

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 613**

51 Int. Cl.:

C07D 305/14 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010** **E 10014181 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017** **EP 2330100**

54 Título: **Un proceso mejorado para la preparación de derivados de taxano**

30 Prioridad:

04.11.2009 IN MU25592009

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

04.07.2017

73 Titular/es:

**EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari Pune
Maharashtra 411026, IN**

72 Inventor/es:

**GURJAR, MUKUND, KESHAV;
SONAWANE, SWAPNIL, PANDITRAO;
PATIL, PANKAJ, SHALLKRAO y
MEHTA, SAMIT, SATISH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 621 613 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

Un proceso mejorado para la preparación de derivados de taxano

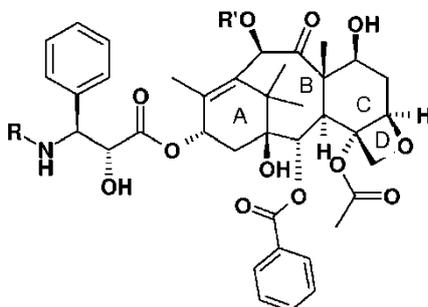
CAMPO DE LA INVENCÓN

5 La presente invención se refiere a un método sintético mejorado para la preparación de derivados de taxano. Más particularmente, la presente invención se refiere a un novedoso método de minimización de los niveles del producto de degradación principal, concretamente el epi-isómero en la posición 7 del anillo de bacatina formado en el derivado de taxano durante la síntesis y/o el almacenamiento de docetaxel.

ANTECEDENTES Y ESTADO DE LA TÉCNICA DE LA INVENCÓN

10 Los compuestos químicos, que son genéricamente conocidos como paclitaxel (I) y docetaxel (II), debido a su novedosa arquitectura molecular, potente actividad biológica y fascinante modo de acción, han llegado a ser el pilar en la quimioterapia del cáncer. Actualmente, el paclitaxel, que se comercializa con el nombre de marca de Taxol, está autorizado para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de ovario tanto como una terapia de primera línea como de segunda línea, como un tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, y también para el tratamiento de sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA avanzado. Similarmente, el docetaxel también está autorizado para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, tanto solo como en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas inextirpable, localmente avanzado o metastásico, en combinación con prednisona para pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos (resistente a hormonas), en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida para el tratamiento auxiliar de pacientes con cáncer de mama de nódulo positivo operable, en combinación con cisplatino y fluorouracilo para el tratamiento de carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello.

	R'	R
Paclitaxel (I)	Ac	-C(O)-Ph
Docetaxel (II)	H	-C(O)-OBu-t



25 El paclitaxel se encuentra en varias especies de tejos negros (género *Taxus*, familia *Taxaceae*); sin embargo, la concentración de este compuesto es muy baja. El paclitaxel, docetaxel y sus análogos, tales como cabazitaxel, se forman sobre el armazón de bacatina III. Desde que se han demostrado la seguridad y eficacia del paclitaxel y docetaxel; estos compuestos continúan estimulando a los químicos sintéticos para el refinado adicional del proceso de desarrollo químico. Además, estos derivados de taxano presentan una plétora de posibles problemas relacionados con la síntesis y la composición farmacéutica, principalmente debido a problemas de estabilidad. Por tanto, están disponibles un gran número de informes en el campo de la síntesis del paclitaxel y docetaxel.

30 El docetaxel se comercializa en el mundo en su forma de trihidrato y que se desveló por primera vez en el documento US 6.197.980 por Durand et al. Posteriormente, en el documento US 6.022.985, Authelin et al. desvelaron que la forma de trihidrato tenía una estabilidad sustancialmente mayor que la de la forma anhidra. El documento desvela además que el docetaxel trihidratado es estable a 4 °C, 25 °C y 35 °C en una atmósfera con 90 % de humedad relativa hasta 18 meses sin ningún peligro para su forma hidratada, mientras que la forma anhidra tiene una tendencia a cambiar lentamente a la forma de trihidrato. Además, el documento también desvela que puede ser ventajoso realizar la cristalización en presencia de un ácido tal como ácido ascórbico, sin embargo, no hay datos en soporte de algún efecto ventajoso obtenido mediante la adición de ácido durante la cristalización.

