



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 237**

51 Int. Cl.:
C07H 19/09 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **02711347 .1**
86 Fecha de presentación : **06.02.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1364959**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Cristales de un derivado nucleósido de pirimidina.**

30 Prioridad: **09.02.2001 JP 2001-33128**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **Sankyo Company, Limited**
5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es: **Takita, Takashi;**
Ohtsuka, Keiichi;
Numagami, Eiji y
Harashima, Susumu

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

Cristales de un derivado nucleósido de pirimidina.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a formas cristalinas de un derivado nucleósido de pirimidina que muestra una excelente actividad antitumoral; a una composición farmacéutica (preferiblemente a un agente anti-tumoral) conteniendo dicha forma cristalina como un ingrediente activo; al uso de dicha forma cristalina en la preparación de dicha composición farmacéutica; y a un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad (preferiblemente un tumor) que comprende la administración a un animal de sangre caliente (preferiblemente a un humano), que precise de dicha prevención o tratamiento, de una cantidad farmacológicamente efectiva de dicha forma cristalina.

15 **Antecedentes de la invención**

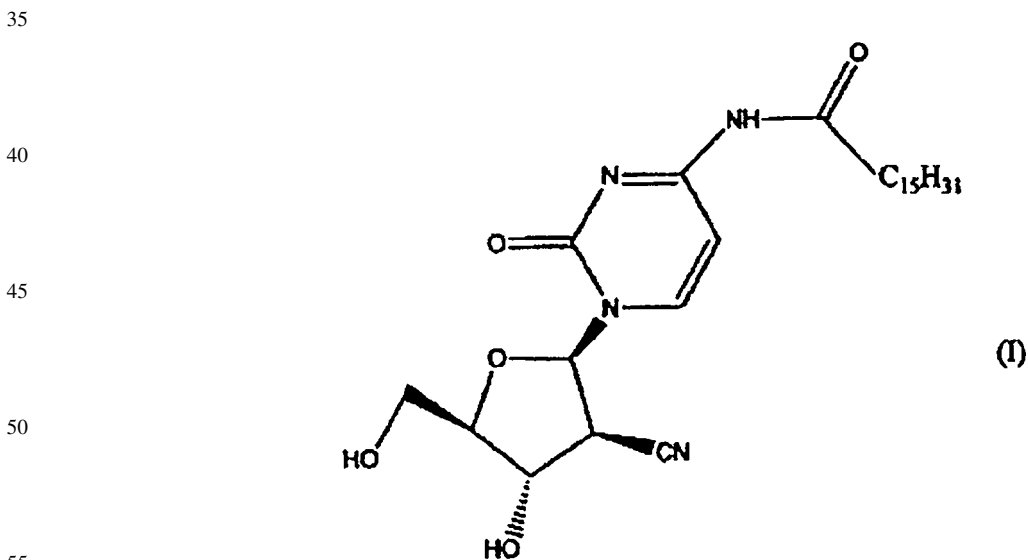
Los derivados de nucleósidos de pirimidina de fórmula (I) han sido descritos en la especificación de la patente japonesa No. 2569251. El compuesto de fórmula (I) muestra una excelente actividad antitumoral y se espera que sea un agente para el tratamiento o la prevención de tumores. Para hacer que el Compuesto de fórmula (I) sea más práctico para su uso como un medicamento, se precisa mejorar su estabilidad de almacenaje, su facilidad de manipulación y similares.

20 **Descripción de la invención**

Los inventores han estudiado la estabilidad y similares del Compuesto de fórmula (I) y han tenido éxito en obtener formas cristalinas específicas del Compuesto de fórmula (I). Estas formas cristalinas tienen una estabilidad al almacenaje y una facilidad de manipulación remarcablemente mejor que la forma cristalina del Compuesto de fórmula (I) tal como se ha obtenido en el ejemplo 1 descrito en la especificación de la patente japonesa No. 2569251. Estas formas cristalinas muestran un excelente perfil farmacocinético tal como absorción oral y similares y, por consiguiente, son medicamentos útiles en la práctica.

De acuerdo con la invención se proporciona:

(1) una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) o un hidrato del mismo:



en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 19,53, 13,03, 9,75, 4,17, 4,00, 3,82, 3,68 y 3,41 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms),

(2) una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 19,36, 12,87, 9,63, 4,70, 4,64, 4,28, 4,10, 3,92, 3,77 y 3,48 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms),

(3) una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 19,62, 13,06, 9,82, 4,72, 4,63, 4,56, 4,15, 3,98, 3,93, 3,82, 3,45 y 3,40 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms),

ES 2 286 237 T3

(4) una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 22,52, 5,17, 4,60, 4,28 y 3,87 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms),

5 (5) una composición farmacéutica sólida que contiene una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) como un ingrediente activo,

(6) una composición farmacéutica de acuerdo con (5) para la prevención o el tratamiento de tumores,

10 (7) el uso de una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) en la preparación de un medicamento sólido para la prevención o el tratamiento de tumores en animales de sangre caliente,

(8) uso de acuerdo con (7) en donde dicho animal de sangre caliente es un humano.

