones por minuto
TA	temperatura ambiente
T	temperatura
THF	tetrahidrofurano
V	volumen
p/p	peso/peso
XPRD	difracción de rayos X en polvo
μl	microlitro

Ejemplo 1: procedimiento para la preparación de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I).

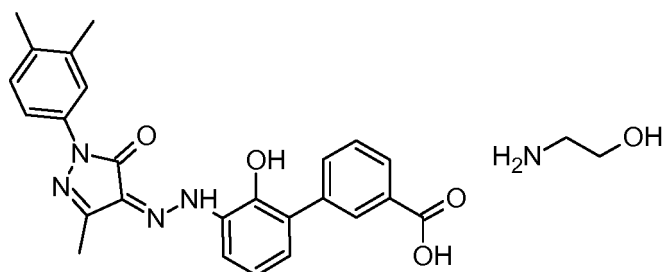


(I)

5

En un matraz de fondo redondo (25 ml), el ácido libre de ETP (292 mg, 0,66 mmol) y 1-butanol (5,9 ml, 30 vol.) se calentaron hasta reflujo. A la solución de color rojo resultante, se añadió etanolamina (40 ml, 0,66 mmol, 1 equiv.). La mezcla se volvió turbia y se observó precipitación. La suspensión se dejó enfriar a TA y se agitó durante 15 h, a continuación, esta se filtró y el sólido de color naranja resultante se lavó con 1-butanol adicional (2 x 1 ml). Después de secar a TA al vacío, se obtuvieron 294 mg (Y = 85 %) de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I) y se recuperaron de acuerdo con el análisis de XRPD (mostrado en la Figura 1).

15 **Ejemplo 2:** procedimiento para la preparación de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I), que contiene una agitación opcional en la etapa b).



(I)

20 En un tubo de ensayo, el ácido libre de ETP (74,3 mg, 0,17 mmol) y 1-pentanol (1,5 ml) se calentaron hasta reflujo. Opcionalmente, la solución transparente resultante se agitó a 80 °C antes de añadir etanolamina (10 μl, 0,17 mmol). La mezcla en bruto se volvió turbia y apareció un precipitado.

A continuación, la mezcla se dejó enfriar a TA. Debido a problemas de agitación, se añadió 1-pentanol (1 ml) para mejorar la agitación. Después de 30 min a TA, el producto en bruto se enfrió hasta 0-5 °C con un baño de hielo-agua durante 45 min. El sólido de color naranja resultante se filtró y se lavó con 1-pentanol adicional (2 x 0,5 ml). Después de secar durante 12 horas a TA al vacío y durante 6 horas a 50 °C al vacío, se obtuvieron 55,3 mg (Y = 65 %) de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con el análisis de XRPD, que es equivalente al análisis de XRPD de la Figura 1.

Ejemplo 3: difractómetro de XRPD y método para la caracterización de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I), es decir, el producto de la presente invención.

Las mediciones de difracción se realizaron en condiciones ambientales en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO 2 theta (2θ) de 240 mm de radio en geometría de reflexión, equipado con radiación Cu Kα y un detector PIXcel, operado a 45 kV y 40 mA.

Una muestra de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina se montó en un soporte de silicio de fondo cero y se dejó girar a 0,25 rev/s durante la recopilación de datos. El intervalo angular de medición fue de 3,0-40,0° (2θ) con un tamaño de etapa de 0,013°. La velocidad de barrido fue 0,0328°/s, en el caso del análisis de rutina, y de 0,082°/s, en el caso de la caracterización y el análisis de producto final.

Este análisis del difractograma de XRPD se desvela en la parte descriptiva de la invención y se muestra en la Figura 1.

En particular, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I) tiene uno de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico ± 0,2.

Ejemplo 4: DSC

Los análisis de DSC se registraron con un Mettler Toledo DSC2.

Las muestras se pesaron en un crisol de aluminio de 40 µl con una tapa estenopecica y se calentaron a 10 K/min de 25 a 300 °C con nitrógeno (50 ml/min).

Análisis de DSC de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I):

Una cantidad de la muestra de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag se analizó mediante DSC.

Dicho análisis de DSC muestra un evento endotérmico con un inicio a 235 °C que corresponde a la fusión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP y un pico a 239 °C, seguido de un gran evento exotérmico debido a un evento de degradación (tal como se muestra en la Figura 2).