Recientemente, debido a la potenciada estabilidad de la forma de trihidrato del derivado de taxano, ha habido un interés creciente en los métodos de preparación de taxano, especialmente docetaxel en forma de trihidrato.

40 Sharma et al. en el documento US 6.838.569 desvelan un proceso para la preparación de docetaxel y paclitaxel trihidratados usando acetonitrilo y agua. Sin embargo, otra vez no hay mención de ningún dato de estabilidad del

docetaxel obtenido por tal proceso. Similarmente, Li et al. en el documento US 7.332.617 también desvelan que el docetaxel trihidratado podría prepararse usando una combinación de acetona/agua.

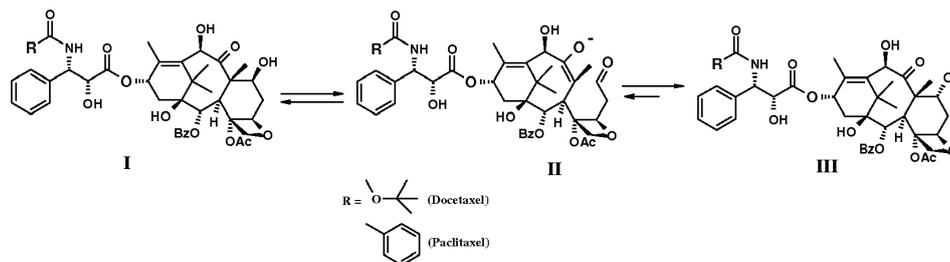
5 El documento US 5.856.532 A se refiere a un proceso para el aislamiento de xilósidos de taxol A, B y C (análogos de taxol A, B, C) a partir de la corteza del tronco del tejo del Himalaya *Taxus wallichiana* y la conversión de estos análogos de taxol aislados 7-xilosil-10-deacetiltaxoles A, B y C en los 10-deacetiltaxoles A, B, C intermedios de fórmula (2). En el presente documento, después de algunas reacciones químicas iniciales para la preparación del taxol A, B y C, se emplea un disolvente orgánico para la extracción de los derivados de taxano que, después de los lavados acuosos, se pasa a través de una sal metálica como sulfato de sodio y entonces se concentra. El objetivo primario de la sal metálica es como agente secante, que elimina el agua residual de la fase orgánica antes de proceder a concentrar la fase orgánica para obtener un residuo. Éste se purifica entonces por cromatografía usando una columna de gel de sílice.

15 El documento WO 2006/009518 desvela un método para la producción de paclitaxel usando la cepa CGMCC N.º 0899, que comprende la incubación del microorganismo en un medio para producir y concentrar el paclitaxel en las células del microorganismo y/o el medio e implica el aislamiento del derivado de taxano recogiendo y/o purificando el paclitaxel de las células y/o medio. Fuentes orgánicas tales como glucosa, sacarosa, maltosa, fructosa, glicerol, almidón, lactosa y/o galactosa o materiales no orgánicos (fosfato, sales de magnesio tales como sulfato de magnesio, sales férricas tales como sulfato ferroso, cloruro férrico; sales de sodio tales como tartrato de sodio y potasio) se añaden al medio para acelerar el crecimiento microbiano y para aumentar la velocidad de producción del paclitaxel (taxano).

20 El cultivo se incubó a 25 °C durante 16 días y se filtró para conseguir micelios húmedos, que entonces se secaron en la estufa a 60 °C. Los micelios secados se extrajeron entonces continuamente con un disolvente orgánico tal como cloroformo durante 12 horas y entonces la fase orgánica se liofilizó para conseguir una muestra, que se purificó por cromatografía. Así, el medio de reacción de la preparación de paclitaxel es un sistema biológico que implica microbios en el que se usaron sales metálicas inorgánicas en el presente documento como potenciador del crecimiento microbiano.

