

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 635**

51 Int. Cl.:

**C07D 305/14** (2006.01)

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2006 E 06812378 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1973894**

54 Título: **Método para la preparación de docetaxel amorfo, cristalino anhidro o cristalino hidratado**

30 Prioridad:

**02.01.2006 KR 20060000276**

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

**08.07.2016**

73 Titular/es:

**SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS  
CORPORATION (100.0%)  
263, Yeonji-dong, Jongno-gu  
Seoul 110-725, KR**

72 Inventor/es:

**PYO, SANG-HYUN;  
CHO, JIN-SUK;  
KIM, MOON-SUK;  
SONG, BONG-KYU y  
CHOI, HO-JOON**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 576 635 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

Método para la preparación de docetaxel amorfo, cristalino anhidro o cristalino hidratado

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un método de obtención de docetaxel amorfo altamente puro con una alta velocidad de conversión y un alto rendimiento por precipitación en disolvente usando varios disolventes.
- [0002]** El docetaxel se ha usado como uno de los importantes agentes antineoplásicos, junto con el paclitaxel. El docetaxel se semi-sintetiza obteniendo sus precursores, tales como 10-deacetilbacatina III, bacatina III, etc., a partir  
10 de las hojas y tallos del tejo y convirtiéndolos en docetaxel por reacciones químicas.
- [0003]** Al igual que el paclitaxel, el docetaxel muestra solubilidad muy baja en la mayoría de los disolventes farmacéuticos que incluyen agua y, por consiguiente, hay numerosas restricciones a su formulación y prescripción.
- 15 **[0004]** La solubilidad de un material está influida por sus propiedades en estado sólido, y se ha sugerido que la solubilidad de una estructura amorfa es 10 veces a 1600 veces superior a la de sus estructuras cristalinas más estables (Bruno C. Hancock and Michael Parks, What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals. Pharmaceutical Res. 2000, 17, 397-404). Esto indica que, aunque que la solubilidad contra un disolvente específico se determine en gran medida por las propias propiedades de los materiales, puede mejorarse  
20 alterando la configuración de los materiales. Además del cambio en la configuración de los materiales, la solubilidad y la velocidad de disolución pueden mejorarse haciendo el tamaño de partícula de los materiales pequeño, agrandando así su área superficial. Por otra parte, en el caso de que la configuración de partículas sea amorfa, en general, su estabilidad disminuye durante el tiempo de almacenamiento cuando se compara con estructuras cristalinas. La patente coreana n.º 10-0391753 por Jacques Doveze, et al. desvela que el hidrato de docetaxel es  
25 más estable que su anhidrato.
- [0005]** Por consiguiente, como las propiedades del docetaxel varían por sus morfologías finales que incluyen forma amorfa, forma cristalina, hidrato y anhidrato, existe la necesidad de obtenerlo selectivamente teniendo una morfología adecuada según su uso previsto. Hasta la fecha, sin embargo, ha habido algunos métodos conocidos de  
30 obtener selectivamente el docetaxel que tiene una morfología específica.
- [0006]** Recientemente, debido a la estabilidad de los hidratos, ha habido un interés creciente en métodos para la preparación de hidrato de docetaxel. Jacques Doveze, et al., describen en la patente coreana n.º 10-0391753 que el trihidrato de docetaxel se obtiene cristalizando docetaxel en una mezcla de agua y alcohol alifático que tiene 1 a 3  
35 átomos de carbono y secando los productos obtenidos a una temperatura de aproximadamente 40 °C y a presión reducida de 4 a 7 kPa, en una atmósfera húmeda en la que la humedad relativa está controlada a aproximadamente el 80 %. El método propuesto en ese documento comprende etapas de cristalización y de hidratación. En la etapa de cristalización, se disuelve docetaxel en alcoholes alifáticos que tienen 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente a temperaturas de 40 a 60 °C, al que entonces se añade agua purificada a la misma temperatura y a continuación se  
40 enfría para producir cristales. En la realización se describe que se calentaron 303 g de docetaxel a 50 °C hasta que se disolvió completamente en 0,983 l de etanol, y mientras que la temperatura de 50 °C estaba siendo mantenida, se añadieron 4,39 l de agua purificada al mismo durante 1 hora. Un proceso de cristalización tal, sin embargo, requiere calentar durante al menos 1 hora hasta altas temperaturas bajo los disolventes y surge el problema de que el docetaxel puede degradarse debido a su inestabilidad. Aunque mostró que el título del espécimen usado en la  
45 realización mejoró al 98,7 % desde su 92,4 % inicial mediante cristalización, la materia degradada del proceso de cristalización puede incluirse en las impurezas incluidas. Por tanto, habría sido recomendable para la realización descrita evaluar y comparar las impurezas que se producen durante los procesos usando docetaxel con una alta pureza de hasta el 99,5 % debido a que era la etapa final de los procesos de fabricación para determinar la morfología de los productos finales. Así, hay un límite en el que se ignoró la evaluación de los productos de  
50 degradación que podrían generarse durante el proceso de cristalización usando un espécimen que tiene bajo título.
- [0007]** Arun Prakash Sharma, et al., desvelan en la patente de Estados Unidos n.º 6.838.569 un proceso para la purificación de trihidratos de paclitaxel y docetaxel. En el proceso anterior, se purifica docetaxel parcialmente purificado en las condiciones de alcano-cloroalcano, acetona-hexano en una pureza de cromatografía del 99,53 %,  
55 que luego se cristaliza usando acetonitrilo y agua. Después de disolver el docetaxel purificado en acetonitrilo a 50 a 70 °C, al que se añade lentamente agua purificada, se somete a agitación adicional a 15 a 20 °C, para así obtener los precipitados. El proceso desvelado en la patente anterior, aunque no mencionó el tiempo de disolución, no puede evitar la degradación de docetaxel calentándolo a 50 a 70 °C, aún cuando hubo poco cambio en la pureza antes y después de la cristalización. Además, como el proceso aplicado es la etapa de purificación final, la velocidad de recuperación puede ser un factor muy esencial. La realización de esta patente mostró que se obtuvieron 415 g de trihidrato (humedad 6,8 %) a partir de 460 g de anhidrato antes de la cristalización, pero en vista de la humedad, el rendimiento real se corresponde con aproximadamente el 84 %, que se considera que es comparativamente bajo. Éste es uno de los inconvenientes que pueden observarse en la recristalización común.
- 65 **[0008]** Li Jinliang, et al., desvelan en la publicación de patente internacional WO2004/099167 un método para la

preparación de trihidrato cristalizando docetaxel anhidro en una disolución mixta de agua purificada y acetona. En la realización, se disolvieron 87 g de anhidrato en acetona, al que entonces se añadió agua purificada a 1,5 veces del mismo, y entonces se cristalizó a 0 °C durante dos días para así preparar 85 g de trihidrato (humedad 6,43 %). Sin embargo, este método también es un método de recristalización común, y la velocidad de recuperación real es de tan solo el 91 % en vista de la cantidad de humedad.

**[0009]** Lee, et al., propusieron un método para la preparación de paclitaxel amorfo, cristalino anhidro o cristalino hidratado usando varios disolventes (Jeong Hoon Lee, Un-Sook Gi, Jin-Hyun Kim, Yongae Kim, Seon-Ho Kim, Hunseung Oh, and Bumchan Min, Preparation and characterization of solvent induced dihydrated, anhydrous, and amorphous paclitaxel, Bull. Korean Chem. Soc., 2001, 22, 925-928). En este método, la estructura cristalina del paclitaxel puede seleccionarse por los varios disolventes aplicados, pero el secado a presión reducida y la recristalización poseen numerosos problemas como sigue.