Análisis de DSC de la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag:

Se analizaron 1,2500 mg de la muestra de la Forma H de monoetanolamina de eltrombopag mediante DSC.

El análisis de DSC muestra dos eventos endotérmicos:

- el primero que tiene un inicio a aproximadamente 199 °C y un pico a 215 °C
- el segundo que tiene un inicio a aproximadamente 234,9 °C y un pico a 239,2 °C.

En particular, el primer evento endotérmico, con un inicio a aproximadamente 199 °C, corresponde a una transición polimórfica de la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP a otra forma cristalina, en particular, a temperaturas entre 200 °C y 210 °C, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP se convierte en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag, tal como se proporciona mediante el difractograma XRPD, y se toma una muestra del producto. Después, el segundo evento endotérmico, con un inicio a aproximadamente 235 °C, corresponde a la fusión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina (tal como se muestra en la Figura 2).

Ejemplo 5: estudio de estabilidad de la Forma E de sal de monoetanolamina de eltrombopag

La estabilidad de la Forma E de sal de monoetanolamina de eltrombopag, cuya preparación se describe en los antecedentes de la presente invención, se llevó a cabo siguiendo dos condiciones diferentes.

En la primera, la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP que se expuso a condiciones atmosféricas durante 1 día fue inestable y se recuperó una forma nueva muy similar a la Forma II (sal de bisetanolamina de ETP) descrita

en el documento US8372822B2 de acuerdo con el análisis de XRPD.

En la segunda, la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP se expuso a condiciones aceleradas de las pautas de ICH (40 °C/75 % de HR). En estas condiciones, la Forma E se convirtió parcialmente en una nueva forma desconocida.

Resultados del estudio de estabilidad después de 1 día de exposición:

- 1) condiciones atmosféricas: Forma II + un pico a 8,6° (2θ),
- 2) 40 °C/75 % de HR: conversión parcial en una nueva forma con un pico principal a 8,6° (2θ).

Por lo tanto, la Forma E de sal de monoetanolamina de ETP no es estable en condiciones atmosféricas o aceleradas de las pautas de ICH durante 1 día y, por lo tanto, no es adecuada para fines farmacéuticos.

Ejemplo 6: estudio de higroscopicidad de diversas formas cristalinas de sal de monoetanolamina de eltrombopag: la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP, la Forma D de sal de monoetanolamina de ETP, la Forma H2 de sal de monoetanolamina de ETP.

El estudio de higroscopicidad se determinó mediante DVS (sorción dinámica de vapor) con un instrumento Q5000 TA. Esta es una técnica gravimétrica que mide la cantidad de agua absorbida o desorbida mediante una muestra a diferente humedad relativa (HR). En cada HR, se debe permitir que la masa de la muestra alcance el equilibrio gravimétrico (o que se supere el límite de tiempo) antes de avanzar al siguiente nivel de humedad. Las isotermas de sorción y desorción se realizaron a 25 °C en un intervalo del 0 - 95 % de HR.

Las muestras molidas suavemente no se secaron previamente, pero estas se expusieron al 0 % de HR hasta que se alcanzó un peso estable antes de comenzar el ciclo de DVS. Esta etapa de equilibrado permite eliminar la posible humedad adsorbida.

Los análisis de DVS se realizaron con aproximadamente 10 mg de las 4 formas de sal de monoetanolamina de ETP cristalinas (Forma D, Forma H, Forma D1 y Forma H2) siguiendo las condiciones que se describen a continuación:

- equilibrio de peso a 25 °C en el 0 % de HR,
- aumento hasta el nivel de % de HR más alto cuando la variación de peso de la muestra es inferior al 0,02 % en p/p después de 10 min o después de un límite de tiempo de 300 min.

En la Figura 4, se muestra una comparación gráfica del perfil de absorción de humedad de las 4 formas.

El análisis de DVS de las diferentes sales de monoetanolamina indicó que la absorción de agua aumenta progresivamente entre el 0 y el 85 % de HR antes de aumentar más rápidamente al 95 % de HR. Sin embargo, la absorción final de agua sigue siendo baja, lo que indica que estas formas son ligeramente higroscópicas (hasta el 1,4 % en p/p al 95 % de HR).