25 Biotechnology Letters (2001) vol-23(9), página 723-725, describe un método de recuperación de paclitaxel parcialmente purificado a partir de medio de cultivo extracelular sin usar disolvente orgánico. El método comprende añadir una disolución 7,8 mM de MgSO₄ a un medio de cultivo que contiene bacatina III y paclitaxel por la cual el paclitaxel se separa selectivamente del medio de cultivo de las especies de *Taxus*. El medio de cultivo contiene medio modificado B5 que comprende varias sales metálicas. La función de la sal metálica es básicamente para separar el derivado de taxano del medio y como resultado debe mantenerse una relación de peso muy alta de sal con respecto a paclitaxel.

35 Sin embargo, debe observarse que la forma anhidra, además de la de de trihidrato relativamente más estable, del taxano tienden a experimentar degradación, a veces drástica, bajo diversas condiciones de fabricación y almacenamiento, por ejemplo temperatura, ácido y medios alcalinos, luz, etc. Una de las vías probables y posiblemente la más propensa a la degradación normalmente observada es la epimerización del grupo hidroxilo en la posición 7, que produce la formación de 7-epi-docetaxel a modo de una reacción de retro-aldol. La reacción de epimerización se ha observado en medios alcalinos, neutros, además de fuertemente ácidos. Además, en medios ácidos o en presencia de agentes electrófilos, la apertura y/o reestructuraciones del anillo D, además del anillo del anillo B, es notoria, mientras que en medios básicos se observa la escisión de los grupos éster en las posiciones 2, 4 y/o 13. También se informa que la 10-deacetil-bacatina III, que normalmente se emplea como material de partida para la síntesis de docetaxel, y su epímero, concretamente la 7-epi-10-deacetil-bacatina III, se forman en condiciones básicas. Las condiciones básicas también conducen a la formación de 7-epi-10-oxo-10-deacetil-bacatina III. De estos productos de degradación importantes del docetaxel, la formación de 7-epi-docetaxel a modo de una reacción de retro-aldol ha irritado a los investigadores en este campo debido a que el 7-epi-docetaxel es termodinámicamente más estable y de ahí que se favorezca la formación. El mecanismo probable para la formación del 7-epímero del derivado de taxano se resume en el Esquema -1.



Esquema -1: Mecanismo para la formación de derivado 7-epi de derivados de taxano

50 La degradación de derivados de taxano ha sido un motivo de preocupación ya que la degradación puede producir productos con actividad farmacológica deseada reducida o a veces puede producir productos completamente

inactivos o productos con patrón farmacológico y toxicológico completamente diferente. Además, las autoridades sanitarias en todo el mundo tienen normas muy estrictas para límites permisibles de estos productos de degradación en la formulación final.

5 Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso sintético, que minimizará la formación de impurezas durante la reacción, además de durante el almacenamiento de docetaxel.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de taxano que tenga impurezas mínimas resultantes de la degradación.

10 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de taxano, que es más estable durante el tiempo de duración farmacéuticamente aceptable.

Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso de minimización de impurezas formadas en un derivado de taxano durante la síntesis o durante el almacenamiento.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica preparada usando un derivado de taxano con impurezas de degradación mínimas.

15 Es todavía otro objetivo adicional de la presente invención proporcionar un método de reducción de la formación de producto de epimerización termodinámicamente estable, es decir, 7-epi-docetaxel o 7-epi-paclitaxel, formado en docetaxel y paclitaxel, respectivamente.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 Según un aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de derivados de taxano que comprende las etapas:

25 i) formar una mezcla de reacción de un derivado de taxano y una sal metálica soluble en agua seleccionada del grupo que consiste en sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfato de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfato de sodio, sulfato de calcio y aluminio, en el que dicha sal se proporciona en una concentración del 1 al 10 % en peso del derivado de taxano; y

ii) aislar el derivado de taxano de la mezcla de reacción en presencia de la sal metálica, en el que el producto de degradación 7-epímero se reduce a menos del 0,2 % del derivado de taxano aislado.