15 Las formas cristalinas del Compuesto de fórmula (I) de la presente invención son sólidos que tienen una distribución de átomos (o grupos de átomos) repetida de forma regular en una estructura de tres dimensiones. Las formas cristalinas son diferentes de un sólido amorfo que no tiene una distribución regular de átomos en una estructura de tres dimensiones.

20 Las formas cristalinas plurales diferentes (polimorfismo) del mismo compuesto pueden producirse dependiendo de las condiciones de cristalización utilizadas. Estas diferentes formas cristalinas tienen diferentes estructuras tridimensionales y tienen diferentes propiedades fisicoquímicas.

La presente invención abarca formas cristalinas individuales y mezclas de dos o más de dichas formas cristalinas.

25 Las formas cristalinas del Compuesto (I) de la presente invención comprenden:

un cristal que tiene los picos principales a distancias reticulares de $d = 19,53, 13,03, 9,75, 4,17, 4,00, 3,82, 3,68$ y $3,41$ angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms) en donde los picos principales tienen intensidades de difracción relativas mayores de 36 en base a la intensidad relativa 100 del pico a una distancia reticular de $d = 9,75$ angstroms;

(Además, la distancia reticular d puede ser calculada en base a la ecuación de $2d\sin\theta = n\lambda$ ($n = 1$))

35 un cristal que tiene los picos principales a distancias reticulares de $d = 19,36, 12,87, 9,63, 4,70, 4,64, 4,28, 4,10, 3,92, 3,77$ y $3,48$ angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms) en donde los picos principales tienen intensidades de difracción relativas mayores de 53 en base a la intensidad relativa 100 del pico a una distancia reticular de $d = 3,92$ angstrom;

40 un cristal que tiene los picos principales a distancias reticulares de $d = 19,62, 13,06, 9,82, 4,72, 4,63, 4,56, 4,15, 3,98, 3,93, 3,82, 3,45$ y $3,40$ angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms) en donde los picos principales tienen intensidades de difracción relativas mayores de 30 en base a la intensidad relativa 100 del pico a una distancia reticular de $d = 4,56$ angstrom; y

45 un cristal que tiene los picos principales a distancias reticulares de $d = 22,52, 5,17, 4,60, 4,28$ y $3,87$ angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms) en donde los picos principales tienen intensidades de difracción relativas mayores de 36 en base a la intensidad relativa 100 del pico a una distancia reticular de $d = 22,52$ angstrom.

50 Cuando las formas cristalinas del Compuesto de fórmula (I) se dejan en reposo abiertas a la atmósfera o se mezclan con agua o un disolvente, dichas formas pueden absorber agua o un disolvente para formar un hidrato o solvato. La presente invención comprende estos hidratos o solvatos.

55 El compuesto de fórmula (I) puede ser preparado de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la especificación de la patente japonesa No. 2569251.

60 Las formas cristalinas del Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser obtenidas a partir de una solución sobresaturada. La solución sobresaturada puede ser preparada por medio de la disolución del Compuesto de fórmula (I) en un disolvente apropiado, ajuste del pH de dicha solución, concentración de dicha solución, enfriamiento de dicha solución, adición de un disolvente en el que el Compuesto de fórmula (I) es ligeramente soluble sobre una solución del Compuesto de fórmula (I) en un disolvente en el que el Compuesto de fórmula (I) es fácilmente soluble, o similar.

65 Una suspensión de un cristal o de un sólido amorfo del Compuesto de fórmula (I) en un disolvente apropiado es convertido en una pasta y a continuación es agitado para transformarlo en el cristal alternativo (transformación mediada por disolvente).

ES 2 286 237 T3

Además, la precipitación de los cristales tiene lugar de forma espontánea en el vaso de reacción o puede iniciarse o ser acelerada por adición de una siembra cristalina, por estimulación mecánica tal como mediante el uso de ondas ultrasónicas o por fricción en el interior del vaso de reacción.

- 5 La temperatura para la cristalización del Compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo está normalmente comprendida en el intervalo de entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 5 y 45°C.

Los cristales precipitados pueden ser separados por métodos de filtración, centrifugación o decantación. Los cristales aislados pueden ser lavados con un disolvente apropiado. El disolvente de lavado puede incluir, por ejemplo, agua; un alcohol tal como etanol, isopropanol; una cetona tal como acetona; un éster tal como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno; un nitrilo tal como acetonitrilo; un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente se utiliza el acetato de metilo que contiene agua o en forma anhidra.

- 15 Los cristales aislados pueden ser secados entre 10 y 100°C, preferiblemente entre 30 y 50°C hasta que el peso de dichos cristales se haga constante, en el caso en que sea necesario, en presencia de un agente de secado tal como gel de sílice o cloruro de calcio y bajo presión reducida.