- a. La Forma H de sal de monoetanolamina de ETP es la forma más higroscópica, adsorbiendo hasta el 1,4 % en p/p de humedad al 95 % de HR.
- b. La Forma H2 de sal de monoetanolamina de ETP, desconocida en la literatura, es una forma similar a la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP. Dicha Forma H2 de sal de monoetanolamina de ETP tiene una higroscopicidad similar a la Forma H hasta el 85 % de HR, pero permaneció más baja al 95 % de HR (0,6 frente 1,4 en p/p).
- c. La Forma D de sal de monoetanolamina de ETP no es higroscópica hasta el 85 % de HR.
- d. La Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP tiene el mejor comportamiento no higroscópico al 95 % de HR, menos del 0,2 % en p/p al 95 % de HR (véase la Figura 4).

Los sólidos recuperados después del ciclo de análisis de DVS mantuvieron su forma cristalina inicial de acuerdo con XRPD (no se produjo conversión cristalina).

Por lo tanto, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP muestra una menor higroscopicidad con respecto a la Forma H, previamente descrita en la literatura.

Por lo tanto, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP tiene un mejor comportamiento de higroscopicidad que todas las formas de sal de monoetanolamina de ETP conocidas y la forma desconocida, tal como la Forma H2.

Ejemplo 7: estudio de solubilidad en agua de diferentes formas cristalinas de sal de monoetanolamina de eltrombopag: la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP, la Forma D de sal de monoetanolamina de ETP, la Forma H2 de sal de monoetanolamina de ETP.

La solubilidad relativa de las 4 formas de sal de monoetanolamina de ETP mencionadas anteriormente se estudió en agua a TA. La validez de cualquier medición de solubilidad requiere que la forma cristalina debe permanecer estable con respecto a cualquier conversión de fase que tenga lugar durante la determinación de la solubilidad en equilibrio.

5 Estabilidad preliminar en agua

Se realizó un estudio de estabilidad de ensayo preliminar en agua a TA de 4 formas de sal de monoetanolamina de ETP con el fin de observar posibles transiciones cristalinas.

- 10 Se suspendió una muestra de cada forma cristalina en agua a TA y se analizó periódicamente mediante XRPD (1, 3, 6 y 24 h) con el fin de detectar la posible transformación cristalina.

La Forma D1, la Forma H, la Forma D y la Forma H2 de sal de monoetanolamina de ETP permanecieron estables 24 h en estas condiciones. A continuación, se puede determinar su solubilidad termodinámica.

15 Determinación de la solubilidad termodinámica relativa en agua a TA mediante HPLC

Una vez confirmado que las diferentes formas de monoetanolamina de ETP son estables en el agua, se evaluó la solubilidad termodinámica de estas formas.

- 20 Como la solubilidad de estas formas era muy baja en agua, se realizó una suspensión (10 mg en 1 ml de agua) en agua a TA con el fin de proporcionar una solución saturada. Esta suspensión se agitó 24 h a TA con el fin de alcanzar el equilibrio. A continuación, se filtró una muestra y el filtrado resultante se analizó mediante HPLC por duplicado. El área de pico promedia de ETP dio un valor relativo de la solubilidad termodinámica de cada forma que se puede comparar con cada una de ellas. Los sólidos recuperados después de la filtración también se analizaron mediante XRPD para comprobar que no se produjo ninguna transformación de fase cristalina durante la suspensión.

Se usaron las siguientes condiciones de HPLC para determinar la solubilidad relativa (debido a su corto tiempo de análisis y buena respuesta):

- 30
- | | |
|-----------------------------------|---|
| columna: | C18 Zorbax Eclipse (XDB), 150 x 4,6 mm, 5 µm |
| concentración de muestra: | solución de agua saturada de la sal de monoetanolamina de ETP |
| fase móvil: | ACN:MeOH:H ₂ O (55:35:10) a pH = 6,0 +/- 0,2 |
| temperatura: | 27 °C |
| caudal: | 1 ml/min |
| longitud de onda del detector UV: | 230 nm |
| inyección: | 5 µl |
| tiempo de ciclo: | 10 min |

Se midió el área de pico de ETP mediante HPLC en cada una de las diferentes formas analizadas con el fin de establecer su solubilidad relativa. Los análisis de HPLC se realizaron por duplicado para cada sal de monoetanolamina de ETP. Este estudio de solubilidad se repitió dos veces con el fin de confirmar los valores de solubilidad, tal como se indican en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Entrada	Forma	Ensayo de solubilidad n.º 1 (recuentos de área)	Ensayo de solubilidad n.º 2 (recuentos de área)	Promedio de ensayo de intensidad	Desviación típica
1	Forma D1	2.722	3.100	2.911	267
2	Forma H	3.963	5.031	4.497	755
3	Forma D	7.930	8.201	8.066	192
4	Forma H2	3.068	2.665	2.867	285

- 40
- La Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP mostró una solubilidad relativa intermedia, que es inferior a la Forma H de sal de monoetanolamina de ETP (Entrada 1).
 - La Forma H de sal de monoetanolamina de ETP proporcionó una solubilidad más alta que la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP (Entrada 2).

