(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 612 780**

(51) Int. CI.:

C07J 43/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2013 E 13305517 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2792682**

(54) Título: **Proceso para producir una forma sólida de acetato de abiraterona**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2017

(73) Titular/es:

ZACH SYSTEM (100.0%)
Z.I., La Croix Cadeau B.P. 10079
49240 Avrille, FR

(72) Inventor/es:

POIRIER, PATRICIA;
DERRIEN, YVON;
FORCATO, MASSIMILIANO;
COTARCA, LIVIUS y
MORICE, PIERRICK

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

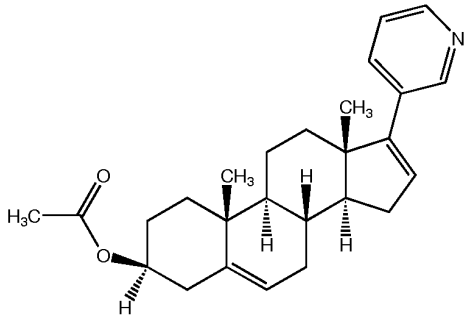
Proceso para producir una forma sólida de acetato de abiraterona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de esteroides 17-sustituidos y, más en particular, a un método mejorado de preparación de abiraterona de tamaño micrométrico o derivados de la misma con un alto rendimiento y pureza por medio de un proceso de aglomeración esférica.

Antecedentes de la invención

El acetato de abiraterona, designado químicamente como acetato de (3β)-17-(3-piridinil)-androsta-5,16-dien-3-ilo de fórmula



(I)

es un profármaco que se convierte *in vivo* a abiraterona, 17-(3-piridil)-androsta-5,16-dien-3β-ol.

La abiraterona es un potente inhibidor del citocromo $P450_{17\alpha}$ humano, una enzima diana potencial en el tratamiento del carcinoma prostático dependiente de hormonas.

El acetato de abiraterona es el ingrediente activo del fármaco aprobado (Zytiga®) que se administra en una forma de dosificación oral sólida (comprimido de 250 mg).

Zytiga® en combinación con la prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) que hayan recibido quimioterapia previa que contiene docetaxel.

La bibliografía informa de varios procesos para la preparación de abiraterona o derivados de la misma.

La abiraterona fue descrita por primera vez en la solicitud de patente EP 0633893 (BTG International Ltd.) que cubre 16,17-eno-17- (3-piridil) esteroides como una clase de compuestos útiles en el tratamiento de trastornos dependientes de andrógenos y estrógenos.

En particular, en el trabajo experimental específico, se prepara acetato de abiraterona a partir de 3-acetato de dehidroepiandrosterona y, a continuación, se convierte en abiraterona. La cromatografía es necesaria para dar el éster de acetilo deseado por elución con éter de petróleo-dietil éter y la cristalización en hexano. La abiraterona se obtiene por elución con tolueno-dietil éter y cristalización en tolueno.

Sin embargo, se ha observado que el rendimiento global del proceso es bajo (aproximadamente 48 %) y la cromatografía parece ser la única herramienta capaz de proporcionar un producto sustancialmente puro que, a continuación, se cristaliza en disolventes apolares y, opcionalmente, se utiliza aguas abajo en el proceso.

El documento EP 0721461 (BTG International Ltd.) describe un método mejorado para la preparación de (3ß)-aciloxi-16,17-eno-17-(3-piridil)-esteroides; especialmente, el compuesto preferido (3β)-acetoxi-17-(3-piridil)-androsta-5,16-dieno a través de la acilación del derivado (3β)-hidroxi y la cristalización en etanol/agua y, a continuación, se prepara hexano.

Sin embargo, el rendimiento global estimado a partir de dehidroepiandrosterona es bajo (aproximadamente 41 %) y, sobre todo, se requiere una purificación final por cromatografía de fase inversa.

Org. Prepn. Proc. Int. Vol 29 (1) pp 123-128 (1997) describe la purificación de acetato de abiraterona por disolución en acetonitrilo, concentración y adición de agua.

El documento WO 2006/021776 (BTG International Ltd.) describe nuevas formas de salinas de ésteres de acilo C_2-C_4 de abiraterona o un derivado de la misma y un proceso para la preparación de abiraterona o una sal o derivado

de la misma. La sal preferida es metanosulfonato acetato de abiraterona que, preferentemente, se recupera en metil terc-butil éter.