**[0010]** Primero, en el caso de secado a presión reducida simple por Lee, et al., como el paclitaxel se seca mientras que gelifica como si estuviera recubierto sobre un recipiente que se usa durante el proceso de secado, la recuperación es muy difícil. Por tanto, como el tamaño de partículas que va a formarse es muy grande, todavía son muy grandes por encima de 100 µm, incluso después de la recuperación y fragmentación. Un tamaño de partícula grande tal puede ser una causa de disminución de la solubilidad y dificulta el secado, mientras que mantiene la cantidad de los restantes disolventes en una cantidad infinitesimal. En productos médicos usados para fines médicos, cada disolvente debe permanecer por debajo de un cierto nivel según las normas de ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), y en el caso de secado por métodos tales como evaporación a presión reducida, necesita un tiempo considerable para reducir suficientemente el nivel de los restantes disolventes debido al tamaño de partícula y las propiedades de las partículas. Además, los métodos de recristalización existentes tienen un bajo rendimiento debido a la propia naturaleza del proceso, requieren ser llevados a cabo durante un largo tiempo a una baja temperatura, y el tamaño de cristales que va a formarse es grande.

**[0011]** Con el fin de resolver los problemas anteriormente mencionados, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de preparar eficazmente y selectivamente docetaxel que tiene una forma amorfa usando varios disolventes.

### Breve descripción de los dibujos

#### **[0012]**

Las Fig. 1A y 1B muestran resultados de análisis de HPLC usando HPLC que muestra cambio en la pureza de docetaxel antes y después del proceso de preparación del Ejemplo 1, en el que la Fig. 1A muestra resultados de análisis de HPLC de un espécimen antes del proceso de preparación y la Fig. 1 B muestra resultados de análisis de HPLC del espécimen después de realizarse el proceso de preparación.

La Fig. 2A muestra resultados de análisis de SEM (microscopía electrónica de barrido) de docetaxel amorfo preparado por precipitación en disolvente del Ejemplo 1, y la Fig. 2B muestra resultados de análisis de XRPD (difractómetro de polvo de rayos X) del docetaxel amorfo anteriormente identificado.

La Fig. 3A muestra resultados de análisis de SEM de docetaxel cristalino anhidro preparado por formación de coloides del Ejemplo 4, y la Fig. 3B muestra resultados de análisis de XRPD del docetaxel cristalino anhidro anteriormente identificado.

La Fig. 4 muestra resultados de análisis de XRPD de docetaxel cristalino hidratado preparado por precipitación en disolvente a una baja temperatura del Ejemplo 5.

La Fig. 5 muestra resultados de análisis de XRPD de docetaxel cristalino hidratado preparado por evaporación a presión reducida después de la disolución en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada del Ejemplo 6.

La Fig. 6 muestra resultados de análisis de XRPD de docetaxel cristalino hidratado preparado por formación de precipitados por la adición de agua purificada después de la disolución en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada del Ejemplo 7.

Las Fig. 7A a 7C muestran resultados de análisis de HPLC y XRPD que muestran cambio de pureza y después de un proceso de preparación con respecto a docetaxel preparado por agitación a temperatura ambiente después de precipitación en disolvente a una alta temperatura del Ejemplo comparativo 1, en el que la Fig. 7A muestra resultados de análisis de HPLC del espécimen antes del proceso de preparación, la Fig. 7B muestra resultados de HPLC del espécimen después del proceso de preparación, y la Fig. 7C muestra resultados de análisis de XRPD.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

**[0013]** Una apreciación más completa de la invención, y muchas de las ventajas auxiliares de la misma, serán rápidamente evidentes a medida que la misma se entiende mejor por referencia a la siguiente descripción detallada.

**[0014]** La presente invención se refiere a un método para la preparación de docetaxel amorfo por precipitación en disolvente y obtenerlo con una alta velocidad de conversión y un alto rendimiento. También se desvelan otros métodos a modo de ejemplo para la preparación de docetaxel cristalino anhidro o cristalino hidratado por precipitación en disolvente, formación de coloides, etc.

5

**[0015]** El método para la preparación de docetaxel amorfo de la invención tiene el mérito de que puede producir eficazmente docetaxel de partículas finas con un alto rendimiento. Por tanto, permite que el docetaxel que tiene una morfología deseada se obtenga con una alta velocidad de conversión y un alto rendimiento por un simple método a partir del docetaxel altamente puro mientras que se mantiene su pureza.

10

**[0016]** Los métodos de preparación de docetaxel de la invención que siguen son aplicables a materia que contiene docetaxel que contiene sustancias de taxano distintas de docetaxel, además de docetaxel como única sustancia. La "materia que contiene docetaxel" en la invención se refiere a sustancias que contienen sustancias de taxano que incluyen paclitaxel junto con docetaxel, en la que la cantidad (pureza) de docetaxel es del 50 % o más, preferentemente del 70 % o más, más preferentemente del 90 % o más, y lo más preferentemente del 98,5 % o más.

15

**[0017]** La presente invención proporciona un método de preparación de docetaxel amorfo usando precipitación en disolvente por disolventes polares-no polares. Aunque el docetaxel es moderadamente soluble como se describe en lo anterior, se sabe que la solubilidad de su estructura amorfa es 10 veces a 1600 veces superior a la de una estructura cristalina estable. En los estados de la técnica tuvieron que llevarse a cabo procesos complicados y complejos para obtener docetaxel amorfo, pero la presente invención permite la preparación de docetaxel amorfo con una alta velocidad de conversión y un alto rendimiento de una forma simple y fácil realizando precipitación en disolvente usando disolventes polares-no polares específicos.

20

**[0018]** El método para la preparación de docetaxel amorfo de la invención comprende las siguientes etapas:

25

disolver materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente polar;  
añadir la disolución anteriormente obtenida a un disolvente no polar para producir precipitados; y  
filtrar y secar los precipitados producidos para obtener docetaxel amorfo,

30

en el que el disolvente polar está seleccionado del grupo que consiste en alcanos halogenados, cetonas y combinaciones de los mismos, y el disolvente no polar está seleccionado del grupo que consiste en dialquil éter, alcano, cicloalcano y combinaciones de los mismos.

**[0019]** En cuanto a los alcanos halogenados pueden usarse diclorometano, cloroformo, y similares, y las cetonas pueden ser acetona. Es recomendable que el docetaxel se disuelva en el disolvente polar a una concentración del 1 al 30 % (peso/volumen), preferentemente 5 al 20 % (peso/volumen), para el mantenimiento de pureza inicial y un alto rendimiento de docetaxel amorfo altamente puro.

35

**[0020]** Los alcanos son hexano o pentano y los cicloalcanos son ciclohexano o ciclopentano.

40

**[0021]** En la etapa de añadir la disolución en la que la materia que contiene docetaxel o docetaxel se disuelve en el disolvente polar al disolvente no polar, el volumen del disolvente no polar es preferentemente 5 veces o superior al del volumen de la disolución que va a añadirse, y más preferentemente, la relación de volumen del disolvente y el disolvente no polar es 1:8 a 1:20. Si la cantidad del disolvente no polar usado se desvía de los intervalos anteriores, es difícil producir precipitación eficaz. Los precipitados así obtenidos se filtran bajo una presión reducida y se secan, por lo que puede obtenerse docetaxel amorfo de una forma fácil y simple.