A continuación, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP tiene una solubilidad más baja en agua con respecto a las formas de sal de monoetanolamina de ETP conocidas.

Por tanto, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP, que proporciona una de las solubilidades más bajas, es la forma estable más termodinámica de acuerdo con el estudio de estabilidad realizado.

5 Ejemplo 8: estudio de estabilidad de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina.

La estabilidad cristalina de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag se estudió en las condiciones aceleradas de las pautas de ICH ($T = 40\text{ °C}/75 \pm 5\%$ de HR).

10 La Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP obtenida en el Ejemplo 1 se almacenó en un soporte de muestra de XRPD (10 mg) y se expuso a las condiciones de estabilidad acelerada de las pautas de ICH en la cámara climática adecuada ($45 \pm 2\text{ °C} - 75 \pm 5\%$ de HR). Esta muestra se analizó periódicamente mediante XRPD con el fin de observar la posible transformación cristalina o amorfización.

15 La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina permanece estable durante al menos 2 meses y dicho período también podría ser mucho más largo. (El análisis se ha llevado a cabo durante 2 meses).

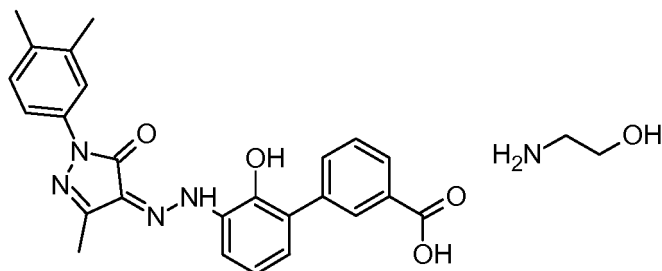
Los resultados muestran que, durante ese período de estudio, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP cristalina se ha mantenido estable, de hecho, no se observó transición polimórfica, formación de hidrato o
20 amorfización.

Además, una muestra de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP almacenada en un soporte de silicio de XRPD se expuso en una cámara climática. Cabe señalar que estas condiciones de estabilidad son más duras que las condiciones de estabilidad convencionales debido a la alta superficie de exposición del sólido almacenado en el
25 soporte de silicio de XRPD. Las muestras se analizaron periódicamente mediante XRPD para observar la posible transformación cristalina.

Finalmente, dicha esa Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag tiene la mejor estabilidad termodinámica, tal como se observa mediante la DSC y el estudio de solubilidad y se confirma mediante el estudio
30 de estabilidad, en comparación con las formas conocidas y, por lo tanto, es muy adecuada para fines farmacéuticos. Además, la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP tiene la higroscopicidad más baja al 95 % de HR. Dichas características proporcionan ventajas evidentes en las composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP.

REIVINDICACIONES

1. Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I):



(I)

que tiene uno de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$.

2. La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene dos o tres de los siguientes picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 11,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$.

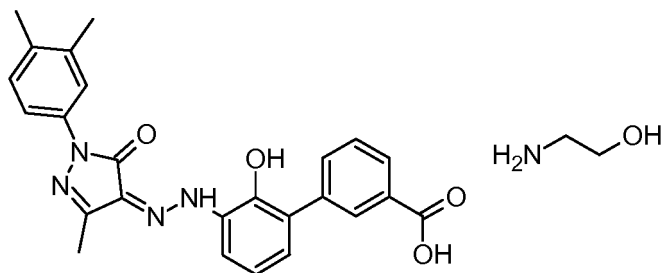
3. La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 7,6, 10,5, 11,6, 16,5 y 19,9, cada pico $\pm 0,2$.

4. La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 5,3, 7,6 y 8,5, cada pico $\pm 0,2$.

5. La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 5,3, 7,6, 8,5, 11,6, 13,6 y 16,5, cada pico $\pm 0,2$.

6. La Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un inicio de DSC comprendido en el intervalo de 234 °C a 236 °C y/o un pico de DSC en el intervalo de 238 °C a 240 °C.