El documento WO 2006/021777 (BTG International Ltd.) describe un proceso para la preparación de abiraterona o ésteres de acilo C_2-C_4 de abiraterona o un derivado de la misma.

Las etapas de acoplamiento y aislamiento del acetato de abiraterona se llevan a cabo siguiendo las enseñanzas de la solicitud internacional WO '776 anterior.

Sin embargo, el rendimiento global estimado del proceso a partir del 3-acetato de dehidroepiandrosterona es muy bajo (aproximadamente 32 %) con una pureza en torno al 97 %; el aislamiento, entre otros, como sal de mesilato implica una neutralización adicional y opcionalmente etapa(s) de cristalización con una mayor pérdida en el rendimiento.

Además, la solicitud china CN 101768199 describe los polimorfos A, B, C y D del acetato de abiraterona; los métodos de preparación de dichos polimorfos comprenden la recristalización del acetato de abiraterona en diferentes disolventes tales como etanol-hexano o mezclas de etanol-agua, acetato de etilo o acetona, isopropanol, así como acetonitrilo. La solicitud china CN 102731605 proporciona un método de purificación del acetato de abiraterona, dicho método que comprende la salificación de acetato de abiraterona en bruto con ácido fosfórico para dar un cristal de color amarillo pálido, es decir, de fosfato acetato de abiraterona, la neutralización y la posterior recristalización en metanol para dar el producto de acetato.

La solicitud china CN 102030798 proporciona un método de purificación de acetato de abiraterona. El método comprende la reacción de ácido trifluorometanosulfónico como un reactivo formador de sales con acetato de abiraterona en bruto para obtener la sal trifluorometanosulfónica de acetato de abiraterona seca con una pureza superior al 97 %; y la realización de una reacción de neutralización con un álcali en diclorometano para dar acetato de abiraterona. La solicitud china CN 102558275 describe el polimorfo de tipo α del acetato de abiraterona; el método de preparación comprende la disolución de acetato de abiraterona en un disolvente en condiciones de calentamiento para formar una solución, el filtrado, enfriamiento, cristalización y secado; los disolventes utilizados en el método son el agua, metanol, etanol, isopropanol, isopropil éter, acetonitrilo, THF, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, tolueno, hexano, acetona y mezclas de los mismos.

La solicitud china CN 102321142 describe la forma cristalina E del acetato de abiraterona; el método de preparación comprende la disolución de acetato de abiraterona en un disolvente, la cristalización con enfriamiento o la adición de agua y la separación del sólido; los disolventes utilizados en el método son el metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo y/o THF.

En la publicación de patente internacional pendiente de tramitación n.º WO-A-2013/053691 a nombre del mismo solicitante se refiere a un proceso para la preparación de esteroides 17-sustituidos y, más en particular, a un método mejorado de síntesis de abiraterona o derivados de la misma con un alto rendimiento y pureza por medio de un intermedio clave de 3β-formiloxi. La abiraterona, con el tiempo, se cristaliza en disolventes alcohólicos y, opcionalmente, se convierte en su éster de 3β-acetoxi de acuerdo con técnicas conocidas que, a su vez, preferentemente se cristaliza en una solución de heptano/etanol.

Objeto de la invención

El acetato de abiraterona es un polvo de blanco a blanquecino prácticamente insoluble en medios acuosos (intervalo de pH de 2,0 a 12,9), muy ligeramente soluble en solución de HCl 0,1 N y de soluble a muy soluble en disolventes orgánicos. Se clasifica como BCS de clase IV y se prepara exclusivamente como una única forma polimórfica, es decir, la forma A.

Informe de Evaluación EMA para Zytiga® indica que se ha evaluado el efecto del tamaño de partícula en la fabricación y la dureza del comprimido.

La disolución comparativa de comprimidos fabricados con diferentes tamaños de partículas de IFA demuestra que se comprueba que la dureza del comprimido disminuye con el aumento del tamaño de partícula de las sustancias farmacológicas y para un D50 del IFA controlada entre 3-10 µm se pudo observar poco efecto sobre el rendimiento de disolución.