Los cristales secados pueden absorber agua bajo una condición de humedad relativa del 20 al 90% y entre 10 y 30°C, preferiblemente una humedad relativa de entre el 50 y el 80% y entre 20 y 30°C hasta que el peso de dichos cristales se haga constante.

Los cristales así obtenidos pueden ser purificados de forma adicional por recrystalización o por purificación de la masa pastosa.

- 25 La recrystalización se lleva a cabo por técnicas conocidas por los expertos en la materia tal como (1) método de enfriamiento: el Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable es disuelta en un disolvente caliente y a continuación se enfría la solución resultante, (2) método de la concentración: se concentra una solución del Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, (3) método de precipitación: se añade un disolvente en el que el Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es ligeramente soluble a la solución del Compuesto de fórmula (I) o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo en un disolvente en el que el Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable sea fácilmente soluble.

- 35 La purificación de la masa pastosa comprende la separación de cristales que son obtenidos por agitación de una suspensión de un cierto compuesto en un disolvente apropiado.

El disolvente utilizado en la purificación de la masa pastosa del Compuesto de fórmula (I) incluye, por ejemplo, una cetona tal como acetona, metil etil cetona; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo; un nitrilo tal como acetonitrilo; un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno; un alcohol tal como etanol, isopropanol; un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano; una amida tal como N,N-dimetilformamida; agua; un hidrocarburo alifático tal como hexano; un éter tal como diisopropil éter, dietil éter; o similares y mezclas de los mismos. Preferiblemente se utiliza una cetona tal como acetona, metil etil cetona; un éster tal como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo; un nitrilo tal como acetonitrilo; un alcohol tal como etanol, isopropanol y estos mismos disolventes conteniendo agua, y más preferiblemente acetato de metilo que contiene agua o en forma anhidra.

Los cristales obtenidos por recrystalización y purificación de la masa pastosa también son aislados por técnicas similares a las descritas anteriormente en el mismo documento.

- 50 Cuando se utilizan las formas cristalinas del Compuesto de fórmula (I) de la presente invención como un medicamento sólido preferiblemente como un agente para el tratamiento o la prevención de tumores, dichas formas cristalinas pueden ser administradas solas o como una mezcla de dicha forma cristalina con un excipiente (o excipientes) farmacológicamente aceptable, y/o diluyente (o diluyentes). Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser en una forma de dosis unitaria tal como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, suspensiones, tabletas o similares para la administración oral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas en una forma conocida utilizando aditivos tales como excipientes, agentes de aglutinamiento, agentes de disgregación, agentes lubricantes, agentes estabilizantes, correctores, agentes de suspensión y diluyentes.

- 60 Como ejemplo de un excipiente se incluyen derivados de azúcares tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, o sorbitol; un derivado de maíz tal como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina, carboxi metilalmidón; un derivado de celulosa tal como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio con reticulación interna; acacia; dextrano; pululano; un derivado de silicato tal como anhídrido de ácido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, metasilicato aluminato de magnesio; un derivado de fosfato tal como fosfato cálcico; un derivado de carbonato tal como carbonato de calcio; un derivado de sulfato tal como sulfato de calcio; o similares.

Un ejemplo de un agente de aglutinamiento incluye un excipiente descrito anteriormente en el mismo documento; gelatina; polivinilpirrolidona, macrogol; o similar.

Un ejemplo de un agente de desintegración incluye un excipiente descrito anteriormente en el mismo documento, un almidón modificado químicamente o un derivado de celulosa tal como cross-caramelosa sódica, carboximetil almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o similares.

Un ejemplo de un agente lubricante incluye talco; ácido esteárico; un derivado de estearato metálico tal como estearato de calcio, estearato de magnesio; sílice coloidal; veegum; una cera tal como cera de abejas o esperma de ballena; ácido bórico; un glicol; un derivado de ácido carboxílico tal como ácido fumárico, ácido atípico; un carboxilato de sodio tal como benzoato de sodio; un sulfato tal como sulfato de sodio; leucina; un sulfato de laurilo tal como lauril sulfato de sodio, o lauril sulfato de magnesio; un derivado de ácido silícico tal como anhídrido de ácido silícico, hidrato de ácido silícico; un derivado de almidón descrito anteriormente tal como un excipiente o similar.

Un ejemplo de un agente estabilizante incluye un derivado éster de un ácido para-hidroxibenzoico tal como metilparaben, propilparaben; un derivado de alcohol tal como clorobutanol, alcohol bencílico, fenetil alcohol; cloruro de benzalconio; un derivado de fenol tal como fenol, cresol; timerosal; anhídrido acético; ácido sórbico; o similar.

Un ejemplo de un corrector incluye agentes edulcorantes, acidificantes, y aromatizantes o similares a los que se utilizan de forma ordinaria.

La dosis de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) de la presente invención dependerá de factores tales como los síntomas, peso del cuerpo y edad del paciente. Un nivel de dosis adecuada es 0,1 mg (preferiblemente 1 mg) por día hasta 100 mg (preferiblemente 50 mg) por día. La forma cristalina del compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede ser administrada tanto en una forma de dosis unitaria, o, si se desea, la dosis puede ser dividida en subunidades convenientes administradas en una o varias veces durante el día dependiendo de los síntomas del paciente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención es descrita de forma adicional por los Ejemplos, Ejemplos de Ensayos y ejemplos de Formulación.