45

**[0022]** Se desvela un método de preparación a modo de ejemplo de docetaxel cristalino anhidro coloidizando una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente capaz de formar coloide en un estado suspenso y luego secándolo bajo una presión reducida. Aunque el docetaxel cristalino anhidro tiene excelente estabilidad durante el almacenamiento, muestra baja solubilidad. Sin embargo, según el método de preparación desvelado más adelante, como las partículas de docetaxel que van a obtenerse son muy finas, su solubilidad puede mejorarse sorprendentemente. Por consiguiente, se proporciona un método para la preparación de docetaxel cristalino anhidro que tiene solubilidad mejorada, además de excelente estabilidad durante el almacenamiento.

50

**[0023]** El método para la preparación de docetaxel cristalino anhidro comprende las siguientes etapas:

55

coloidizar una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente capaz de formar coloide en un estado suspenso, no estando completamente disuelto; y

60

evaporar el disolvente entre la disolución de coloides obtenida y secarlo bajo una presión reducida para obtener docetaxel cristalino anhidro de polvos finos.

**[0024]** El disolvente capaz de formar coloide anterior para docetaxel no disuelve completamente el docetaxel, pero hace que sea capaz de permanecer en un estado suspenso, y puede usarse acetona.

65

**[0025]** Cuando el docetaxel se disuelve en acetona, se añade docetaxel a una concentración del 1 al 30 % (peso/volumen), preferentemente 5 al 10 % (peso/volumen). La evaporación del disolvente puede llevarse a cabo usando un evaporador rotatorio común y la temperatura es preferentemente 35 °C a 40 °C. En el contexto de los métodos a modo de ejemplo, "coloide" se refiere a un estado en el que el docetaxel está siendo suspenso en un disolvente, no estando disuelto.

**[0026]** La preparación de docetaxel cristalino anhidro por el método anterior tiene el mérito de que puede mantener el nivel de los restantes disolventes bajo debido a que la formación de partículas finas se induce mediante el coloide y así es fácil de secar, a diferencia del inconveniente de los métodos de secado a presión reducida comunes como se observa en el método de Lee, es decir, que partículas crecen a medida que se recubren sobre un recipiente. Por tanto, como el tamaño de partícula de docetaxel que va a obtenerse es tan fino como 5 a 30 µm, la solubilidad puede mejorarse sorprendentemente.

**[0027]** Otro método a modo de ejemplo de preparación de docetaxel cristalino hidratado se desvela disolviendo una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente orgánico y precipitándolo mediante la adición de agua purificada o disolución de tampón. Una forma cristalina hidratada es una morfología ventajosa con respecto a la solubilidad, pero los métodos de preparación previos de docetaxel cristalino hidratado disminuyen la estabilidad del docetaxel debido a que se llevan a cabo a una temperatura relativamente alta y dejan de mantener la pureza inicial de productos finales. Sin embargo, el método a modo de ejemplo para la preparación de docetaxel cristalino hidratado se lleva a cabo a una temperatura relativamente baja y, por consiguiente, es ventajoso para la estabilidad del docetaxel y puede mantener la pureza inicial.

**[0028]** El método para la preparación de docetaxel cristalino hidratado incluye las siguientes etapas:

25 disolver una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente orgánico a temperatura ambiente; añadir agua purificada o una disolución de tampón a la disolución obtenida; dejar que repose a -20 °C a 20 °C, preferentemente 0 °C a 10 °C, durante 1 hora a 48 horas, preferentemente 5 horas a 24 horas, para producir un precipitado; y filtrar el precipitado producido para obtener docetaxel cristalino hidratado.

**[0029]** En el método anterior para la preparación de docetaxel cristalino hidratado, como disolvente orgánico puede usarse al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcoholes que tienen 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metanol, etanol o propanol, y cetonas, por ejemplo, acetona y acetonitrilo. El docetaxel se disuelve en el disolvente orgánico a una concentración del 1 al 30 % (peso/volumen), preferentemente 5 al 20 % (peso/volumen).

**[0030]** El docetaxel hidratado obtenido por el método anterior no se limita a una forma hidratada específica, y puede estar en forma de monohidrato, dihidrato o trihidrato.

**[0031]** Se prefiere que el agua purificada o disolución de tampón se añada en una relación de volumen de 10:4 a 10:15 (volumen de disolución:volumen de agua purificada o disolución de tampón), preferentemente 10:10 a 10:12 (volumen de disolución:volumen de agua purificada o disolución de tampón). Si la relación de volumen de agua purificada es inferior a los intervalos anteriores, la precipitación puede ser lenta o puede no producirse formación de precipitado. Si la relación de volumen de agua purificada es superior a los intervalos anteriores, el volumen de la disolución puede agrandarse excesivamente durante la reacción, o puede usarse la disolución de tampón, un tampón fosfato, o un tampón amoniaco.

**[0032]** El método anterior de obtención de docetaxel cristalino hidratado disolviendo una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente orgánico a temperatura ambiente y precipitarlo por adición de agua purificada emplea un disolvente similar al propuesto en la patente coreana n.º 10-0391753 por Jacques Doveze, et al., pero tiene el mérito de aplicabilidad a campos industriales de una forma muy fácil.

**[0033]** Es decir, el método por Jacques Doveze es disolver un alcohol alifático que tiene 1 a 3 átomos de carbono a una temperatura de 40 a 60 °C, y puede producir un grave problema en términos de estabilidad del docetaxel durante el proceso. Aunque Jacques Doveze describió que la pureza del docetaxel que se obtuvo disolviéndolo en alcoholes a 50 °C durante 1 hora y luego formando cristales mediante la adición de agua purificada aumentó del 92,4 % al 98,7 %, los inventores encontraron que cuando el docetaxel que tenía 99,7 % de pureza se disolvió en metanol a 50 °C según el mismo método en paralelo con la realización del método a modo de ejemplo y luego lo dejó reposar de 0 horas a 24 horas, la pureza disminuyó repentinamente desde el análisis de pureza durante 0 hora, 1 hora, 5 horas, 10 horas y 24 horas, a diferencia de la patente coreana n.º 10-0391753 (véase el Ejemplo comparativo 2 más adelante). Cuando se disolvió docetaxel en metanol y se mantuvo a 50 °C durante al menos 1 hora para completar la reacción como se describe por Jacques Doveze, se verificó que la pureza del docetaxel disminuyó al 95,7 % y el docetaxel mostró degradación. Este resultado soporta el hecho general de que el docetaxel se degrada cuando se calienta después de la disolución en disolventes tales como alcoholes. Así, aunque el método por Jacques Doveze tuvo éxito en la producción de la forma cristalina hidratada, su fabricación con alta pureza

mientras que asegura la estabilidad del docetaxel es difícil. A este respecto, la precipitación en disolvente a una baja temperatura después de la disolución a temperatura ambiente propuesta en la presente invención es muy útil y aplicable a campos industriales, diferenciándose del método anterior. Es decir, aunque el método por Jacques Doveze intentó elevar el rendimiento aumentando la concentración de docetaxel en una disolución, el método a modo de ejemplo para la preparación de docetaxel cristalino hidratado se caracteriza por determinar los intervalos de temperatura más adecuados para el mantenimiento de la alta pureza y estabilidad del docetaxel sabiendo que en el mantenimiento de la alta pureza y estabilidad del docetaxel, mantener una temperatura es un factor muy esencial.

**[0034]** Se desvela otro método a modo de ejemplo para la preparación de docetaxel cristalino hidratado disolviendo una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada o un disolvente mixto de un disolvente orgánico y disolución de tampón y luego provocando la precipitación por la concentración de la disolución obtenida a una presión reducida.