Las propiedades en estado sólido de los ingredientes farmacéuticos activos tienen un impacto decisivo en el desarrollo de la forma de dosificación, así como en el comportamiento *in vivo* del medicamento. Las propiedades micrométricas de las partículas del fármaco, tales como la forma y el tamaño, son esenciales para la formulación de una unidad de dosis sólida. En particular, el tamaño de partícula de ingredientes poco solubles normalmente se reconoce como un problema debido a su impacto en las propiedades de disolución.

El resultado de la técnica es que el derivado de 16,17-eno-17-(3-piridil) esteroide, el acetato de abiraterona, dotado con una distribución de tamaño de partícula específico (DTP) permite controlar el rendimiento de disolución del comprimido.

Para cumplir con el intervalo de DTP reportado por la EMA, se requiere micronización.

Se sabe en la técnica que la reducción del tamaño en seco convencional de ingredientes farmacéuticos se lleva a cabo por reducción del tamaño por impacto, especialmente, con equipos por impacto de energía fluida, es decir, por micronizadores.

Sin embargo, dicho método de micronización convencional parece no ser adecuado para una aplicación industrial fiable y económica, ya que adolece de un coste significativo e inconvenientes procedimentales.

Los micronizadores se caracterizan por una baja eficiencia y tensión mecánica; la entrada de alta potencia durante la etapa de micronización da lugar a un aumento de la energía de superficie libre, tendencias electrostáticas y, por tanto, mala fluidez y compresibilidad de los polvos que los hacen difíciles de utilizar en el procesamiento posterior en la industria farmacéutica.

Sobre todo, vale la pena señalar que el acetato de abiraterona es un esteroide y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta las cuestiones de confinamiento al desarrollar dicha reducción del tamaño por impacto de energía fluida.

Además, las partículas micronizadas tienden a aglomerarse y, por lo tanto, el aumento de la superficie no siempre se refleja en la mejora deseada de la disolución.

Por lo tanto, sería conveniente estudiar métodos mejorados y eficientes para la preparación de acetato de abiraterona pura de tamaño micrométrico con altos rendimientos y en condiciones más favorables desde el punto de vista de su aplicación industrial.

Sumario de la invención

Ahora, sorprendentemente, hemos comprobado un proceso fácil y eficiente para preparar acetato de abiraterona de tamaño micrométrico mediante un proceso de aglomeración esférica que permite superar los inconvenientes de los procesos descritos en la técnica anterior.

La invención se ilustra por referencia al dibujo adjunto que se describe a continuación:

Fig. 1 muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma cristalina A de acetato de abiraterona de acuerdo con el ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un proceso eficiente para preparar acetato de abiraterona de tamaño micrométrico mediante un proceso de aglomeración esférica.

Las técnicas habituales para la preparación de medicamentos de tamaño micrométrico son la trituración mecánica de las partículas más grandes formadas previamente por micronizadores o equipos de impacto de energía fluida.

Sorprendentemente se ha comprobado que el acetato de abiraterona de tamaño micrométrico se puede preparar precipitando en primer lugar los cristales finos del ingrediente activo a partir de una solución; la aglomeración de dichos cristales con el fin de aislarlos de la mezcla de reacción; y a continuación, la desaglomeración por molienda suave para obtener partículas dotadas de la DTP deseada. La etapa clave de la invención consiste esencialmente en una aglomeración esférica de cristales de acetato de abiraterona usando un sistema de tres disolventes. Se trata de una disolución de acetato de abiraterona en un buen disolvente, la cristalización y la aglomeración por medio de un antidisolvente en presencia de un líquido puente.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un proceso para preparar acetato de abiraterona de tamaño micrométrico que comprende:

a) disolver el acetato de abiraterona en un disolvente aprótico polar;
b) precipitar los cristales de acetato de abiraterona en solución por adición de un antidisolvente;
c) aglomerar dichos cristales en presencia de un líquido puente, en el que dicho líquido puente es un éter;
d) aislar los aglomerados esféricos resultantes de cristales de acetato de abiraterona; y
e) moler los aglomerados.