En un método preferido de la invención, dicha sal metálica es sulfato de potasio y aluminio.

30 En un método preferido de la invención, dicha sal metálica se añade en concentración de hasta el 2-3 % en peso del derivado de taxano.

En otro método preferido de la invención, dicho 7-epímero es 7-epi-docetaxel o 7-epi-paclitaxel.

35 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona docetaxel aislado en presencia de 1-10 % de una sal metálica soluble en agua seleccionada del grupo que consiste en sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfato de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfato de sodio, sulfato de calcio y aluminio, y que tiene todas las impurezas de degradación inferiores al 1 % y docetaxel 7-epimerizado inferior al 0,2 % después del almacenamiento a temperatura ambiente durante la duración de tiempo farmacéuticamente aceptable, en el que las impurezas de degradación son 10-deacetil-bacatina III, 7-epi-10-deacetil-bacatina III, 7-epi-10-oxo-10-deacetil-bacatina III, 7-epi-docetaxel, 7-epi-10-oxo-docetaxel y cualquier impureza no identificada no especificada individual.

40 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de taxano aislado por el proceso según la invención.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para minimizar la formación de una impureza de 7-epímero durante el aislamiento de un derivado de taxano que comprende las etapas:

45 i) formar una mezcla de reacción de un derivado de taxano y una sal metálica soluble en agua seleccionada del grupo que consiste en sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfato de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfato de sodio, sulfato de calcio y aluminio;

ii) aislar el derivado de taxano de la mezcla de reacción en presencia de la sal metálica, en el que el producto de degradación 7-epímero se reduce a menos del 0,2 % del derivado de taxano aislado.

50 En un método preferido de la invención, dicho 7-epímero es 7-epi-docetaxel o 7-epi-paclitaxel.

En un método preferido de la invención, dicho derivado de taxano está seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel.

La presente invención proporciona un proceso para la síntesis de un derivado de taxano, preferentemente paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel, tanto en forma anhidra como en forma hidratada, en el que la degradación del principio activo, a su epímero en la posición 7, que produce la formación del 7-epímero a modo de una reacción de retro-aldol, está controlada y se reduce significativamente. Así, el producto obtenido por un proceso tal produce taxano de pureza muy alta. Además, el derivado de taxano obtenido por un proceso tal es estable durante el almacenamiento durante la duración de tiempo farmacéuticamente aceptable, que lo convierte en altamente adecuado para fin comercial.

10 La presente invención proporciona un proceso para la síntesis de un derivado de taxano, en el que el producto obtenido por un proceso tal resiste a las temperaturas más altas consideradas durante la fabricación de una composición farmacéutica. El docetaxel, paclitaxel o cabazitaxel obtenidos por el presente proceso pueden resistir por sí mismos a los antojos críticos de la temperatura, entorno ácido o alcalino generado durante la fabricación de la composición farmacéutica.

15 Así, el proceso y los productos obtenidos por la presente invención son ventajosos con relación a aquellos descritos en el estado de la técnica, porque demuestran estabilidad superior durante la duración de tiempo farmacéuticamente aceptable.

Así, en un aspecto, la presente invención proporciona un método simple para minimizar la degradación del derivado de taxano tanto anhidro como en su forma de trihidrato.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona docetaxel sustancialmente puro y paclitaxel libre de impurezas de degradación.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un docetaxel y paclitaxel sustancialmente puros, que podrían almacenarse tiempo suficiente sin experimentar degradación.

25 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método de reducción o minimización de la formación del 7-epímero durante la fabricación y/o durante el almacenamiento del derivado de taxano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso de minimización de la formación de una impureza de 7-epímero durante la síntesis de un derivado de taxano que comprende la etapa de aislar el derivado de taxano en presencia de la sal metálica soluble en agua.

30 En todavía otro aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas preparadas usando paclitaxel, docetaxel o cabazitaxel preparados según la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método de reducción de la degradación de impurezas formadas a partir del derivado de taxano tanto durante la reacción como durante las condiciones de almacenamiento. Así, el derivado de taxano obtenido por el presente proceso es sustancialmente puro y tiene relativamente más estabilidad cuando se almacena durante la duración de tiempo farmacéuticamente aceptable. El presente método podría emplearse para preparar derivado de taxano anhidro sustancialmente puro, además de derivado de taxano trihidratado sustancialmente puro.