**[0035]** El método anterior para la preparación de docetaxel cristalino hidratado usando los disolventes mixtos incluye las siguientes etapas:

disolver una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada o un disolvente mixto de un disolvente orgánico y disolución de tampón;  
producir precipitados evaporando la disolución obtenida, eliminando así el disolvente orgánico entre el disolvente mixto; y  
filtrar los precipitados obtenidos a una presión reducida y secarlos para preparar docetaxel cristalino hidratado.

**[0036]** El docetaxel hidratado obtenido por el método anterior no se limita a una forma hidratada específica, y preferentemente, puede estar en forma de monohidrato, dihidrato o trihidrato.

**[0037]** Para el disolvente orgánico, puede usarse al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcoholes que tienen 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metanol, acetona y acetonitrilo, como disolvente que se mezcla bien con agua purificada. El disolvente orgánico se usa como disolvente mixto en mezcla con el agua purificada o disolución de tampón, y es recomendable que la relación de mezcla del disolvente orgánico y el agua purificada o disolución de tampón sea 7:0,5 a 7:5, preferentemente 7:1 a 7:4 en volumen. Si la relación del agua purificada es inferior a la anterior, puede no producirse bien la formación de precipitado, y si es superior a la relación anterior, el volumen de la disolución de reacción llega a ser demasiado. Como disolución de tampón puede usarse un tampón fosfato, un tampón amoniaco, y similares. El docetaxel se disuelve en el disolvente mixto a una concentración del 0,1 al 5 % (peso/volumen), preferentemente 1 al 2 % (peso/volumen).

**[0038]** Se prefiere que la evaporación se lleve a cabo a 35 °C a 40 °C de baño de agua usando un evaporador rotatorio común.

**[0039]** El método anterior de obtención de docetaxel cristalino hidratado disolviendo una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada o disolución de tampón, evaporando el disolvente usando un evaporador rotatorio común, y filtrando y secando los precipitados formados, permite la eficaz producción de docetaxel con un alto rendimiento dentro de un corto tiempo. Es decir, como la concentración a presión reducida avanza después de la disolución de docetaxel en el disolvente mixto del disolvente orgánico y agua purificada, la relación del agua purificada restante o disolución de tampón aumenta debido a que el disolvente orgánico se evapora más rápido que el agua purificada o disolución de tampón. Por tanto, como la solubilidad del docetaxel se vuelve demasiado baja, empiezan a formarse precipitados. Si el disolvente orgánico se evapora todo, la mayor parte del docetaxel forma precipitados debido a que la solubilidad del docetaxel contra agua purificada es muy baja. Si los precipitados formados se filtran a una presión reducida, puede obtenerse relativamente fácilmente una forma cristalina hidratada y los precipitados obtenidos se caracterizan porque sus partículas son muy pequeñas y la velocidad de recuperación es muy alta en comparación con los métodos de cristalización. Además, puede obtenerse una forma cristalina hidratada por un método estable dentro de un tiempo muy corto en comparación con los métodos de cristalización.

**[0040]** Todavía otro método a modo de ejemplo para la preparación de docetaxel cristalino hidratado se desvela disolviendo una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente orgánico y provocando la precipitación mediante la adición de una cantidad de agua purificada.

**[0041]** El método anterior para preparar docetaxel cristalino hidratado disolviendo docetaxel en un disolvente orgánico y provocando la precipitación mediante la adición de una cantidad de agua purificada comprende las siguientes etapas:

disolver una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente orgánico o un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada a temperatura ambiente;  
suspender y precipitar la disolución obtenida añadiéndola lentamente a una cantidad de agua purificada o disolución de tampón; y

filtrar el precipitado obtenido a una presión reducida y secarlo para obtener docetaxel cristalino hidratado.

**[0042]** El docetaxel cristalino hidratado obtenido por el método anterior no se limita a una forma hidratada específica, y puede estar en forma de monohidrato, dihidrato o trihidrato.

5 **[0043]** Para el disolvente orgánico, puede usarse al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes que tienen 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metanol que se mezcla bien con agua purificada, acetona, acetonitrilo y tetrahidrofurano. El disolvente orgánico puede usarse solo, o puede usarse como un disolvente mixto en mezcla de agua purificada. En el caso de que el disolvente orgánico se use como disolvente mixto en una mezcla de agua purificada, es recomendable que la concentración del disolvente mixto sea 0,5 % al 50 % (v/v), preferentemente 10 % al 30 % (v/v).

**[0044]** El precipitado se obtiene añadiendo lentamente la disolución anterior al agua purificada o disolución de tampón a 1 a 20 veces de la misma, preferentemente 5 a 10 veces de la misma en volumen.

15 **[0045]** El método anterior de obtención de docetaxel cristalino hidratado disolviendo docetaxel en un disolvente orgánico y formando un precipitado mediante la adición de una cantidad de agua purificada permite la producción estable de una forma cristalina hidratada dentro de un tiempo muy corto en comparación con los actuales métodos de cristalización. Así, si el docetaxel se añade lentamente a una cantidad de agua purificada después de la disolución en el disolvente orgánico o el disolvente mixto del disolvente orgánico y agua purificada, como la solubilidad del docetaxel contra el agua purificada disminuye, se suspende y forma precipitados. Como la disolución de docetaxel se lleva a cabo a temperatura ambiente y los precipitados formados pueden obtenerse simplemente por un método de filtración a presión reducida, la estabilidad del docetaxel puede asegurarse con una alta velocidad de recuperación, y además, el tiempo de procesamiento es corto y la recuperación es posible de una forma muy fácil.

**[0046]** La presente invención se explica adicionalmente en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos, sin embargo, no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la presente invención.

30 **[0047]** Después de que el docetaxel obtenido por los métodos descritos en los siguientes ejemplos se sometiera a secado a vacío, su disposición y tamaño de partícula se verificaron mediante la pureza, rendimiento, análisis de rayos X (XRPD) y SEM (JSM-6635F, Jeol), análisis de rayos X (XRPD), y las condiciones del análisis de pureza son como se observan en la Tabla 1 y Tabla 2 a continuación.

Tabla 1

Máquina de medición	Rigaku, D/MAX 3B, XRPD
Métodos de medición	Se fijan aproximadamente 20 mg de espécimen sobre el muestreador de XRPD, y entonces se barre de 5 °C a 25 °C durante minutos.
Fuente de rayos X	CuK $\alpha$ 40kV, 40mA

**[0048]** La pureza y velocidad de recuperación del docetaxel en la presente memoria descriptiva se calcularon por el análisis de cantidad usando HPLC en las condiciones de la Tabla 2.

40

Tabla 2

Aparato	Hewlett Packard 1100 HPLC
Columna	Curosil PFP 4,6X50, 5 micrómetros
Temperatura de la columna	35 °C
Fase móvil	Acetonitrilo:agua (35-65 % de gradiente de concentración)
Velocidad de flujo	1 ml/min
Cantidad de inyección	10 $\mu$ l
Detector	UV(227nm)

Ejemplo 1: Preparación de docetaxel amorfo 1

45 **[0049]** Todos los especímenes usados fueron docetaxel que tenía una pureza no inferior al 99,7 % (Fig. 1A), y no hubo disminución de pureza después del proceso de preparación (Fig. 2B). Después de disolver 2 g de docetaxel que tenían una pureza del 99,7 % en 20 ml de acetona a temperatura ambiente, la disolución obtenida se añadió a 200 ml de n-pentano mientras que se agitaba para así formar un precipitado. Después de filtrarse el precipitado obtenido, el secado a vacío se llevó a cabo a temperatura de 40 °C, a un grado de vacío de 650 mm de Hg durante 50 15 horas para así obtener 1,94 g de docetaxel amorfo que tenía una pureza del 99,7 %.