El acetato de abiraterona es un ingrediente farmacéutico activo disponible en el mercado bien conocido cuya preparación se describe extensamente en la técnica.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el acetato de abiraterona se prepara siguiendo las enseñanzas de la publicación de patente internacional pendiente de tramitación n.º WO-A-2013/053691 a nombre del mismo solicitante.

La presente invención proporciona un proceso eficiente para preparar acetato de abiraterona de tamaño micrométrico mediante un proceso de aglomeración esférica.

El acetato de abiraterona se disuelve primero en un buen disolvente (etapa a).

Operativamente, el acetato de abiraterona se pone en contacto con un disolvente aprótico polar para dar una solución que opcionalmente se mantiene a una temperatura adecuada para evitar la cristalización.

Los disolventes apróticos polares preferidos son la dimetilacetamida (DMA), el dimetilsulfóxido (DMSO) y la dimetilformamida (DMF), siendo esta última la preferida. Preferentemente, la cantidad del buen disolvente está comprendida entre 10 a 15 l/kg, más preferentemente es de 12 l/kg.

Preferentemente, la concentración de la solución está comprendida entre 70 a 90 mg/ml, más preferentemente es de 84 mg/ml.

En una realización preferida de la invención, la solución obtenida en la etapa a) se mantiene a una temperatura entre 25-40 ºC, preferentemente a aproximadamente 30 ºC.

Los cristales de acetato de abiraterona se precipitan en solución por adición de un antidisolvente (etapa b).

El procedimiento general comprende la precipitación de dichos cristales por adición de una cantidad adecuada de antidisolvente.

En una realización de la invención, dicha adición tiene lugar durante un periodo de aproximadamente 1 hora; la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene entre 15 a 30 ºC para dar una suspensión espesa; y, cuando se ha completado la adición, dicha mezcla se mantiene en agitación durante unos pocos minutos a una temperatura comprendida entre 15-30 ºC.

Los antidisolventes preferidos son agua o agua en mezcla con disolvente(s) orgánico(s) miscible(s) en agua, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y acetona; siendo preferido el agua.

Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre 20-25 ºC.

Preferentemente, la cantidad de anti-disolvente está comprendida entre 10 a 20 l/kg, más preferentemente entre 12 y 15 l/kg.

Preferentemente, la relación de antidisolvente con respecto al disolvente aprótico polar está comprendida entre 1 y 1,25 en v/v.

Preferentemente, la solución se añade al antidisolvente en un periodo de aproximadamente 30 min a 2 horas, más preferentemente durante un periodo de 1 hora.

En una realización preferida de la invención, se añade una solución de acetato de abiraterona puro en dimetilformamida a 30 ºC a agua purificada durante un periodo de 1 hora, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 20 y 25 ºC. El acetato de abiraterona precipita para dar una suspensión espesa. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita durante 15 minutos a aproximadamente 20-25 ºC.

Las condiciones de cristalización de la invención permiten la obtención de cristales de acetato de abiraterona muy finos.

La aglomeración se produce en presencia de un líquido puente (etapa c).

Operativamente, se añade una cantidad adecuada de líquido puente a la capa orgánica procedente de la etapa b) para dar aglomerados esféricos de cristales de acetato de abiraterona. El líquido puente es un éter tal como, por ejemplo, dietil éter, di-isopropil éter, ciclopentil-metil éter (CPME) y terc-butil metil éter (MTBE); siendo preferido este último.

Preferentemente, el líquido puente se añade a la suspensión como en la etapa b) durante un periodo comprendido entre 15 min y 1 hora, siendo más preferido 30 min.

Preferentemente, el líquido puente se añade a la suspensión como en la etapa b) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 15-30 ºC, siendo más preferido entre 20-25 ºC.

Preferentemente, la cantidad de líquido puente está comprendida entre 2-3 l/kg, más preferentemente entre 2,5 y 2,7 l/kg.

Preferentemente, la relación del líquido puente con respecto al disolvente aprótico polar está comprendida entre 0,21 y 0,23 en v/v.

Preferentemente, cuando se completa la adición, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de 15-30 min.

Preferentemente, cuando se ha completado la adición, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre 15-30 ºC, más preferentemente entre 20-25 ºC.

En una realización preferida de la invención se añade terc-butil metil éter a la suspensión obtenida en la etapa b) durante un periodo de 30 minutos manteniendo la temperatura a aproximadamente 20-25 ºC. Cuando se completa la adición se observan aglomerados. A continuación la mezcla se agita durante 15 a 30 minutos a una temperatura de 20-25 ºC.

A continuación, se aíslan aglomerados esféricos de cristales de acetato de abiraterona (etapa d).

En una realización del proceso de la invención, el aislamiento de la etapa d) se lleva a cabo por filtración.

Operativamente, la suspensión procedente de la etapa c) se filtra y el producto sólido resultante se lava con un disolvente adecuado; el sólido húmedo, a continuación, se seca para dar el producto deseado.

Preferentemente, dicho producto sólido se lava con agua; más preferentemente, se llevan a cabo varios lavados con el fin de eliminar cualquier disolvente residual.

Preferentemente, dicho sólido húmedo se seca a vacío.

Con el tiempo, se obtiene acetato de abiraterona de tamaño micrométrico desaglomerando el sólido seco aislado (etapa e).

Operativamente, el sólido húmedo obtenido se seca a vacío y, a continuación, se muele para dar cuantitativamente acetato de abiraterona como partículas muy finas.

No se requiere una etapa de micronización con micronizadores o equipos de impacto de energía fluida. En una realización preferida de la invención, el acetato de abiraterona se disuelve en dimetilformamida, y a continuación, se precipita por adición de agua para dar una suspensión espesa que se aglomera mediante la adición de terc-butil metil éter.

La filtración de la suspensión es muy sencilla. Después de lavar con agua, el sólido húmedo se seca al vacío, y a continuación, se muele para dar cuantitativamente acetato de abiraterona de tamaño micrométrico. El acetato de abiraterona de tamaño micrométrico de acuerdo con la invención cumple con la distribución del tamaño de partícula deseada de D(0,5) = 3-10 µm.

Como se ha indicado anteriormente, en la técnica se sabe que dicha DTP específica permite controlar el rendimiento de disolución del comprimido.

La etapa de aglomeración c) permite el aislamiento de cristales de acetato de abiraterona en la mezcla de reacción (suspensión espesa), preparada de acuerdo con las condiciones de precipitación. Los aglomerados esféricos de cristales de acetato de abiraterona obtenidos por el proceso de acuerdo con la invención, por lo tanto, son compuestos intermedios útiles en la preparación de acetato de abiraterona de tamaño micrométrico.

Puesto que la invención está dirigida a preparar partículas de un tamaño de pocos micrómetros, dichos aglomerados se deben moler.

Los inventores han observado que la desaglomeración tiene lugar incluso durante un proceso de secado; sin embargo, la molienda suave permite conseguir una distribución homogénea adecuada de tamaño de partícula.

Vale la pena señalar que el proceso de aglomeración de la invención no tiene un impacto sobre la forma polimórfica de los cristales del ingrediente activo que se usa como sustrato.

Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es un proceso para preparar acetato de abiraterona de tamaño micrométrico como se ha descrito anteriormente donde se aíslan aglomerados esféricos de la Forma cristalina A del acetato de abiraterona.

Por tanto, es evidente cómo el método objeto de la invención es adecuado para la producción industrial, y constituye una mejora sintética eficiente y económica para la preparación de abiraterona y derivados de la misma.

Hasta donde saben los inventores, el proceso de aglomeración esférica que se lleva a cabo en acetato de abiraterona ni es conocido en la técnica ni ha sido sugerido por ninguna referencia de la técnica anterior.

Los inventores han desarrollado un método original que evita la micronización por medios físicos convencionales, es decir, con micronizadores o equipos de impacto de energía fluida y permite la obtención del IFA, el acetato de abiraterona, cumpliendo con el intervalo adecuado de distribución de tamaño de partícula (D50 entre 3-10 µm).

El producto se obtiene en rendimientos cuantitativos y con una pureza muy alta; no se observa cambio de forma del polimorfo sólido, así como del perfil de calidad durante y después del proceso de aglomeración de la invención.

La precipitación y aglomeración esférica combinados de acuerdo con la invención permiten el aislamiento de acetato de abiraterona por medio de técnicas comunes tales como filtración; a continuación, la desaglomeración por molienda suave ha permitido a los inventores preparar el ingrediente activo en lote como un sólido cristalino muy fino dotado de la DTP deseada y sin ningún estrés físico de alta energía.

En esencia, el proceso de la invención proporciona:

a) la conversión cuantitativa en aglomerados esféricos de alta pureza;
b) el aislamiento fácil y eficaz del IFA;
c) sin micronización con micronizadores o equipos de impacto de energía fluida necesaria;
d) una mayor eficiencia en términos de velocidad de alimentación/molino (kg/h) para el IFA específico;
e) una distribución DTP controlada (3-10 µm);
f) la reducción de la tensión física de partículas;
g) la reducción de preocupaciones de confinamiento; y
h) sin preocupaciones de conversiones polimórficas.

Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la solubilización de acetato de abiraterona en un disolvente aprótico polar; su precipitación mediante la adición de antidisolvente para dar una suspensión espesa; la aglomeración de dicha suspensión mediante la adición de un éter (líquido puente); la filtración y el lavado; el sólido húmedo así obtenido se seca a vacío, y a continuación, se muele para dar cuantitativamente acetato de abiraterona de tamaño micrométrico como partículas muy finas [D(0,5) = 3-10 µm].

Una forma de realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende la solubilización de acetato de abiraterona en DMF; dicha solución se mantiene a aproximadamente 30 ºC; dicha solución, a continuación, se añade a agua purificada en aproximadamente 1 hora manteniendo la temperatura de la mezcla a aproximadamente 20-25 ºC para dar una suspensión espesa; a continuación se añade MTBE en aproximadamente 30 minutos manteniendo la temperatura de la suspensión a aproximadamente 20-25 ºC; a continuación, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua; el sólido húmedo así obtenido se seca a vacío, y a continuación, se muele para dar cuantitativamente acetato de abiraterona de tamaño micrométrico como partículas muy finas [D(0,5) = 3-10 µm].

Para ilustrar mejor la invención ahora se proporciona el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1

Una solución de 16 g de acetato de abiraterona pura en 192 ml de dimetilformamida, mantenida a 30 ºC, se añadió a 192 ml de agua purificada en un periodo de 1 hora, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 20 y 25 ºC. El acetato de abiraterona se precipitó dando una suspensión espesa. Cuando la adición se hubo completado, la mezcla se agitó durante 15 minutos a 20-25 ºC. A continuación se añadieron 40 ml de terc-butil metil éter a la suspensión durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura a 20-25 ºC. Cuando la adición se hubo completado, se observaron aglomerados. A continuación, la mezcla se agitó durante 15 a 30 minutos a 20-25 ºC. La suspensión se filtró y el sólido se lavó tres veces con 32 ml de agua purificada. El sólido húmedo a continuación se secó a 50-55 ºC a vacío para dar 15,7 g de producto seco que a continuación se muele.

Distribución de tamaño de partículas medida: D(0,5) = 4,9 µm
Esperado: D(0,5) = 3-10 µm

Se determinó la DTP por el método de difracción láser de polvo seco con un dispositivo Malvern Mastersizer 2000.

El patrón de difracción de rayos X del producto seco molido se midió en un difractómetro D8 ADVANCE® (Brucker) equipado con una fuente de radiación de Cu K alfa-1 y un detector VÅNTEC-1 (Brucker). El difractograma se muestra en la Figura 1y comprende los picos enumerados en la Tabla 1 a continuación. En el difractograma se puede ver que el acetato de abiraterona de tamaño micrométrico del Ejemplo 1 tiene todos los picos característicos

de la forma cristalina A del acetato de abiraterona.

Debe tenerse en cuenta que la intensidad relativa de los picos de difracción en polvo de rayos X puede variar dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, del proceso de montaje de la muestra y del instrumento particular empleados.

