

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 800**

51 Int. Cl.:

C07D 305/14 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2012 PCT/US2012/033061**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12142117**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2012 E 12716918 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2688877**

54 Título: **Formas de estado sólido de cabazitaxel y procesos de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

12.04.2011 US 201161474572 P

27.04.2011 US 201161517954 P

17.05.2011 US 201161486894 P

14.02.2012 US 201261598473 P

07.03.2012 US 201261607875 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2017

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Schlüsselstrasse 12
8645 Jona, CH**

72 Inventor/es:

**SIMO, ONDREJ;
VRASPIR, PAVEL;
HOLAS, TOMAS;
JEGOROV, ALEXANDR y
GABRIEL, ROMAN**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 621 800 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

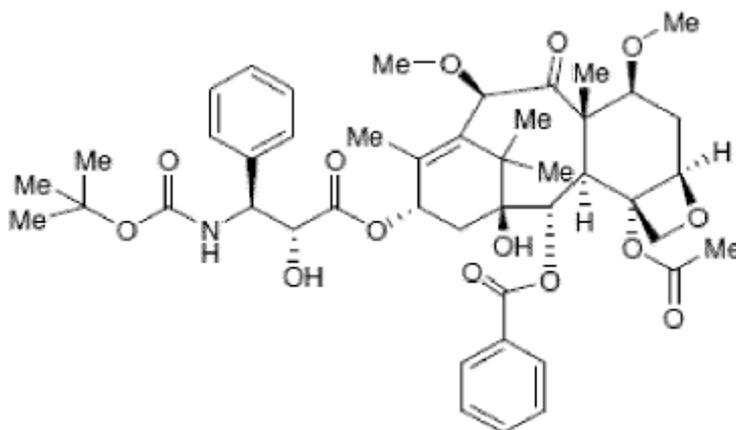
Formas de estado sólido de cabazitaxel y procesos de preparación de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas de estado sólido de cabazitaxel, procesos para su preparación y formulación. También se proporciona en este documento un proceso de preparación de cabazitaxel, a través de ciertos nuevos intermedios sintéticos.

Antecedentes de la invención

10 El cabazitaxel, (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-(acetiloxi)-12-(benziloxi)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-11-hidroxi-4,6-dimetoxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3.4]benz[1,2-b]oxet-9-il éster del ácido (α R, β S)- α -hidroxi- β -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-bencenopropanoico, tiene la siguiente estructura química:



El cabazitaxel es un derivado semisintético de taxoid. Se comercializa bajo el nombre comercial de JEVTANA® para el tratamiento del cáncer de próstata hormono-refractario.

15 El cabazitaxel y un proceso para su preparación se describen en US 5,847,170. El solvato de acetona de cabazitaxel se describe en US 7,241,907. Varias formas de estado sólido de cabazitaxel se describen en WO 2009/115655.

20 El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una sola molécula, como cabazitaxel, puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen estructuras cristalinas distintas y propiedades físicas como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos por análisis termogravimétrico-"TGA" o calorimetría diferencial de barrido-"DSC"), patrón de difracción de rayos X (PXRD), huella digital de absorción infrarroja y el espectro de RMN de estado sólido. Una o más de estas técnicas se pueden utilizar para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

25 Descubrir nuevas formas polimórficas y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tienen propiedades de procesamiento deseables, tales como facilidad de manipulación, facilidad de procesamiento, estabilidad al almacenamiento y facilidad de purificación o como formas cristalinas intermedias deseables que facilitan la conversión a otras formas polimórficas. Las nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil o sales del mismo también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para la optimización de la formulación, por ejemplo, proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, mejores características de procesamiento o manipulación, perfil de disolución mejorado o vida útil mejorada.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona formas de estado sólido de cabazitaxel, procesos para su preparación y formulaciones que comprenden una o más de las formas de estado sólido de cabazitaxel.

35 La presente invención también proporciona formas de estado sólido de cabazitaxel para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una o más de las formas de estado sólido de cabazitaxel de la presente invención. Esta composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención describe también un método de tratamiento de cáncer de próstata hormono-refractario mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una o más de las formas de estado sólido de cabazitaxel de la presente invención y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a un paciente que la necesita.

- 5 Breve descripción de las figuras
- La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRD en polvo" o "PXRD") de la forma cristalina I de cabazitaxel.
- La figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") de la forma cristalina I de cabazitaxel.
- La figura 3 muestra un termograma de análisis termogravimétrico ("TGA") de la forma cristalina I de cabazitaxel.
- 10 La figura 4 muestra un patrón PXRD de cabazitaxel amorfo.
- La figura 5 muestra un patrón PXRD de 7,10-dimetoxi-10-DAB (Compuesto 5).
- La figura 6 muestra un patrón PXRD de la forma cristalina II de cabazitaxel.
- La figura 7 muestra un termograma DSC de la forma cristalina II de cabazitaxel.
- La figura 8 muestra un termograma TGA de la forma cristalina II de cabazitaxel.
- 15 La figura 9 muestra un patrón PXRD de la forma cristalina III de cabazitaxel.
- La figura 10 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina III de cabazitaxel.
- La figura 11 muestra un termograma TGA de la forma cristalina III de cabazitaxel.
- La figura 12 muestra un patrón PXRD de la forma cristalina IV de cabazitaxel.
- La figura 13 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina IV de cabazitaxel.
- 20 La figura 14 muestra un termograma TGA de la forma cristalina IV de cabazitaxel.
- La figura 15 muestra un patrón PXRD de la forma cristalina V de cabazitaxel.
- La figura 16 muestra un termograma DSC de la forma cristalina V de cabazitaxel.
- La figura 17 muestra un termograma TGA de la forma cristalina V de cabazitaxel.
- La figura 18 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo de cabazitaxel amorfo.
- 25 La figura 19 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de cabazitaxel amorfo en el intervalo de 200-100 ppm.
- La figura 20 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de cabazitaxel amorfo en el intervalo de 100-0 ppm.
- La figura 21 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido de ancho completo de la forma cristalina I de cabazitaxel.
- 30 La figura 22 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina I de cabazitaxel en el intervalo de 200 a 100 ppm.
- La figura 23 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina I de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm.
- La figura 24 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo de la forma cristalina II de cabazitaxel.
- 35 La figura 25 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina II de cabazitaxel en el intervalo de 200-100 ppm.
- La figura 26 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina II de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm.

- La figura 27 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo para la forma cristalina III de cabazitaxel.
- La figura 28 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina III de cabazitaxel en el intervalo de 200-100 ppm.
- 5 La figura 29 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina III de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm.
- La figura 30 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo para la forma cristalina IV de cabazitaxel.
- 10 La figura 31 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina IV de cabazitaxel en el intervalo de 200 a 100 ppm.
- La figura 32 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina IV de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm.
- La figura 33 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido de ancho completo de la forma cristalina V de cabazitaxel.
- 15 La figura 34 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido detallado de la forma cristalina V de cabazitaxel en el intervalo de 200-100 ppm.
- La figura 35 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido detallado de la forma cristalina V de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm.
- La figura 36 muestra un patrón PXRD de trietilsililo cabazitaxel cristalino.
- 20 La figura 37 muestra una imagen microscópica de cabazitaxel amorfo en una forma pulverizable, no espumosa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona formas de estado sólido de cabazitaxel, procesos para su preparación y formulaciones. También se proporciona en este documento un proceso de preparación de cabazitaxel, procediendo dicho proceso mediante ciertos nuevos intermedios sintéticos.

- 25 Las formas de estado sólido de la presente invención tienen propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito de cristal, estabilidad -tal como estabilidad al almacenamiento, estabilidad a deshidratación, estabilidad a conversión polimórfica, baja higroscopicidad y bajo contenido de solventes residuales.

- 30 Una forma de cristal se puede denominar en este documento como caracterizada por datos gráficos sustancialmente "como se representa en" una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de RMN en estado sólido. El experto entenderá que tales representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas máximas y posiciones máximas debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidos para el experto. Sin embargo, el experto en el arte sería capaz de comparar fácilmente los datos gráficos en las figuras en este documento con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si
- 35 los dos conjuntos de datos gráficos se caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes.

- Una forma de estado sólido se puede denominar en este documento como caracterizada por los datos seleccionados de dos o más grupos de datos diferentes, por ejemplo, mediante un estándar XRD en polvo que tiene un grupo de picos específicos; o por un estándar XRD en polvo como se muestra en una figura que representa un difractograma, o por
- 40 "una combinación de los mismos" (o "combinaciones de los mismos" o "cualquier combinación de los mismos"), estas expresiones, por ejemplo, "cualquier combinación de las mismas" contemplan que el experto en el arte pueda caracterizar una forma de cristal utilizando cualquier combinación de los datos analíticos característicos citados. Por ejemplo, el experto puede caracterizar una forma cristalina utilizando un grupo de cuatro o cinco picos XRD en polvo característicos, y suplementar esa caracterización con una o más características adicionales observadas en el
- 45 difractograma de rayos X en polvo, por ejemplo, un pico adicional, una forma de pico característica, una intensidad de pico, o incluso la ausencia de un pico en alguna posición en el estándar XRD en polvo. Alternativamente, el experto en el arte puede, en algunos casos, caracterizar una forma cristalina utilizando un grupo de cuatro o cinco picos XRD en polvo característicos y suplementar esa caracterización con una o más características adicionales observadas utilizando otro método analítico, por ejemplo, utilizando uno o más picos característicos en un espectro de RMN de estado sólido,
- 50 o características del termograma DSC de la forma cristalina que se está caracterizando.

Una forma de estado sólido se puede denominar en este documento como caracterizada por tener picos de XRD de polvo y también, opcionalmente por no tener pico en un cierto intervalo específico y definido. El término opcionalmente se entenderá como ambas opciones, esto es 1) que tiene picos de XRD en polvo; y también 2) que tiene picos XRD en polvo y que además no tienen picos en dichos determinados específicos y definidos, se consideran como realizaciones de la presente invención.

Como se utiliza en este documento, la expresión "diferencia de cambio químico" se refiere a la diferencia en los cambios químicos entre un pico de referencia y otro pico en el mismo espectro de RMN. Estas diferencias de cambio químico sirven para proporcionar una medida analítica adicional para una sustancia, por ejemplo, una forma de cristal de cabazitaxel de la presente invención, la cual compensará un fenómeno que puede ocurrir en espectroscopía de RMN en donde se observa un cambio en la "huella digital" de RMN de estado sólido total. Dicho cambio en los picos de RMN puede ocurrir, por ejemplo, como resultado de variaciones en la instrumentación, la temperatura o el método de calibración utilizado en el análisis de RMN. Este cambio en la "huella digital" de RMN de estado sólido, que tiene resonancias de cambio químico en ciertas posiciones, es tal que, aunque los cambios químicos individuales de los picos se han movido, todos los picos en el espectro se mueven de la misma cantidad, de tal manera que la diferencia entre los cambios químicos de cada pico y un pico de referencia en el espectro se mantiene. De este modo, este cambio puede ser utilizado como una caracterización fiable del material que se analiza.

En la presente solicitud de patente se calcularon las diferencias de cambio químico restando el valor de cambio químico del pico que presentaba el cambio químico más bajo (pico de referencia) en el espectro de ^{13}C RMN de estado sólido en el intervalo de 100 a 180 ppm del valor de cambio químico de otro pico (observado) en el mismo espectro de ^{13}C RMN en el intervalo de 0 a 180 ppm.

Una forma cristalina (o polimorfa) se puede denominar en este documento como sustancialmente libre de cualquier otra forma cristalina (o polimórfica). Como se utiliza en este documento en este contexto, la expresión "sustancialmente libre de cualquier otra forma" se entenderá que significa que la forma cristalina contiene 20% o menos, 10% o menos, 5% o menos, 2% o menos, o 1% o menos de cualquier otra forma del compuesto en cuestión tal como se mide, por ejemplo, mediante PXRD. De este modo, los polimorfos de cabazitaxel descritos en este documento como sustancialmente libres de cualquier otra forma polimórfica se entenderían que contienen más del 80% (p/p), más del 90% (p/p), más del 95% (p/p), más del 98% (p/p), o más del 99% (p/p) de la forma polimórfica en cuestión de cabazitaxel. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones de la invención, los polimorfos descritos de cabazitaxel pueden contener desde 1% a 20% (p/p), desde 5% a 20% (p/p), o desde 5% a 10% (p/p) de una o más formas cristalinas de cabazitaxel.

Como se utiliza en este documento, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C. Habitualmente, la temperatura ambiente oscila desde aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C.

Como se utiliza en este documento, el término "durante la noche" se refiere a un periodo de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 horas, por lo general desde aproximadamente 16 a aproximadamente 20 horas.

Como se utiliza en este documento, la expresión "forma cristalina húmeda" se refiere a un polimorfo que no se secó utilizando ninguna técnica convencional para eliminar el solvente residual. Tales técnicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, evaporación, secado al vacío, secado en horno, secado bajo flujo de nitrógeno, etc.

Como se utiliza en este documento, la expresión "forma cristalina seca" se refiere a un polimorfo que se secó utilizando cualquier técnica convencional para eliminar el solvente residual. Tales técnicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, evaporación, secado al vacío, secado en horno, secado bajo flujo de nitrógeno, etc.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "anhidro" en relación con cabazitaxel cristalino se refiere a un cabazitaxel cristalino que contiene no más de 1% (p/p) de ya sea agua o solventes orgánicos, como se mide, por ejemplo, por TGA.

El término "solvato", como se utiliza en este documento y salvo que se indique lo contrario, se refiere a una forma cristalina que incorpora un solvente en la estructura cristalina. Cuando el solvente es agua, el solvato se refiere a menudo como un "hidrato". El solvente en un solvato puede estar presente en ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "polvo" o "pulverizable" se refieren a un compuesto sólido en forma de partículas o gránulos, en donde las partículas o gránulos se pueden verter. Preferiblemente, los polvos son partículas sólidas, sueltas y secas.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "estabilidad polimórfica" en relación con las formas cristalinas de cabazitaxel significa que hay menos del 20%, 10%, 5%, 1%, 0.5% o 0.1% de conversión de cabazitaxel cristalino a cualquier otra forma de estado sólido de cabazitaxel bajo las condiciones especificadas, según lo medido por PXRD. En algunas realizaciones, la conversión es 0.5%-20%, 0.5%-10% o 0.5%-5% o 0.5%-1% o 0.1%-1%, o 0.1%-0.5%.

Como se utiliza en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término no higroscópico con respecto a las formas en estado sólido de cabazitaxel se refiere a una absorción de menos del 0.2% (p/p) de agua atmosférica a las formas cristalinas de cabazitaxel en las anteriores condiciones determinadas, como se mide por métodos analíticos apropiados, tales como TGA o titulación coulométrica de Karl-Fischer.

5 La presente invención describe inter alia el cabazitaxel cristalino designado como forma I. La forma I se puede caracterizar por un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido con picos a 167.0, 59.0, 50.2, 44.2 y 35.5 ppm ± 0.2 ppm; o por un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 167.0, 59.0, 50.2, 44.2 y 35.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 126.2 ± 0.2 ppm de: 40.8, -67.1, -76.0, -82.0 y -90.7 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; o por un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido sustancialmente como se representa en una cualquiera de las figuras 21-23; o por una combinación de los mismos.

10 La forma I, como se caracteriza por los datos de RMN anteriores, se pueden caracterizar además por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 136.4, 84.4, 80.7, 30.9 y 16.5 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 136.4, 84.4, 80.7, 30.9 y 16.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 126.2 ± 0.2 ppm de 10.2, -41.8, -45.4, -95.3 y -109.7 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; y combinaciones de los mismos.

La forma I anterior puede ser un solvato de tolueno.

20 La forma I, solvato de tolueno se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.6, 8.0, 8.6, 10.1 y 14.2 grados dos-theta. ± 0.1 grados dos-theta, y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.4 grados dos-theta; por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 1; por un dato de ^{13}C RMN de estado sólido como se describe anteriormente; y combinaciones de los mismos.

25 La forma I, solvato de tolueno, según se caracteriza anteriormente, se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.6, 8.0, 8.6, 10.1 y 14.2 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.4 grados dos-theta, y que tiene también uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 13.2, 14.8, 17.4, 20.4 y 23.9 grados 2-theta ± 0.1 grados 2-theta; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 136.4, 84.4, 80.7, 30.9 y 16.5 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 136.4, 84.4, 80.7, 30.9 y 16.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 126.2 ± 0.2 ppm de 10.2, -41.8, -45.4, -95.3 y -109.7 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; un termograma DSC sustancialmente como se representa en la figura 2; un pico de fusión de DSC a aproximadamente 163°C ± 4 °C, o 163.2°C e inicio de fusión de DSC a aproximadamente 155°C ± 4 °C, o 154.6°C; un termograma TGA sustancialmente como se representa en la figura 3; contenido de tolueno residual de 11.0 % ± 2 %, de preferencia aproximadamente 11%, p/p como se determina por GC; y combinaciones de los mismos. El contenido teórico de tolueno para monosolvato de cabazitaxel es aproximadamente 9.9% p/p.

35 Alternativamente, la anterior forma I, solvato de tolueno se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.6, 8.0, 8.6, 10.1, 12.6, 12.8, 13.2, 13.9, 14.2, 14.8, 15.1, 15.2, 15.6, 15.9, 16.0, 16.7, 16.9, 17.1, 17.4, 17.9, 18.8, 19.7, 19.9, 20.2, 20.4, 20.8, 21.1, 21.7, 22.1, 22.5, 22.7, 22.9, 23.4, 23.9, 24.4, 24.7, 25.0, 25.3, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 27.8, 27.9, 28.3, 28.9, 30.1, 30.4, 30.7, 31.1, 31.4, 31.8, 32.1, 32.4, 33.1, 34.3, 35.1, 36.2, 36.5, 37.2, 37.9 y 38.4 grados dos-theta. ± 0.1 grados 2-theta y que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.4 grados dos-theta.

40 La forma I se puede caracterizar por cualquier combinación de los datos anteriores.

45 La forma I tiene propiedades ventajosas que incluyen al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad -tal como estabilidad al almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, bajo contenido de solventes residuales. En particular, la forma cristalina I de cabazitaxel de la presente invención es una forma de baja higroscopicidad, y no se convierte a ninguna otra forma de cabazitaxel en diversas condiciones de humedad relativa (RH), tales como humedad atmosférica normal, 60%, 80% y 100% de RH y a una temperatura cercana a la temperatura ambiente.

La presente invención describe además cabazitaxel amorfo.

50 La forma amorfa se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 4. El cabazitaxel amorfo se pueden caracterizar además por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 128.3, 81.1, 75.7, 56.9, 47.6, 31.9 y 28.1 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido sustancialmente como se representa en una cualquiera de las figuras 18-20; y combinaciones de los mismos.

Particularmente, la presente invención también abarca cabazitaxel amorfo en una forma pulverizable, no espumosa. Esta forma amorfa se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 4.

La figura 37 proporciona una imagen microscópica de cabazitaxel amorfo en una forma pulverizable, no espumosa

5 El cabazitaxel amorfo anterior en una forma pulverizable, no espumosa se puede utilizar fácilmente para obtener un polvo fino. Esto permite una fácil procesabilidad (esto es, una mejor manipulación, filtración, secado y transferencia del material fuera del filtro) y un mejor almacenamiento del ingrediente activo final ("API"), en comparación con una materia espumosa que crea costra al secarse y es difícil de manipular. Además, a diferencia de un material espumoso, se prefiere el cabazitaxel amorfo en una forma pulverizable, no espumosa para uso en la preparación de formulación farmacéutica, ya que se puede utilizar en técnicas de formulación comunes, tales como compresión y granulación, permite una mejor manipulación del API durante las etapas de formulación y una mejor cuantificación del API.

10 El cabazitaxel amorfo en una forma pulverizable, no espumosa de la presente invención se puede preparar mediante un proceso que comprende la precipitación de cabazitaxel a partir de una mezcla de un solvente y un antisolvente. El proceso comprende disolver el cabazitaxel en un solvente tal como tolueno o tetrahidrofurano ("THF"), y combinar la solución resultante con un antisolvente, tipo heptano o hexano, para obtener una suspensión a partir de la cual el cabazitaxel amorfo precipita.

15 Alternativamente, el proceso se puede realizar precipitando cabazitaxel a partir de un sistema de dos fases. El proceso comprende combinar una solución de cabazitaxel con una mezcla de agua y un solvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo, agua y hexano, para obtener un sistema de dos fases a partir del cual precipita el cabazitaxel amorfo. La solución de partida de cabazitaxel se puede concentrar, esto es, se puede utilizar un cabazitaxel en forma de un jarabe.

20 La presente invención también describe cabazitaxel cristalino designado como forma II. La forma II se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 174.3, 170.8, 166.5, 137.7, y 135.9 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 174.3, 170.8, 166.5, 137.7, y 135.9 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 49.2, 45.7, 41.4, 12.6 y 10.8 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido sustancialmente como se representa en una cualquiera de las figuras 24-26; y combinaciones de los mismos.

25 La forma II, según se caracteriza anteriormente, se pueden caracterizar además por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 138.6, 74.1, 72.1 y 71.4 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 138.6, 74.1, 72.1 y 71.4 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 13.5, -51.0, -53.1 y -53.7 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; y combinaciones de los mismos.

30 La forma II anterior puede ser un solvato de metil tert-butil éter ("MTBE").

35 La forma II, solvato de MTBE se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.7, 8.9, 12.1 y 13.2 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 11.9 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 6; un dato de ^{13}C RMN de estado sólido como se describe anteriormente; y combinaciones de los mismos.

40 La forma II, solvato de MTBE anterior se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.7, 8.9, 12.1 y 13.2 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 11.9 grados dos-theta, y que tiene también uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 10.1, 12.6, 12.7, 16.1 y 19.3 grados 2-theta ± 0.1 grados 2-theta; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 138.6, 74.1, 72.1 y 71.4 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 138.6, 74.1, 72.1 y 71.4 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 13.5, -51.0, -53.1 y -53.7 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; a 45 termograma DSC sustancialmente como se representa en la figura 7; un pico de fusión de DSC a aproximadamente 163°C ± 4 °C, o 163.3°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 153°C ± 4 °C, o 153.0°C; un termograma TGA sustancialmente como se representa en la figura 8; un contenido de MTBE residual de 9.7% ± 2 %, de preferencia aproximadamente 9.7% p/p, como se determina por GC; y combinaciones de los mismos. El contenido teórico de MTBE para monosolvato de cabazitaxel es aproximadamente 9.5% p/p.

50 Alternativamente, la forma II, solvato de MTBE se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.7, 8.9, 10.1, 12.1, 12.6, 12.7, 13.2, 13.5, 14.5, 14.8, 15.3, 15.6, 16.1, 16.9, 17.7, 18.0, 18.4, 18.6, 18.6, 19.3, 20.3, 21.1, 21.2, 21.5, 21.8, 22.2, 22.6, 23.1, 23.5, 23.8, 24.4, 25.2, 25.7, 26.2, 26.8, 27.7, 28.8, 29.5, 29.9, 30.3, 30.9, 31.2, 31.7, 33.5, 34.1, 34.6, 34.8, 35.4, 35.8, 36.6, 37.5, 38.4, 39.0 y 39.2 grados dos-theta ± 0.1 grados 2-theta y que no tiene pico en el área de 10.4 a 11.9 grados dos-theta.

55 La forma II, solvato de MTBE se puede caracterizar por cualquier combinación de los datos anteriores.

ES 2 621 800 T3

5 La forma II anterior tiene propiedades ventajosas incluyendo al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito de cristal, estabilidad-tal como estabilidad al almacenamiento, estabilidad a deshidratación, estabilidad a conversión polimórfica, baja higroscopicidad, bajo contenido de solventes residuales. En particular, la forma cristalina II de cabazitaxel de la presente invención es de baja higroscopicidad y no se convierte a ninguna otra forma de cabazitaxel en diversas condiciones de humedad relativa (RH), tales como humedad atmosférica normal, 60%, 80% y 100% de RH y a una temperatura cercana a la temperatura ambiente.

10 En una realización la presente invención abarca cabazitaxel cristalino designado como forma III. La forma III se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 14.8, 2.8, -61.7, -99.6 y -101.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido sustancialmente como se representa en una cualquiera de las figuras 27-29; y combinaciones de los mismos.

15 La forma III, según se caracteriza anteriormente, se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 173.5, 133.6, 129.3 y 15.4 ppm ± 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.5, 133.6, 129.3 y 15.4 ppm, 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 48.4, 8.5, 4.2 y -109.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; y por combinaciones de los mismos.

La forma III anterior es un solvato de 2-propanol.

20 La forma III, solvato de 2-propanol se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 9.0, 10.3, 13.3 y 13.6 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta; por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 9; por un dato de ^{13}C RMN de estado sólido como se describe anteriormente; y combinaciones de los mismos.

25 La forma III, solvato de 2-propanol anterior se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 9.0, 10.3, 13.3 y 13.6 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta y que tiene también uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 7.9, 12.9, 15.2, 15.3 y 19.5 grados 2-theta ± 0.1 grados 2-theta; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 173.5, 133.6, 129.3 y 15.4 ppm, 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.5, 133.6, 129.3 y 15.4 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 48.4, 8.5, 4.2 y -109.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; un termograma DSC sustancialmente como se representa en la figura 10; un pico de fusión de DSC a aproximadamente 166.0°C ± 4 °C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 149°C ± 4 °C, o aproximadamente 148.8°C; un termograma TGA sustancialmente como se representa en la figura 11; un contenido de 2-propanol residual de 7.0% ± 1.5 % p/p, de preferencia aproximadamente 7.0% p/p como se determina por GC; y combinaciones de los mismos. El contenido teórico de 2-propanol para monosolvato de cabazitaxel es aproximadamente 6.7% p/p.