35 Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente puro" significa un derivado de taxano que tiene todas las impurezas de degradación inferiores al 1% y producto 7-epimerizado inferior al 0,2 % incluso después del almacenamiento a temperatura ambiente durante la duración de tiempo farmacéuticamente aceptable.

Los presentes inventores, mientras que intentan preparar derivados de taxano usando métodos del estado de la técnica, observaron que tales derivados de taxano experimentaban rápidamente la reacción de retro-aldol dando el producto 7-epimerizado como el producto de degradación principal, que lo convierte en inseguro para uso farmacéutico.

45 Con el fin de minimizar la degradación del derivado de taxano, los presentes inventores encontraron sorprendentemente que esto podría lograrse llevando el aislamiento del derivado de taxano a partir de mezclas de reacción en presencia de sales metálicas solubles en agua. Cuando el aislamiento del derivado de taxano, tanto anhidro como trihidratado, se lleva a cabo en presencia de sales metálicas, no solo convierte el derivado de taxano sustancialmente puro, sino que un derivado de taxano tal también tiene buena estabilidad durante el almacenamiento. Los presentes inventores han observado reducción de casi 10 veces en la formación del producto epimerizado cuando el docetaxel se aísla en presencia de sales metálicas en comparación con aquél sin sales metálicas, cuando se almacena en forma de disolución a temperatura ambiente.

50 Como se usa en el presente documento, el término "sal metálica" significa cualquier molécula que tiene la fórmula general $[M^{q+}]_a [X^{z-}]_b$ en la que X es cualquier ión negativamente cargado, a, b, q y z son independientemente

números enteros ≥ 1 , $q(a)=z(b)$. Las sales metálicas podrían ser sales metálicas orgánicas o inorgánicas. Los experimentos han mostrado que si se emplea una sal orgánica, los resultados no son tan buenos en comparación con la utilización de sales inorgánicas, en términos de estabilidad durante el almacenamiento. La única limitación para la elección de la sal metálica es la solubilidad en agua. Las sales metálicas, que son altamente solubles en agua, son particularmente preferidas.

Las sales metálicas inorgánicas particularmente preferidas incluyen, pero no se limitan a, sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfato de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfato de sodio, sulfato de calcio y aluminio. La sal metálica más preferida es el sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio. Además, estas sales metálicas pueden añadirse en cantidades mínimas con concentración del 1,0 % al 10 % en peso del derivado de taxano. Preferentemente, las sales metálicas se añaden en concentración en el intervalo del 1,5-4,0 %, y más preferentemente en el intervalo del 2,0 al 3,0 %.

Podría emplearse cualquier ruta de síntesis conocida en la técnica para la síntesis de la forma anhidra, además de la de trihidrato, del derivado de taxano. Los experimentos han mostrado que la estabilidad del producto final es particularmente no dependiente de la ruta de síntesis empleada, tanto si el aislamiento del derivado de taxano se lleva a cabo como si no en presencia de sal metálica. Según la presente invención, independientemente de las rutas de síntesis, si el aislamiento del derivado de taxano se lleva en presencia de sales metálicas, entonces el derivado de taxano obtenido es sustancialmente puro y estable durante el almacenamiento durante duraciones farmacéuticamente aceptables. Así, el uso de una sal metálica durante el proceso de aislamiento del derivado de taxano da al fabricante la libertad de elegir los disolventes, reactivos, condiciones de reacción y otros parámetros. Para lograr la estabilidad, según la presente invención, es necesario aislar el derivado de taxano de la mezcla de reacción en presencia de sales metálicas.

Los presentes inventores han estudiado en detalle el impacto de la adición de sulfato de aluminio sobre la formación de epi-docetaxel, el producto de degradación principal del docetaxel. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla - 1.