Ejemplo 1

Cristal B

(a) Al 2'-ciano-2'-deoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (30 g), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251, se añadió acetato de metilo conteniendo agua a 2,5 vol % (300 ml), y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 55°C para preparar una solución clara. De forma subsiguiente, se enfrió la solución a 5°C a una velocidad aproximada de 0,5°C por minuto. Con el enfriamiento hasta aproximadamente 45°C en el curso del enfriamiento, se separaron de la solución cristales planos. Después de agitar de forma adicional a 5°C durante 20 min, se recogieron los cristales separados por filtración y se lavaron con acetato de metilo conteniendo agua a 2,5 vol % (30 ml) para proporcionar el cristal deseado B (28,78 g, pureza del 97,9%) en un rendimiento del 96,0% [N/N].

(b) Sobre el 2'-ciano-2'-deoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (8,7 kg), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251, se añadió acetato de metilo conteniendo agua a 1,9 vol % (80 L), y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 23°C durante 1,5 horas. Se recogieron los cristales separados por filtración, se lavaron con acetato de metilo conteniendo agua a 1,9 vol % (20 L) y se secaron para proporcionar el cristal deseado B (7,7 kg, pureza del 97,3%) en un rendimiento del 90,1% [N/N].

Ejemplo 2

Cristal C

(a) Al 2'-ciano-2'-deoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (30 g), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251, se añadió acetato de metilo conteniendo agua a 4 vol. % (600 ml), y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 50°C para preparar una solución clara. De forma subsiguiente, la solución se enfrió a 40°C a una velocidad de aproximadamente 0,5°C por minuto y se agitó. En el curso de la agitación, el cristal B se separó en primer lugar de la solución y a continuación se transformó de forma gradual en cristales de tipo aguja. Después de la agitación adicional a 40°C durante 60 min, se enfrió la solución a 25°C a una velocidad de aproximadamente 0,5°C por minuto. Después de agitación a 25°C durante 60 min, se recogieron los cristales separados por filtración y se lavaron con acetato de metilo conteniendo agua a 4 vol % (30 ml) para proporcionar el cristal deseado C (23,74 g, pureza 98,5%) en un rendimiento del 79,7% [N/N].

ES 2 286 237 T3

(c) Sobre el 2'-ciano-2'-deoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (60 g), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251, se añadió acetato de metilo conteniendo agua a 2,5 vol % (600 ml), y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 23°C durante 2 horas y a continuación se enfrió a 12°C a una velocidad de aproximadamente 0,5°C por minuto. Después de la agitación a 12°C durante 1 hora, se recogieron los cristales separados por filtración y se lavaron con acetato de metilo conteniendo agua a 2,5 vol % (180 ml) y se secaron para proporcionar el cristal deseado C (55,1 g, pureza 94,5%) en un rendimiento del 89,6% [N/N].

Ejemplo 3

Cristal C(I)

1) El cristal C seco se mantuvo durante 20 min bajo una atmósfera húmeda conteniendo más del 45% de humedad para proporcionar el cristal deseado C(I).

2) Se añadió agua sobre el cristal C seco hasta una cantidad que corresponde a aproximadamente el 33% en peso del cristal utilizado, y se amasó la mezcla resultante durante 3 min para proporcionar el cristal deseado C(I).

Ejemplo 4

Cristal D

(a) Al 2'-ciano-2'-deoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (10,0 g), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251, se añadió acetato de metilo anhidro (400 ml), y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 60°C para preparar una solución clara. De forma subsiguiente, se enfrió la solución a 25°C a una velocidad aproximada de 0,5°C por minuto. Con el enfriamiento hasta aproximadamente 43°C en el curso del enfriamiento, se separaron cristales de la solución. Después de agitar a 25°C, se recogieron los cristales separados por filtración para proporcionar el cristal deseado D (8,8 g, rendimiento del 88,4%).

(b) Al 2'-ciano-2'-deoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (50,0 g), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251, se añadió acetato de metilo (1500 ml), y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 50°C y se agitó a aproximadamente 50°C durante 1 hora. De forma subsiguiente, se enfrió la solución a 40°C a una velocidad de 0,5°C por minuto aproximadamente. A continuación se agitó a 40°C durante 30 min, se recogieron los cristales separados por filtración y se secaron para proporcionar el cristal deseado D (37,0 g, pureza del 99,2%) en un rendimiento del 74,2% [N/N].

Ejemplo del Ensayo 1

Ensayo de Estabilidad

En el ensayo de estabilidad, se utilizaron como referencia los cristales B, C y D de la presente invención preparados en los Ejemplos 1, 2 y 4, respectivamente y el polvo (Polvo A) del compuesto de fórmula general (I) descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la patente japonesa No. 2569251. Estos compuestos se colocaron en vasos separados cerrados y almacenados a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 17 días, y se midió el contenido de estos compuestos en los días 5, 10 y 17 después del inicio del almacenaje.