40 Alternativamente, la forma III, solvato de 2-propanol se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 9.0, 10.2, 10.3, 12.6, 12.9, 13.3, 13.6, 14.4, 14.8, 15.2, 15.3, 15.6, 15.8, 16.0, 16.6, 17.0, 17.2, 17.7, 18.0, 18.3, 18.8, 19.5, 19.7, 20.5, 20.7, 21.1, 21.4, 21.8, 21.9, 22.2, 22.8, 23.1, 23.5, 23.7, 24.0, 24.3, 24.8, 25.2, 25.3, 25.8, 26.3, 26.9, 27.1, 27.5, 27.8, 28.8, 29.0, 29.6, 30.2, 30.7, 30.9, 31.2, 31.6, 32.3, 33.0, 33.6, 34.2, 34.9, 35.2, 35.5, 35.8, 36.2, 36.7, 37.1, 37.8, 38.1, 38.5, 38.9, 39.2, 39.3 y 39.7 grados dos-theta ± 0.1 grados 2-theta y que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta.

Alternativamente, la forma III, solvato de 2-propanol se puede caracterizar por los siguientes datos de celda unitaria:

Longitud de la celda a	11.72 Å
Longitud de la celda b	17.23 Å
Longitud de la celda c	12.57 Å
Ángulo de la celda alfa	90°
Ángulo de la celda beta	107.80°
Ángulo de la celda gamma	90°
Volumen de la celda	2417 Å ³
Temperatura	190 K

ES 2 621 800 T3

Configuración de celda de simetría	Monoclínico
Grupo espacial de simetría	P2 ₁

La forma III, solvato de 2-propanol se puede caracterizar por cualquier combinación de los datos anteriores.

5 La forma III anterior tiene propiedades ventajosas que incluyen al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito de cristal, estabilidad -tal como estabilidad al almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, bajo contenido de solventes residuales.

10 Particularmente, la forma cristalina III de cabazitaxel de la presente invención es polimórficamente estable durante un período de al menos 6 meses a ya sea (1) una temperatura de aproximadamente 25°C y una humedad relativa del 60% (RH) o (2) a una temperatura de aproximadamente 40°C y 75% de RH. Además, la forma cristalina III de cabazitaxel de la presente invención es una forma de baja higroscopicidad, y no se convierte a ninguna otra forma de estado sólido de cabazitaxel en diversas condiciones de humedad relativa (RH), tales como humedad atmosférica normal, 60%, 80% y 100% de RH y a una temperatura cercana a la temperatura ambiente.

15 En otra realización la presente invención abarca cabazitaxel cristalino designado como forma IV. La forma IV se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un espectro de ¹³C RMN de estado sólido con picos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ±0.2 ppm; por un espectro de ¹³C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ±0.2 ppm y un pico de referencia a 125.2 ±0.2 ppm de 3.2, -64.7, -106.2 y -111.6 ppm ±0.1 ppm, respectivamente; por un espectro de ¹³C RMN de estado sólido sustancialmente como se representa en una cualquiera de las figuras 30-32; y por combinaciones de los mismos.

20 La forma IV, según se caracteriza anteriormente, se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un espectro de ¹³C RMN de estado sólido con picos a 173.3, 139.5, 133.9 y 74.5 ppm, 0.2 ppm; un espectro de ¹³C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.3, 139.5, 133.9 y 74.5 ppm ±0.2 ppm y un pico de referencia a 125.2 ±0.2 ppm de 48.1, 14.3, 8.7 y -50.7 ppm ±0.1 ppm, respectivamente; y por combinaciones de los mismos.

La forma IV anterior es un solvato de n-butanol.

25 La forma IV, solvato de n-butanol se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 8.8, 12.9 y 13.5 grados dos-theta ±0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.2 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 12; un dato de ¹³C RMN de estado sólido como se describe anteriormente; y combinaciones de los mismos.

30 La forma IV, solvato de n-butanol se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 8.8, 12.9 y 13.5 grados dos-theta ±0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.2 grados dos-theta, y que tiene también uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 10.2, 12.6, 19.0, 19.7 y 26.6 grados 2-theta ±0.1 grados 2-theta; un espectro de ¹³C RMN de estado sólido con picos a 173.3, 139.5, 133.9 y 74.5 ppm ±0.2 ppm; un espectro de ¹³C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.3, 139.5, 133.9 y 74.5 ppm ±0.2 ppm y un pico de referencia a 125.2 ±0.2 ppm de 48.1, 14.3, 8.7 y -50.7 ppm ±0.1 ppm, respectivamente; un termograma DSC sustancialmente como se representa en la figura 13; un pico de fusión de DSC a aproximadamente 168°C ±4°C, o 167.9°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 160°C ± 4°C, o 159.8°C; un termograma TGA sustancialmente como se representa en la figura 14; un contenido de n-butanol residual de 8.3% ±2.0% p/p, de preferencia aproximadamente 8.3% p/p como se determina por GC; y combinaciones de los mismos. El contenido teórico de n-butanol para monosolvato de cabazitaxel es aproximadamente 7.9% p/p.

35 Alternativamente, la forma IV, solvato de n-butanol se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 8.8, 10.2, 12.6, 12.9, 13.5, 14.3, 14.9, 15.0, 15.2, 15.7, 16.5, 17.0, 17.2, 17.6, 18.1, 18.3, 18.7, 19.0, 19.7, 20.5, 21.0, 21.6, 22.1, 22.3, 22.8, 23.2, 23.4, 23.6, 23.9, 24.2, 24.5, 24.8, 25.0, 25.4, 25.8, 26.1, 26.6, 27.1, 27.6, 28.1, 28.7, 29.5, 30.1, 30.4, 30.8, 31.3, 31.7, 31.9, 32.5, 32.7, 33.8, 34.2, 35.1, 35.7, 37.0, 37.6, 37.9, 38.4, 39.0 y 39.6 grados dos-theta ±0.1 grados 2-theta y que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.2 grados dos-theta.

La forma IV, solvato de n-butanol se puede caracterizar por cualquier combinación de los datos anteriores.

45 La forma IV anterior tiene propiedades ventajosas que incluyen al menos uno de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito de cristal, estabilidad-tal como estabilidad al almacenamiento, estabilidad a deshidratación, estabilidad a conversión polimórfica, baja higroscopicidad, bajo contenido de solventes residuales. En particular, la forma cristalina IV de cabazitaxel de la presente invención es una forma de baja higroscopicidad y no se convierte a

ninguna otra forma de cabazitaxel en diversas condiciones de humedad relativa (RH), tales como humedad atmosférica normal, 60%, 80% y 100% de RH y a una temperatura cercana a la temperatura ambiente.

5 La presente invención describe además cabazitaxel cristalino designado como forma V. La forma V se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 135.5, 70.4, 25.7 y 10.6 ppm ± 0.2 ppm; por un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 135.5, 70.4, 25.7 y 10.6 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 10.4, -54.7, -99.4 y -114.5 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; por un estándar ^{13}C RMN de estado sólido sustancialmente como se representa en una cualquiera de las figuras 33-35; y por combinaciones de los mismos.

10 La forma V, según se caracteriza anteriormente, se pueden caracterizar además por los datos seleccionados de; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 173.7, 166.2, 79.5 y 73.6 ppm, 0.2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.7, 166.2, 79.5 y 73.6 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 48.6, 41.1, -45.6 y -51.5 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; y por combinaciones de los mismos.

La forma V anterior puede ser un solvato de 1-propanol.

15 La forma V, solvato de 1-propanol se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.8, 9.0, 10.2, 15.1 y 15.3 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 15; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 12; un ^{13}C RMN de estado sólido como se describe anteriormente; y combinaciones de los mismos.

20 La forma V, solvato de 1-propanol, según se caracteriza anteriormente, se puede caracterizar además por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.8, 9.0, 10.2, 15.1 y 15.3 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta; y también que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 7.4, 12.9, 13.3, 13.6 y 18.2 grados 2-theta ± 0.1 grados 2-theta; por un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 173.7, 166.2, 79.5 y 73.6 ppm ± 0.2 ppm; por un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.7, 166.2, 79.5 y 73.6 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 48.6, 41.1, -45.6 y -51.5 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente; un termograma DSC sustancialmente como se representa en la figura 16; pico de fusión de DSC a aproximadamente 167°C ± 4 °C, o 166.6°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 156°C ± 4 °C, o 156.0°C; un termograma TGA sustancialmente como se representa en la figura 17; un contenido de 1-propanol residual de 6.4% $\pm 1.5\%$ p/p, de preferencia aproximadamente 6.4%, p/p como se determina por GC; y combinaciones de los mismos. El contenido teórico de 1-propanol para un monosolvato de cabazitaxel es aproximadamente 6.7% p/p.

25 Alternativamente, la forma V, solvato de 1-propanol se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.8, 9.0, 10.2, 10.3, 12.6, 12.9, 13.3, 13.6, 14.4, 14.8, 15.1, 15.3, 15.7, 16.5, 17.0, 17.2, 17.7, 18.0, 18.3, 18.8, 19.5, 19.7, 20.5, 21.1, 21.4, 21.8, 22.9, 23.0, 23.5, 24.0, 24.6, 24.7, 25.2, 25.4, 25.8, 26.4, 26.9, 27.4, 27.9, 28.4, 28.8, 29.6, 30.2, 30.5, 30.9, 31.2, 31.6, 32.1, 32.2, 33.1, 33.7, 34.3, 34.9, 35.3, 35.8, 36.3, 36.8, 37.4, 37.9 y 39.0 grados dos-theta ± 0.1 grados 2-theta y que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta.

La forma V, solvato de 1-propanol se puede caracterizar por cualquier combinación de los datos anteriores.

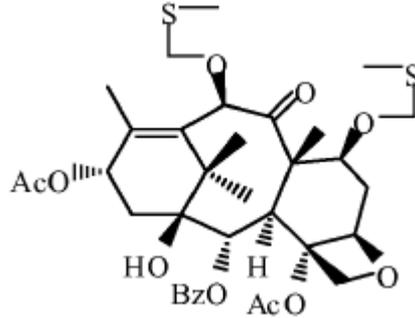
35 La anterior forma V tiene propiedades ventajosas que incluyen al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito de cristal, estabilidad-tal como estabilidad al almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, bajo contenido de solventes residuales. En particular, la forma cristalina V de cabazitaxel de la presente invención es la forma de baja higroscopicidad y no se convierte a ninguna otra forma de cabazitaxel en diversas condiciones de humedad relativa (RH), tales como humedad atmosférica normal, 60%, 80% y 100% de RH y a una temperatura cercana a la temperatura ambiente.

40 Las formas de estado sólido anteriores se pueden utilizar para preparar otras formas de estado sólido de cabazitaxel y sales de cabazitaxel y las formas de estado sólido de las mismas.

Las formas de estado sólido anteriores se pueden utilizar para preparar composiciones farmacéuticas.

45 La presente invención comprende además 1) una composición farmacéutica que comprende una o más de las formas de estado sólido, como se describe anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; 2) el uso de una o más de las formas de estado sólido anteriormente descritas, en la fabricación de una composición farmacéutica, y 3) un método para tratar el cáncer de próstata, por ejemplo, cáncer de próstata hormono-refractario. La composición farmacéutica puede ser útil para preparar un medicamento. La presente invención también proporciona formas cristalinas como las descritas anteriormente para su uso como medicamento.

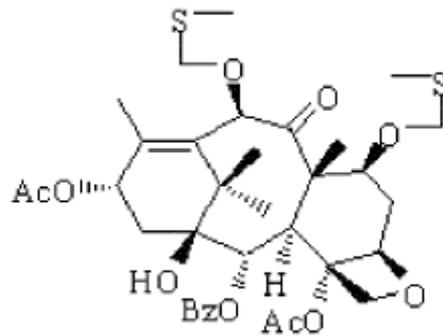
La presente invención también describe nuevos intermedios para la síntesis de cabazitaxel, y procesos para preparar los nuevos intermedios, y para preparar cabazitaxel a través de dichos intermedios. El proceso descrito en la presente invención evita la metilación directa de los grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 10 del derivado de bacatina de la siguiente fórmula:



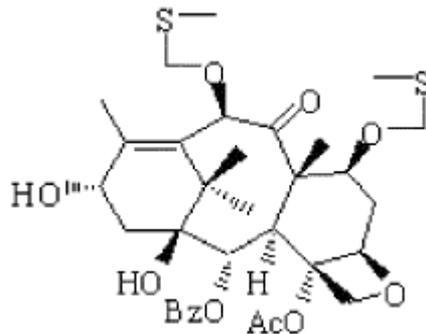
5

La metilación directa del compuesto anterior por agentes metilantes comunes se realiza normalmente mientras se utilizan bases fuertes (por ejemplo, como se describe en US 5,847,170, US 5,962,705). El uso de estas bases fuertes es indeseable y conduce a la descomposición del producto. La presente invención proporciona un proceso en donde todas las etapas de reacción se pueden realizar bajo condiciones suaves y el producto se obtiene con un buen rendimiento.

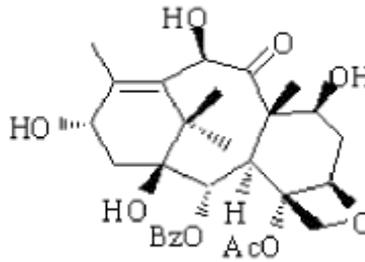
10 La presente invención también describe 13-acetil-7,10-metiltiometil-10-DAB, denominado en este documento como el compuesto 3, de la siguiente fórmula:



y 7,10-metiltiometil-10-DAB, denominado en este documento como el compuesto 4, de la siguiente fórmula:



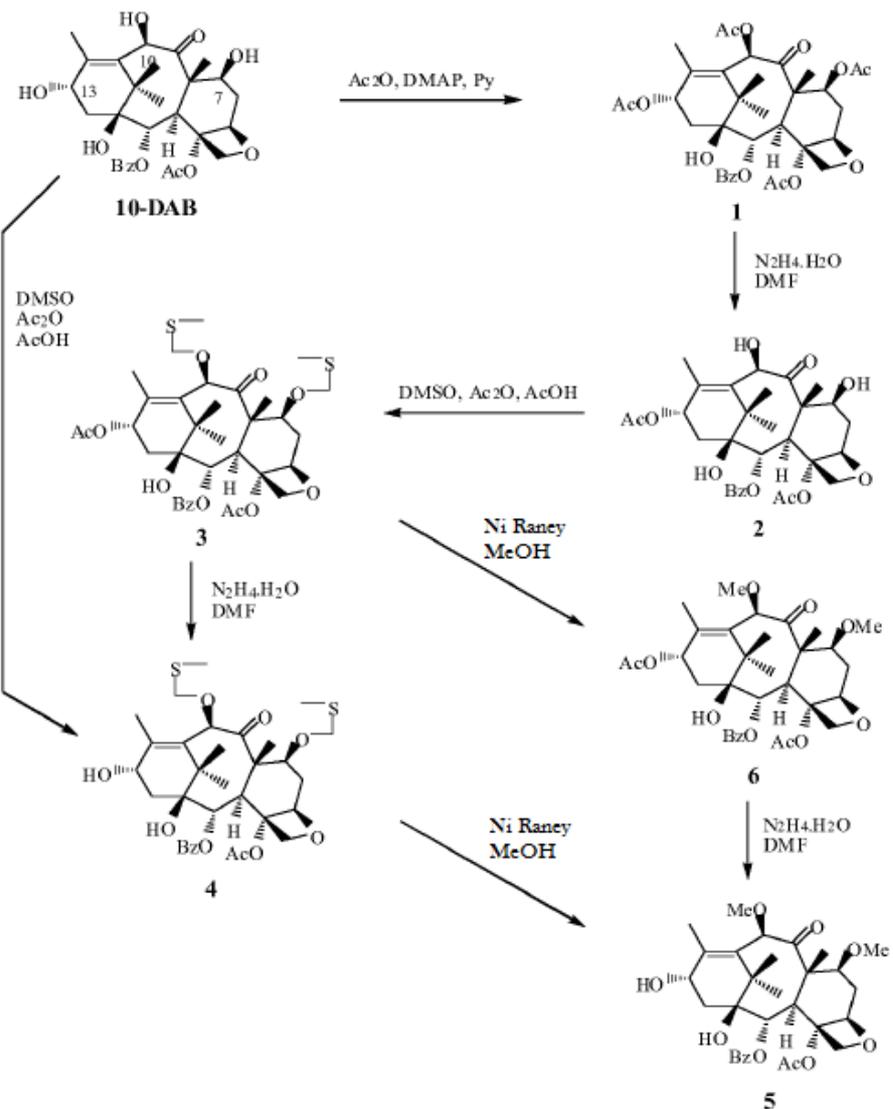
15 El compuesto 3 se puede preparar por acetilación de 10-DAB, denominado en este documento como 10-DAB, de la siguiente fórmula:



5 en las posiciones 7, 10 y 13, seguido de desacetilación selectiva de las posiciones 7 y 10 y luego metiltiometilación de dichas posiciones, para obtener el compuesto 3. El compuesto 4 se puede obtener por desacetilación de la posición 13 del compuesto 3. A continuación, el compuesto 4 se puede someter a desulfuración con RaNi para producir el compuesto 5. Alternativamente, la desulfuración/metilación en las posiciones 7 y 10 se puede hacer sobre el compuesto 3 (antes de la desacetilación de la posición 13), dando lugar de este modo al compuesto 6 y posteriormente el compuesto 6 se puede desacetilar para proporcionar el compuesto 5.

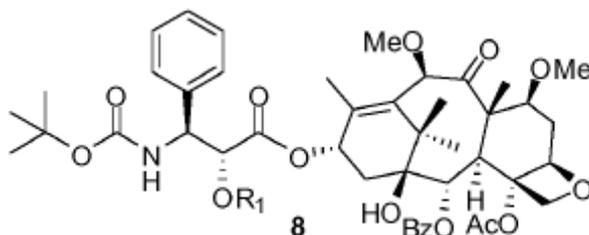
El proceso descrito anteriormente se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:

Esquema 1:



El compuesto 5 se puede convertir en cabazitaxel, por ejemplo, de acuerdo con un proceso descrito en US 5,847,170.

La presente invención describe también un proceso alternativo para la preparación de cabazitaxel, utilizando un nuevo intermedio, denominado en este documento como el compuesto 8, o fórmula 8, o cabazitaxel (8) protegido:



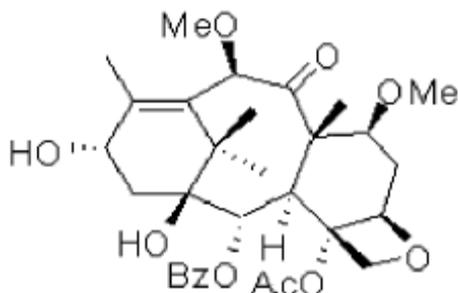
5 en donde R₁ es etoxietilo o trietilsililo.

Cuando R₁ es etoxietilo, el compuesto es el ácido ((αR,βS)-α-(1-etoxietoxi)-β-[[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino] bencenopropanoico

10 (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-(acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-11-hidroxi-4,6-dimetoxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3.4]benz[1,2-b]oxet-9-il éster), denominado en este documento como el compuesto 8a, fórmula 8a o cabazitaxel (8a) protegido.

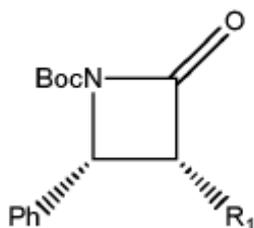
Cuando R₁ es trietilsililo, el compuesto es el (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-(acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,1,12a,12b-dodecahidro-11-hidroxi-4,6-dimetoxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3.4]benz[1,2-b]oxet-9-il éster) del ácido ((αR, βS)-α-trietilsililoxi-β-[[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino] bencenopropanoico, denominado en este documento como el compuesto 8b, fórmula 8b o cabazitaxel (8b) protegido.

15 El proceso comprende hacer reaccionar 2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-acetiloxi-12-benzoiloxi-9,11-dihidroxi-4,6-dimetoxi-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4a,8,13,13-tetrametil-7,11-metano-5H-ciclodeca(3.4)benz(1,2-b)oxet-5-ona (denominado en este documento como 7,10-dimetoxi-10-DAB, o compuesto 5, o simplemente 5) de la siguiente fórmula:



20 7,10-dimetoxi-10-DAB (5)

y una beta lactama protegida de la siguiente fórmula:

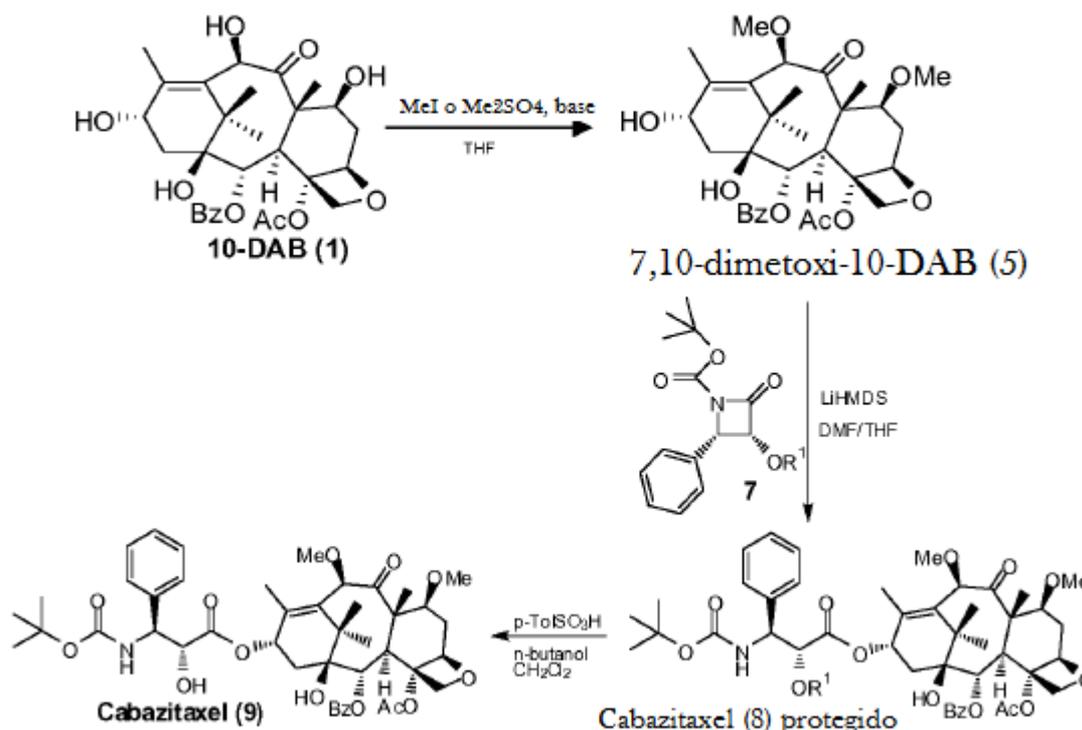


en donde R₁ es etoxietilo o trietilsililo; para obtener el compuesto de fórmula 8, y desprotección del compuesto de fórmula 8, para obtener cabazitaxel.

El 7,10-dimetoxi-10-DAB (compuesto 5) puede estar en forma cristalina. El 7,10-dimetil-10-DAB cristalino se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 9.4, 9.9, 10.5, 13.5 y 20.3 grados dos-theta ± 0.2 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 5; y por las combinaciones de los mismos. El 7,10-dimetoxi-10-DAB cristalino se pueden caracterizar además por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 9.4, 9.9, 10.5, 13.5 y 20.3, y también que tienen uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 10.9, 16.0, 16.4, 17.6 y 21.3 grados dos-theta ± 0.2 grados dos-theta.

El proceso descrito anteriormente se puede ilustrar mediante el siguiente esquema 2:

Esquema 2:



10 en donde R¹ es etoxietilo o trietilsililo

Cuando R¹ es etoxietilo, se obtiene EE-cabazitaxel como el compuesto 8 de cabazitaxel protegido.

Cuando R¹ es trietilsililo, se obtiene TES-cabazitaxel como el compuesto 8 de cabazitaxel protegido.

El TES-cabazitaxel se puede obtener en forma cristalina. El TES-cabazitaxel cristalino se puede caracterizar por los datos seleccionados de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.0, 7.3, 9.2, 10.6 y 14.0 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la figura 36; y combinaciones de los mismos. El TES-cabazitaxel cristalina, según se caracteriza anteriormente, se puede caracterizar además por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.0, 7.3, 9.2, 10.6 y 14.0, y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 8.0, 11.9, 18.6, 18.9 y 21.0 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta.

20 La reacción de 7,10-dimetoxi-10-DAB (5) y la beta lactama protegida se puede realizar en presencia de una base, tal como una base amida, como bis(trimetilsilil)-amida de litio o un alquil litio, como butil litio, y un solvente, tal como un solvente aprótico polar. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de una dimetilformamida ("DMF") o tetrahydrofurano ("THF") o mezclas de los mismos.

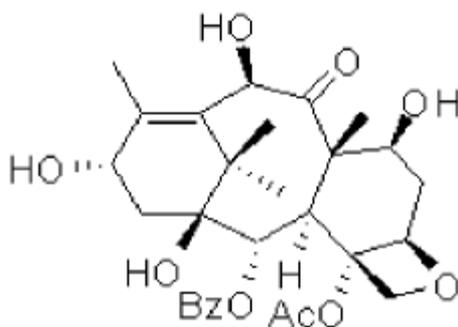
La reacción anterior se lleva a cabo a una temperatura apropiada, por ejemplo, desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, o a aproximadamente temperatura ambiente; durante un periodo de tiempo apropiado, tal como desde aproximadamente 30 min a aproximadamente 10 h.