Tabla - 1: Perfil de estabilidad comparativo de docetaxel en disolución a 35 °C con y sin sulfato de aluminio

Producto	Sin sulfato de aluminio (Ejemplo - 6)				Con sulfato de aluminio (Ejemplo - 1)			
	Inicial	30 min	60 min	360 min	Inicial	30 min	60 min	360 min
Docetaxel	99,68 %	99,51 %	98,95 %	98,81 %	99,68 %	99,62 %	99,50 %	99,38
Epi-Docetaxel	0,11 %	0,23 %	0,34 %	0,86 %	0,11 %	0,11 %	0,12 %	0,19 %

Cuando el docetaxel, preparado según la presente invención usando sulfato de aluminio como sales metálicas, se compara para la formación del producto de degradación principal, el epi-docetaxel, con el preparado sin usar sulfato de aluminio, los presentes inventores han observado que la disolución de docetaxel a 35 °C muestra una reducción de casi cinco veces. La disolución de docetaxel preparada usando docetaxel según la presente invención tenía el 0,19 % de epi-docetaxel después de 6 h, mientras que la otra disolución mostró el 0,86 % de epi-docetaxel.

El sorprendente efecto del sulfato de aluminio durante el aislamiento del docetaxel alentó a evaluar el efecto de otra sal metálica sobre la estabilidad del taxano, en particular docetaxel. Los datos de estabilidad durante dos meses, cuando se sintetiza docetaxel, según la presente invención, usando sulfato de potasio y aluminio, se resumen en la Tabla - 2.

Tabla - 2: Perfil de estabilidad comparativo de docetaxel con y sin sulfato de potasio y aluminio

Sustancias relacionadas por HPLC a 25 ± 2 °C / 60 ± 5 % de HR	Con sulfato de potasio y aluminio (Ejemplo - 2)			Sin sulfato de potasio y aluminio
	Inicial	1 Mes	2 Meses	1 Mes
10-Deacetil-bacatina III	ND	0,01 %	0,01 %	0,07 %
7-Epi-10-deacetil-bacatina III	ND	ND	ND	0,08 %
7-Epi-10-oxo-10-deacetil-bacatina III	ND	ND	ND	0,01 %
7-Epi-docetaxel	0,02 %	0,022 %	0,044 %	0,18 %
7-Epi-10-oxo-docetaxel	ND	ND	ND	0,01 %

Sustancias relacionadas por HPLC a 25 ± 2 °C / 60 ± 5 % de HR	Con sulfato de potasio y aluminio (Ejemplo - 2)			Sin sulfato de potasio y aluminio
	Inicial	1 Mes	2 Meses	1 Mes
Cualquier impureza no identificada no especificada individual	0,07 %	0,076 %	0,083 %	0,07 %
Impurezas totales	0,25 %	0,27 %	0,27 %	0,58 %
ND – no detectado				

Así, normalmente, la presente invención proporciona un método de minimización de la formación de producto de degradación, especialmente producto 7-epimerizado, usando sales metálicas.

5 En otra realización, se prepara una formulación farmacéutica usando el derivado de taxano preparado según la presente invención y polisorbato 80 o Cremophor. En particular, se prepara una formulación usando docetaxel aislado en presencia de sulfato de potasio y aluminio y polisorbato 80. Se prepara una formulación similar usando polisorbato 80 y docetaxel que no se aisló en presencia de ninguna sal metálica. Las dos composiciones se mantuvieron a 45 °C / 75 % de HR durante 1 mes y se comparó el perfil de estabilidad de las formulaciones.