Se determinó de forma cuantitativa el contenido de estos compuestos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y se calculó el porcentaje de los compuestos restantes (%) por el contenido del Compuesto (I) determinado a cada punto de muestreo en base al contenido inicial (100%) determinado inmediatamente antes del almacenaje.

Las condiciones de operación del HPLC fueron las siguientes:

Columna: Columna-L ODS (4,6 mm x 250 mm)

(Chemicals Inspection and testing Institute)

Fase móvil: Acetonitrilo : agua : ácido acético = 750 : 250 : 1

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Longitud de onda de detección: 249 nm

Temperatura de la columna: 40°C

TABLA 1

Estabilidad de cada compuesto a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno (Porcentaje residual)

Compuesto	Días después de la iniciación del ensayo de estabilidad		
	5 días	10 días	17 días
Polvo A	92,7 %	78,6 %	62,5 %
Cristal B preparado en el Ejemplo 1	101,0 %	100,3 %	100,4 %
Cristal C preparado en el Ejemplo 2	101,0 %	100,4 %	100,1 %
Cristal D preparado en el Ejemplo 4	99,9 %	98,3 %	98,4 %

En base a los resultados resumidos en la Tabla 1, la estabilidad del polvo del estado de la técnica (polvo A) del compuesto de fórmula (I) a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno fue extremadamente baja, y el porcentaje residual disminuyó hasta el 62,5% después de almacenamiento durante 17 días. Por el contrario, los porcentajes residuales de los cristales B y C preparados en los Ejemplos 1 y 2, respectivamente, bajo las mismas condiciones de almacenamiento fueron del 100% cada uno de ellos y la del cristal D preparado en el ejemplo 4 fue del 98,4%, demostrando que la estabilidad de los cristales de la presente invención es extremadamente alta.

Ejemplo de Formulación 3

Polvo

Se preparó un polvo de modo que dicho polvo contuviera el compuesto preparado en el Ejemplo 1 (40% (peso/peso)) y lactosa (60% (peso/peso)).

Posibilidad de aplicación industrial

Las formas cristalinas de esta invención tienen una estabilidad al almacenaje y una facilidad de manipulación remarcablemente mejores que las del polvo del estado de la técnica del Compuesto de fórmula (I) descrito en la patente japonesa No. 2569251. Dichas formas cristalinas muestran una excelente disposición metabólica tal como absorción oral o similares y, por consiguiente, son medicamentos útiles en la práctica (preferiblemente como agentes para el tratamiento o la prevención de tumores).

Breve descripción de los dibujos

Figura 1

La Figura 1 es un modelo de difracción de rayos X en polvo del producto cristalino preparado en el Ejemplo 1, habiéndose obtenido el modelo de difracción por irradiación del producto cristalino utilizando el rayo K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

Figura 2

La Figura 2 es un modelo de difracción de rayos X en polvo del producto cristalino preparado en el Ejemplo 2, habiéndose obtenido el modelo de difracción por irradiación del producto cristalino utilizando el rayo K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

Figura 3

La Figura 3 es un modelo de difracción de rayos X en polvo del producto cristalino preparado en el Ejemplo 3, habiéndose obtenido el modelo de difracción por irradiación del producto cristalino utilizando el rayo K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

ES 2 286 237 T3

Figura 4

La Figura 4 es un modelo de difracción de rayos X en polvo del producto cristalino preparado en el Ejemplo 4, habiéndose obtenido el modelo de difracción por irradiación del producto cristalino utilizando el rayo $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

Además, en estas figuras el eje vertical de cada modelo de difracción de rayos X indica la intensidad de la difracción en unidades de cuentas/segundo (cps) y el eje horizontal indica el ángulo de difracción como el valor 2θ .