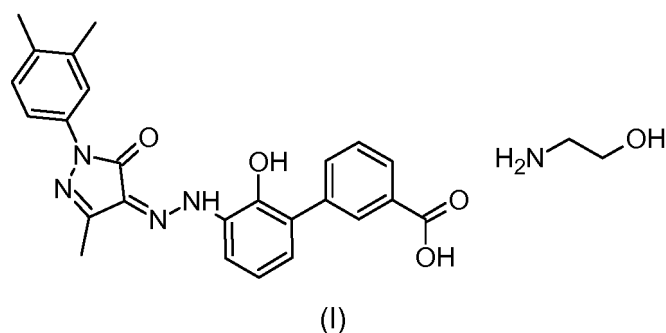
7. Procedimiento para la preparación de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6:



(I)

que comprende las siguientes etapas:

- proporcionar una suspensión de eltrombopag en un disolvente,
- calentar la mezcla de la etapa a) para dar una solución,
- añadir a la solución de la etapa b) una cantidad de etanolamina para dar una suspensión de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I):



en un disolvente,
d) aislar la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de la suspensión de la etapa c).

5

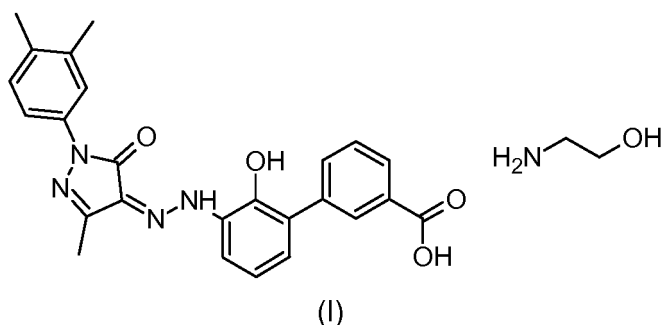
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el disolvente de la etapa a) es disolvente de 1-pentanol o 1-butanol.

9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en donde el calentamiento de la etapa b) se lleva a cabo a temperatura de reflujo.

10

10. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la cantidad de etanolamina de la etapa c) está comprendida entre 1,00 y 1,10 equivalentes molares de etanolamina.

15 11. Procedimiento para la preparación de la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6:



20 que comprende las siguientes etapas:

A) calentar la Forma H de sal de monoetanolamina de eltrombopag sólida, que tiene los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo expresados en valores 2-Theta (2θ) a: 4,9, 6,9, 15,1 y 23,0° $2\theta \pm 0,2^\circ$, a una temperatura comprendida en el intervalo de 200 °C a 210 °C,

25 B) mantener a la temperatura de la etapa A) hasta la conversión del producto de la etapa A) en la Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag de Fórmula (I),
C) enfriar el producto de la etapa B).

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el calentamiento de la etapa A) se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 200 °C a 205 °C.

30

13. Una composición farmacéutica que comprende una Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35

14. Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso como medicamento.

40 15. Forma D1 de sal de monoetanolamina de eltrombopag cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica.

Figura 1

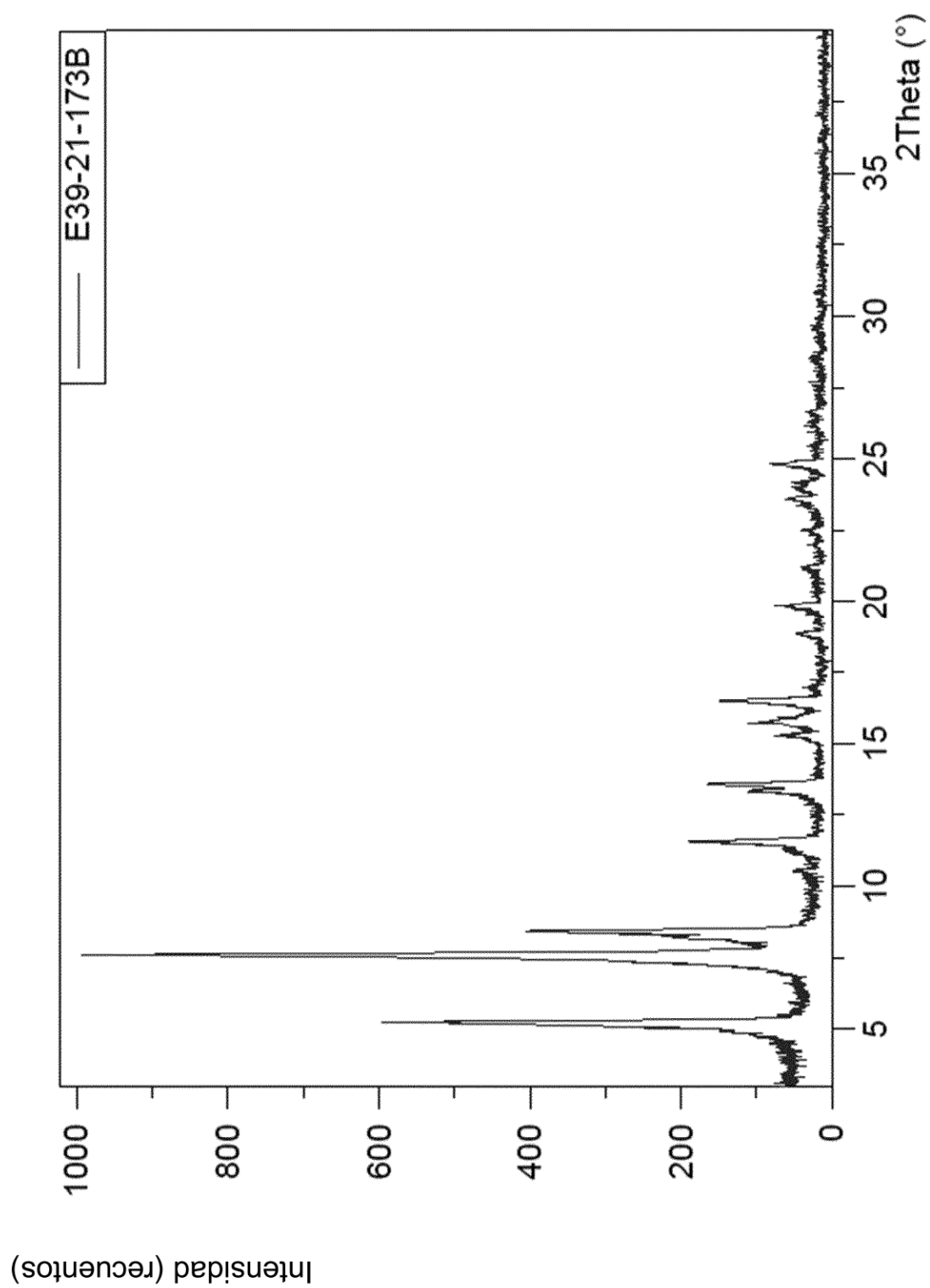


Figura 2

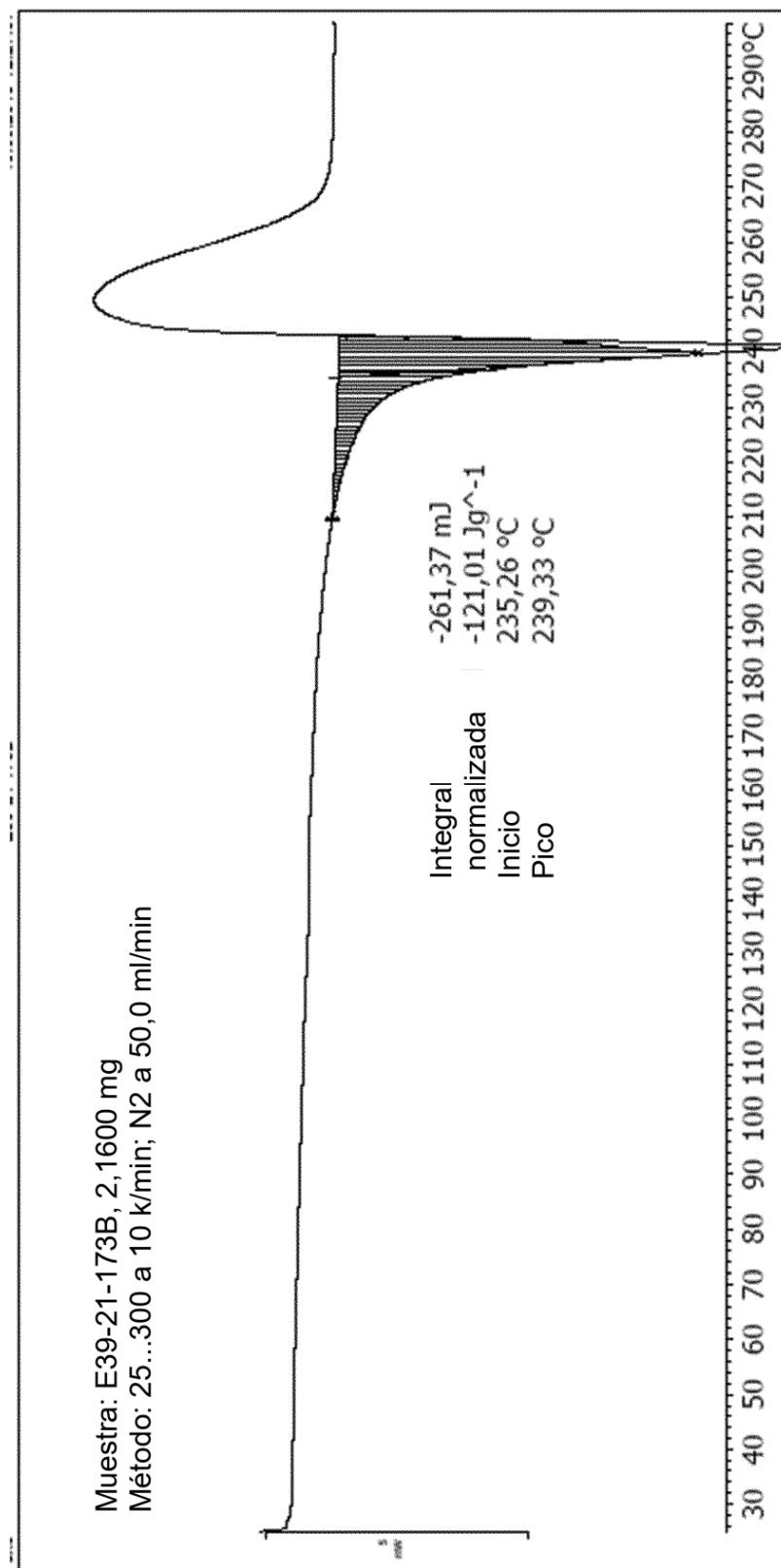


Figura 3

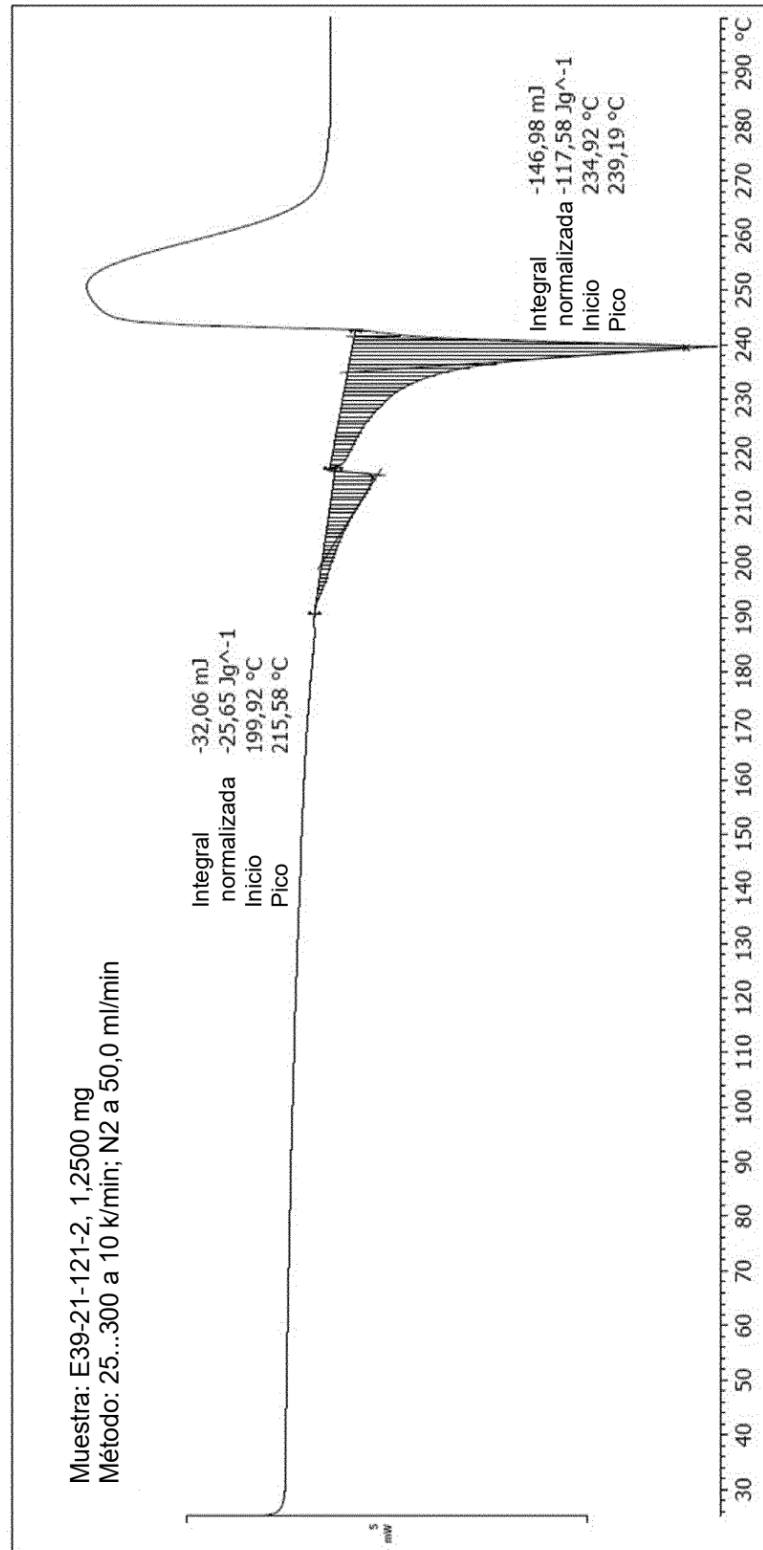
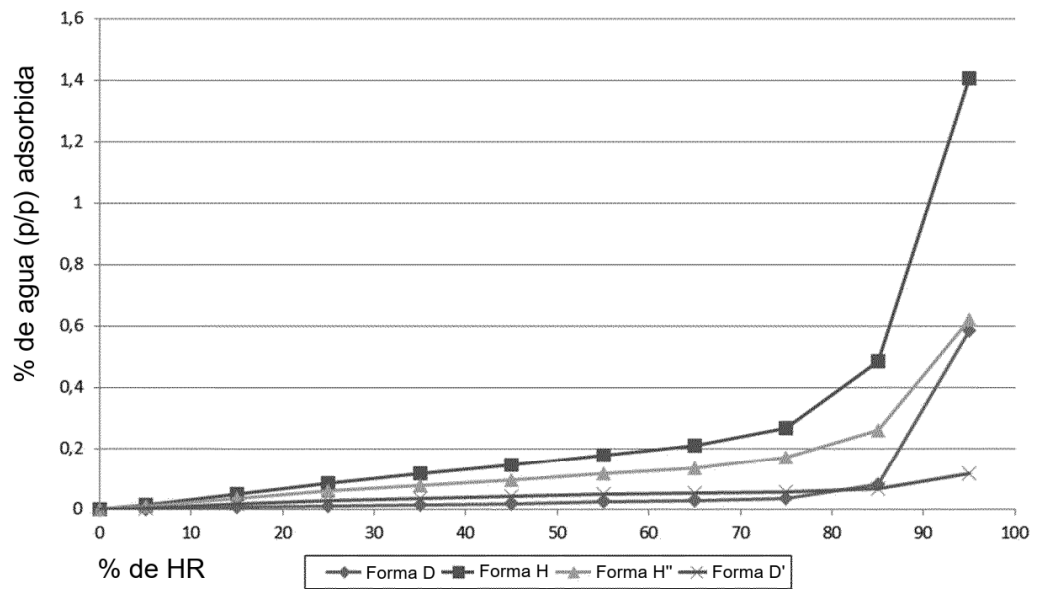


Figura 4



Forma D1 de sal de monoetanolamina de ETP

Forma D de sal de monoetanolamina de ETP

Forma H de sal de monoetanolamina de ETP

Forma H2 de sal de monoetanolamina de ETP

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 03098992 A [0009]
- WO 2010114943 A [0009] [0010] [0011] [0012] [0013] [0025] [0045] [0073]
- WO 0189457 A [0053] [0088]
- US 8372822 B2 [0110]