Ejemplo 2: Preparación de docetaxel amorfo 2

**[0050]** Después de disolver 2 g de docetaxel que tenía una pureza del 99,7 % en 20 ml de diclorometano, se añadió a 200 ml de n-pentano mientras que se agitaba para así provocar instantáneamente la precipitación, y entonces el precipitado obtenido se filtró y el secado a vacío se llevó a cabo a una temperatura de 40 °C y a un grado de vacío de 650 mm de Hg durante 15 horas para así obtener 1,95 g de docetaxel amorfo que tenía una pureza del 99,7 %.

Ejemplo 3: Preparación de docetaxel amorfo 3

**[0051]** Después de disolver 2 g de docetaxel que tenía una pureza del 99,7 % en 20 ml de diclorometano, se añadió a 200 ml de n-hexano mientras que se agitaba para así provocar instantáneamente la precipitación, y entonces el precipitado obtenido se filtró y el secado a vacío se llevó a cabo a una temperatura de 40 °C y a un grado de vacío de 650 mm de Hg durante 15 horas para así obtener 1,92 g de docetaxel amorfo que tenía una pureza del 99,7 %.

Métodos a modo de ejemplo para la preparación de formas cristalinas de docetaxel

Ejemplo 4: Preparación de docetaxel cristalino anhidro

**[0052]** Después de disolver 2 g de docetaxel que tenía una pureza del 99,7 % en 10 ml de acetona, se concentró bajo una presión reducida. Se añadieron de nuevo 2 ml de acetona a la disolución obtenida para así formar un coloide en el que el docetaxel estaba suspenso, no estando completamente disuelto. El disolvente se evaporó del coloide obtenido a 35 °C a 40 °C usando un evaporador rotatorio, y el secado a vacío se llevó a cabo a temperatura de 40 °C y a grado de vacío de 650 mm de Hg durante 15 horas para así obtener 1,96 g de docetaxel cristalino anhidro que tenía una pureza del 99,7 %.

Ejemplo 5: Preparación de docetaxel cristalino hidratado 1

**[0053]** Después de disolver 250 mg de docetaxel que tenía una pureza del 99,7 % en 3 ml de metanol a temperatura ambiente y añadir 3 ml de agua destilada lentamente a la misma, se dejó reposar a 4 °C durante 24 horas para la cristalización. El cristal obtenido se filtró y el secado se llevó a cabo a temperatura de 35 °C, a grado de vacío de 650 mm de Hg durante 15 horas así para obtener 254 mg de docetaxel cristalino hidratado que tenía una pureza del 99,7 % (humedad: 4,5 %).

Ejemplo 6: Preparación de docetaxel cristalino hidratado 2

**[0054]** Se disolvieron 300 mg de docetaxel que tenía una pureza del 99,7 % en 60 ml de un disolvente mixto de acetona y agua destilada que tenía una relación de mezcla de 7:3 en volumen. El disolvente entre la disolución obtenida se evaporó a 35 °C a 40 °C usando un evaporador rotatorio. Como el disolvente se evaporó, se produjo un precipitado. El precipitado producido se filtró y el secado a vacío se llevó a cabo a una temperatura de 35 °C y a un grado de vacío de 650 mm de Hg durante 15 horas para así obtener 303 mg de docetaxel cristalino hidratado que tenía una pureza del 99,7 % (humedad: 4,3 %).

**Ejemplo 7: Preparación de docetaxel cristalino hidratado por disolución en un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua purificada y formación de precipitado por adición de agua purificada**

**[0055]** Se disolvieron 300 mg de docetaxel que tenía una pureza del 99,7 % en 60 ml de un disolvente mixto de metanol y agua destilada que tenía una relación de mezcla de 8:2 en volumen a temperatura ambiente. La disolución obtenida se añadió lentamente a 300 ml de agua purificada para así formar un precipitado. El precipitado obtenido se filtró y el secado a vacío se llevó a cabo a temperatura de 35 °C y a un grado de vacío de 650 mm de Hg durante 15 horas para así obtener 311 mg de docetaxel cristalino hidratado que tenía una pureza del 99,7 % (humedad: 4,6 %).

Ejemplos comparativos

Ejemplo comparativo 1

**[0056]** Según el método descrito en la patente de Estados Unidos n.º 6.838.569 por Arun Prakash Sharma et al., después de disolver 203 mg de docetaxel que tenía una pureza del 99,5 % en 6,11 ml de acetonitrilo a una temperatura de 68 °C, se añadieron gota a gota lentamente 18,34 ml de agua purificada al mismo mientras que se agitaba y la agitación se llevó entonces a cabo a una temperatura de 20 °C durante 3 horas para así formar un precipitado. El precipitado obtenido se filtró y el secado a vacío se llevó a cabo a una temperatura de 36 °C y a un grado de vacío de 650 mm de Hg durante 36 horas para así obtener 162 mg de docetaxel cristalino hidratado que tenía una pureza del 78,8 %.



**[0057]** Se verificó que las condiciones propuestas en este ejemplo comparativo fueron condiciones muy inestables en las que el docetaxel podría degradarse, aunque podría haber variación en el grado dependiendo de las temperaturas y periodos de tiempo aplicados.

5 Ejemplo comparativo 2

**[0058]** Para evaluar la estabilidad del docetaxel en el caso de que el docetaxel cristalino hidratado se preparara por disolución en alcoholes a una alta temperatura, se usaron metanol y etanol cada uno como disolvente orgánico y la temperatura de disolución y la temperatura de reposo fueron 50 °C, y el cambio en la pureza de docetaxel y el grado de degradación se midieron después de dejarlo reposar durante 0, 1, 5, 10 y 24 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación. La medición se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de HPLC que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 3

	MeOH		EtOH	
	Cambio en la pureza de docetaxel (%)	Cantidades de 7-epi-docetaxel producidas (% de área)	Cambio en la pureza de docetaxel (%)	Cantidades de 7-epi-docetaxel producidas ((% de área)
0 h	99,7469	0	99,7480	0
1 h	95,7399	4,0163	99,2959	0,4494
5 h	81,8743	17,2282	97,8546	1,8948
10 h	69,3707	28,4728	96,8045	2,9451
24 h	50,7338	41,5352	95,1952	4,5544

15 **[0059]** Como puede apreciarse en la Tabla 3, en el caso de disolución y reposo a 50 °C, la mayor parte del docetaxel se convirtió en su metabolito, 7-epi-docetaxel, y a medida que el tiempo transcurrió, la pureza del docetaxel disminuyó sorprendentemente. Esta prueba muestra que la condición de temperatura es muy importante para el mantenimiento de la pureza y la estabilidad del docetaxel.

20 **[0060]** Como se describe en lo anterior, la presente invención proporciona un método para preparar selectivamente docetaxel amorfo usando varios disolventes. Según la invención, el docetaxel amorfo según el uso deseado puede producirse selectivamente con un alto rendimiento, mientras que se mantiene su alta pureza inicial.

25

**REIVINDICACIONES**

1. Método para la preparación de docetaxel amorfo, que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) disolver una materia que contiene docetaxel o docetaxel en un disolvente polar;  
b) añadir a un disolvente no polar la disolución obtenida en la etapa a) para producir precipitados; y  
c) filtrar y secar el precipitado producido en la etapa b) para obtener docetaxel amorfo,

en el que:

10

- el disolvente polar se selecciona del grupo que consiste en alcano halogenado, cetona y combinaciones de los mismos; y
- el disolvente no polar se selecciona del grupo que consiste en dialquil éter, alcano, cicloalcano y combinaciones de los mismos.