5 La desprotección del compuesto de fórmula 8 se puede hacer mediante hidrólisis ácida del grupo protector R₁. Los ácidos apropiados incluyen ácidos fuertes tales como ácidos aril o alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Esta etapa se puede realizar en presencia de un solvente apropiado. Los solventes apropiados para esta reacción incluyen alcoholes (por ejemplo, alcoholes C₁₋₄ y solventes apróticos polares (por ejemplo, DMF, DMSO, THF) y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la desprotección se puede hacer en presencia de n-butanol, o una mezcla de metanol y THF.

10 La etapa de desprotección anterior se lleva a cabo a una temperatura apropiada tal como desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. Por ejemplo, se puede hacer a aproximadamente a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo apropiado, tal como desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 10 horas.

15 El cabazitaxel obtenido se puede recuperar, por ejemplo, mediante un proceso que comprende filtrar, lavar y secar. El producto obtenido se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante recristalización.

El 7,10-dimetil-10-DAB (5) de partida se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito anteriormente e ilustrado en el esquema 1. Alternativamente, el 10-dimetil-10-DAB (5) de partida se puede preparar por metilación directa de 10-DAB de la siguiente fórmula:



20 en presencia de una base de hidróxido alcalino, por ejemplo, hidróxido de potasio o sodio (o una mezcla de los mismos) o en una mezcla de una o ambas de estas bases con carbonato de potasio o carbonato de sodio.

El agente de metilación puede ser, por ejemplo, sulfato de dimetilo o yoduro de metilo.

25 La metilación se puede realizar en presencia de un solvente apropiado. Los solventes apropiados para esta reacción incluyen, por ejemplo, solventes apróticos polares tales como THF y DMF. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de una dimetilformamida ("DMF"), tetrahidrofurano ("THF") o una mezcla de los mismos.

La reacción anterior se lleva a cabo a una temperatura apropiada tal como desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Por ejemplo, se puede hacer aproximadamente a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo apropiado, tal como desde aproximadamente 1 h a aproximadamente 48 h.

30 Habiendo descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones resultarán evidentes para un experto en el arte a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la invención. Será evidente para los expertos en el arte que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a materiales como a métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

Método de difracción de rayos X en polvo (PXRD)

35 La difracción de rayos X en polvo se realizó en un difractómetro de polvo de rayos X: PanAlytical X'pert Pro; Radiación de CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$); detector X'Celerator con la longitud activa 2.122 grados 2-theta; temperatura del laboratorio 22-25°C; porta muestras de fondo cero. Antes del análisis, las muestras se trituraron suavemente utilizando un mortero y mano de mortero para obtener un polvo fino. La muestra molida se ajustó en una cavidad del soporte de muestras y la superficie de la muestra se alisó utilizando un vidrio de cubierta.

40 Se utilizó un estándar interno de silicio en polvo para calibrar las posiciones de los picos y eliminar un efecto de la preparación de la muestra. El estándar interno posee un patrón de difracción con una posición definida a 28.44 grados

2-theta. El polvo estándar interno se puede mezclar con una muestra. A continuación, se adquiere el difractograma PXRD y se determina la posición actual del pico de difracción del estándar interno mencionado anteriormente. Se calcula la diferencia entre la posición actual de la difracción y su valor nominal de 28.44 grados 2-theta. A continuación, las posiciones actuales de todos los picos de muestra relevantes se corrigen utilizando la diferencia anterior para obtener las posiciones verdaderas de las difracciones de muestra. Se determinó que el intervalo de confianza para las posiciones de pico era de ± 0.1 grados 2-theta.

Parámetros de medición:

Rango de barrido: 3-40 grados 2-teta;

Modo de barrido: continuo;

10 Tamaño del paso: 0.0167 grados;

Tiempo por paso: 42 s;

Giro de la muestra: 16 rpm;

Porta muestras: placa de silicio de fondo cero.

Método de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

15 Las mediciones de DSC se realizaron en un calorímetro de barrido diferencial DSC823e (Mettler Toledo). Para la preparación de muestras se utilizaron crisoles de aluminio de 40 μ l con tapas perforadas. El peso típico de la muestra estaba entre 1 y 5 mg.

Parámetros del programa: rango de temperatura de al menos 30-250 °C; velocidad de calentamiento 10°C/min; flujo de nitrógeno 50 mL/min.

20 Método de análisis termogravimétrico (TGA)

Las mediciones TGA se realizaron en un analizador termogravimétrico TGA851e (Mettler Toledo). Se utilizaron crisoles de alúmina de 70 μ L para la preparación de la muestra. El peso habitual de la muestra fue entre 7 y 13 mg.

Parámetros del programa: rango de temperatura de al menos 30-250 °C; velocidad de calentamiento 10°C/min; flujo de nitrógeno 50 °C/min.

25 Método de cromatografía de gases (GC)

Los solventes residuales se determinaron mediante cromatografía de gases utilizando muestreo en espacio de cabeza. Para el análisis se utilizaron el instrumento de espacio de cabeza HP7694 acoplado con cromatógrafo de gases A6890 equipado con detector FID (Agilent technologies).

¹³C RMN de estado sólido

30 Los espectros de ¹³C RMN de estado sólido se registraron con polarización cruzada de amplitud variable, giro de ángulo mágico y desacoplamiento de protones de alta potencia utilizando un espectrómetro BRUKER Avance II+ que opera a 125 MHz y temperatura ambiente (aproximadamente 25°C no controlada). Una sonda utilizando rotores de 4 mm de diámetro de zirconia. Las condiciones de operación fueron: tiempo de contacto: 2 ms; tiempo de adquisición, retardo de reciclado: 2s, 2048 scans; velocidad de giro: 11 kHz. Los cambios químicos se referenciaron a través de una muestra de sustitución de glicina (cambio químico de carbono carboxilo asignado como 176.03 ppm con respecto a la señal de tetrametilsilano).

35 Análisis de cristal único

Los datos se recogieron en Xcalibur PX, Cu K α utilizando ϕ y exploraciones combinados, se optimizaron los ensayos de recopilación de datos para el análisis de configuración absoluta. Se refinaron los parámetros térmicos de posición y anisotropicales de todos los átomos distintos de hidrógeno.

40 Procedimiento de prueba de higroscopicidad:

Se colocaron aproximadamente 100 mg de una muestra en una celda con humedad relativa controlada. Las muestras se expusieron al 60%, 80% y 100% de humedad relativa, a una temperatura cercana a la temperatura ambiente, durante un periodo de aproximadamente dos días. El análisis de XRPD y el contenido de agua mediante titulación coulométrica de Karl-Fischer se realizaron antes y después de la exposición a la humedad relativa definida.

45

Titulación coulométrica de Karl-Fischer:

El agua se determinó mediante el método de horno KF (832 KF Thermoprep conectado a 831 KF Coulometer). El agua de la muestra (50 mg de cabazitaxel) se liberó por corriente de nitrógeno a 130°C. El tiempo de extracción fue de 10 minutos.

5 Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 7,10-dimetoxi-10-DAB

Se suspendió 10-DAB (100 g, 0.184 mol) en THF (500 mL) con sulfato de dimetilo (57.9 g, 0.46 mol). Se adicionó en porciones el hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 22.8 g, 0.57 mol). La suspensión se calentó a 45°C mientras se agitaba. Después de que se completó la reacción (monitorización por HPLC), la mezcla se enfrió a 10°C y se adicionó HCl (500 mL de sol. al 2%) a la mezcla enfriada, formando una suspensión de color blanco crema. La suspensión se enfrió a menos de 10°C y se filtró a vacío a través de un filtro de embudo. El producto de color blanco se lavó con agua (2X175 mL) y THF (2X100 mL) y se secó en una estufa de vacío a 45°C para dar 63.54 g (0.111 mol, 60%) de un producto de color blanco (pureza por HPLC 87%). La recristalización en DMF caliente mejoró la pureza hasta por encima del 96% (50.41 g).

15 Ejemplo 2: Preparación de 7,10-dimetoxi-10-DAB

Se suspendió 10-DAB (1 g, 1.84 mmol) en THF (5 mL) y se adicionó sulfato de dimetilo (0.53 g, 4.22 mmol). La suspensión blanca resultante se calentó a 45°C mientras se agitaba. Después de alcanzar 45°C, se adicionó carbonato de potasio (0.15 g, 0.6 mmol) seguido de hidróxido de sodio (0.29 g, 4 mmol) en forma de perlas. La suspensión resultante se agitó a 45°C, durante 2 h y después se filtró a vacío a través de un filtro de embudo. El producto de color blanco resultante se lavó con agua (2X) y THF (2X) y se secó en una corriente de aire para dar 0.37 g (35%) de cristales de color blanco.

Ejemplo 3: Preparación de cabazitaxel a través de etoxietil-cabazitaxel

Se adicionó gota a gota durante 5 min una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio ("LHMDS", 1 M/THF, etilbenceno, 7 mL, 7 mmol) a una suspensión agitada de 7,10-dimetoxi-10-DAB (11.45 g, 20 mmol) y etoxietilo (EE) beta lactama (8.72 g, 26 mmol) en DMF (30 mL) y THF (30 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se adicionó ácido acético (solución 4 M en agua, 3.5 mL, 14 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre MTBE (200 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se separó, se extrajo con agua (3x100 mL) y se filtró a través de MgSO₄. Se adicionó n-BuOH (50 mL) al filtrado de MTBE y la mezcla se concentró a presión reducida a 30°C. Se adicionaron ácido p-toluenosulfónico (571 mg, 3 mmol) y n-BuOH (130 mL) al concentrado y la mezcla se agitó a 50°C, durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sembró con solvato de n-BuOH de cabazitaxel y se agitó durante la noche. El producto se separó por filtración, se lavó con n-BuOH y hexano y se secó para dar cabazitaxel (11.8 g, 65%).

Ejemplo 4: Preparación de cabazitaxel a través de trietilsilil-cabazitaxel

Se adicionó gota a gota durante 5 min una solución de LHMDS (1 M/THF, etilbenceno, 7 mL, 7 mmol) a una suspensión agitada de 7,10-dimetoxi-10-DAB (11.45 g, 20 mmol) y trietilsililo (TES)-beta lactama (11.3 g, 30 mmol) en DMF (26 mL) y THF (34 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre MTBE (200 mL) y ácido cítrico acuoso al 5% (104 mL). La capa orgánica se separó y se extrajo con agua (3x100 mL). A continuación, la capa orgánica se evaporó a un volumen pequeño a presión reducida a 50°C. Se adicionó MTBE fresco (50 mL) al concentrado y la mezcla se evaporó de nuevo. La adición de MTBE y su evaporación se repitió dos veces más para eliminar el agua residual. Se adicionó MTBE (10 mL) al jarabe resultante de modo que el volumen total estimado de MTBE fue de 30 mL y la mezcla se calentó a 60°C. Se adicionó n-heptano caliente (60°C, 60 mL) y la mezcla se agitó a 60°C, durante 5 min y después se dejó enfriar a 15-20°C. La mezcla enfriada se agitó a 15-20°C, durante 2 h. A continuación, el producto se separó por filtración, se lavó con una mezcla de MTBE/heptano 1:2 (2x) y se secó para dar TES-cabazitaxel (15.4 g, 80%). Se adicionó una solución de ácido p-toluenosulfónico (114 mg, 0.6 mmol) en MeOH (2 mL) a una solución de TES-cabazitaxel (1.90 g, 2 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C, durante 1 h. A continuación, la reacción se neutralizó adicionando una solución de TEA/tolueno (1 M, 0.63 mL). La mezcla se calentó después a temperatura ambiente. Se adicionó tolueno (5 mL) y la mezcla se agitó bajo vacío durante 1 h. Se adicionó otra porción de tolueno (5 mL) y se continuó la agitación bajo vacío, primero a temperatura ambiente y después de 30 min a 30°C. A continuación, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos más. El producto se separó por filtración, se lavó con tolueno (2x) y se secó para dar cabazitaxel (1.65 g, 90%).

Ejemplo 5: Procedimiento general para la preparación de cabazitaxel crudo

5 Se adicionó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS, 23% en THF, 8.73 g, 12 mmol) a una suspensión agitada de 7,10-dimetoxi-10-DAB (5.73 g, 10 mmol) y N-Boc-O-EE-beta-lactama (4.02 g, 12 mmol) en THF seco (30 mL) a temperatura ambiente durante 20 min. Cuando la reacción se completó (aproximadamente 3 h), se adicionó ácido fórmico (20 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre metil-tert-butil éter (MTBE) (80 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica separada se extrajo con agua (2x50 mL), se separó y se concentró para proporcionar un jarabe.

Ejemplo 6: Preparación de la forma I de cabazitaxel

10 Se disolvió cabazitaxel (8 g) en una mezcla que contenía MTBE al 10% en tolueno (150 mL) y se concentró lentamente bajo presión ligeramente reducida a 45-50 °C. Cuando el producto empezó a precipitar, el vacío se desconectó y la mezcla se agitó a 45-50 °C, durante 1 h, luego se enfrió a 22 °C, se agitó durante 3 h y después se filtró. El producto recogido se lavó dos veces con tolueno y se secó sobre el filtro.

Picos de RMN de estado sólido: 173.50, 171.23, 166.98, 156.23, 140.08, 139.25, 138.67, 136.35, 135.31, 131.05, 130.18, 129.37, 126.17, 85.63, 84.38, 82.95, 82.10, 80.73, 75.98, 74.82, 71.79, 59.05, 57.37, 55.38, 50.16, 44.21, 35.51, 30.86, 28.72, 22.85, 21.42, 16.47, y 12.58 ppm ± 0.2 ppm.

15 Ejemplo 7: Preparación de cabazitaxel amorfo

20 Se disolvió cabazitaxel en bruto (un jarabe, como se preparó en el ejemplo 5) en una pequeña cantidad de MTBE al 5% en tolueno y se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, gradiente de MTBE al 5-25% en tolueno). Todas las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron y el residuo resultante se disolvió en tolueno a 60 °C. Se adicionó heptano (una cantidad igual con respecto al tolueno) y la solución resultante se enfrió a 40 °C. El producto comenzó a precipitar. Esta mezcla se agitó a 40 °C, durante 2 horas y luego se agitó durante la noche a 22 °C. El producto se filtró a continuación, se lavó con heptano (2x) y se secó sobre el filtro.

Picos de RMN de estado sólido: 170.31, 166.74, 155.18, 137.81, 128.29, 81.09, 75.67, 56.9, 47.62, 43.4, 35.75, 31.91, 28.13, 22.43, 13.91, y 10.14 ppm ± 0.2 ppm.

Ejemplo 8: Preparación de cabazitaxel amorfo

25 Se mezcló cabazitaxel en bruto (un jarabe, como se preparó en el Ejemplo 5) con agua (150 mL) y hexano (150 mL) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El producto se filtró después, se lavó con agua y se secó sobre el filtro. Rendimiento: 10.0 g

Ejemplo 9: Preparación de 7,10,13-triacetil-10-DAB (compuesto 1)

30 Se adicionó anhídrido acético (43.8 mL, 462 mmol) durante 10 minutos a una solución agitada de 10-DAB (32.7 g, 60 mmol) y DMAP (733 mg, 6 mmol) en piridina (120 mL) en nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 23 °C, durante 20 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3x) y después se concentró a sequedad. Se adicionó heptano al residuo, y esta mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró. El producto bruto resultante se lavó con heptano y se secó (38.6 g, 96%).

Ejemplo 10: Preparación de 13-acetil-10-DAB (compuesto 2)

35 Se adicionó hidrato de hidrazina (8.35 mL, 172 mmol) a una solución agitada de 7,10,13-triacetil-10-DAB (1) (36 g, 53.7 mmol) en DMF (65 mmol) en nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó reposar a 0 °C, durante 20 h. La mezcla de reacción se mezcló luego con una mezcla agitada de MTBE y agua y se agitó vigorosamente durante 1 h. El producto se recuperó a partir de esta mezcla de reacción por filtración, y después se lavó con agua (3x) y se secó. El producto seco se lavó con MTBE (3x) y se secó (26.8 g, 85%).

40 Ejemplo 11: Preparación de 13-acetil-7,10-metiltiometil-10-DAB (compuesto 3)

45 Se adicionó una mezcla de anhídrido acético (75.5 mL, 0.8 mol) y ácido acético (23.0 mL, 0.4 mol) a una solución agitada de 13-acetil-10-DAB2 (14.7 g, 25 mmol) en DMSO 100 mL en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 días a 23 °C. La mezcla de reacción se mezcló luego con una mezcla agitada que contenía acetato de etilo (11), agua (21) y NaHCO₃ (202 g, 2.4 mol) y esta mezcla se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x) y se concentró. El producto se precipitó por adición de etanol. La suspensión resultante se agitó durante 2 h en un baño de hielo y el producto se filtró, se lavó con etanol y se secó.

Ejemplo 12: Preparación de 7,10-metiltiometil-10-DAB (compuesto 4)

Se adicionó hidrato de hidrazina (2.90 mL, 60 mmol) a una solución agitada de 13-acetil-7,10-metiltiometil-10-DAB (3) (4.24 g, 6 mmol) en DMF (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 23 °C, durante 18 h. La

mezcla de reacción se repartió entre MTBE y NaCl al 5%. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x) y se concentró hasta sequedad.

Ejemplo 13: Preparación de 7,10-metiltiometil-10-DAB (compuesto 4)

- 5 Se adicionó una mezcla de anhídrido acético (15.1 mL, 160 mmoles) y ácido acético (4.6 mL, 80 mmol) a una suspensión agitada de 10-DAB (2.72 g, 5 mmol) en DMSO (20 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 días a 23°C, y después se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se extrajo con agua (2x), se separó y se concentró a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna (10-15% de THF/EtOAc).

Ejemplo 14: Preparación de 13-acetil-7,10-dimetoxi-10-DAB (compuesto 6)

- 10 Se adicionó níquel Raney (lechada en agua, 100 g) a una suspensión de 13-acetil-7,10-metiltiometil-10-DAB (3) (3.53 g, 5 mmol) en metanol (150 mL) y se agitó la mezcla a 23°C, durante una noche. El metanol se evaporó a presión reducida. Se adicionó THF (150 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min y luego se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite), y el filtrado se concentró hasta un volumen pequeño. El producto se precipitó entonces por adición de metanol y el precipitado se filtró, se lavó con metanol y se secó (1.48 g, 48%).

- 15 Ejemplo 15: Preparación de 7,10-dimetoxi-10-DAB (compuesto 5)

- 20 Se adicionó níquel Raney (lechada en agua, 20 g) a una solución de 7,10-metiltiometil-10-DAB (4) (665 mg, 1 mmol) en metanol (30 mL) y la mezcla se agitó a 23°C, durante la noche. El metanol se evaporó a presión reducida. Se adicionó THF (50 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró a través de Celite, y después el filtrado se concentró hasta un volumen pequeño. El producto se precipitó por adición de metanol y a continuación, el precipitado se filtró, se lavó con metanol y se secó (350 mg, 61%).

Ejemplo 16: Preparación de 7,10-dimetoxi-10-DAB (compuesto 5)

- 25 Se adicionó hidrato de hidrazina (0.97 mL, 20 mmol) a una mezcla agitada de 13-acetil-7,10-dimetoxi-10-DAB (6) (1.23 g, 2 mmol) en DMF (3.3 mL) bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 23°C, durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre EtOAc y agua. La fase orgánica se extrajo con agua (2x) y se concentró a presión reducida y el producto se precipitó adicionando metanol. El producto precipitado se filtró, se lavó con metanol y se secó (607 mg, 53%).

Ejemplo 17: Preparación de la forma II de cabazitaxel

- 30 Se evaporó el cabazitaxel bruto (preparado de acuerdo con el ejemplo 5) y se disolvió en etanol ("EtOH"). La solución se evaporó, el residuo se disolvió en EtOH, la solución se evaporó de nuevo, el residuo se disolvió en EtOH, y después esta solución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MTBE y se evaporó hasta sequedad, luego se disolvió nuevamente en MTBE, se calentó a 50°C y se concentró a presión ligeramente reducida. Después de la evaporación de aproximadamente un tercio del volumen, comenzó a precipitarse un material sólido pálido. El vacío se desconectó y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 60 horas. El producto se filtró, se lavó con MTBE y se secó sobre un filtro.

- 35 Picos de ¹³C RMN de estado sólido: 174.29, 170.77, 166.47, 155.69, 138.63, 137.73, 135.88, 134.13, 129.61, 127.97, 125.12, 85.27, 83.37, 81.87, 79.68, 78.86, 75.65, 74.13, 72.05, 71.39, 57.52, 56.62, 54.36, 48.91, 43.24, 34.34, 29.83, 28.93, 28.01, 27.35, 22.06, 20.08, 15.85 y 11.43 ppm ±0.2 ppm.

Ejemplo 18: Preparación de la forma III de cabazitaxel

- 40 Se disolvió cabazitaxel (forma I, solvato de tolueno, 1.2 g) en isopropanol ("i-PrOH") (20 mL) a reflujo y la solución se dejó enfriar. El producto comenzó a precipitar a 35-40°C. La mezcla se enfrió a 22°C y se mantuvo durante 20 h. El producto se separó después por filtración, se lavó con i-PrOH y se secó sobre un filtro.

Picos de ¹³C RMN de estado sólido: 173.51, 171.14, 166.09, 155.63, 139.84, 138.27, 135.20, 133.59, 129.31, 127.84, 125.08, 85.68, 83.52, 82.53, 82.11, 79.53, 79.06, 75.99, 73.79, 73.5, 70.18, 63.39, 57.80, 57.19, 56.4, 53.72, 48.83, 42.92, 34.30, 29.13, 28.57, 27.93, 25.44, 23.53, 22.12, 20.23, 15.44 y 11.54 ppm ±0.2 ppm.

- 45 Ejemplo 19: Preparación de la forma IV de cabazitaxel

Se disolvió cabazitaxel (forma I, solvato de tolueno, 1.2 g) en n-butanol ("n-BuOH") (20 mL) a reflujo y la solución se dejó enfriar. El producto comenzó a precipitar a 50°C. La mezcla se enfrió a 22°C y se agitó durante 20 h. El producto se separó después por filtración, se lavó con n-BuOH y se secó sobre el filtro.

Picos de ¹³C RMN de estado sólido: 173.27, 171.14, 165.98, 155.47, 139.52, 138.26, 135.30, 133.94, 129.56, 128.41, 125.22, 85.60, 83.53, 82.38, 81.96, 79.78, 79.31, 76.01, 74.5, 73.59, 70.21, 60.55, 57.94, 57.30, 56.43, 53.95, 49.14, 43.06, 34.50, 29.33, 28.16, 27.66, 21.87, 20.3, 19.03, 15.80, 13.63 y 11.59 ppm ±0.2 ppm.

Ejemplo 20: Preparación de la forma V de cabazitaxel

- 5 Se disolvió cabazitaxel (forma I, solvato de tolueno, 1 g) en 1-propanol (15 mL) a reflujo y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto comenzó a precipitar después de 2 horas de agitación a 22°C. La mezcla se agitó durante 3 horas más a 22°C. El producto se separó después por filtración, se lavó con 1-propanol y se secó sobre el filtro.

Ejemplo 21: Preparación de cabazitaxel amorfo

- 10 Se disolvió cabazitaxel (268 mg) en THF (1 mL) y la solución se adicionó lentamente a 50 mL de n-heptano vigorosamente agitado a 20°C. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos adicionales y la materia sólida se recuperó por filtración, se lavó con éter de petróleo (10 mL) y se secó en corriente de nitrógeno.

Ejemplo 22: Preparación de la forma III de cabazitaxel (solvato de isopropanol) para análisis de cristal único

- 15 Se disolvió cabazitaxel (180 mg) en isopropanol (18 mL) calentando a 50°C, durante 5 min. La solución se dejó enfriar a 20°C y se cristalizó a 20°C, durante 24 horas. Se montó directamente un único cristal de solvato de isopropanol de cabazitaxel (1:1) sobre la cabeza del goniómetro para la determinación de la estructura cristalina.

Ejemplo 23: Preparación de cabazitaxel amorfo.

- 20 Se disolvió cabazitaxel (180 mg, forma III, solvato de isopropanol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0.36 mL) a temperatura ambiente y se adicionó agua (0.8 mL) durante 30 min a 10°C. La suspensión resultante se agitó a 10°C, durante 2 horas seguido por filtración.

Tabla 1: Prueba de higroscopicidad y estabilidad

La higroscopicidad se midió como se describe anteriormente, y la estructura cristalina se determinó mediante PXRD.