Los resultados de este estudio se resumen en la siguiente Tabla: 3

10 **Tabla 3 - Comparación de la formulación con o sin aislamiento de sal metálica**

N.º	Formulación	Estabilidad (45 °C / 75 % de HR)	Sustancias relacionadas		Ensayo (%)
			Máx. impureza desconocida individual	Impurezas totales	
1	Preparada usando polisorbato 80 y docetaxel (no aislado en presencia de ninguna sal metálica)	Inicial	0,736	1,99	100,8
		1 Mes	1,120	3,75	88,4
2	Preparada usando polisorbato 80 y docetaxel (aislado en presencia de sulfato de potasio y aluminio)	Inicial	0,043	0,14	100,1
		1 Mes	0,405	0,66	99,1

De la Tabla 3 se observó que cuando se aísla docetaxel en presencia de sulfato de potasio y aluminio, la formación de impurezas totales e impureza desconocida individual es significativamente reducida. Se observan reducciones de muchas veces en la formación de impurezas. Además, cuando se almacenan a condiciones de almacenamiento aceleradas, el ensayo se reduce solo el 0,009 % cuando se prepara API según la presente invención, mientras que se observa una reducción del 0,124 % en el ensayo cuando se usa docetaxel, que no se aísla en presencia de ninguna sal metálica.

La invención se explica además con la ayuda de uno de los siguientes ejemplos ilustrativos, sin embargo, de ninguna forma estos ejemplos deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

20 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

Preparación de docetaxel trihidratado

Se purificó el (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2a-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1,7β,10β-trihidroxi-9-oxo-tax-11-en-13α-ilo (30 g) impuro usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano: metanol en concentración apropiada para la elución. La fracción que contenía el producto deseado se concentró a presión reducida dando una masa como jarabe, que se disolvió en una mezcla de etanol : ciclohexano : agua desmineralizada: acetato de etilo (20:2:10:0,8) que contenía 0,02 g de sulfato de aluminio a 25-30 °C bajo agitación constante. La reacción bifásica clara se concentró entonces a 20 ml y se enfrió a 5-10 °C. Se agitó el precipitado sólido durante 25-30 minutos a 5-10 °C, se filtró el sólido y se lavó con agua DM (1 ml) y se secó a presión reducida bajo atmósfera húmeda hasta que el contenido de humedad estuvo entre el 5-7 % por el método de Karl Fischer dando docetaxel trihidratado con un rendimiento del 70-90 %.

Ejemplo 2**Preparación de docetaxel trihidratado**

5 Se disolvió docetaxel en bruto (1,0 g) en una mezcla de etanol: ciclohexano: agua desmineralizada: acetato de etilo (20:2:10:0,8) que contenía 0,02 g de sulfato de potasio y aluminio a 25-30 °C bajo agitación constante. La reacción bifásica clara se concentró entonces a 20 ml y se enfrió a 5-10 °C. Se agitó el precipitado sólido durante 25-30 minutos a 5-10 °C, se filtró el sólido y se lavó con agua DM (1 ml) y se secó a vacío bajo atmósfera húmeda hasta que el contenido de humedad estuvo entre el 5-7 % por el método de Karl Fischer dando docetaxel trihidratado con un rendimiento del 70-90 %.

Ejemplo 3**10 Preparación de docetaxel trihidratado**

Se disolvió docetaxel en bruto (1,0 g) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25-30 °C bajo agitación constante. Se añadió lentamente agua DM (7 ml) que contenía 0,02 g de sulfato de potasio y aluminio a 25-30 °C con agitación constante. Se agitó el precipitado sólido durante 25-30 minutos a 25-30 °C, se filtró el sólido, se lavó con disolución 1:1 de 1,4-dioxano y agua DM (1ml) y se secó a vacío bajo atmósfera húmeda hasta que el contenido de humedad estuvo entre el 5-7 % por el método de Karl Fischer dando docetaxel trihidratado con un rendimiento del 70-90 %.

Ejemplo 4**Preparación de paclitaxel**

20 Se disolvió paclitaxel en bruto (1,0 g) en una mezcla de etanol: ciclohexano: agua desmineralizada: acetato de etilo (20:2:10:0,8) que contenía 0,02 g de sulfato de aluminio a 25-30 °C bajo agitación constante. La reacción bifásica clara se concentró entonces a 20 ml y se enfrió a 5-10 °C. Se agitó el precipitado sólido durante 25-30 min a 5-10 °C, se filtró el sólido y se lavó con mezcla 1:1 de agua DM: etanol (1 ml) y se secó a vacío dando paclitaxel con un rendimiento del 70-90 %.