15

2. Método según la reivindicación 1, en el que la materia que contiene docetaxel o docetaxel de la etapa a) se disuelve en un disolvente polar a una concentración del 1 al 30 % (peso/volumen).

20 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que la materia que contiene docetaxel o docetaxel de la etapa a) se disuelve en un disolvente polar a una concentración del 5 al 20 % (peso/volumen).

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el volumen del disolvente no polar de la etapa b) es al menos 5 veces el volumen de la solución obtenida en la etapa a).

25 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación de volumen de la solución obtenida en la etapa a) y el disolvente no polar de la etapa b) es 1:8 a 1:20.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alqueno halogenado es diclorometano y/o cloroformo.

30

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cetona es acetona.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alcano es hexano o pentano.

35 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cicloalcano es ciclohexano o ciclopentano.

Fig. 1A

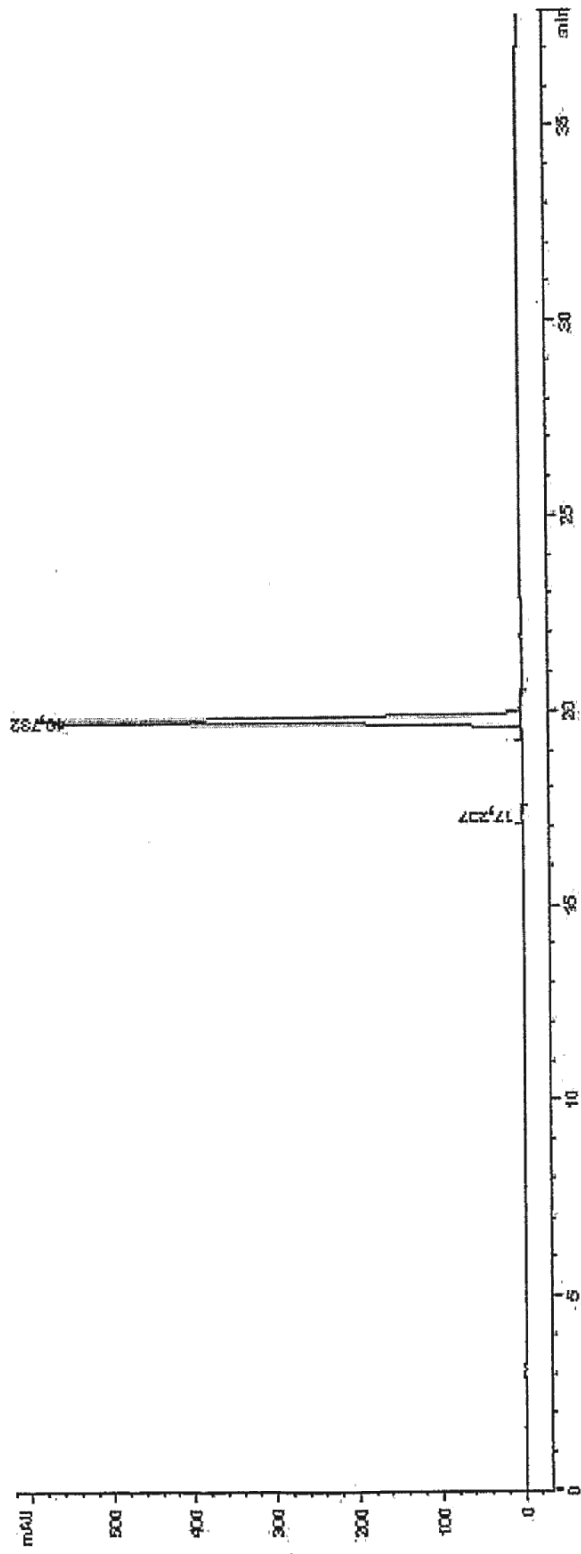


Fig. 1B

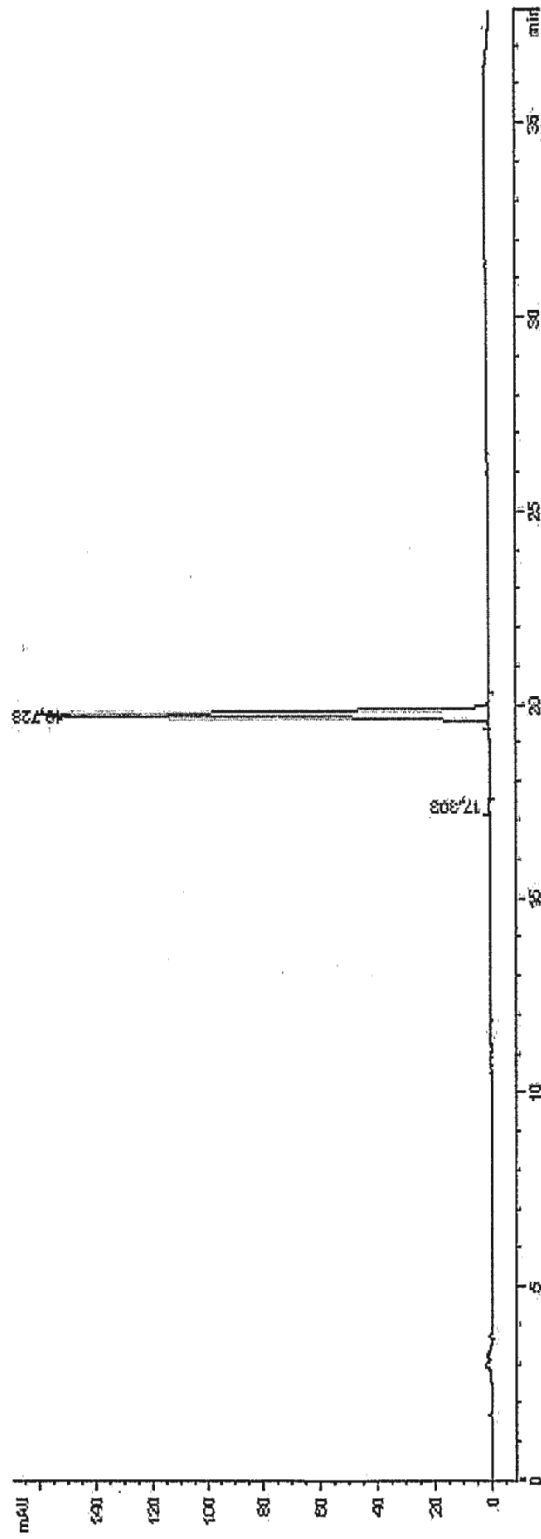


Fig. 2A

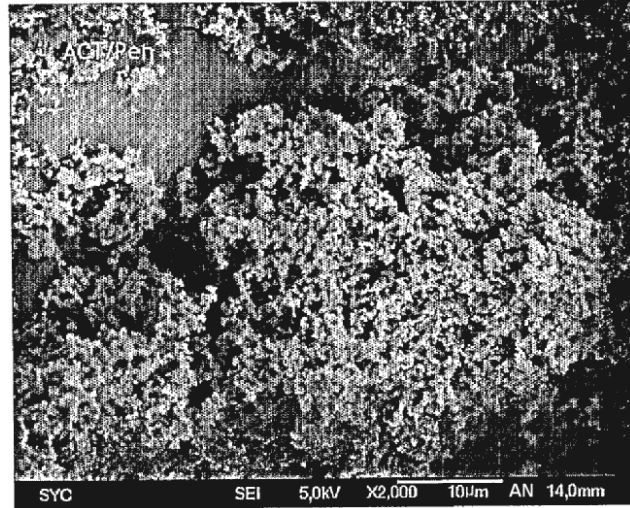


Fig. 2B

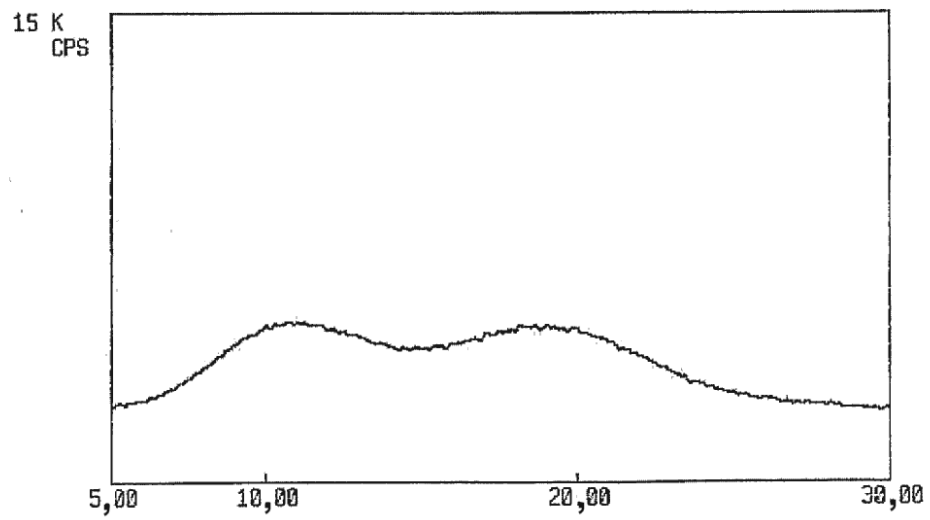


Fig. 3A

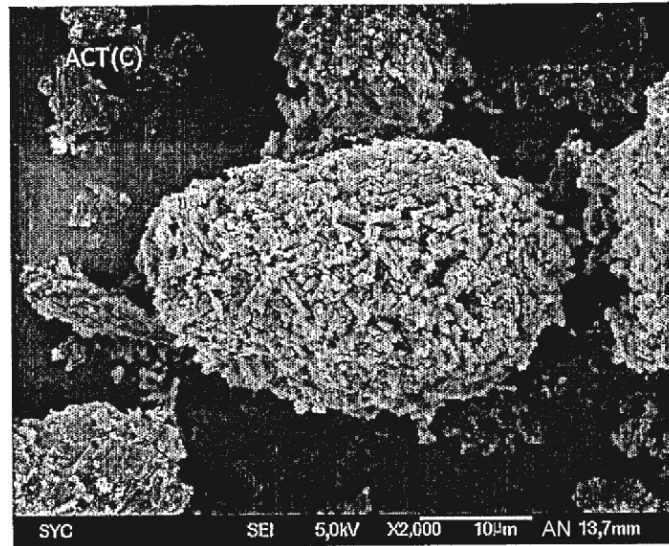


Fig. 3B

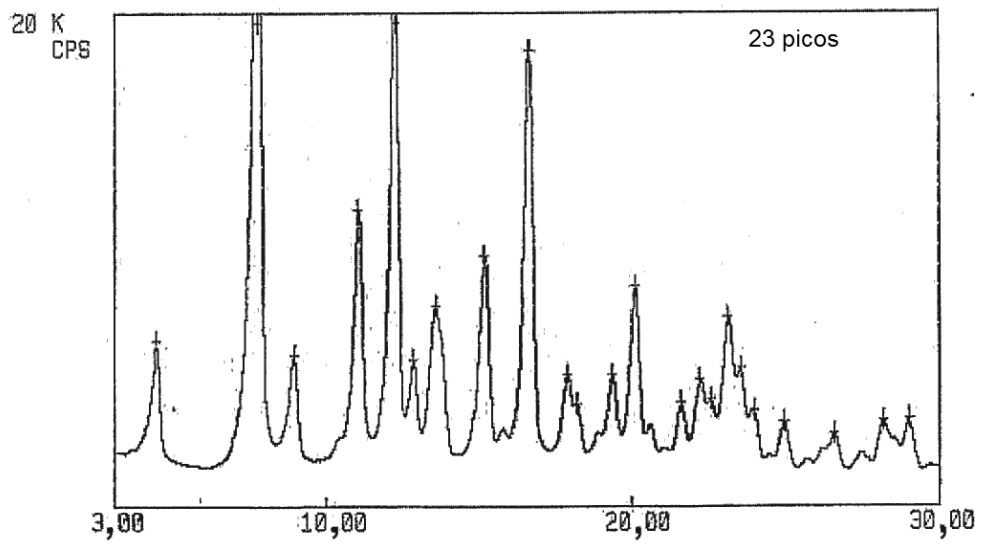


Fig. 4

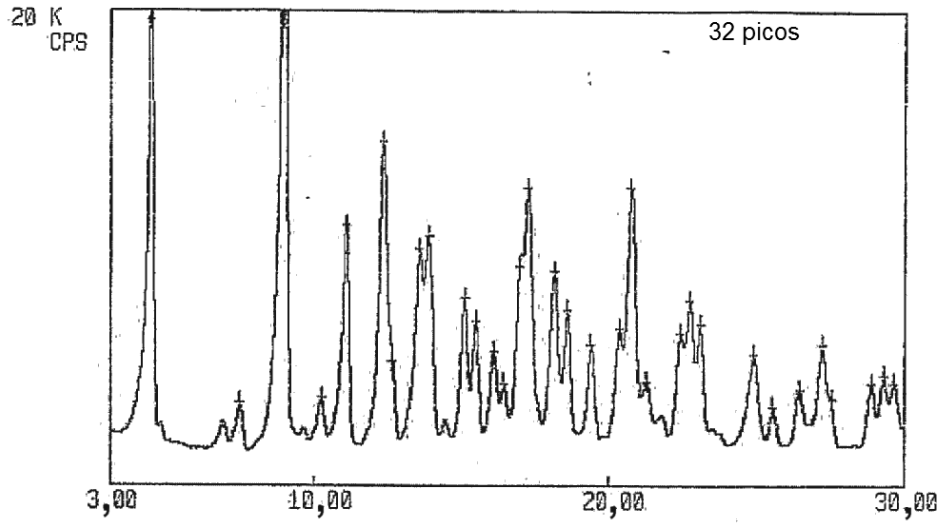


Fig. 5

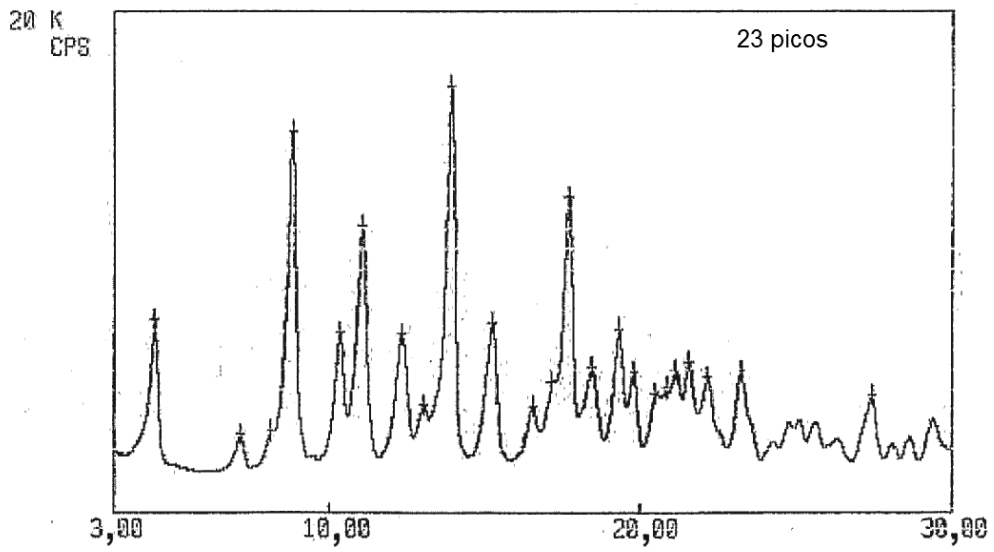


Fig. 6

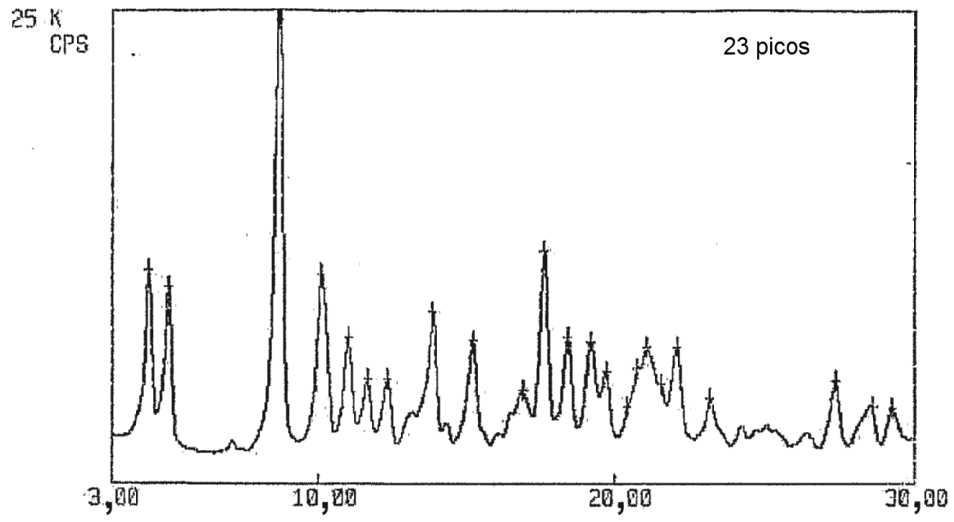




Fig. 7A

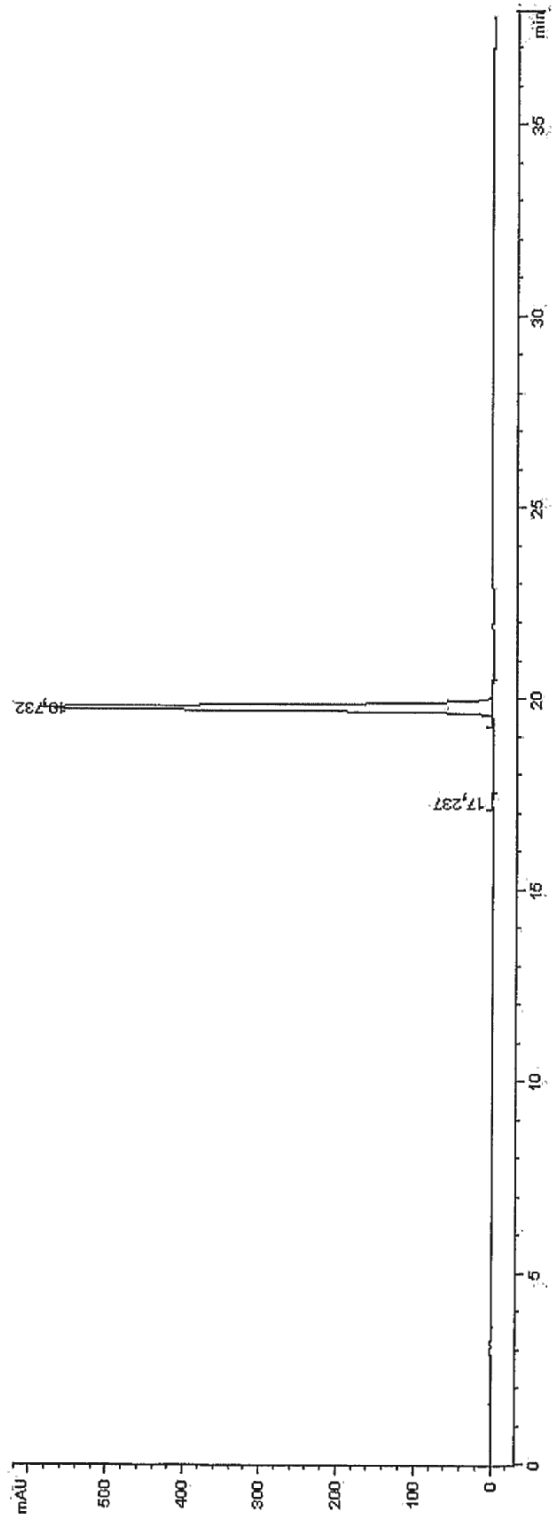


Fig. 7B

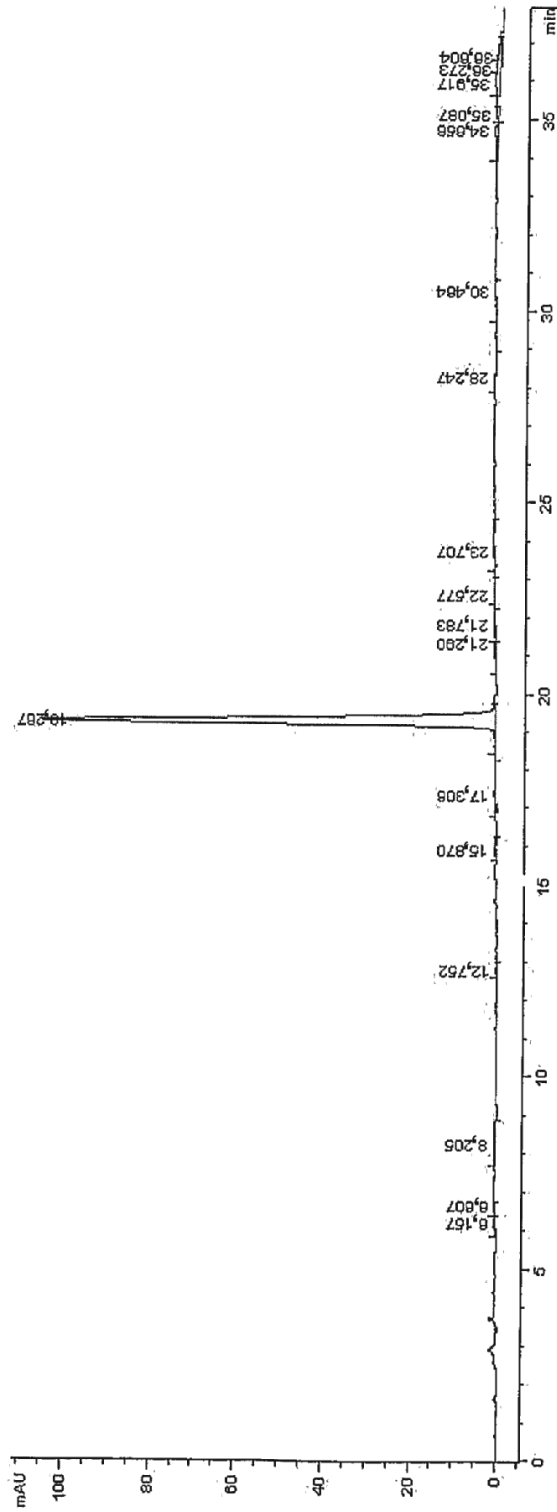


Fig. 7C