Forma I		
% RH	% contenido de agua	Forma
Atmosférica	0.05	Forma I
60	0.13	Forma I
80	0.14	Forma I
100	0.14	Forma I
Forma II		
% RH	% contenido de agua	Forma
Atmosférica	0.02	Forma II
60	0.07	Forma II
80	0.09	Forma II
100	0.11	Forma II
Forma III		
% RH	% contenido de agua	Forma
Atmosférica	0.05	Forma III

ES 2 621 800 T3

60	0.14	Forma III
80	0.23	Forma III
100	0.19	Forma III
Forma IV		
% RH	% contenido de agua	Forma
Atmosférica	0.01	Forma IV
60	0.07	Forma IV
80	0.09	Forma IV
100	0.09	Forma IV
Forma V		
% RH	% contenido de agua	Forma
Atmosférica	0.08	Forma V
60	0.21	Forma V
80	0.30	Forma V
100	0.68	Forma V

REIVINDICACIONES

1. La forma cristalina III de cabazitaxel, solvato de 2-propanol, caracterizada por los datos seleccionados de:
- 5 (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 9.0, 10.3, 13.3 y 13.6 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta;
- (b) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm de ± 0.2 ppm; o
- (c) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia de 125.1 ± 0.2 ppm de 14.8, 2.8, -61.7, -99.6 y -101.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente.
- 10 2. La forma cristalina III de cabazitaxel, solvato de 2-propanol de la reivindicación 1, caracterizada además por los datos seleccionados de:
- (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 9.0, 10.3, 13.3 y 13.6 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 7.9, 12.9, 15.2, 15.3 y 19.5 grados 2-theta ± 0.1 grados 2-theta;
- 15 (b) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm ± 0.2 ppm y también a 173.5, 133.6, 129.3 y 15.4 ppm ± 0.2 ppm;
- (c) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.5, 133.6, 129.3 y 15.4 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 48.4, 8.5, 4.2 y -109.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente;
- 20 (d) un pico de fusión de DSC a aproximadamente 166.0°C ± 4 °C o 166.0°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 149 ± 4 °C, o 148.8°C; o
- (e) un contenido de 2-propanol residual de 7.0% ± 1.5 % p/p, de preferencia aproximadamente 7.0% p/p como se determina por GC.
- 25 3. La forma cristalina III de cabazitaxel, solvato de 2-propanol de la reivindicación 1, caracterizada por:
- (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 9.0, 10.3, 13.3 y 13.6 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.5 a 12.1 grados dos-theta; y
- (b) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm ± 0.2 ppm; y
- 30 (c) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 139.8, 127.8, 63.4, 25.4 y 23.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.1 ± 0.2 ppm de 14.8, 2.8, -61.7, -99.6 y -101.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente.
4. La forma cristalina III de cabazitaxel, solvato de 2-propanol de la reivindicación 3, caracterizada además por:
- (d) un pico de fusión de DSC a aproximadamente 166.0°C ± 4 °C o 166.0°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 149 ± 4 °C, o 148.8°C; y
- 35 (e) un contenido de 2-propanol residual de 7.0% ± 1.5 % p/p, de preferencia aproximadamente 7.0% p/p como se determina por GC.
5. La forma cristalina IV de cabazitaxel, solvato de n-butanol, caracterizada por los datos seleccionados de:
- (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 8.8, 12.9 y 13.5 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.2 grados dos-theta;
- 40 (b) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ± 0.2 ppm; o
- (c) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.2 ± 0.2 ppm de 3.2, -64.7, -106.2 y -111.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente.

6. La forma cristalina IV de cabazitaxel, solvato de n-butanol de la reivindicación 5, caracterizada además por los datos seleccionados de:
- 5 (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 8.8, 12.9 y 13.5 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.2 grados dos-theta, y que tiene también uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 10.2, 12.6, 19.0, 19.7 y 26.6 grados 2-theta ± 0.1 grados 2-theta;
- (b) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ± 0.2 ppm y también a 173.3, 139.5, 133.9 y 74.5 ppm ± 0.2 ppm;
- 10 (c) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 173.3, 139.5, 133.9 y 74.5 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.2 ± 0.2 ppm de 48.1, 14.3, 8.7 y -50.7 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente;
- (d) un pico de fusión de DSC a aproximadamente 168°C ± 4 °C, o 167.9°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 160°C ± 4 °C, o 159.8°C; o
- (e) un contenido de n-butanol residual de 8.3 % $\pm 2.0\%$ p/p, de preferencia aproximadamente 8.3% p/p como se determina por GC.
- 15 7. La forma cristalina IV de cabazitaxel, solvato de n-butanol de la reivindicación 5, caracterizada por:
- (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7.4, 7.9, 8.8, 12.9 y 13.5 grados dos-theta ± 0.1 grados dos-theta y opcionalmente que no tiene pico en el área de 10.4 a 12.2 grados dos-theta;
- (b) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido con picos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ± 0.2 ppm; y
- 20 (c) un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido que tiene diferencias de cambio químico entre dichos picos característicos a 128.4, 60.6, 19.0 y 13.6 ppm ± 0.2 ppm y un pico de referencia a 125.2 ± 0.2 ppm de 3.2, -64.7, -106.2 y -111.6 ppm ± 0.1 ppm, respectivamente.
8. La forma cristalina IV de cabazitaxel, solvato de n-butanol de la reivindicación 7, caracterizada además por:
- (d) un pico de fusión de DSC a aproximadamente 168°C ± 4 °C, o 167.9°C y un inicio de fusión de DSC a aproximadamente 160°C ± 4 °C, o 159.8°C; y
- 25 (e) un contenido de n-butanol residual de 8.3% ± 2.0 % p/p, de preferencia aproximadamente 8.3% p/p como se determina por GC.
9. Un proceso de preparación de cabazitaxel, sales de cabazitaxel, o formas de estado sólido de las mismas, que comprende preparar una cualquiera o una combinación de formas cristalinas de cabazitaxel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y convertir dicha una o combinación de formas cristalinas de cabazitaxel en cabazitaxel, sales de cabazitaxel, o formas de estado sólido de las mismas.
- 30 10. Uso del cabazitaxel cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de cabazitaxel, sales de cabazitaxel y sus formas de estado sólido o en la fabricación de una composición farmacéutica.
11. Una composición farmacéutica que comprende una o más formas cristalinas de cabazitaxel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 12. Una forma cristalina de cabazitaxel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en terapia.
13. Una forma cristalina de cabazitaxel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.
- 40

Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRD en polvo") de la forma cristalina de cabazitaxel I. El pico marcado "Si" corresponde al estándar interno silicio.

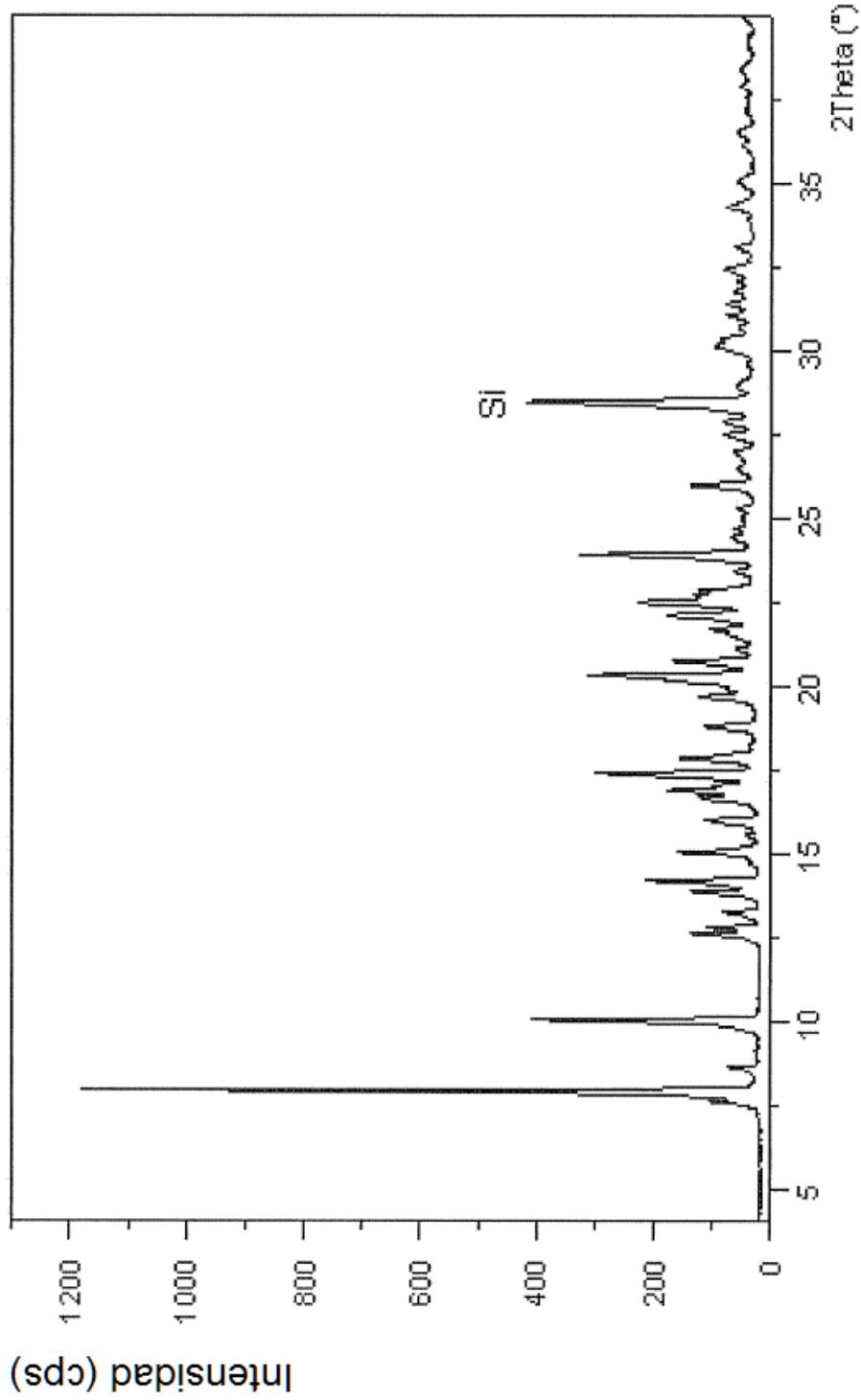


Figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") de la forma cristalina I cabazitaxel
exo

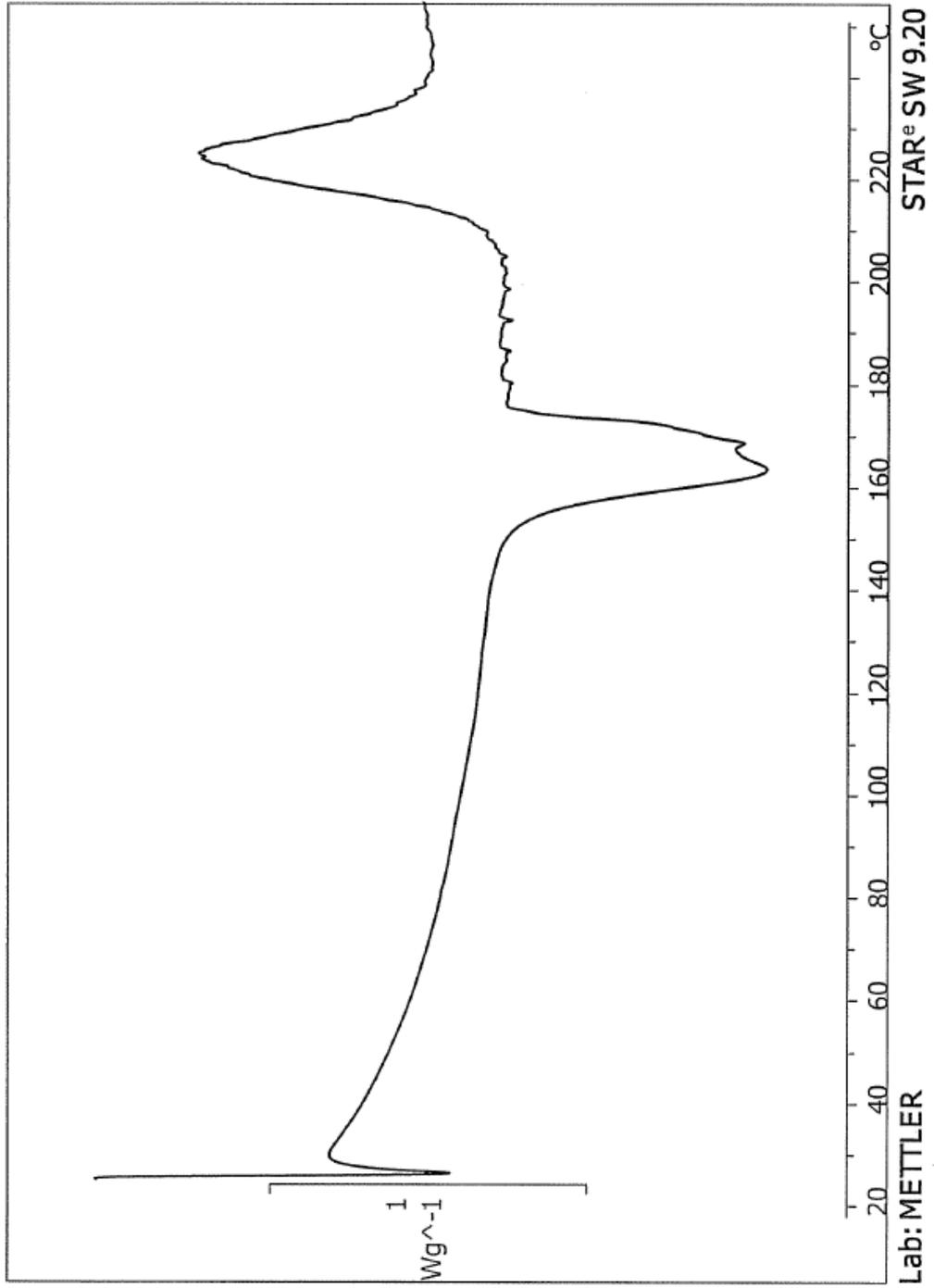


Figura 3 muestra un termograma de análisis termogravimétrico ("TGA") de la forma cristalina I de cabazitaxel

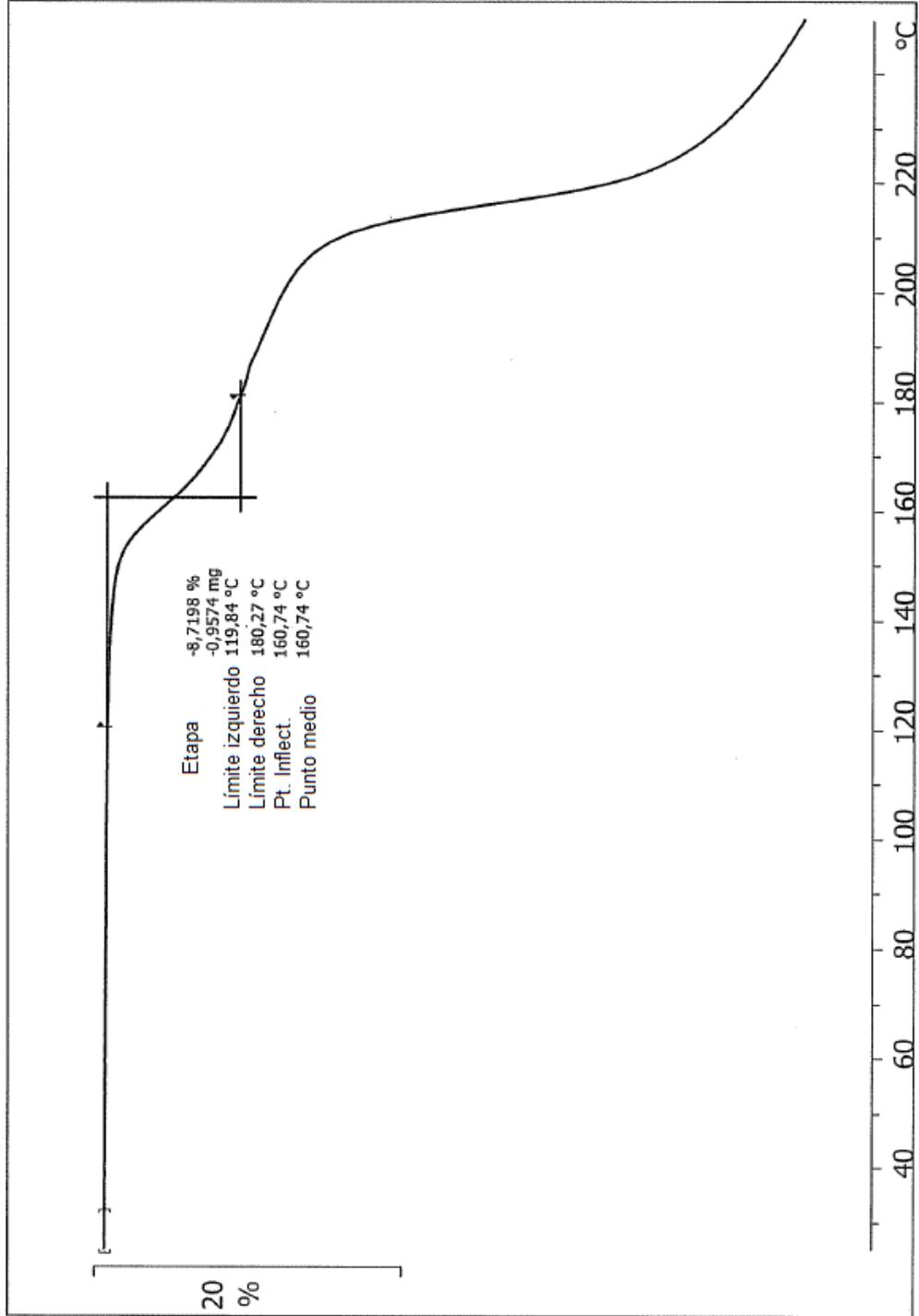


Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de cabazitaxel amorfo.

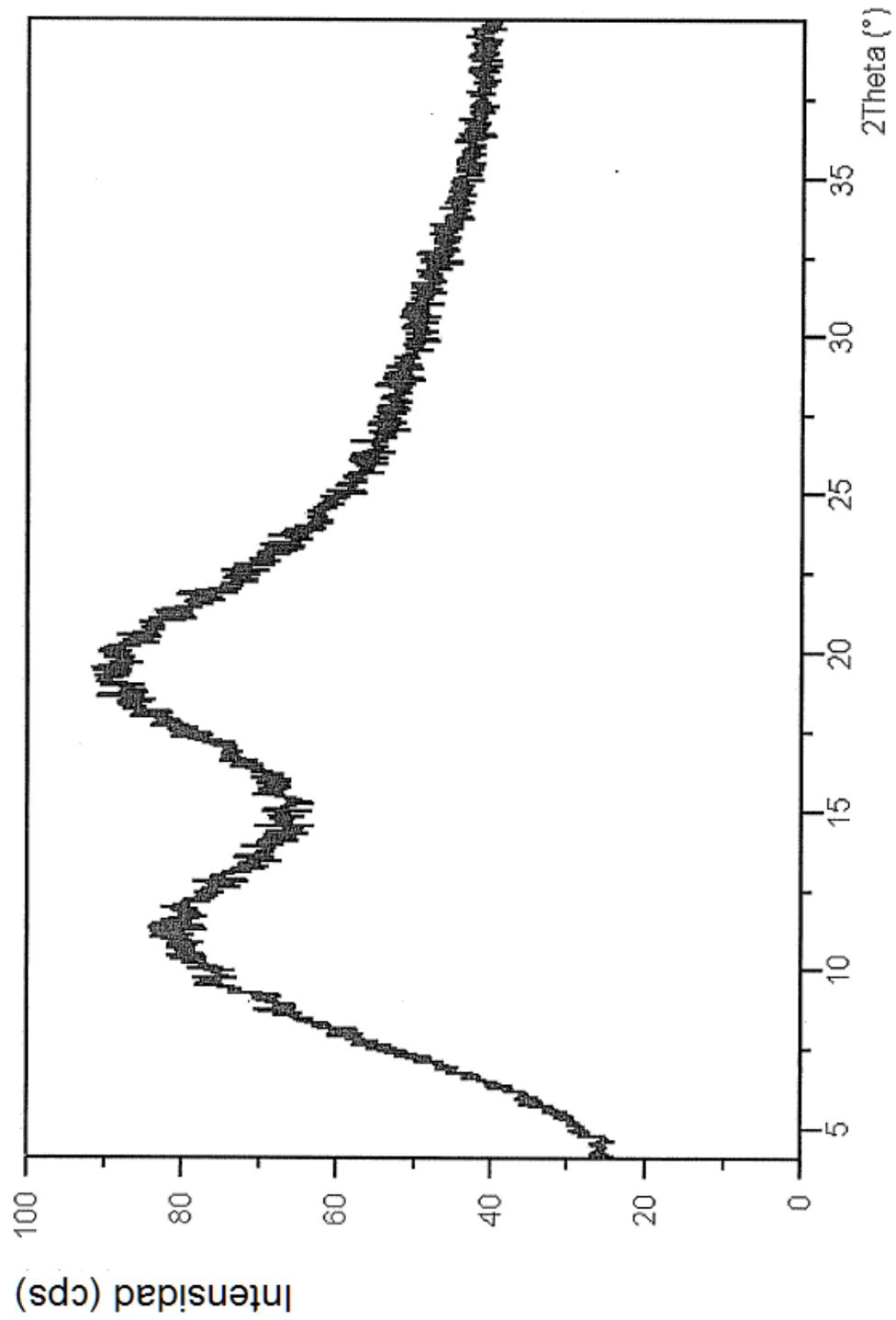


Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de 7,10-dimetoxi-10-DAB (Compuesto 5)

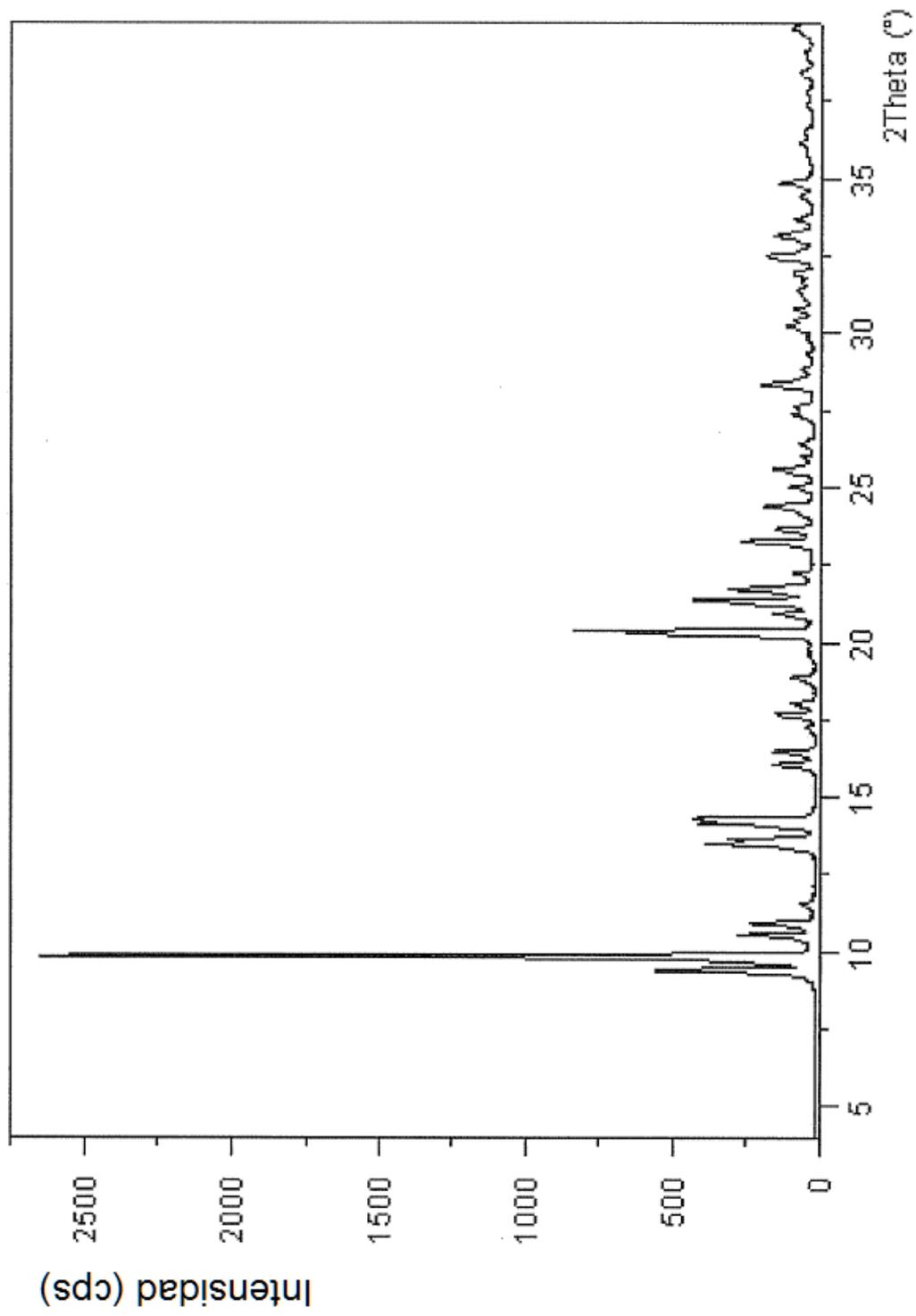


Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina II de cabazitaxel. El pico marcado con "Si" corresponde al estándar interno silicio