Tabla 1

Leyenda	Ángulo	Valor d	Intensidad	% de intensidad
	2-Theta °	Angstrom	cps	%
2º = 5,806 °	5,806	15,21083	26,1	10,7
2º = 9,485 °	9,485	9,31672	13,2	5,4
2º = 10,755 °	10,755	8,21974	3,62	1,5
2º = 12,049 °	12,049	7,33922	92,7	37,8
2º = 12,580 °	12,58	7,03074	16,4	6,7
2º = 13,064 °	13,064	6,77145	1,44	0,6
2º = 14,813 °	14,813	5,97542	153	62,5
2º = 15,094 °	15,094	5,86486	138	56,3
2º = 15,919 °	15,919	5,56284	106	43,2
2º = 16,566 °	16,566	5,34683	2,92	1,2
2º = 17,209 °	17,209	5,14872	33,5	13,6
2º = 18,387 °	18,387	4,8214	245	100
2º = 18,935 °	18,935	4,68289	164	66,9
2º = 19,759 °	19,759	4,48945	33,1	13,5
2º = 20,162 °	20,162	4,4008	1,59	0,6
2º = 21,679 °	21,679	4,09604	143	58,5
2º = 22,448 °	22,448	3,95747	54,3	22,1
2º = 23,044 °	23,044	3,85651	83,4	34
2º = 23,411 °	23,411	3,79686	24,2	9,8
2º = 23,672 °	23,672	3,75553	14,1	5,7
2º = 24,276 °	24,276	3,66342	21,5	8,8
2º = 25,380 °	25,38	3,50654	35,7	14,6
2º = 25,968 °	25,968	3,42851	21,8	8,9
2º = 26,802 °	26,802	3,32361	22,4	9,1
2º = 27,517 °	27,517	3,23891	58	23,6
2º = 27,921 °	27,921	3,19294	14,6	6
2º = 29,031 °	29,031	3,07332	3,65	1,5
2º = 29,875 °	29,875	2,98835	29,6	12,1
2º = 30,475 °	30,475	2,93087	8,68	3,5
2º = 30,964 °	30,964	2,8857	6,72	2,7
2º = 31,168 °	31,168	2,86732	5,21	2,1
2º = 32,211 °	32,211	2,77682	16,3	6,7
2º = 33,438 °	33,438	2,67764	4,57	1,9
2º = 34,480 °	34,48	2,59905	15,6	6,4
2º = 34,788 °	34,788	2,57674	10,6	4,3
2º = 35,828 °	35,828	2,50432	4,73	1,9
2º = 36,796 °	36,796	2,44065	26,5	10,8
2º = 37,640 °	37,64	2,38779	10,5	4,3
2º = 38,440 °	38,44	2,33995	12,3	5
2º = 38,759 °	38,759	2,3214	19,2	7,8
2º = 39,297 °	39,297	2,29085	4,47	1,8

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar acetato de abiraterona de tamaño micrométrico que comprende:

a) disolver el acetato de abiraterona en un disolvente aprótico polar;
b) precipitar los cristales de acetato de abiraterona en solución por adición de un antidisolvente;
c) aglomerar dichos cristales en presencia de un líquido puente, donde dicho líquido puente es un éter;
d) aislar los aglomerados esféricos así obtenidos de cristales de acetato de abiraterona; y
e) moler los aglomerados.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el disolvente aprótico polar de la etapa a) se selecciona entre DMA, DMSO y DMF.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente aprótico polar es DMF.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la solución obtenida en la etapa a) se mantiene a una temperatura comprendida entre 25-40 ºC.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el antidisolvente de la etapa b) se selecciona entre agua y agua en mezcla con metanol, etanol, isopropanol o acetona.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el antidisolvente es agua.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20-25 ºC.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el éter se selecciona entre dietil éter, di-isopropil éter, ciclopentil-metil éter (CPME) y metil terc-butil éter (MTBE).

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el éter es MTBE.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15-30 ºC.

11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la relación del antidisolvente con respecto al disolvente aprótico polar está comprendida entre 1 a 1,25 en v/v.

12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde se aíslan aglomerados esféricos de la Forma cristalina A de acetato de abiraterona.