10

15

20

25

30

35

40

45

50

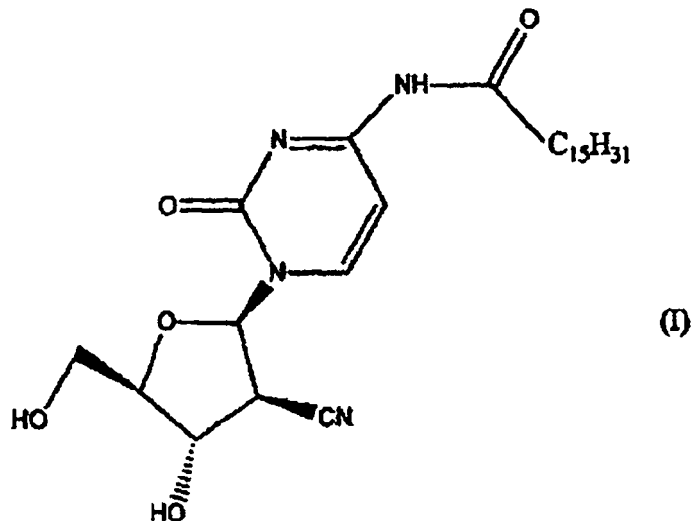
55

60

65

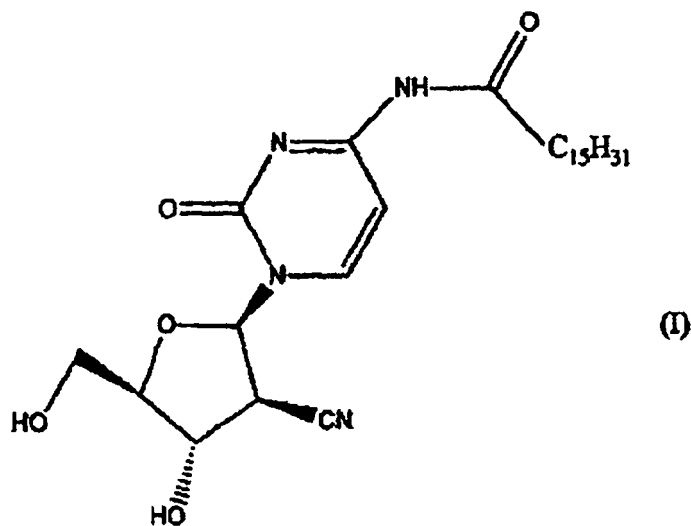
REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) o un hidrato del mismo:



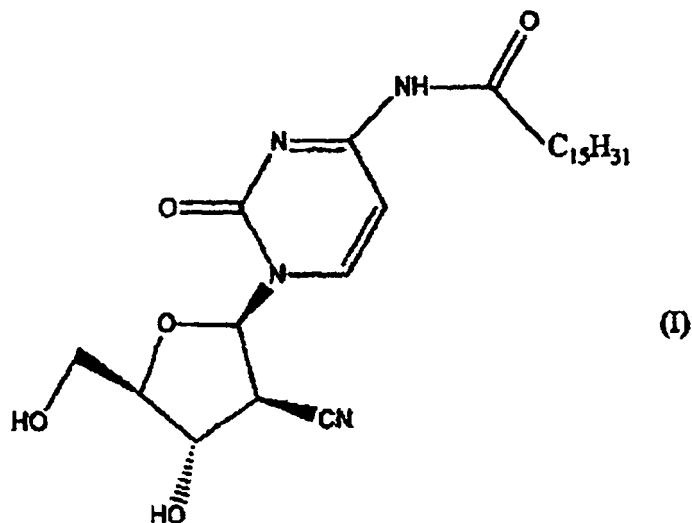
en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 19,53, 13,03, 9,75, 4,17, 4,00, 3,82, 3,68 y 3,41 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $\text{K}\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

2. Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I):



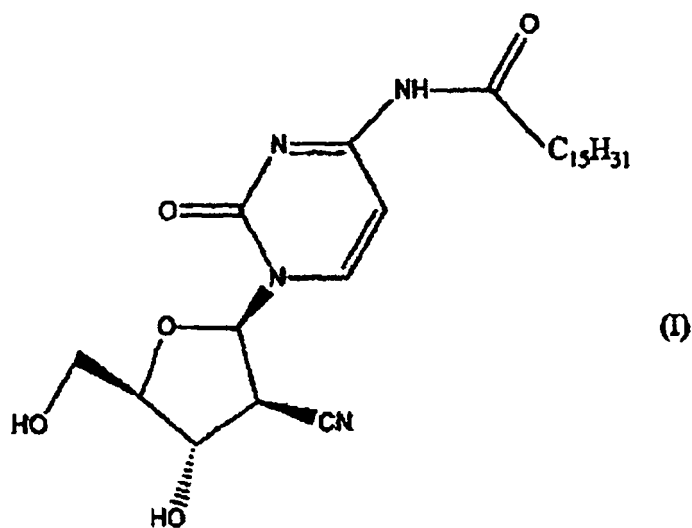
en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 19,36, 12,87, 9,63, 4,70, 4,64, 4,28, 4,10, 3,92, 3,77 y 3,48 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $\text{K}\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

3. Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I):



en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 19,62, 13,06, 9,82, 4,72, 4,63, 4,56, 4,15, 3,98, 3,93, 3,82, 3,45 y 3,40 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $\text{K}\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

4. Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I):



en donde dicha forma cristalina tiene los picos principales a distancias reticulares de 22,52, 5,17, 4,60, 4,28 y 3,87 angstroms determinadas por difracción de rayos X por el método de polvo utilizando el rayo $\text{K}\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms).

5. Una composición farmacéutica sólida que contiene una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente activo.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para la prevención o el tratamiento de tumores.

7. Uso de una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento sólido para la prevención o el tratamiento de tumores en animales de sangre caliente.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho animal de sangre caliente es un humano.

Fig. 1

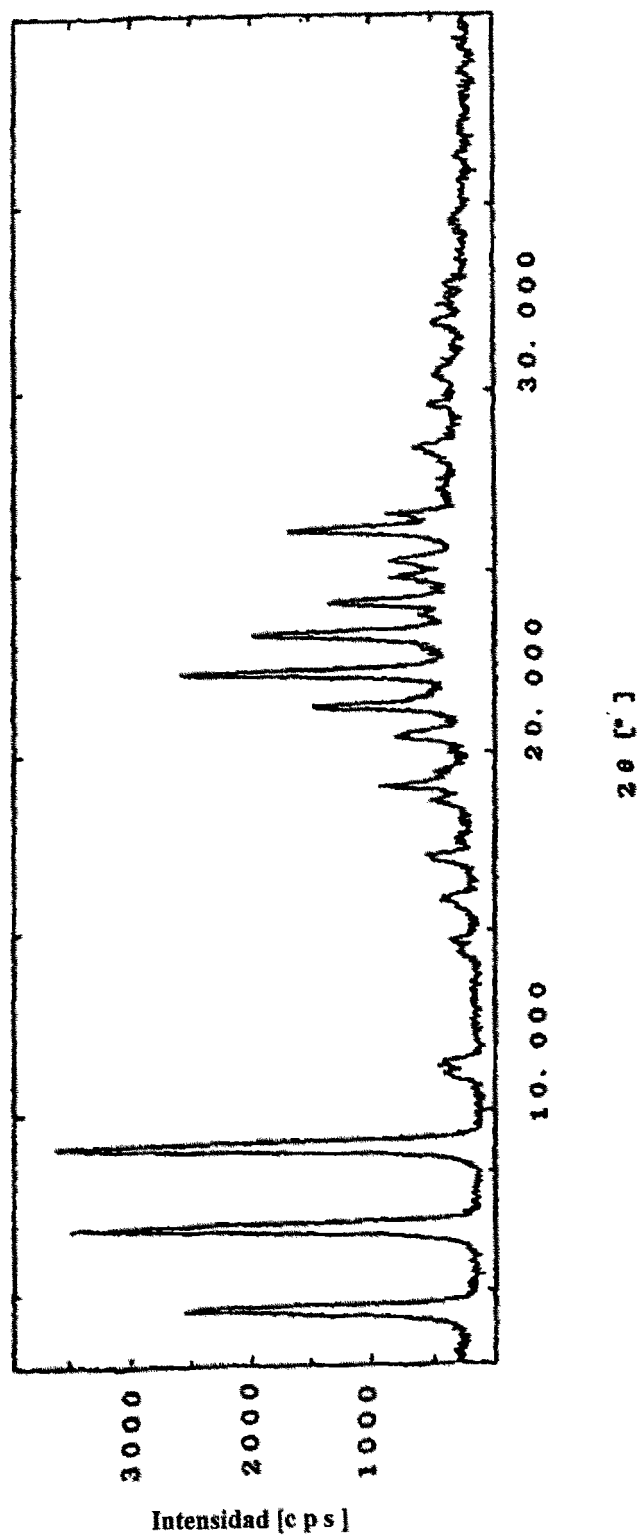


Fig. 2

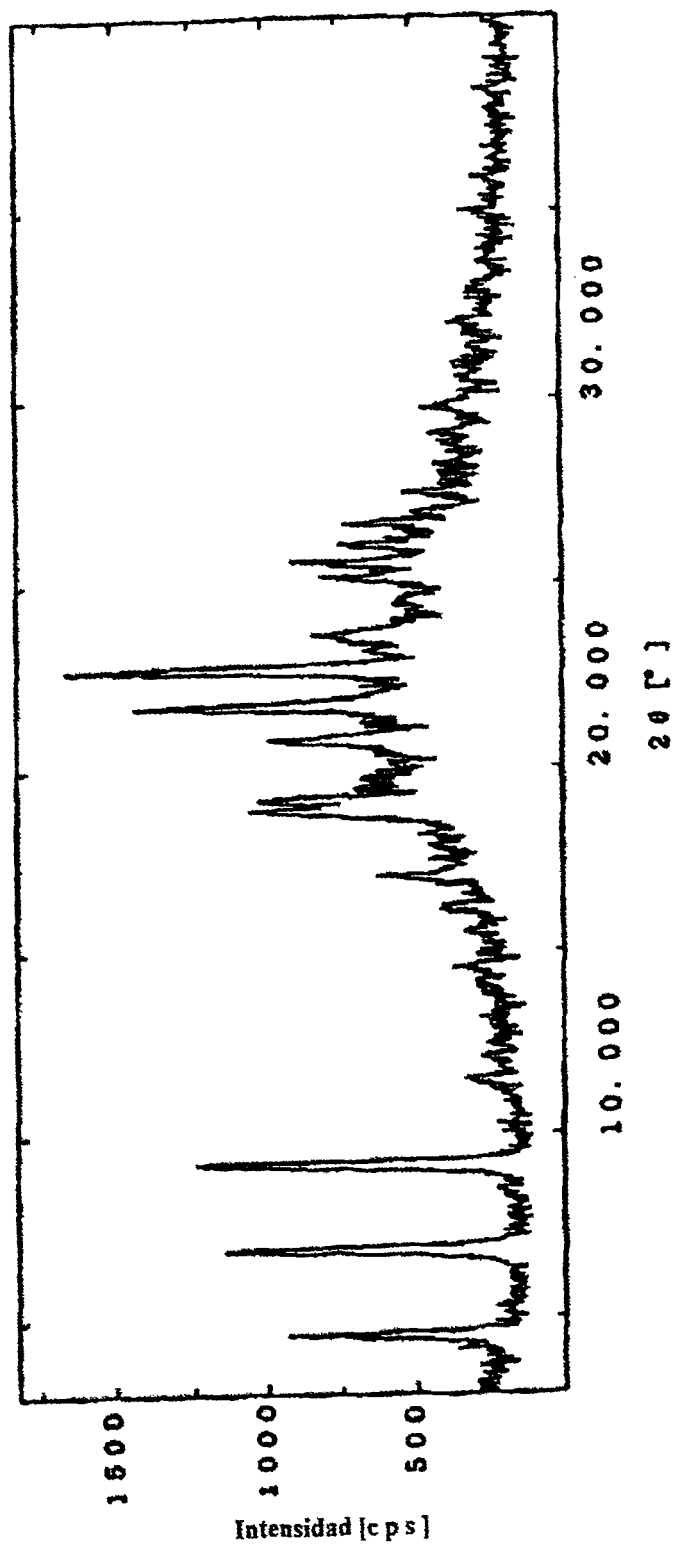