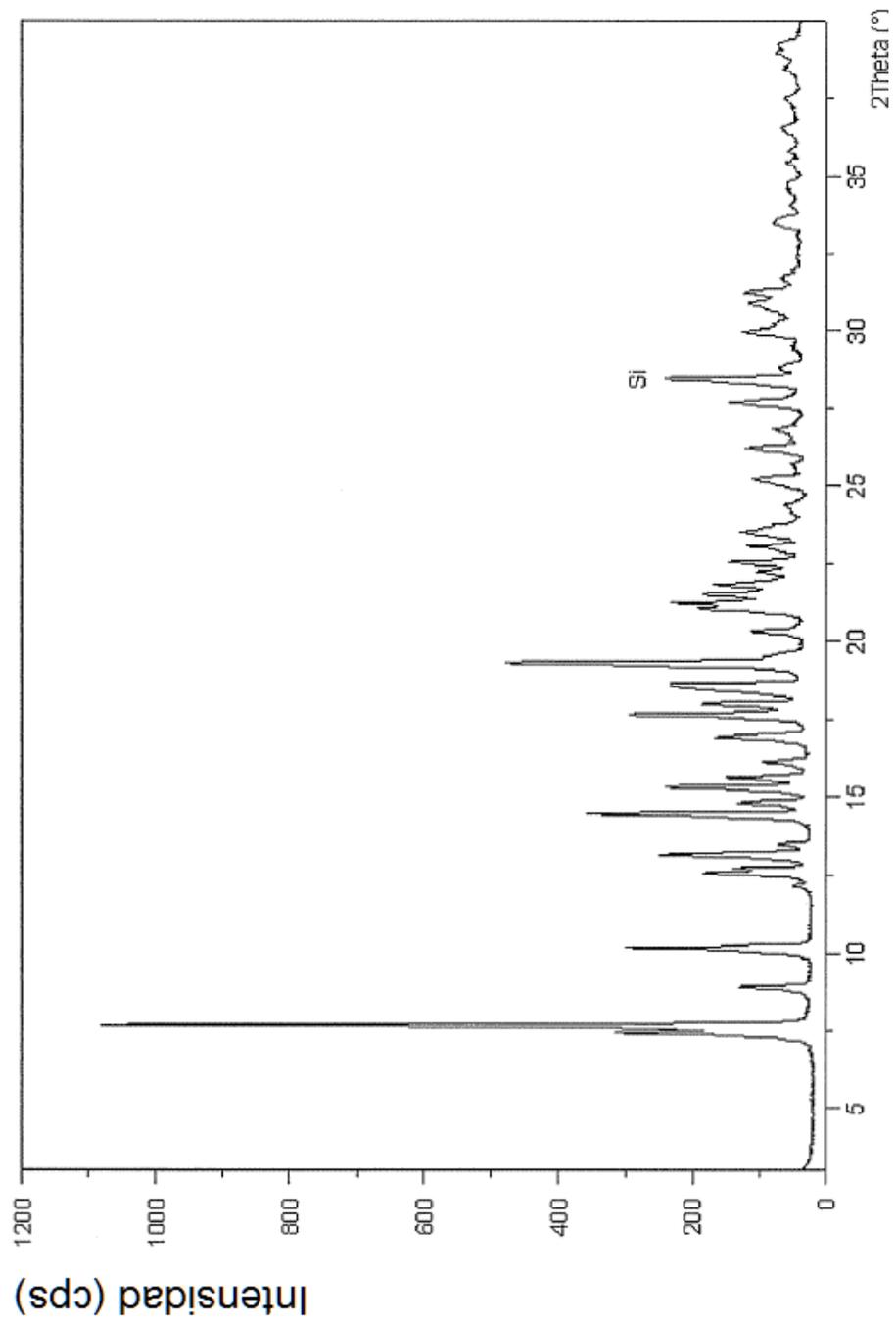


Figura 7 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") de la forma cristalina II de cabazitaxel

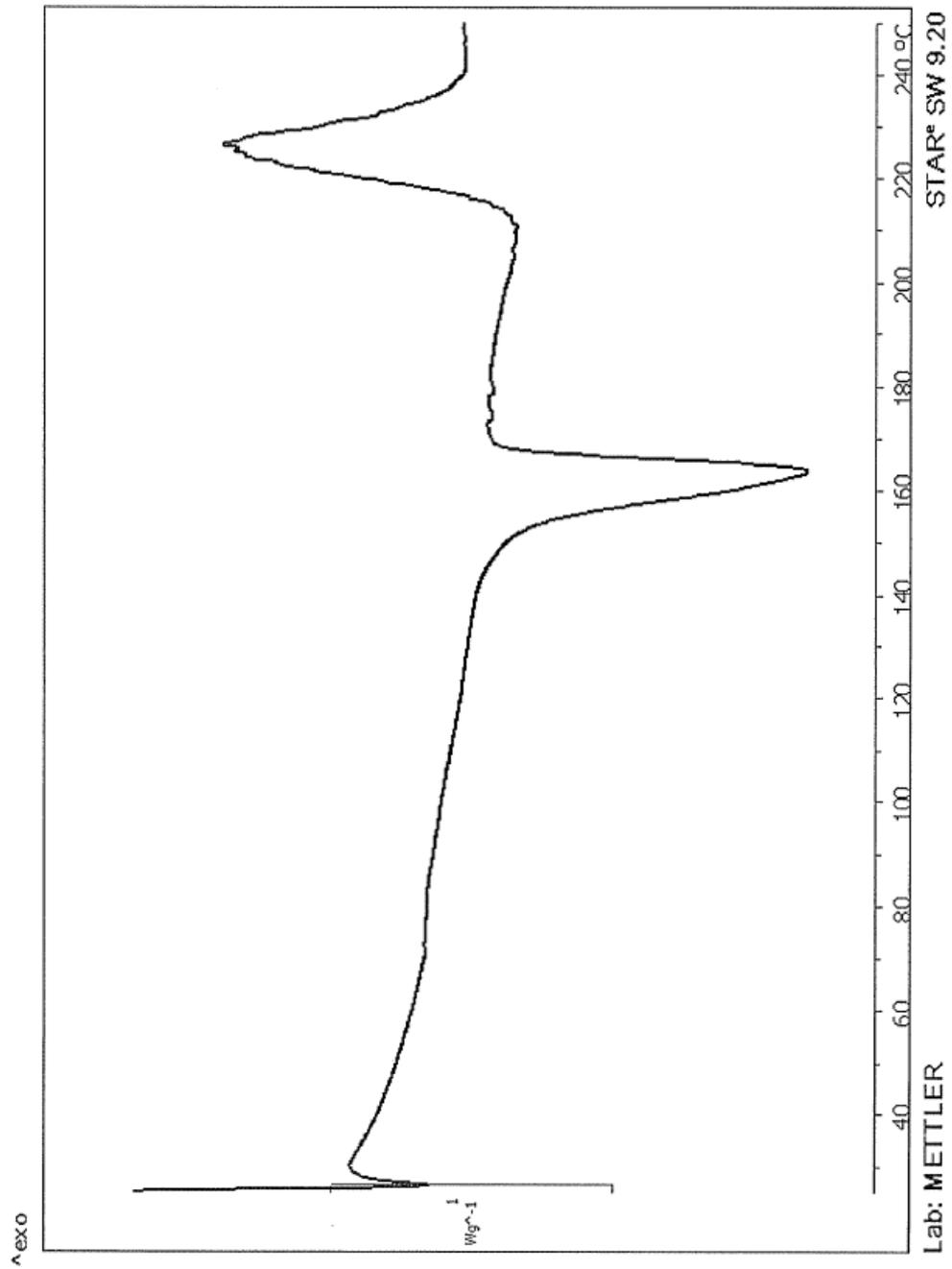


Figura 8 muestra un termograma de análisis termogravimétrico ("TGA") de la forma cristalina II de cabazitaxel

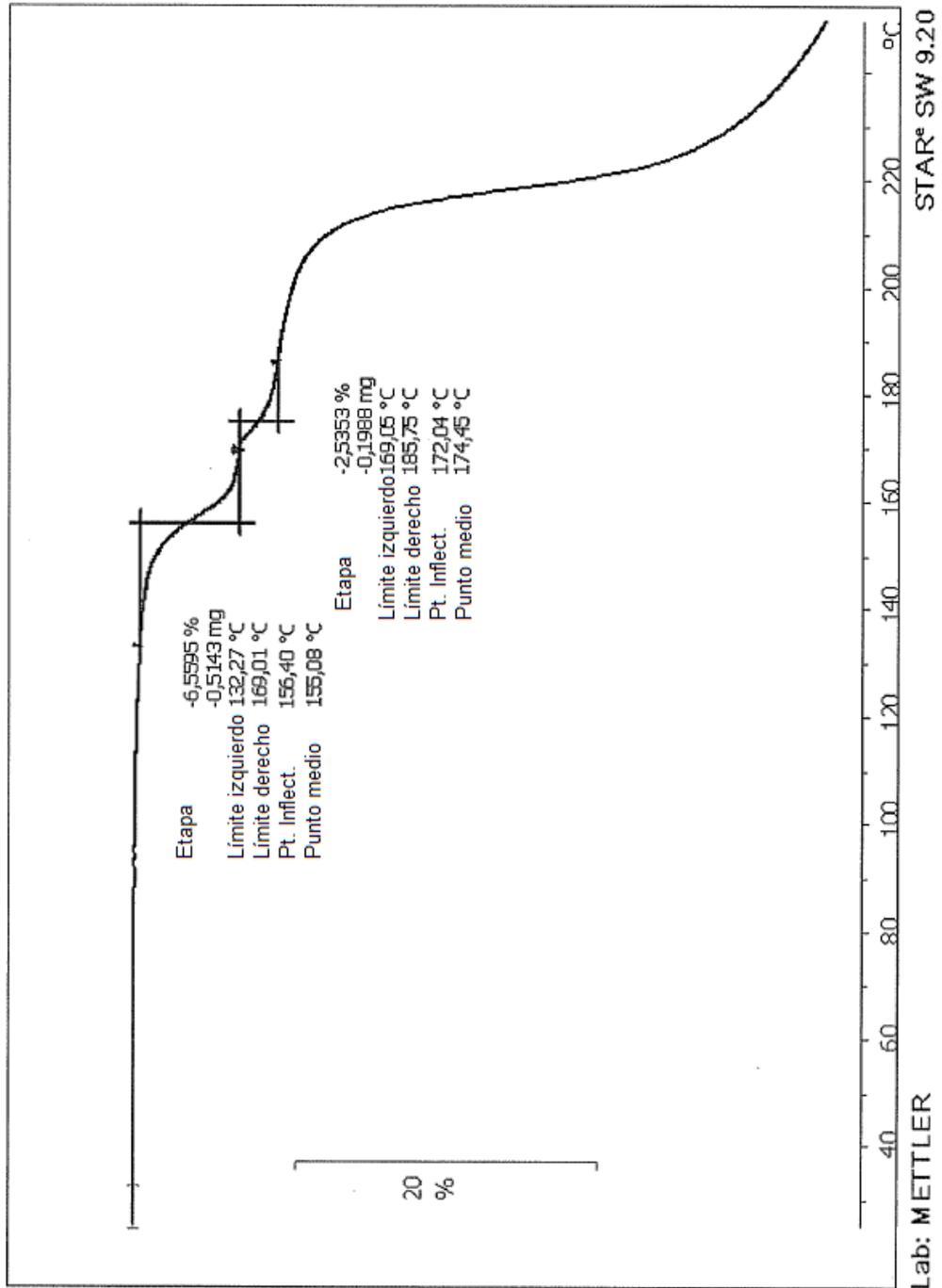


Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina III de cabazitaxel. El pico marcado con "Si" corresponde al estándar interno silicio

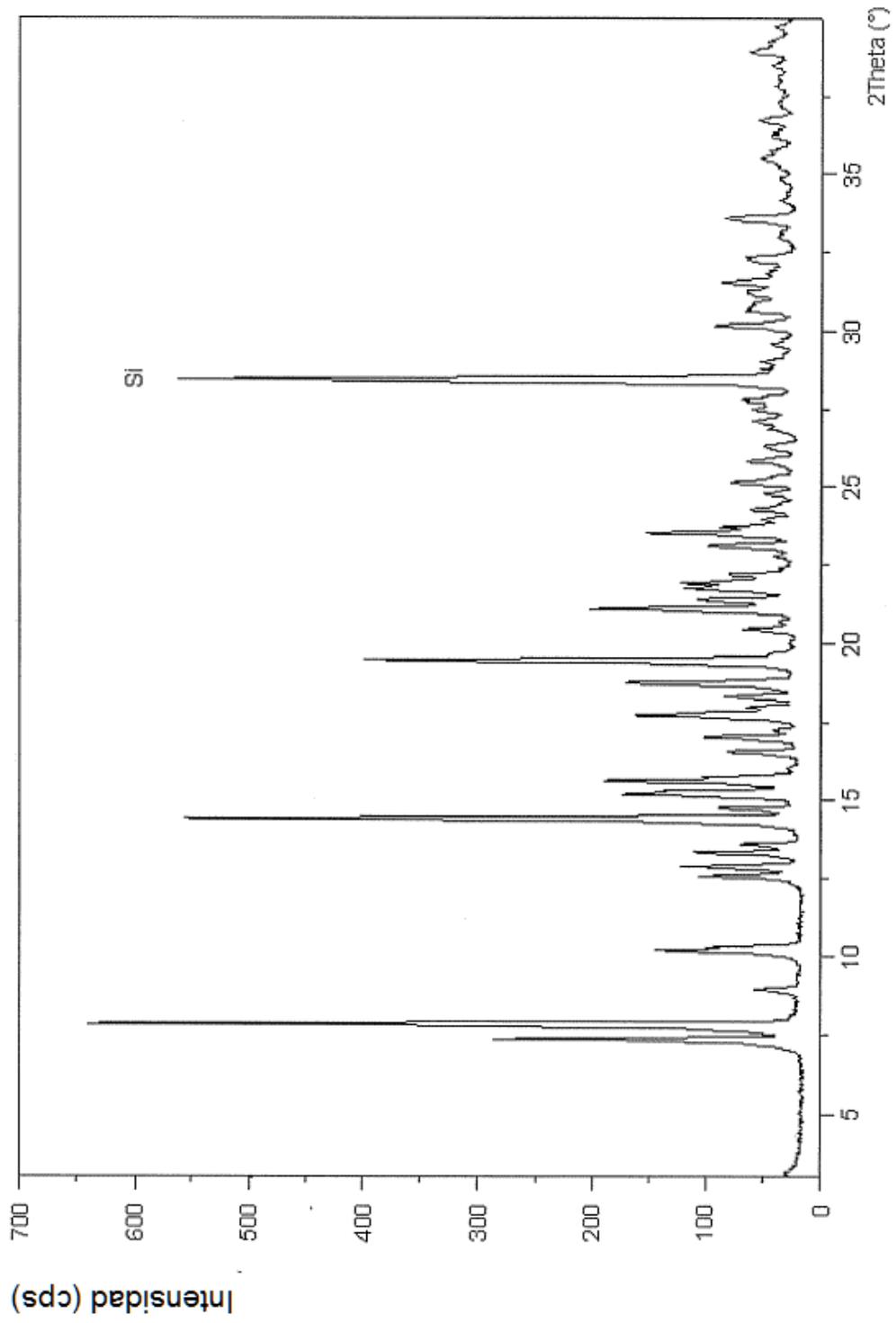


Figura 10 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") de la forma cristalina III de cabazitaxel

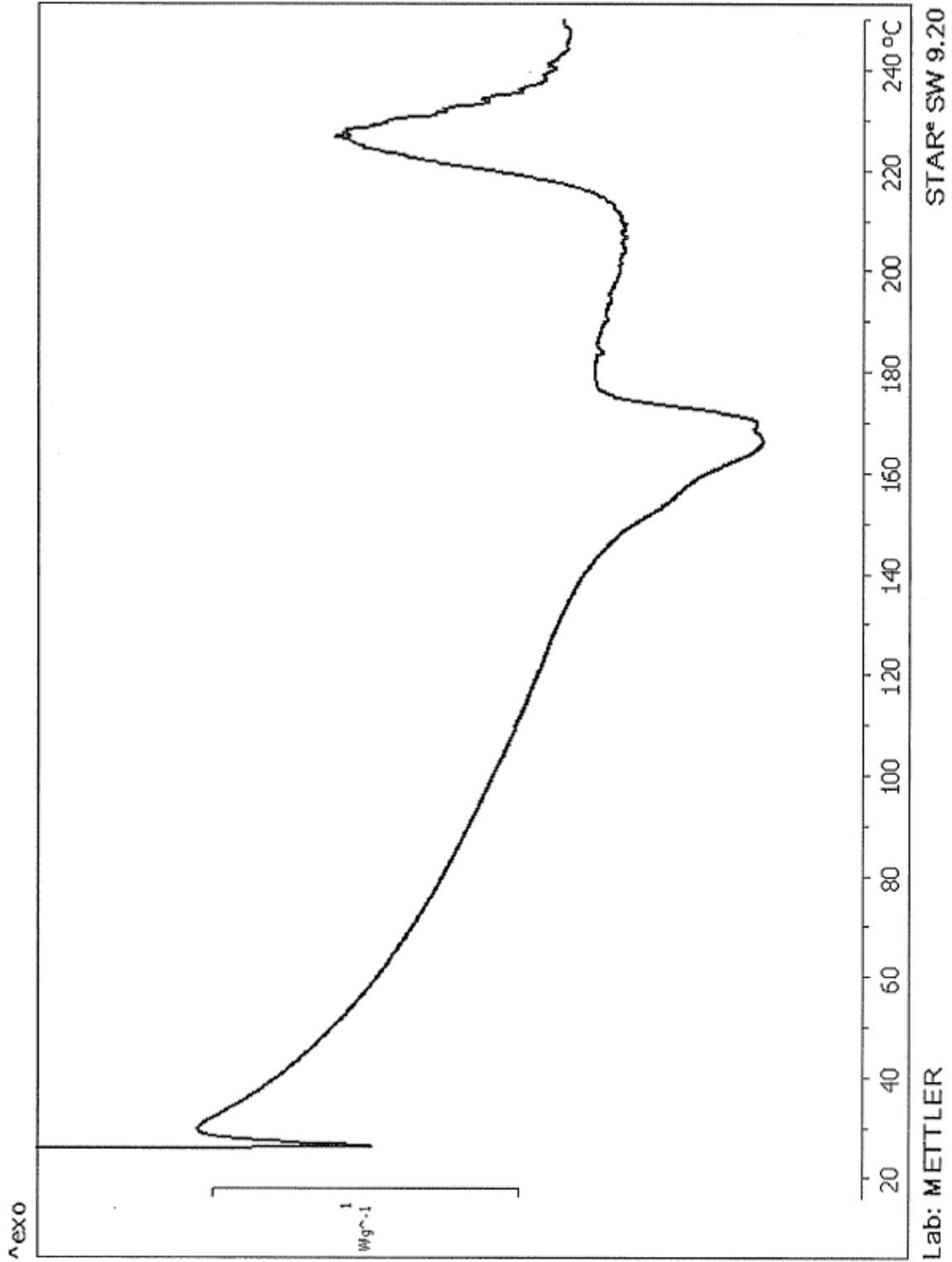


Figura 11 muestra un termograma de análisis termogravimétrico ("TGA") de la forma cristalina III de cabazitaxel.

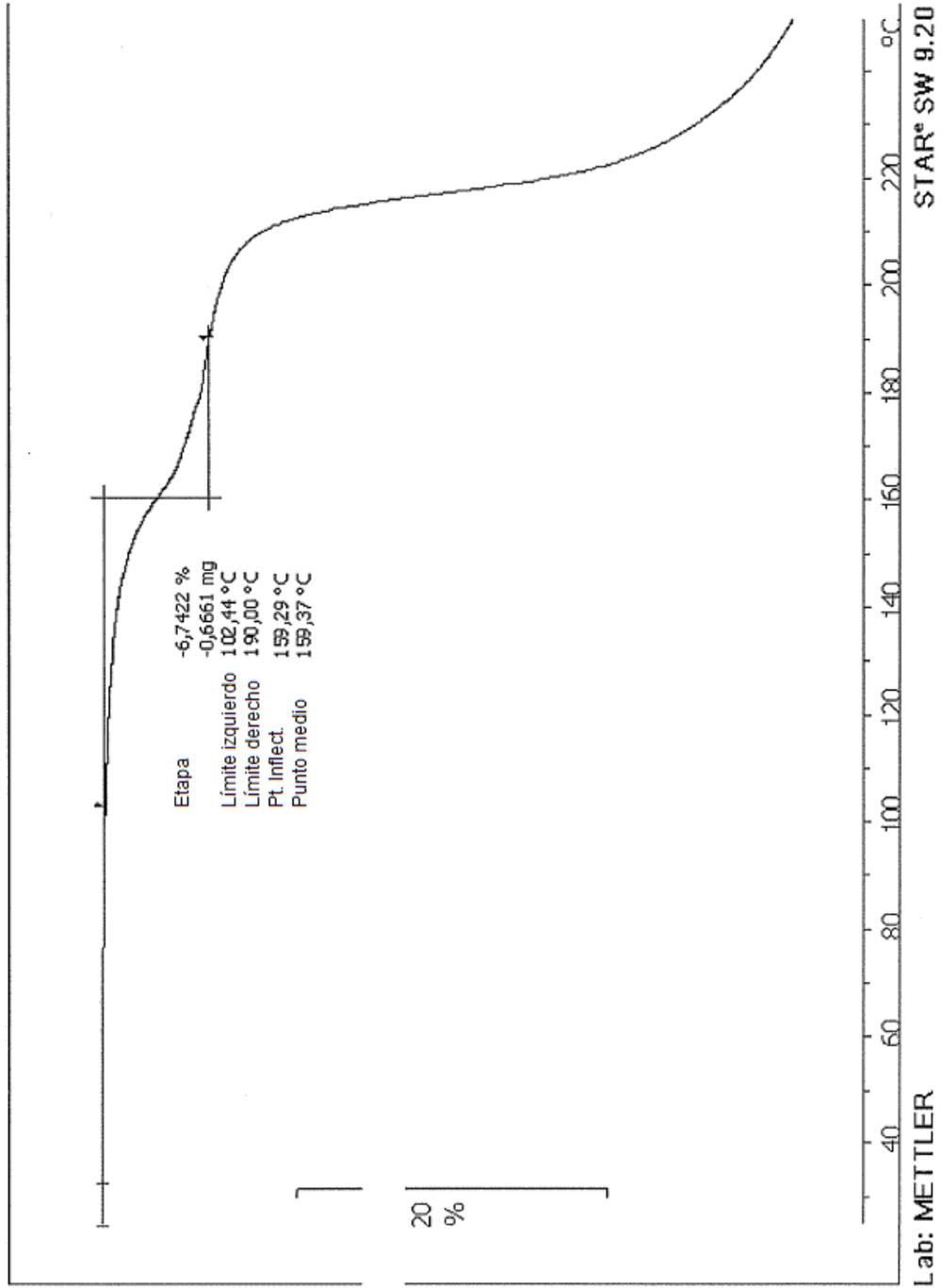


Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina IV de cabazitaxel. El pico marcado con "Si" corresponde al estándar interno silicio

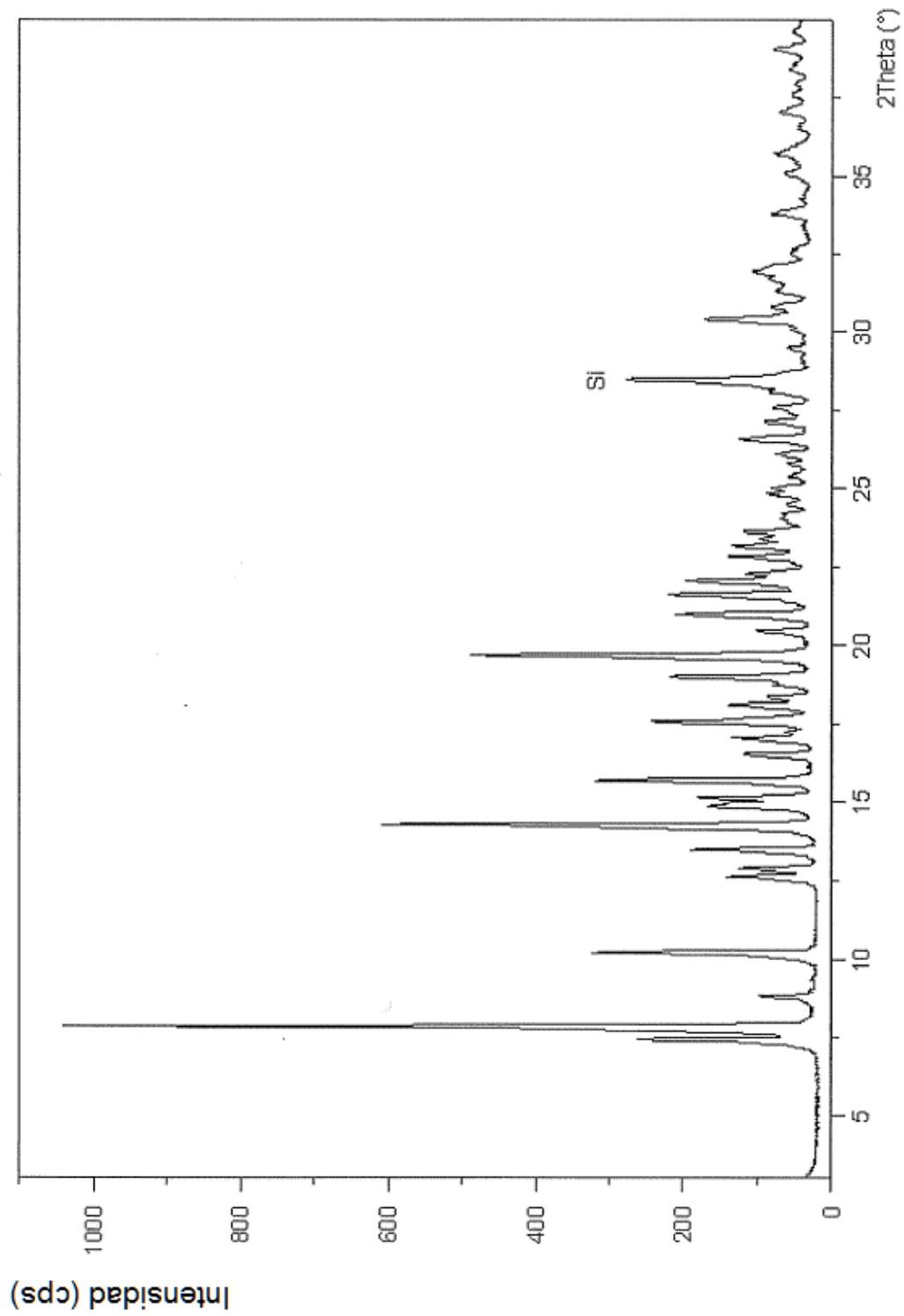


Figura 13 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") de la forma cristalina IV de cabazitaxel