Ejemplo 5**Preparación de paclitaxel**

25 Se disolvió paclitaxel en bruto (1,0 g) en una mezcla de etanol: ciclohexano: agua desmineralizada: acetato de etilo (20:2:10:0,8) que contenía 0,02 g de sulfato de potasio y aluminio a 25-30 °C bajo agitación constante. La reacción bifásica clara se concentró entonces a 20 ml y se enfrió a 5-10 °C. Se agitó el precipitado sólido durante 25-30 min a 5-10 °C, se filtró el sólido y se lavó con mezcla 1:1 de agua DM: etanol (1ml) y se secó a presión reducida dando paclitaxel con un rendimiento del 70-90 %.

30 Ejemplo 6**Preparación de docetaxel trihidratado (Ejemplo comparativo)**

35 Se disolvió docetaxel en bruto (1,0 g) en una disolución de etanol: ciclohexano: agua desmineralizada: acetato de etilo (20:2:10:0,8) a 25-30 °C bajo agitación constante. La reacción bifásica clara se concentró entonces a 20 ml y se enfrió a 5-10 °C. Se agitó el precipitado sólido durante 25-30 min a 5-10 °C, se filtró el sólido y se lavó con agua DM (1 ml) y se secó a vacío bajo atmósfera húmeda hasta que el contenido de humedad estuvo entre el 5-7 % por el método de Karl Fischer dando docetaxel trihidratado con un rendimiento del 70-90 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de derivados de taxano que comprende las etapas:
 - 5 i) formar una mezcla de reacción de un derivado de taxano y una sal metálica soluble en agua seleccionada del grupo que consiste en sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfito de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfito de sodio, sulfato de calcio y aluminio, en el que dicha sal se proporciona en una concentración del 1 al 10 % en peso del derivado de taxano; y
 - ii) aislar el derivado de taxano de la mezcla de reacción en presencia de la sal metálica, en el que el producto de degradación 7-epímero se reduce a menos del 0,2 % del derivado de taxano aislado.
- 10 2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la sal metálica es sulfato de potasio y aluminio.
3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicha sal metálica se añade en concentración de hasta el 2-3 % en peso del derivado de taxano.
4. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho 7-epímero es 7-epi-docetaxel o 7-epipaclitaxel.
- 15 5. Docetaxel aislado en presencia de 1-10 % de una sal metálica soluble en agua seleccionada del grupo que consiste en sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfito de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfito de sodio, sulfato de calcio y aluminio y que tiene todas las impurezas de degradación inferiores al 1 % y docetaxel 7-epimerizado inferior al 0,2 % después del almacenamiento a temperatura ambiente durante la duración de tiempo farmacéuticamente aceptable, en el que las impurezas de degradación son 10-deacetil-bacatina III, 7-epi-10-deacetil-bacatina III, 7-epi-10-oxo-10-deacetil-bacatina III, 7-epi-docetaxel, 7-epi-10-oxo-docetaxel y cualquier impureza no identificada no especificada individual.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de taxano aislado según el proceso de la reivindicación 1.
- 25 7. Un proceso de minimización de la formación de una impureza de 7-epímero durante el aislamiento de un derivado de taxano que comprende las etapas:
 - 30 i) formar una mezcla de reacción de un derivado de taxano y una sal metálica soluble en agua seleccionada del grupo que consiste en sulfato de aluminio, sulfato de potasio y aluminio, bifosfato de litio, dihidrogenofosfato de sodio, trisulfito de potasio, hidrogenosulfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenosulfito de sodio, sulfato de calcio y aluminio;
 - ii) aislar el derivado de taxano de la mezcla de reacción en presencia de la sal metálica, en el que el producto de degradación 7-epímero se reduce a menos del 0,2 % del derivado de taxano aislado.
8. El proceso según la reivindicación 7, en el que dicho 7-epímero es 7-epi-docetaxel o 7-epipaclitaxel.
9. El proceso según la reivindicación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que el derivado de taxano está seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel.