

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 062**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 213/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2008 E 08779736 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2170329**

54 Título: **Proceso para preparar un polimorfo cristalino de 7-etil-10-hidroxiamptotecina**

30 Prioridad:

25.06.2007 US 937098 P

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

26.02.2015

73 Titular/es:

**SCINOPHARM TAIWAN LTD. (100.0%)
No.1, Nan-Ke 8th Road, Southern Taiwan Science
Park
Shan-Hua, Tainan 74144, TW**

72 Inventor/es:

**CHEN, SHU-PING y
HARN, PIIN-JYE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 062 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

Proceso para preparar un polimorfo cristalino de 7-etil-10-hidroxicamptotecina

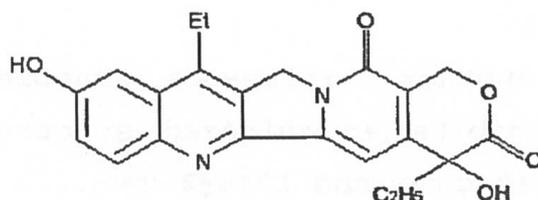
Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Número de Serie 60/937.098 la cual se presentó el 25 de Junio de 2007.

5 Antecedentes de la Invención**1. Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una novedosa forma cristalina de la 7-etil-10-hidroxicamptotecina.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 El Irinotecan es un fármaco de quimioterapia que se da como tratamiento para ciertos tipos de cáncer. Es el más comúnmente usado para tratar el cáncer de intestino. Cuando se administra a un paciente, el Irinotecan se metaboliza a un metabolito más activo, la 7-etil-10-hidroxicamptotecina, también conocido como SN38. El propio SN38 actualmente está siendo estudiado como fármaco de quimioterapia, y tiene la siguiente estructura química.



- 15 Hay una necesidad de desarrollar una forma mejorada de SN38, la cual sea más adecuada para el uso farmacéutico. Sawada et al., *Chem Pharm Bull.* 39 (1991) 1.446-1.454, el documento WO2006/082279, y el documento EP0074256 describen diferentes formas cristalinas de la 7-etil-10-hidroxicamptotecina, respectivamente.

Compendio de la invención

- 20 El objetivo anterior se alcanza al proporcionar un proceso para la producción de una novedosa forma cristalina de SN38 de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con el ejemplo de referencia de la invención, el polimorfo cristalino de SN38 presenta un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a $10,9 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$ y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 25 Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X además tiene picos a $10,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$ y $26,7 \pm 0,2$ grados 2-theta. Más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene además picos a $12,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ y $33,3 \pm 0,2$ grados 2-theta.

De acuerdo con otro ejemplo de referencia, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X tal como el representado en la Figura 1.

- 30 De acuerdo con otro más ejemplo de referencia, el polimorfo cristalino presenta un espectro de infrarrojo con bandas a $3.584 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3.253 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y 1.736 cm^{-1} .

Preferiblemente, el espectro de infrarrojo tiene adicionalmente bandas a 1.653 cm^{-1} , $1.514 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1.173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Más preferiblemente, el polimorfo cristalino tiene un espectro de infrarrojo tal como el representado en la Figura 2.

El SN38 cristalino discutido anteriormente se puede incorporar en una cantidad eficaz con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

35 Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X presentado por el SN38 cristalino de acuerdo con el ejemplo de referencia de la invención.

- 40 La Figura 2 muestra un espectro de infrarrojo presentado por el SN38 cristalino de acuerdo con el ejemplo de referencia de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar, no para limitar, la presente invención.

Ejemplo 1

5 Se carga SN38 (10,53 g) y ácido acético (158 ml) a un reactor adecuado. La suspensión resultante se calienta a no menos de 80°C y se remueve a no menos de 80°C hasta que se disuelvan todos los sólidos de SN38. Cuando la mezcla se convierte en una disolución clara, se añade lentamente 1,2-dicloroetano (474 ml) a no menos de 75°C. Después de que se finalice la adición, la mezcla se enfría a 20-30°C y se remueve a esta temperatura durante una hora. Los sólidos se filtran y se lavan con 1,2-dicloroetano (53 ml). Los sólidos se secan bajo vacío a 50°C y para dar 6,51 g de SN38.

Ejemplo 2

10 Se carga SN38 (39,3 g) y ácido acético (585 ml) a un reactor adecuado. La suspensión resultante se calienta a no menos de 80°C y se remueve a no menos de 80°C hasta que se disuelvan todos los sólidos de SN38. Cuando la mezcla se convierte en una disolución clara, se añade lentamente acetato de etilo (1.250 ml) a no menos de 75°C. Después de que se finalice la adición, la mezcla se enfría a 0-10°C y se remueve a esta temperatura durante una hora. Los sólidos se filtran y se lavan con acetato de etilo (160 ml). Los sólidos se secan bajo vacío a 50°C y para dar 34,95 g de SN38.

Ejemplo 3

20 Se carga SN38 (0,5 g) y DMSO (5 ml) a un reactor adecuado. La suspensión resultante se calienta a no menos de 80°C y se remueve a no menos de 80°C hasta que se disuelvan todos los sólidos de SN38. Cuando la mezcla se convierte en una disolución clara, se añade lentamente 1,2-dicloroetano (30 ml) a no menos de 75°C. Después de que se finalice la adición, la mezcla se enfría a 0-10°C y se remueve a esta temperatura durante una hora. Los sólidos se filtran y se lavan con 1,2-dicloroetano (15 ml). Los sólidos se secan bajo vacío a 50°C y para dar 0,15 g de SN38.

Ejemplo 4

25 Se carga SN38 (0,5 g) y ácido acético (7,5 ml) a un reactor adecuado. La suspensión resultante se calienta a no menos de 80°C y se remueve a no menos de 80°C hasta que se disuelvan todos los sólidos de SN38. La disolución se enfría a 50°C y se añade lentamente acetona (10 ml) a no menos de 50°C. Después de que se finalice la adición, la mezcla se enfría a 0-10°C y se remueve a esta temperatura durante una hora. Los sólidos se filtran y se lavan con acetona (10 ml). Los sólidos se secan bajo vacío a 50°C y para dar 0,44 g de SN38.

Ejemplo 5

30 Se carga SN38 (0,5 g) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) a un reactor adecuado. La suspensión resultante se calienta a no menos de 80°C y se remueve a no menos de 80°C hasta que se disuelvan todos los sólidos de SN38. La disolución se enfría a 35°C y se añade lentamente diclorometano (15 ml) a no menos de 35°C. Después de que se finalice la adición, la mezcla se enfría a 0-10°C y se remueve a esta temperatura durante una hora. Los sólidos se filtran y se lavan con diclorometano (10 ml). Los sólidos se secan bajo vacío a 50°C y para dar 0,46 g de SN38.

Ejemplo 6

40 Se carga SN38 (0,5 g) y ácido acético (7,5 ml) a un reactor adecuado. La suspensión resultante se calienta a no menos de 80°C y se remueve a no menos de 80°C hasta que se disuelvan todos los sólidos de SN38. Cuando la mezcla se convierte en una disolución clara, se añade lentamente etanol (22,5 ml) a no menos de 70°C. Después de que se finalice la adición, la mezcla se enfría a 20-30°C y se remueve a esta temperatura durante una hora. Los sólidos se filtran y se lavan con etanol (10 ml). Los sólidos se secan bajo vacío a 50°C y para dar 0,40 g de SN38.

El SN38 obtenido en cada uno de los ejemplos anteriores presenta un patrón de difracción de rayos X tal como el mostrado en la Figura 1 y un espectro de infrarrojo tal como el mostrado en la Figura 2.

45 El procedimiento del ensayo XRD (del Inglés, "X Ray Diffraction", "Difracción de rayos X") usado para obtener la Figura 1 es tal como sigue. Se molió la muestra de ensayo y se puso homogéneamente sobre la bandeja de la máquina de rayos X, Scintag X2 Advance Diffraction, ensayada a un índice de barrido continuo de 2,00 Grados/min, con intervalo de 5,00-40,00 (Grados) y a una longitud de onda de 1,540562.

50 El procedimiento del ensayo de IR usado para obtener la Figura 2 es tal como sigue. Pesamos aproximadamente 3 mg de muestra y dispersamos la muestra homogéneamente en 300 mg de KBr seco, y a continuación, grabamos inmediatamente el espectro entre 400 y 4.000 cm^{-1} por reflectancia difusa. Realizamos un único ensayo sobre la muestra. La máquina de IR fue Espectrómetro Nicolet Magna IR 560. El número de barridos de muestra fue de 32.

ES 2 530 062 T3

El número de barridos de fondo (“background scan”) fue de 32. La resolución fue de 4. El aumento de la muestra fue de 8. La velocidad del espejo fue de 0,6329. La apertura fue de 100.

Nuestro estudio también mostró que el producto de SN38 cristalino preparado de acuerdo con los ejemplos anteriores era estable bajo la condición de 25°C y 70% de humedad relativa durante un año.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de producción de 7-etil-10-hidroxicamptotecina que presenta un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a $10,9\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$ y $26,1\pm 0,2$ grados 2-theta que comprende:
 - 5 (1) disolver 7-etil-10-hidroxicamptotecina cruda con un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acético, sulfóxido de dimetilo y N,N-dimetilacetamida para formar una disolución;
 - (2) formar cristales de 7-etil-10-hidroxicamptotecina al añadir un antidisolvente seleccionado entre el grupo que consiste en acetona, acetato de etilo y etanol a la disolución de la etapa 1) para obtener una suspensión;
 - (3) filtrar la suspensión de la etapa 2) para obtener la 7-etil-10-hidroxicamptotecina sólida cristalina.
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1 en el que la disolución se lleva a cabo a una temperatura de al menos 80 grados Celsius.
3. El proceso de la reivindicación 1 en el que la etapa 2) se conduce a una temperatura de 0-30 grados Celsius.
- 15 4. El proceso de la reivindicación 1 en el que el disolvente es ácido acético, el antidisolvente es etanol, y la etapa 2) se conduce a una temperatura de 20-30 grados Celsius.
5. El proceso de la reivindicación 1 en el que el antidisolvente se selecciona entre acetona y acetato de etilo, y en el que la etapa 2) se conduce a una temperatura de 0-10 grados Celsius.