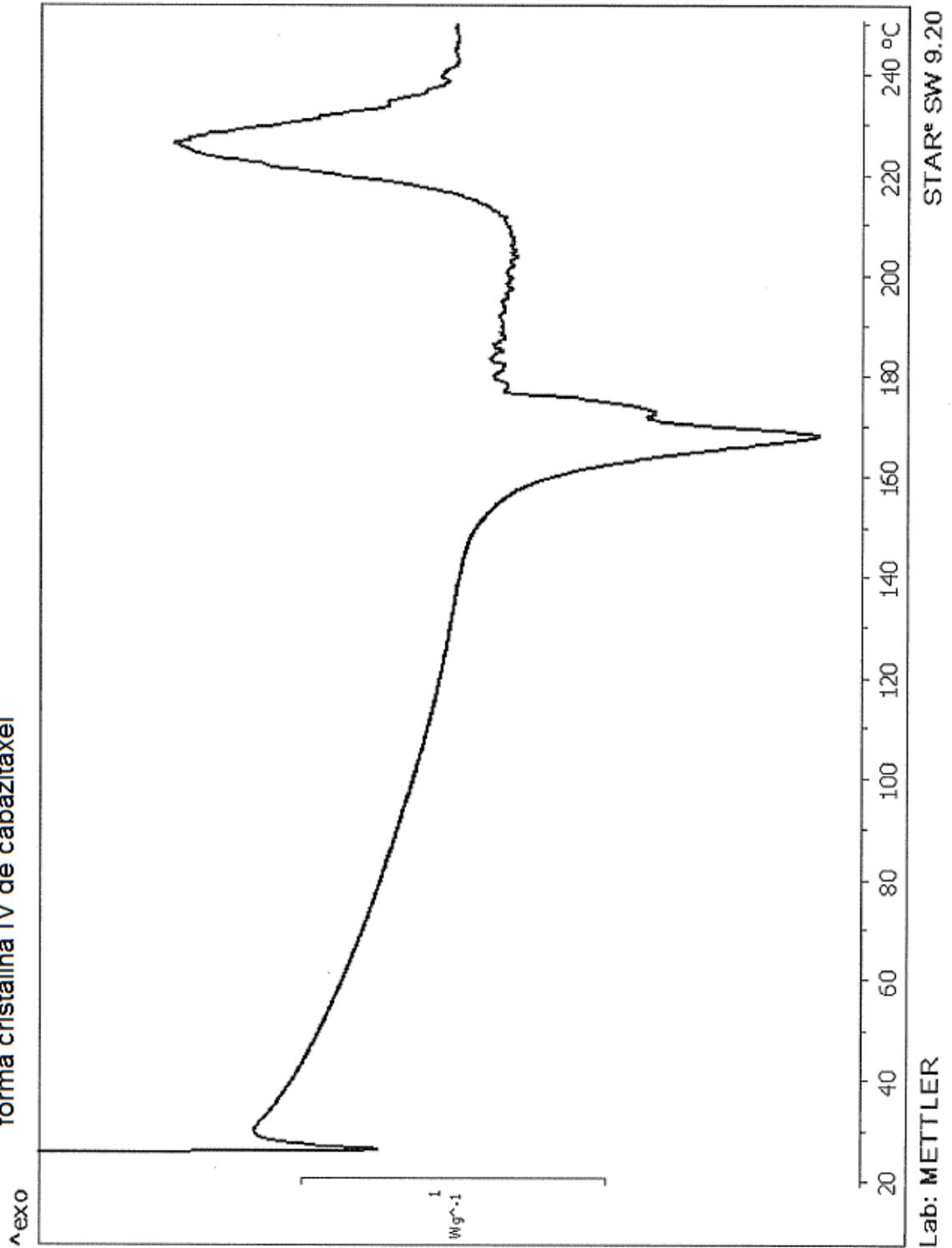


Figura 14 muestra un termograma de análisis termogravimétrico ("TGA") de la forma cristalina IV de cabazitaxel

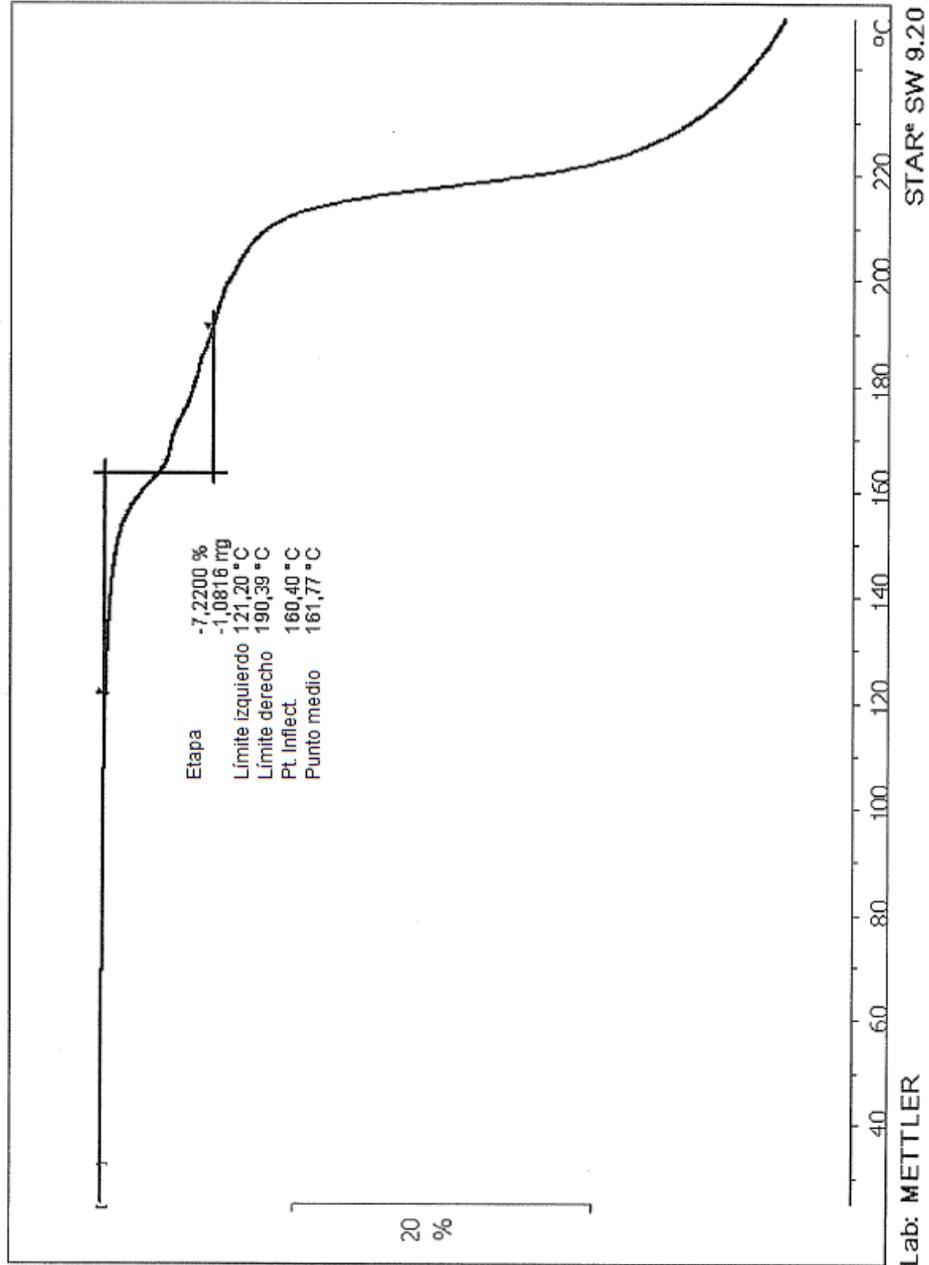


Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina V de cabazitaxel. El pico marcado con "Si" corresponde al estándar interno silicio

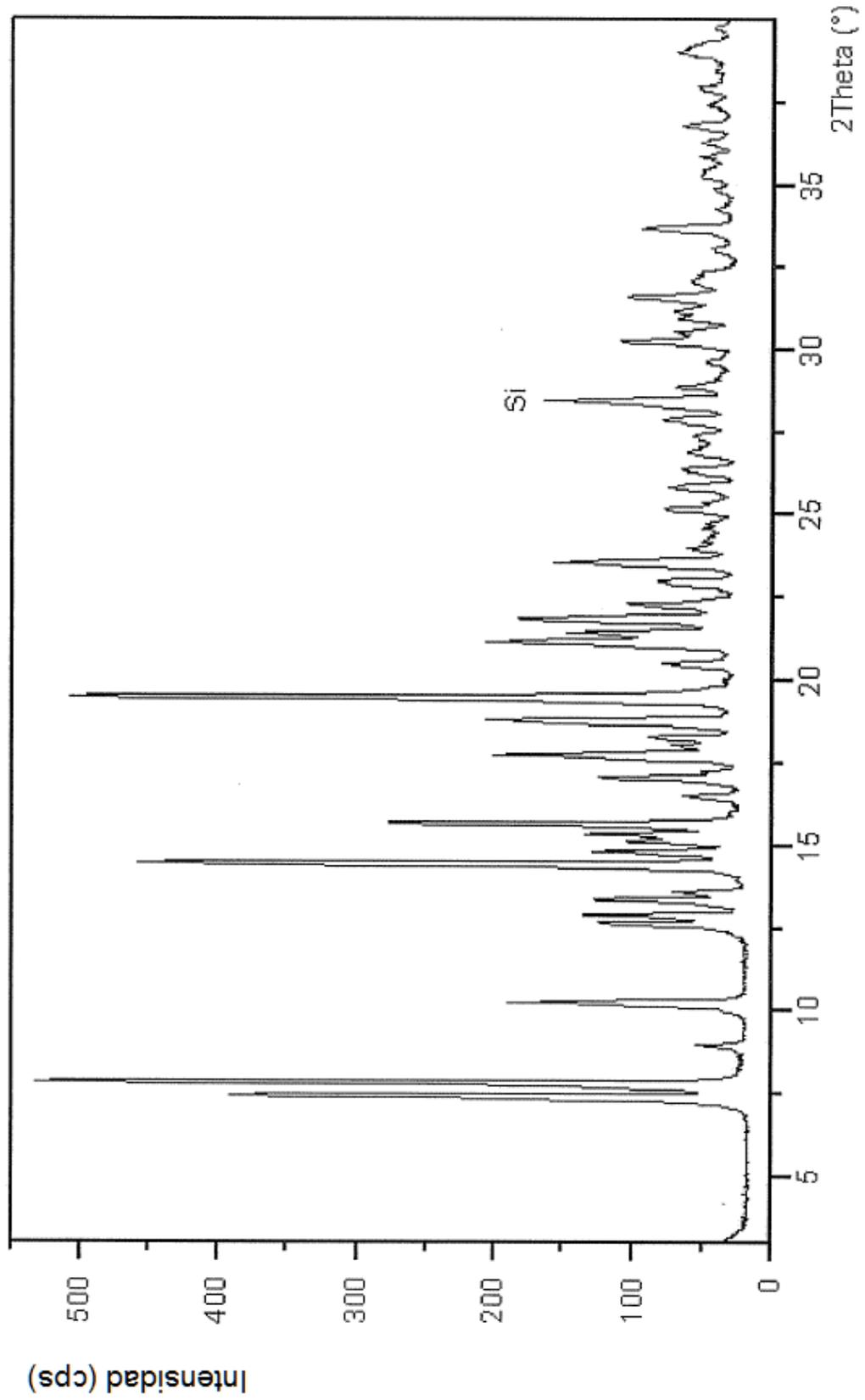


Figura 16 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") de la forma cristalina V de cabazitaxel

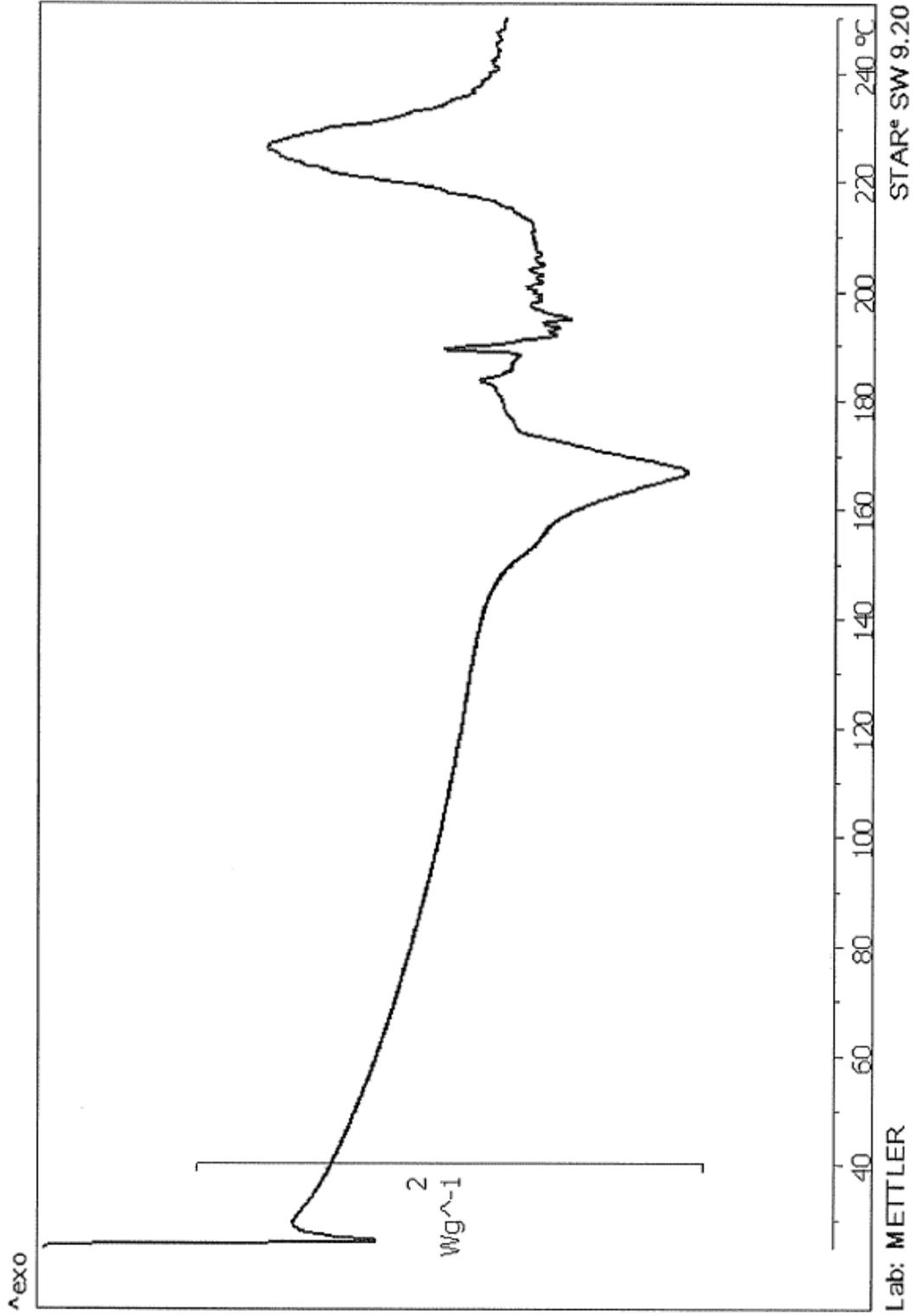


Figura 17 muestra un termograma de análisis termogravimétrico ("TGA") de la forma cristalina V de cabazitaxel.

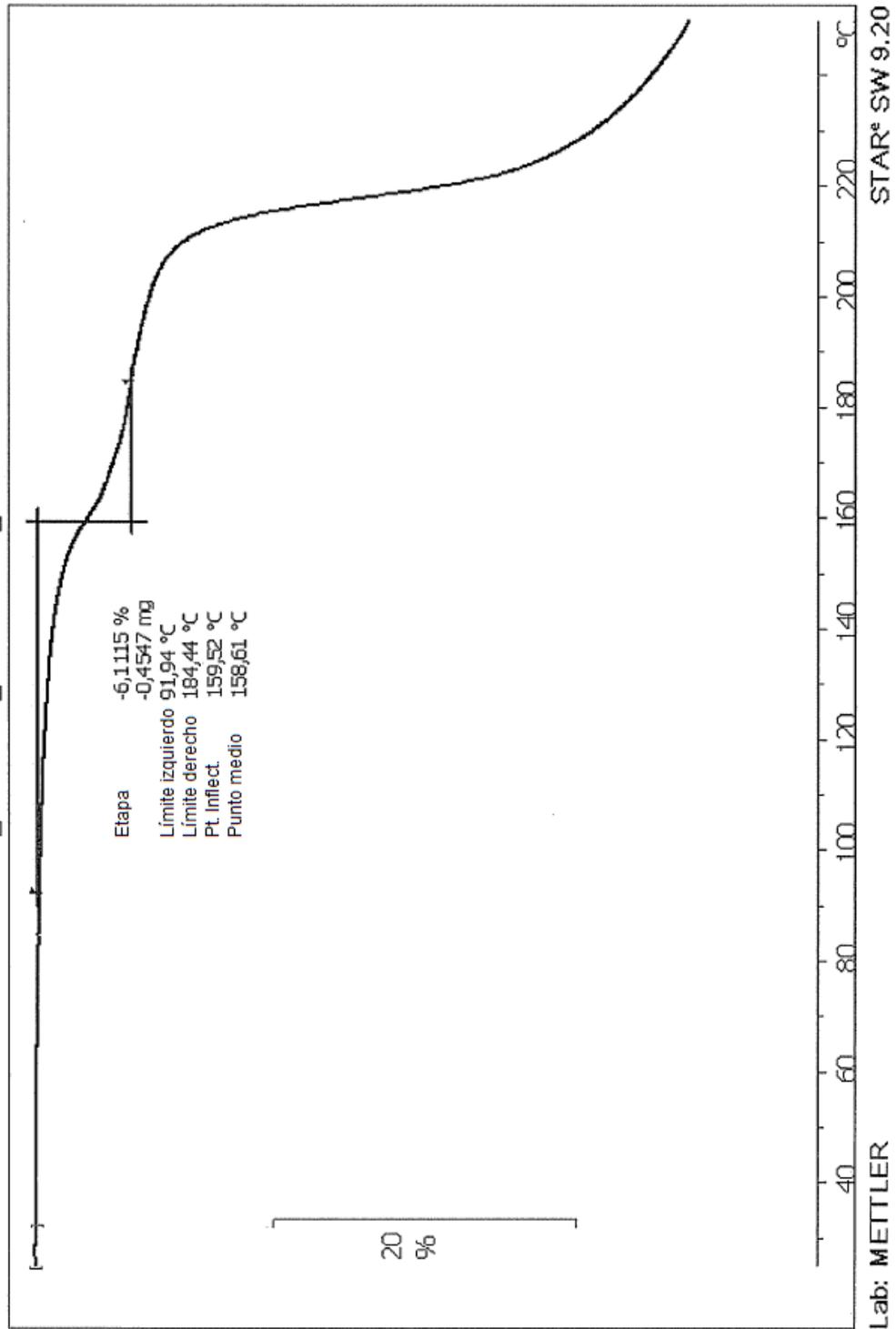


Figura 18 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo de cabazitaxel amorfo

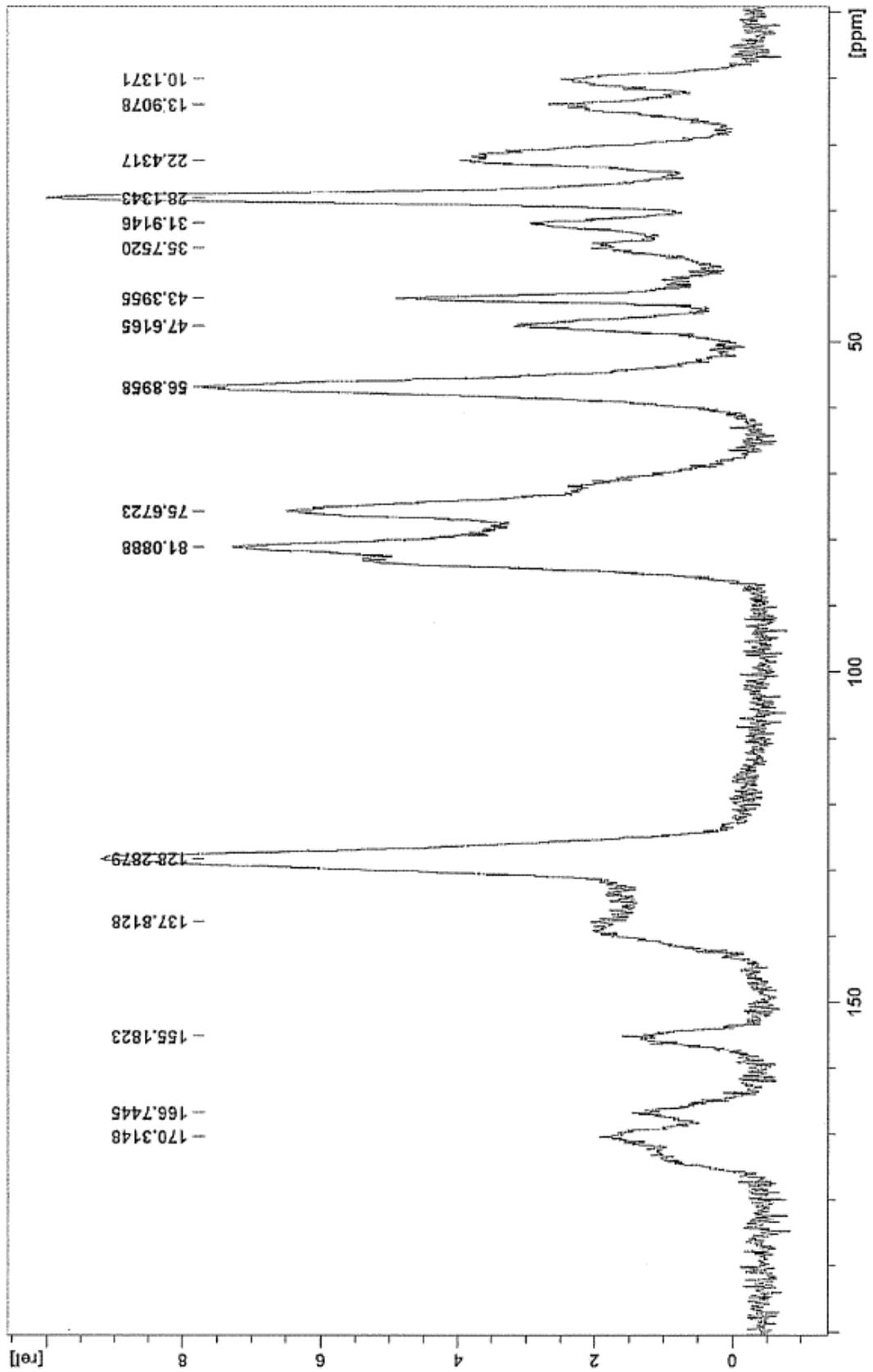


Figura 19 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado de cabazitaxel amorfo en el intervalo de 200-100 ppm

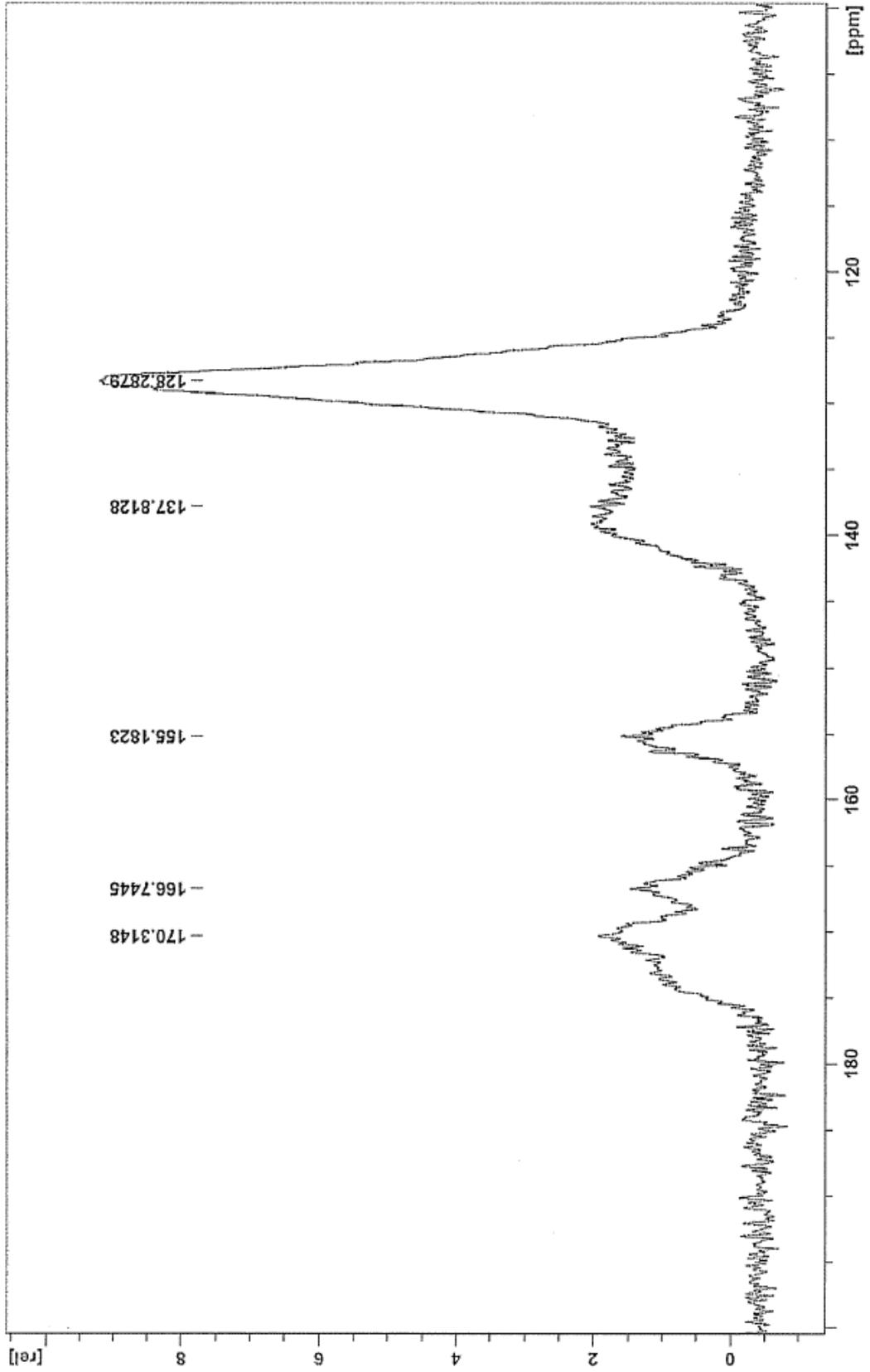


Figura 20 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado de cabazitaxel amorfo en el intervalo de 100-0 ppm