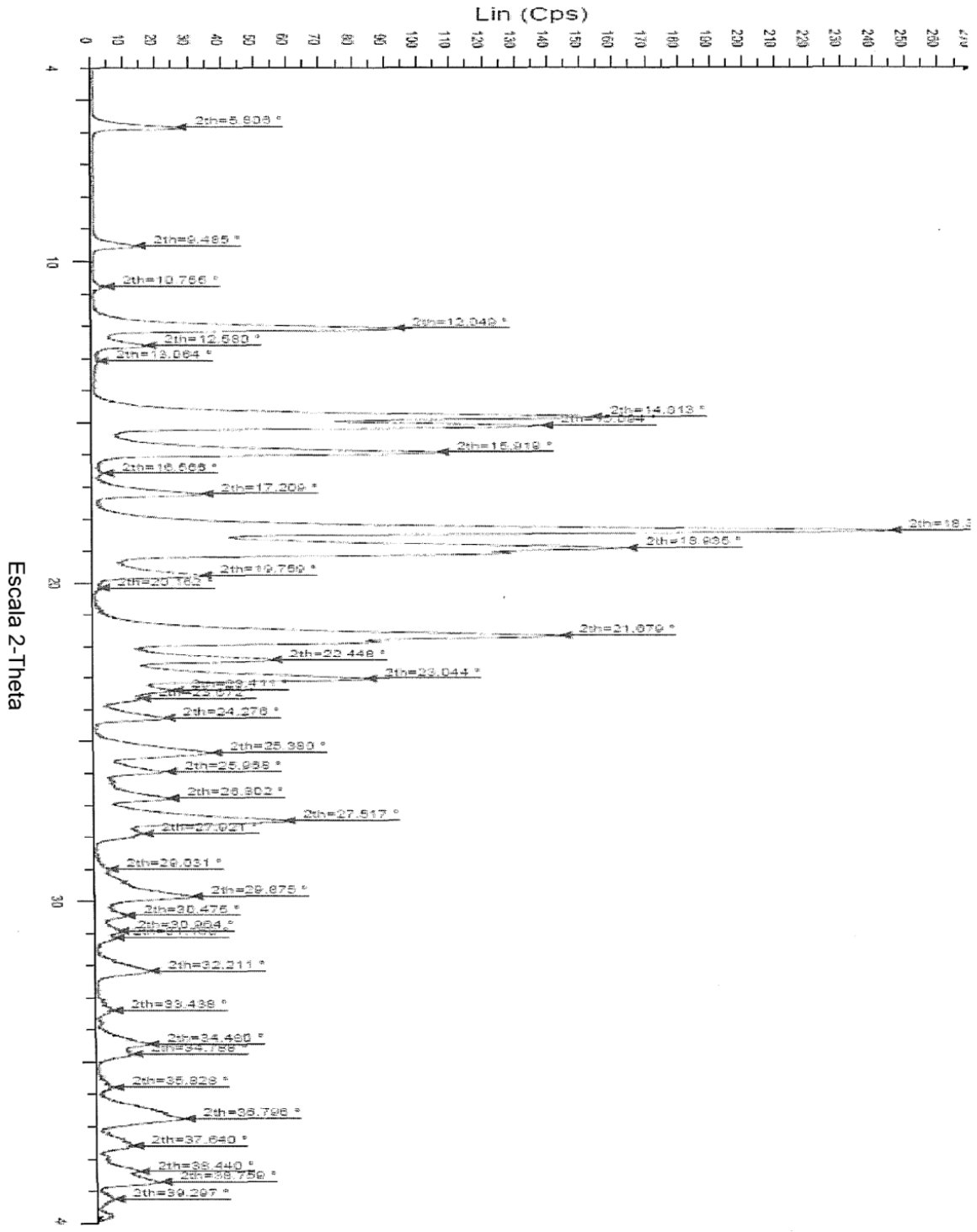

Lin (Cps)
Escala 2-Theta
2th=5.906 °
2th=9.485 °
2th=10.766 °
2th=12.049 °
2th=12.680 °
2th=13.064 °
2th=14.613 °
2th=15.919 °
2th=16.665 °
2th=17.209 °
2th=18.936 °
2th=19.759 °
2th=21.679 °
2th=23.448 °
2th=24.276 °
2th=25.380 °
2th=25.958 °
2th=26.802 °
2th=27.517 °
2th=29.031 °
2th=29.675 °
2th=30.476 °
2th=32.211 °
2th=33.438 °
2th=34.490 °
2th=35.928 °
2th=36.796 °
2th=37.640 °
2th=38.440 °
2th=39.297 °

FIG. 1