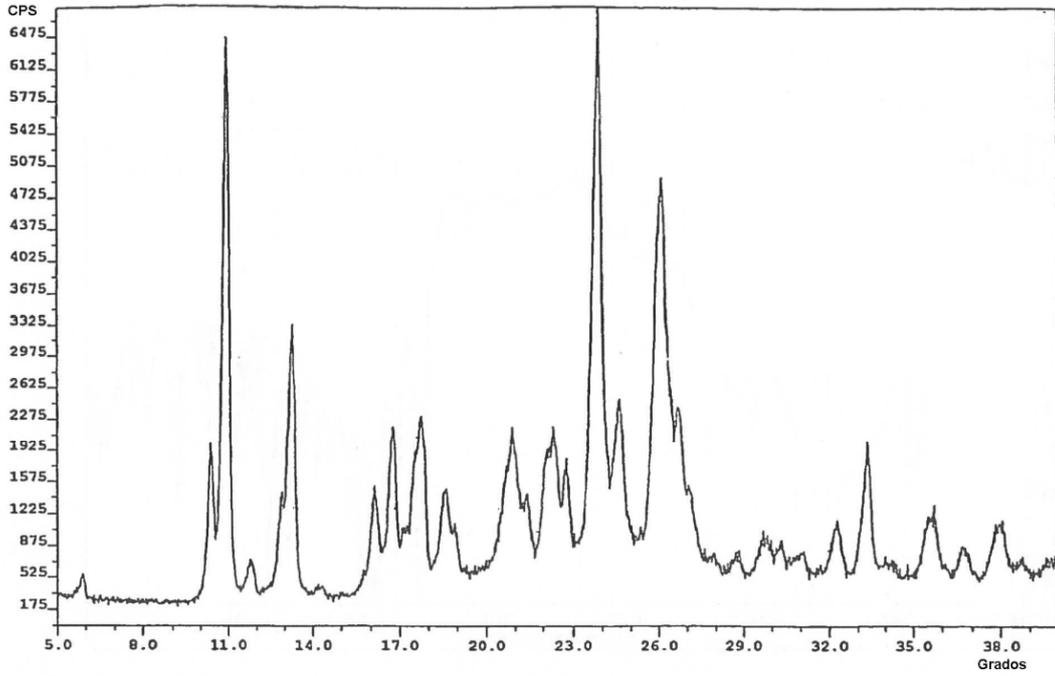


Figura 1

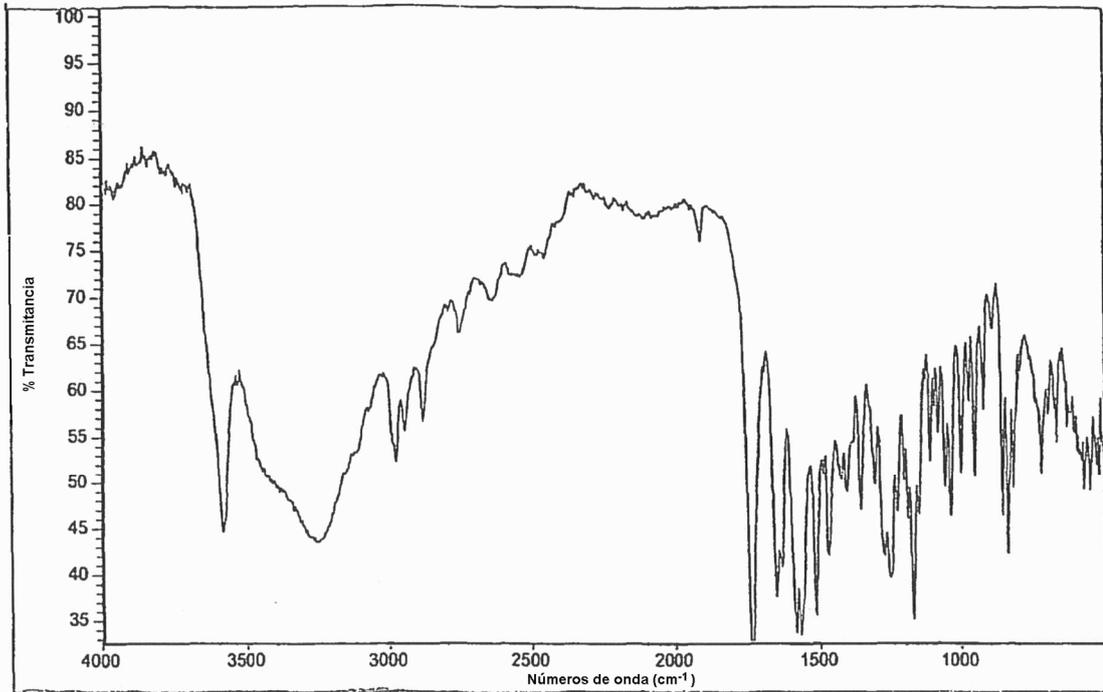


Figura 2