Fig. 3

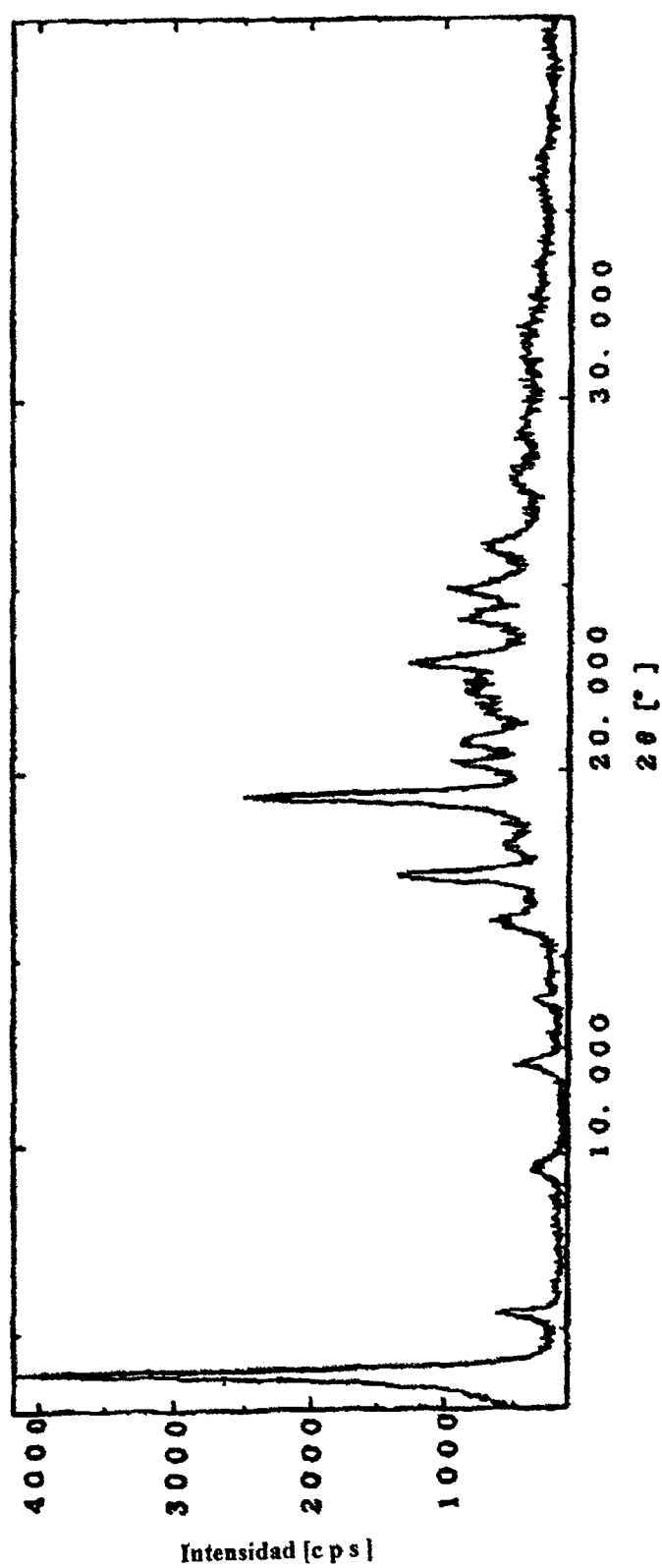


Fig. 4