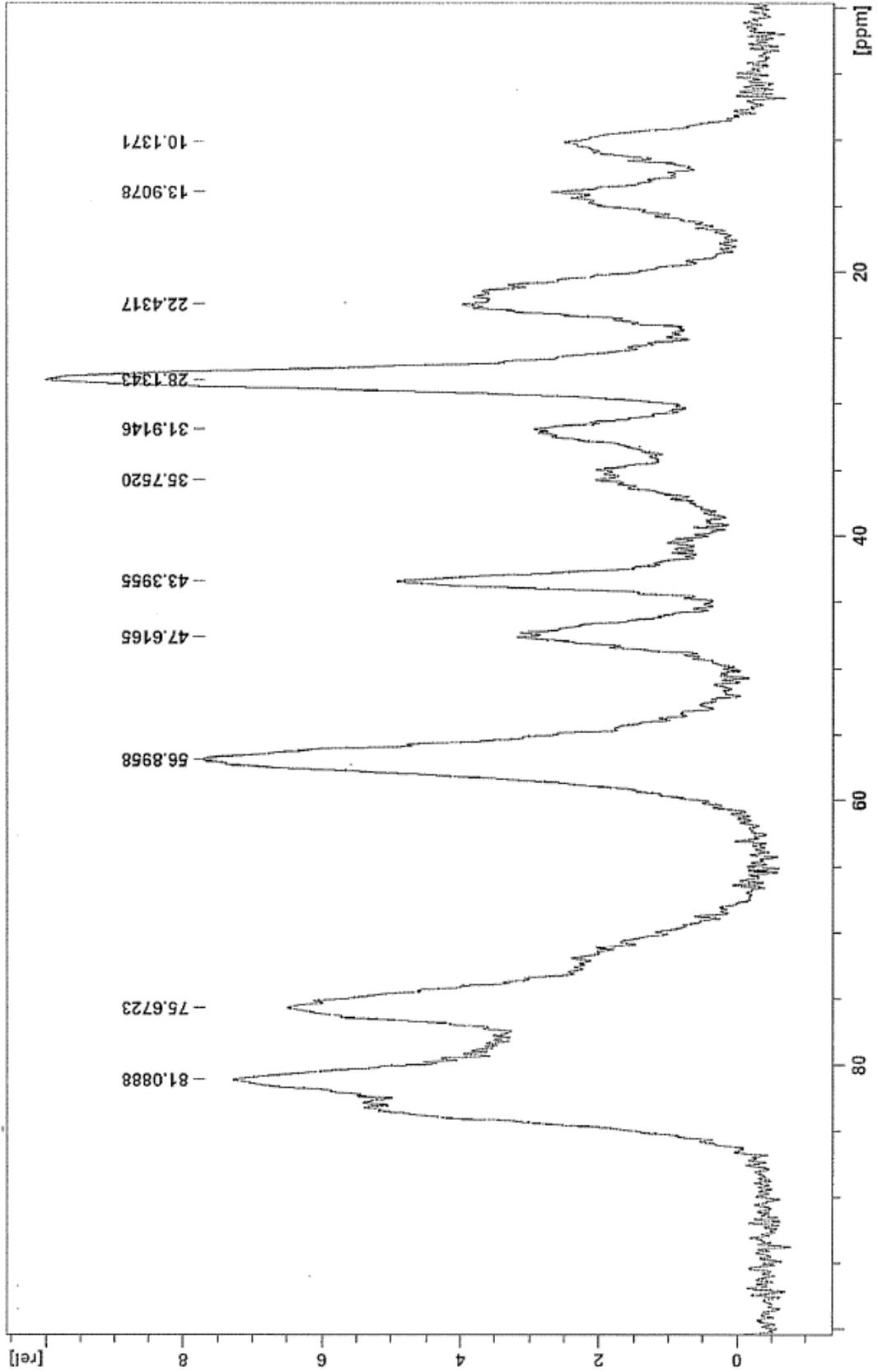


Figura 21 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido de ancho completo de la forma cristalina I de cabazitaxel

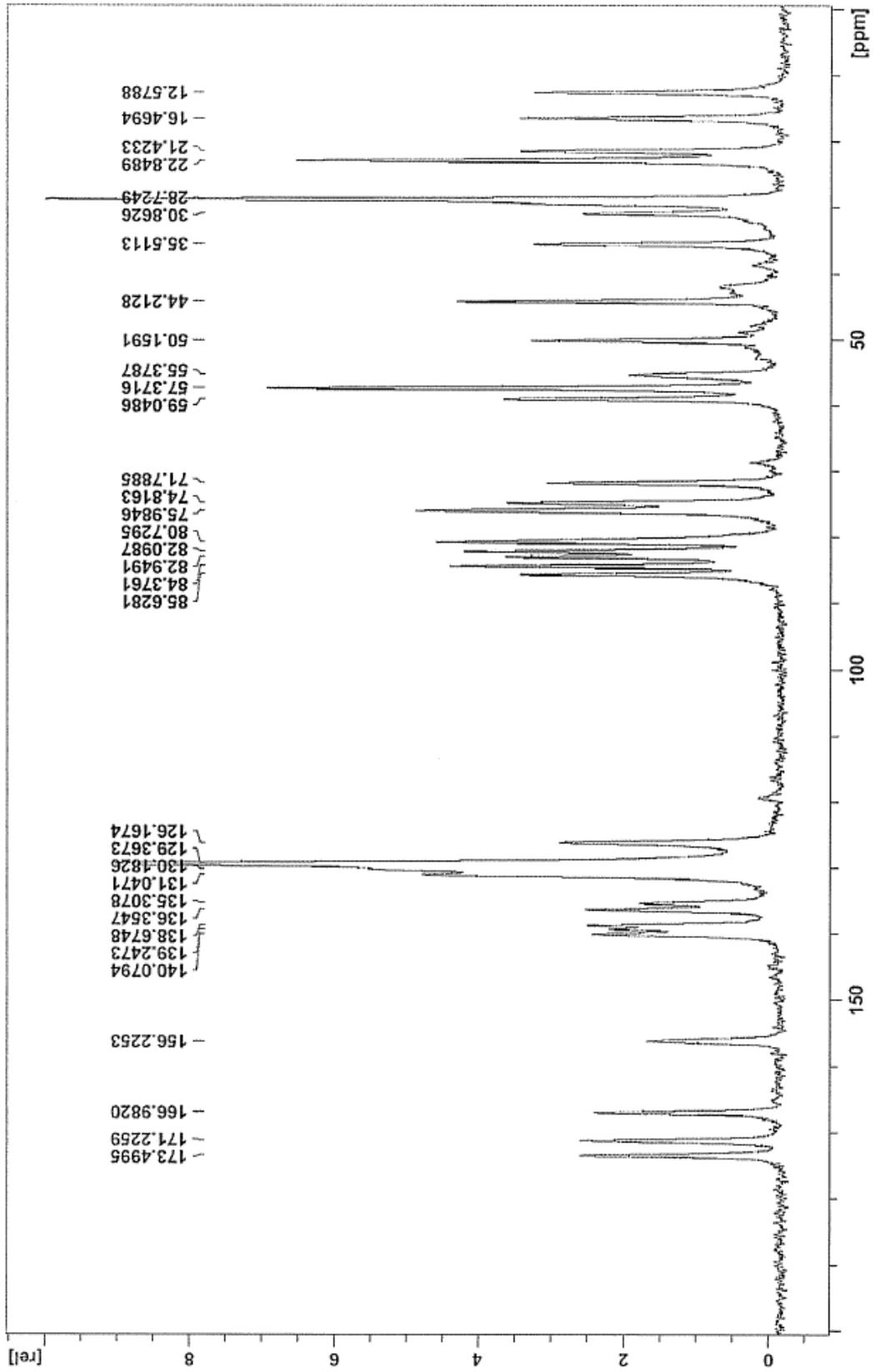


Figura 22 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido para la forma cristalina I de cabazitaxel en el intervalo de 200 a 100 ppm

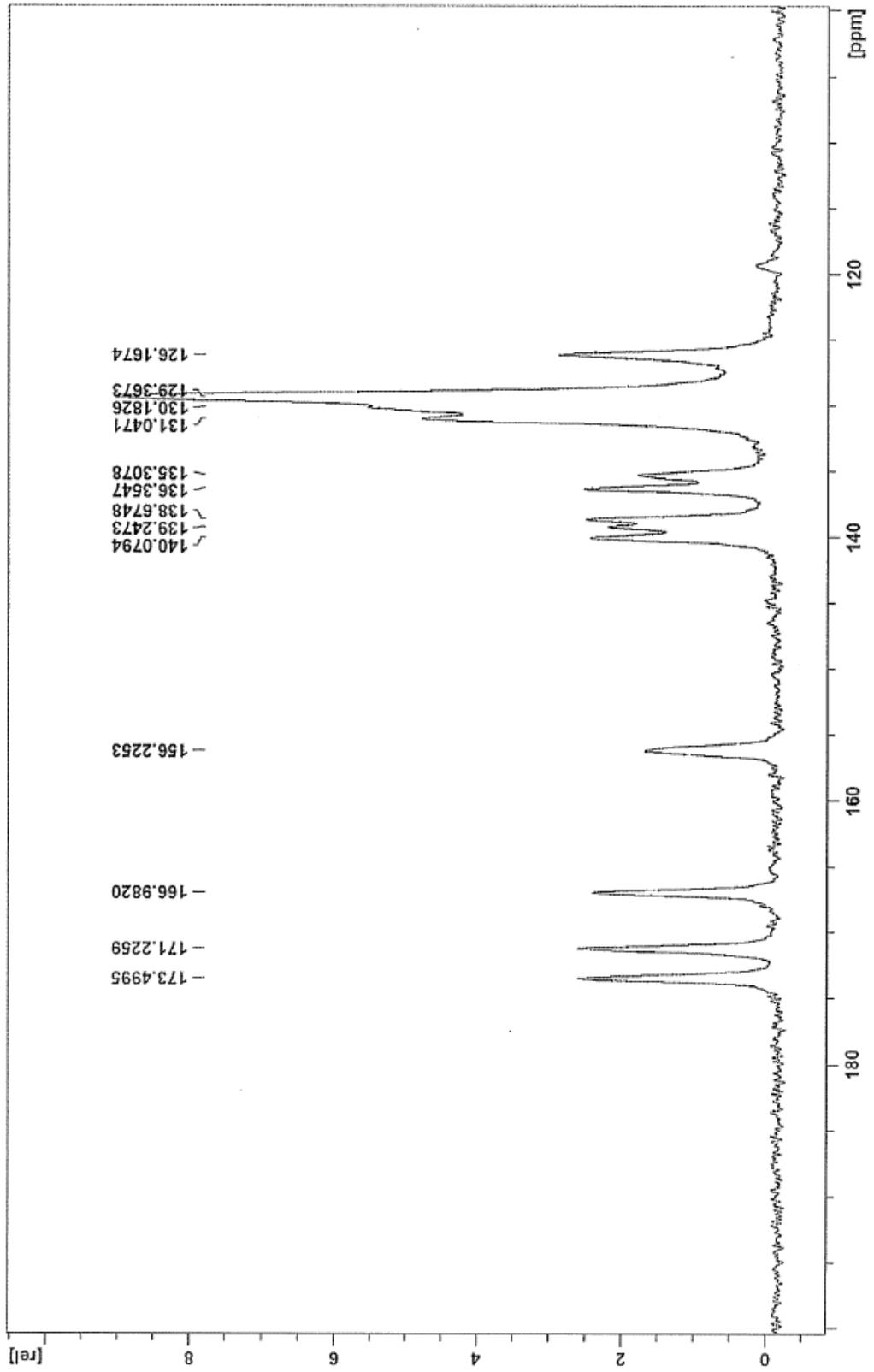


Figura 23 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma cristalina I de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm

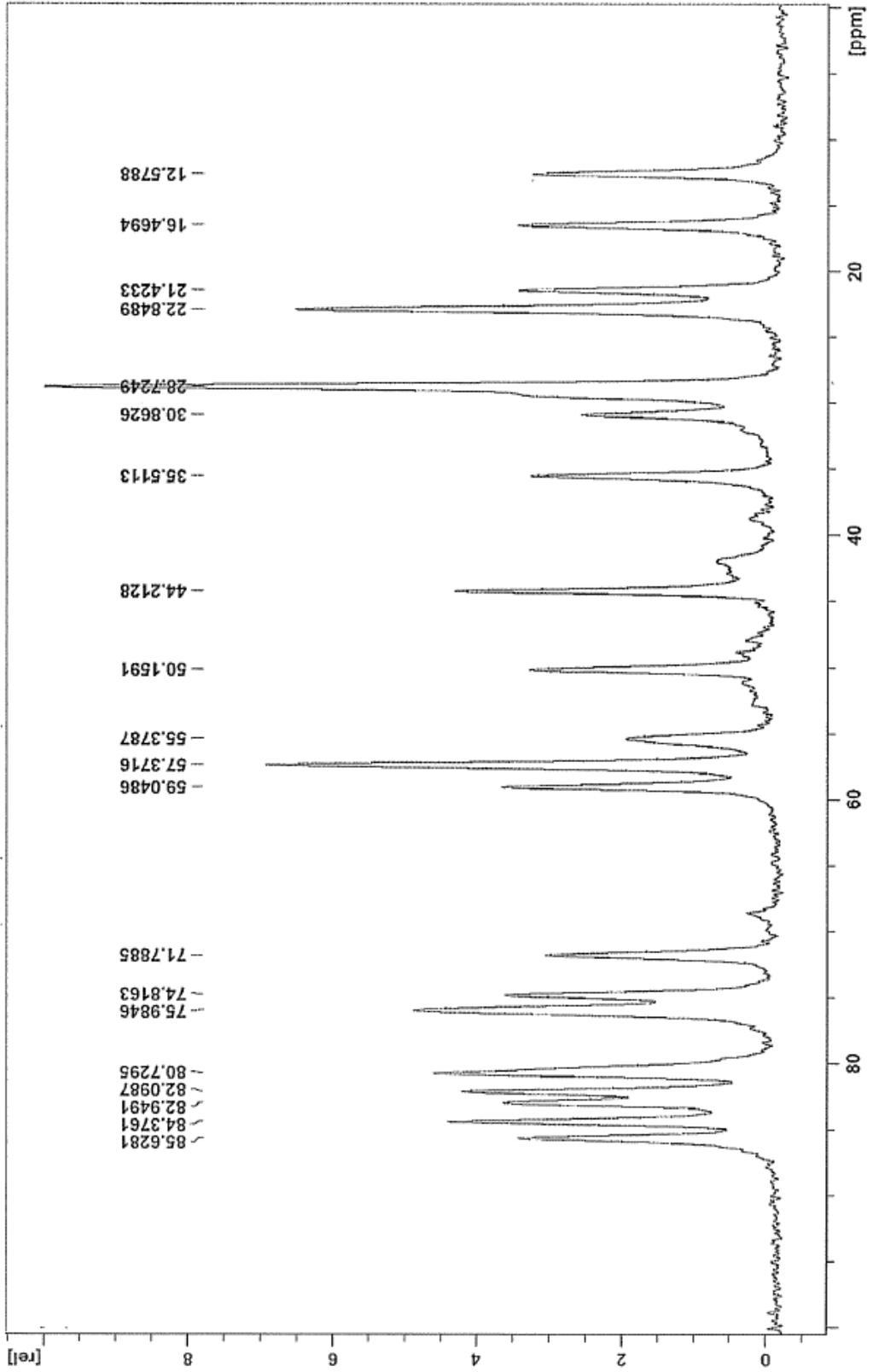


Figura 24 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo de la forma cristalina II de cabazitaxel

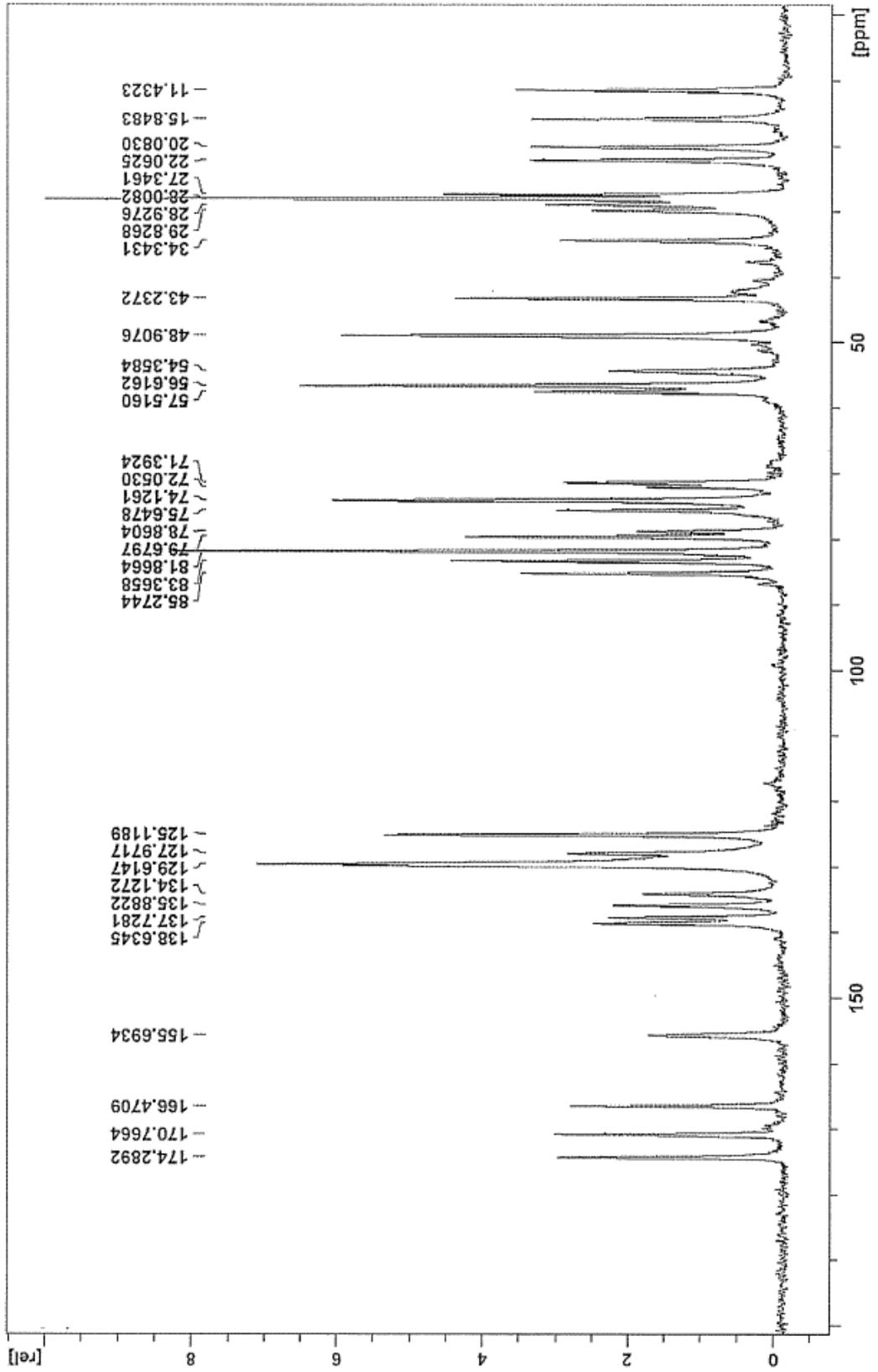


Figura 25 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma II cristalina de cabazitaxel en el intervalo de 200-100 ppm

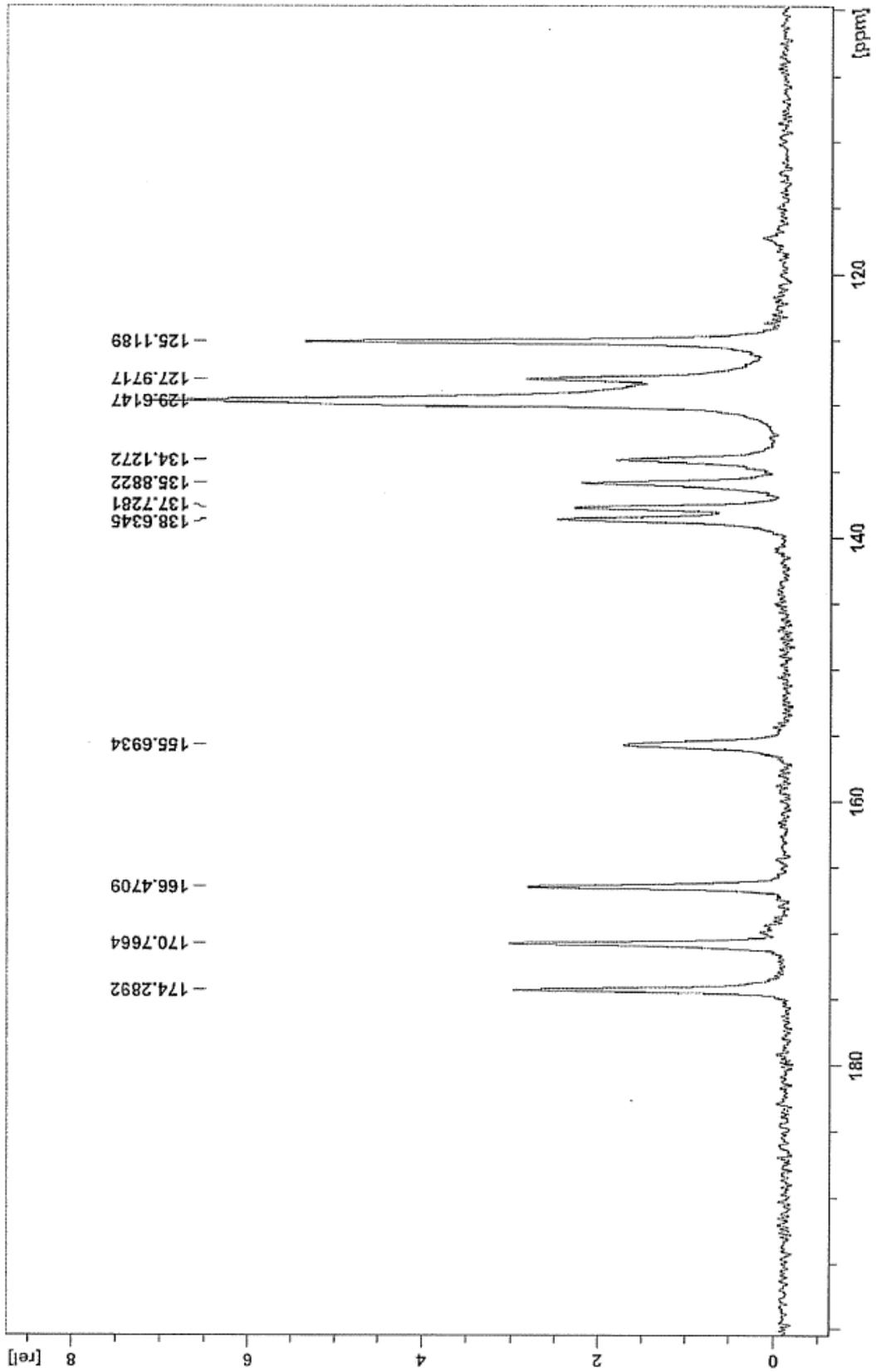


Figura 26 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma II cristalina de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm

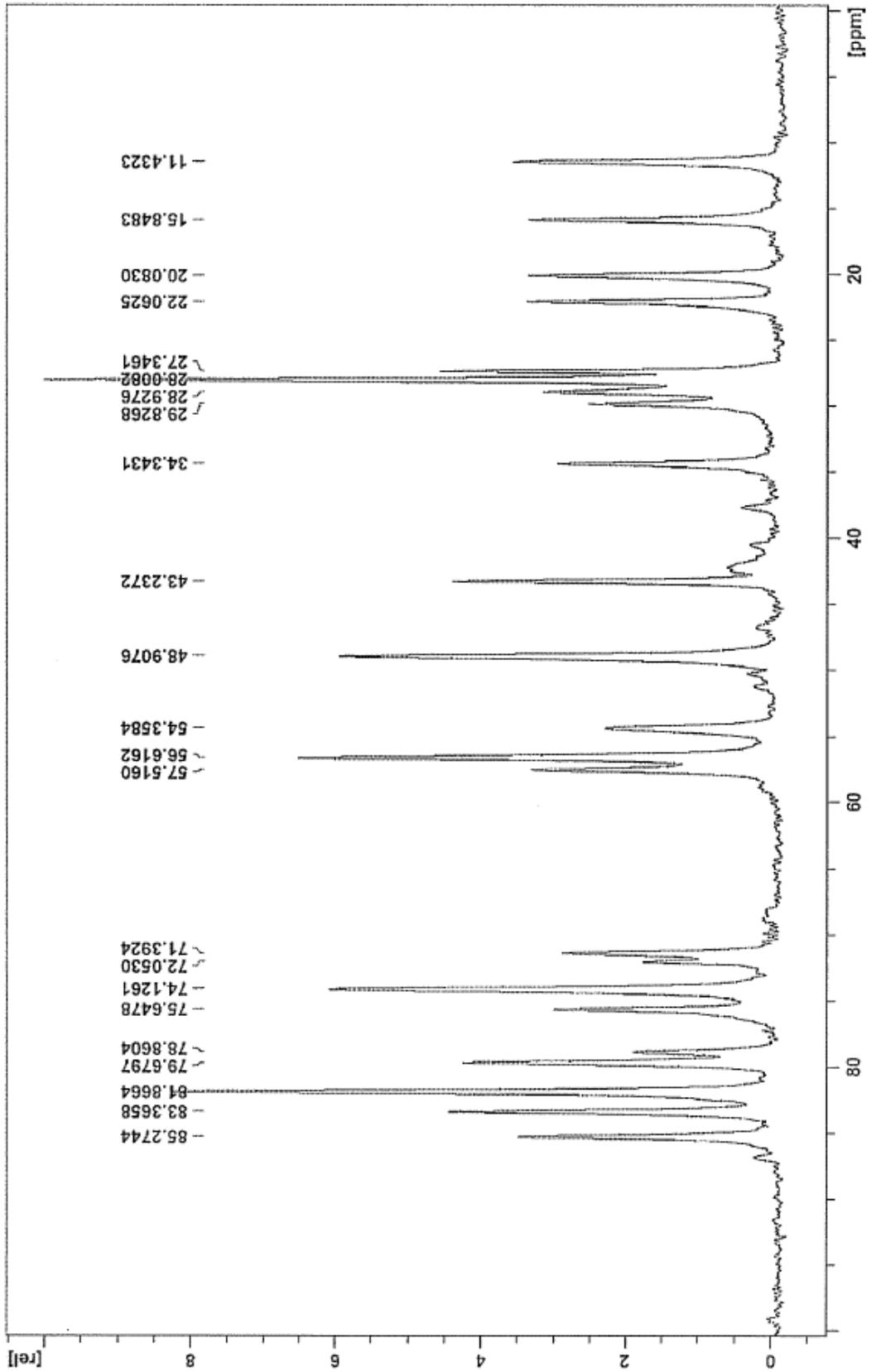


Figura 27 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo para la forma cristalina III de cabazitaxel

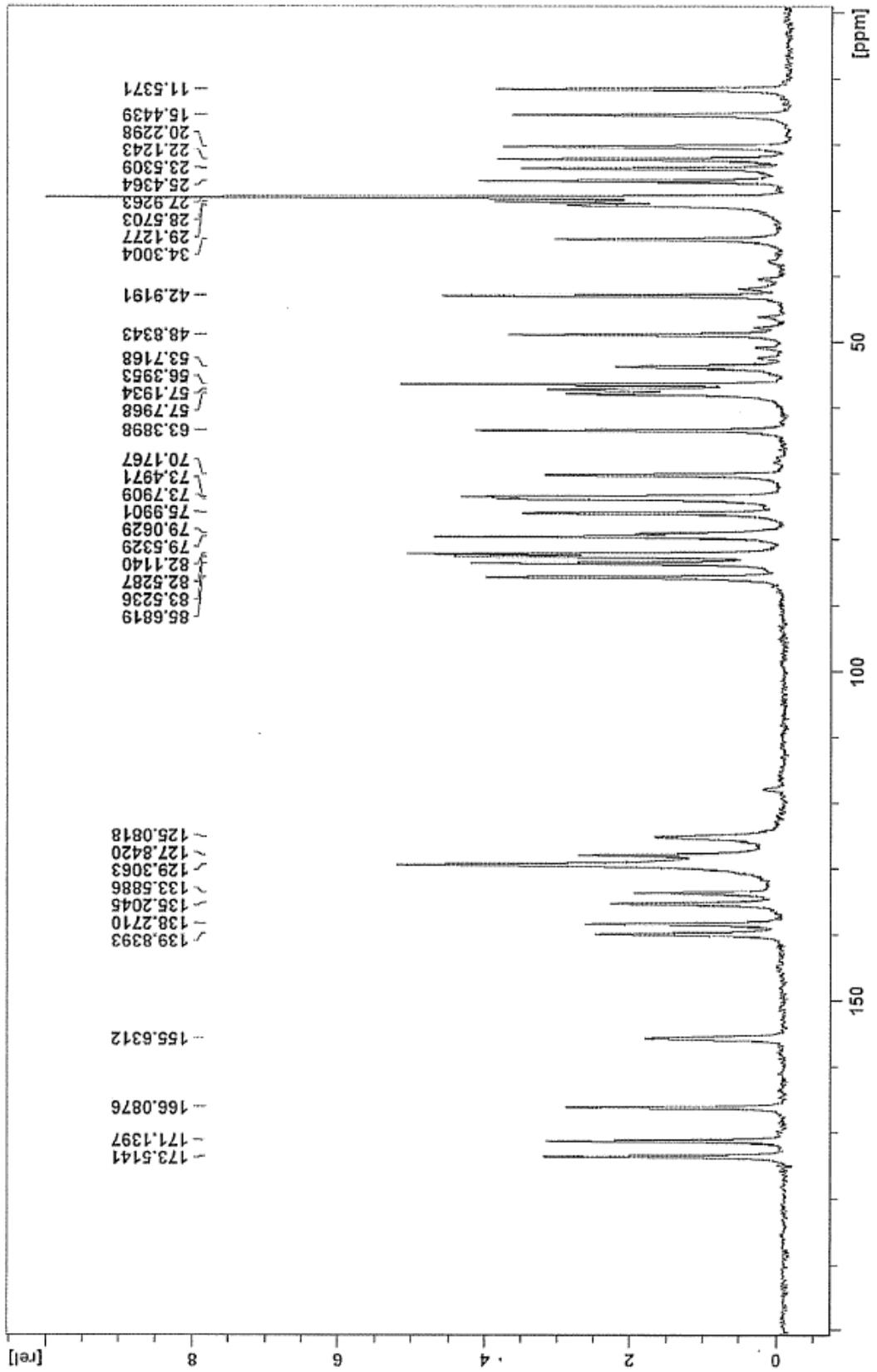


Figura 28 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma III cristalina de cabazitaxel en el intervalo de 200-100 ppm

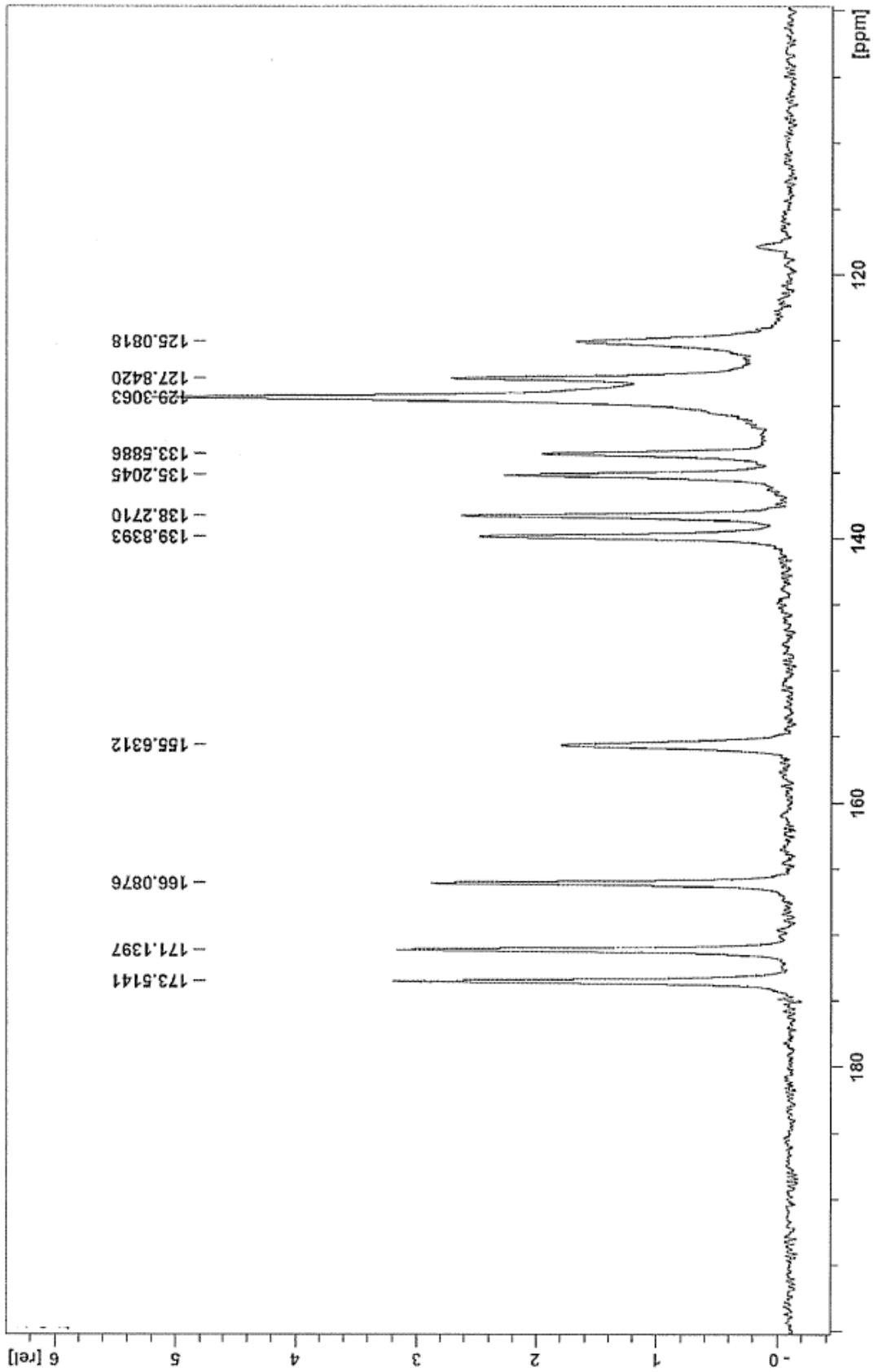


Figura 29 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma III cristalina de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm

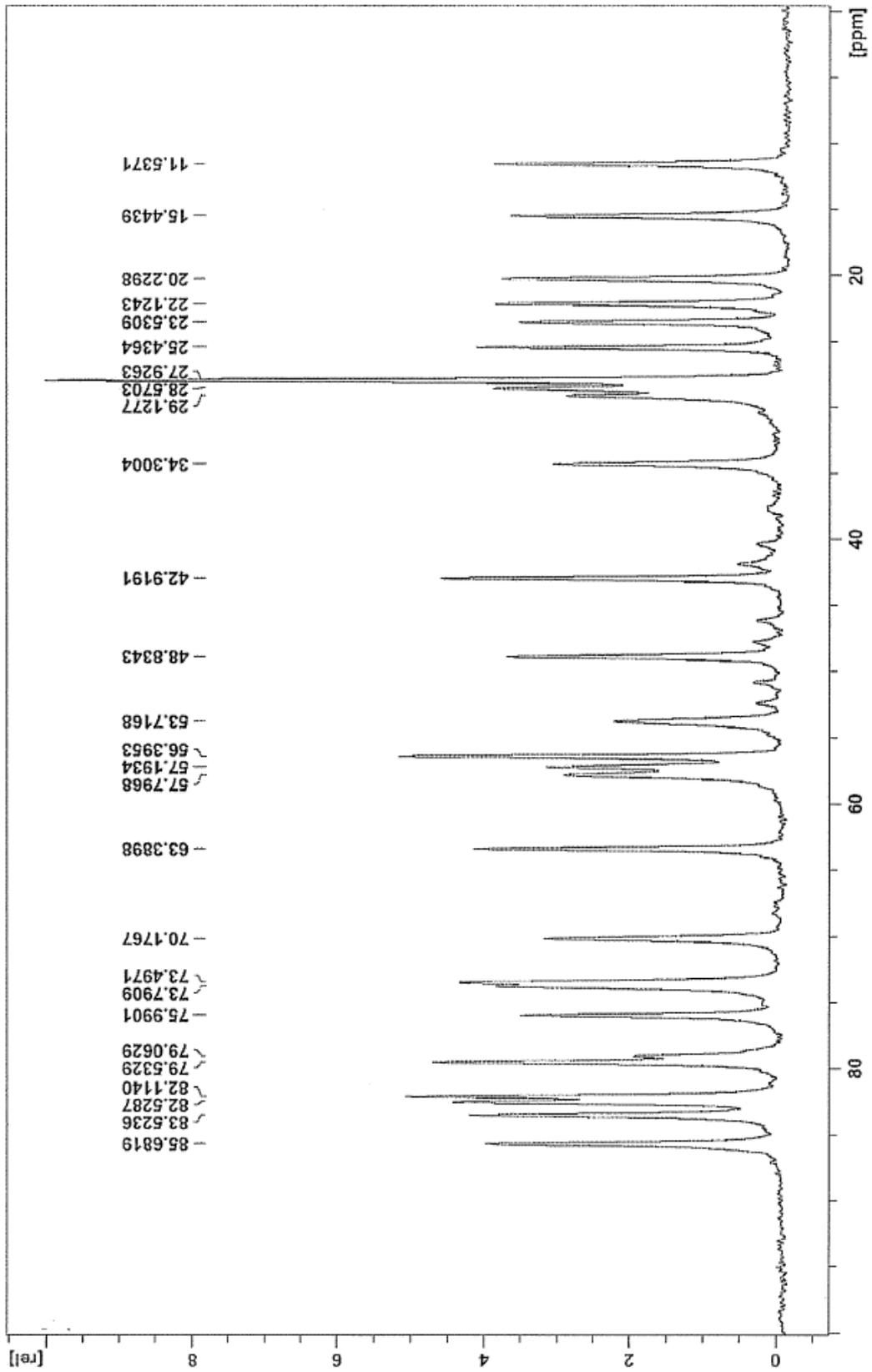


Figura 30 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de ancho completo para la forma cristalina IV de cabazitaxel

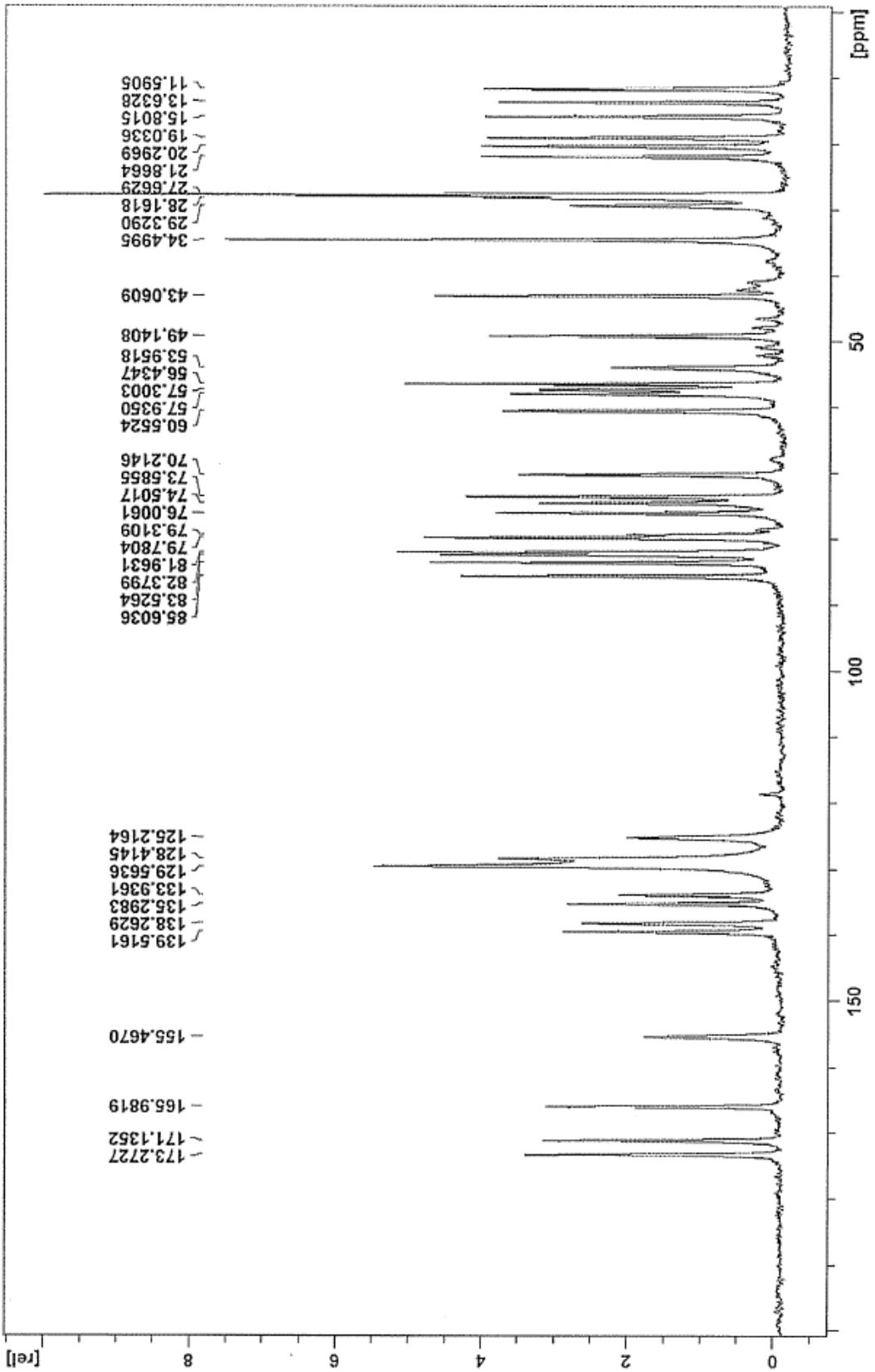


Figura 31 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma cristalina IV de cabazitaxel en el intervalo de 200 a 100 ppm

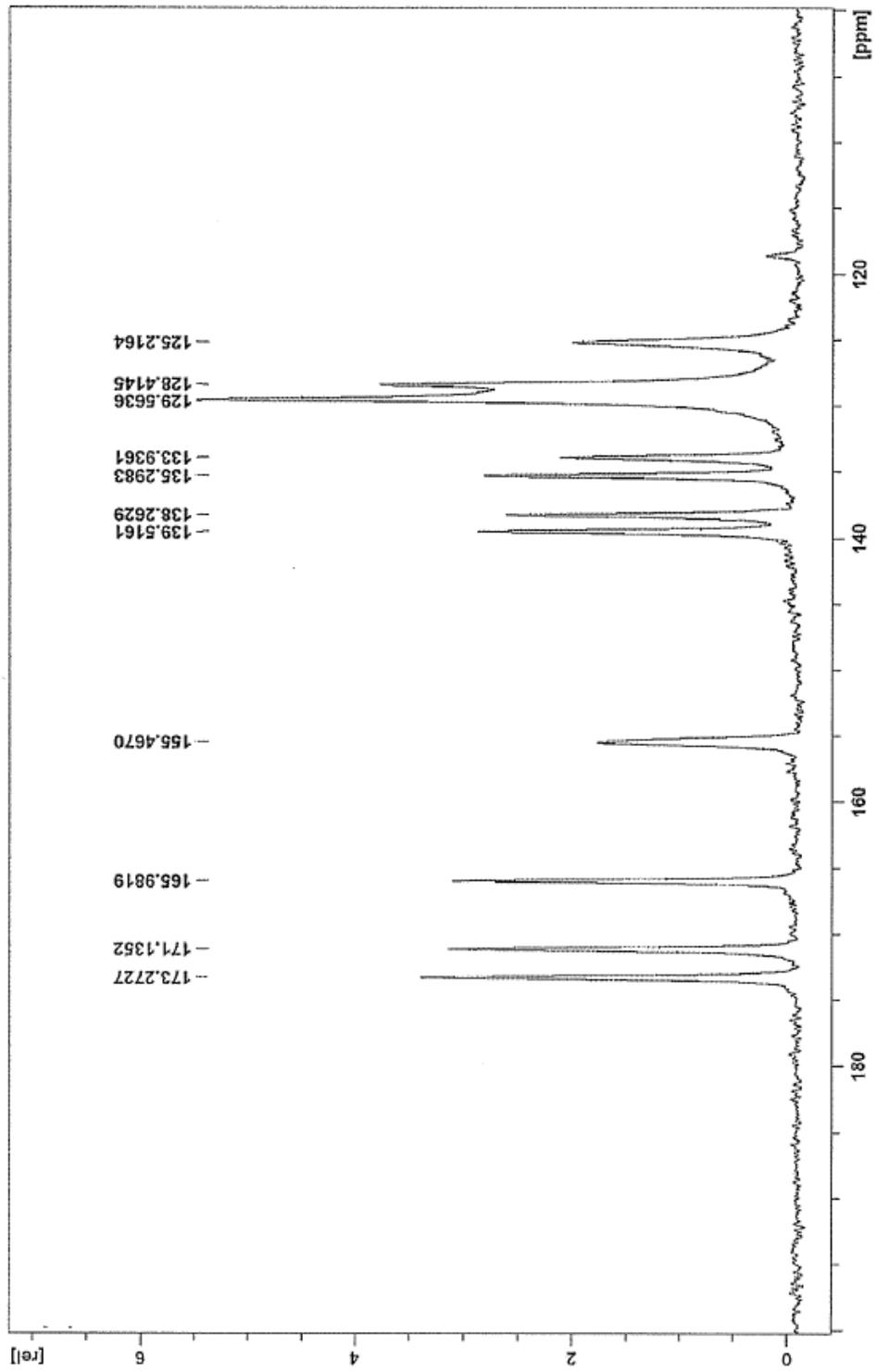


Figura 32 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido detallado para la forma cristalina IV de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm

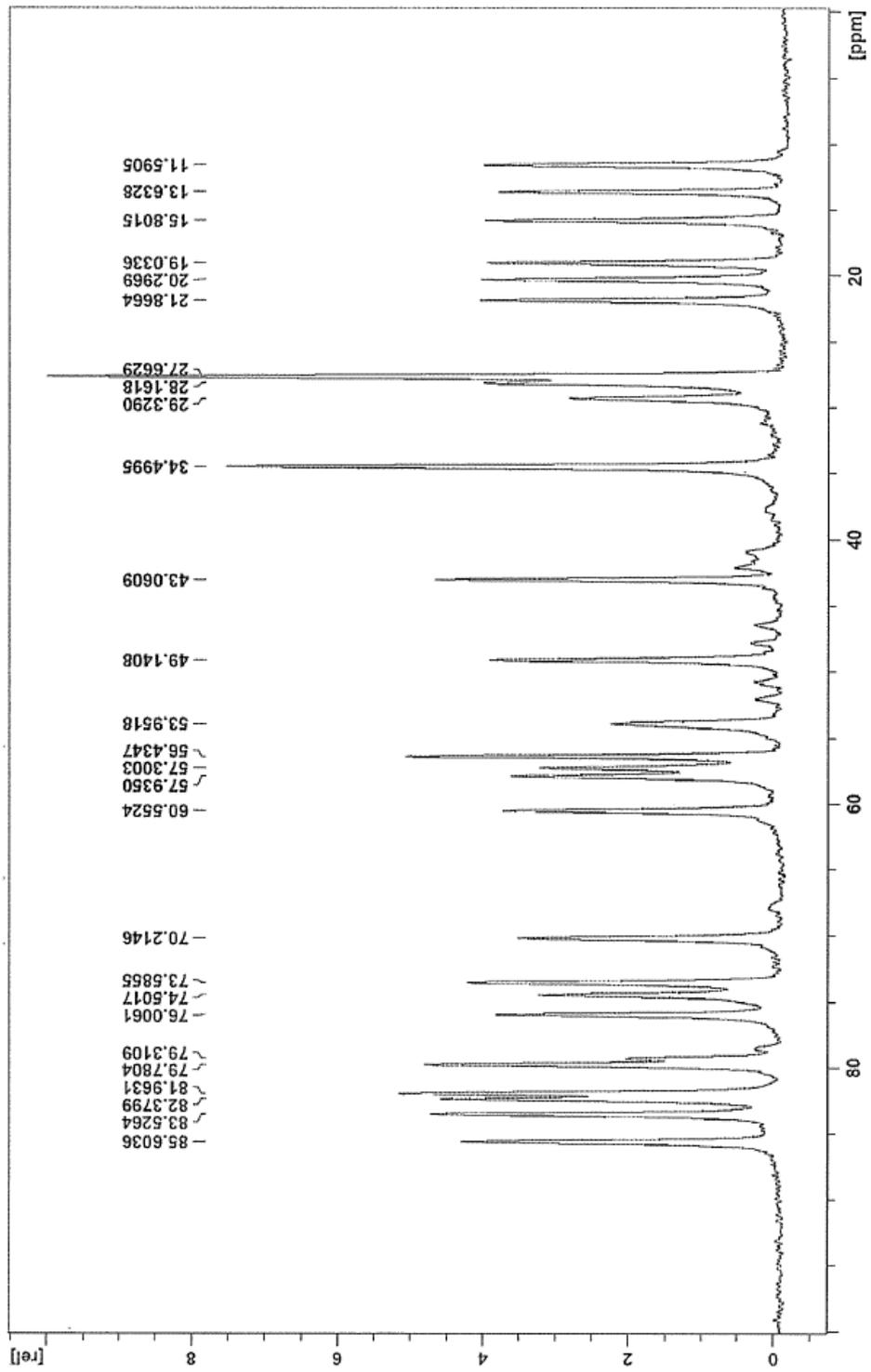


Figura 33 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido de ancho completo de la forma cristalina V de cabazitaxel

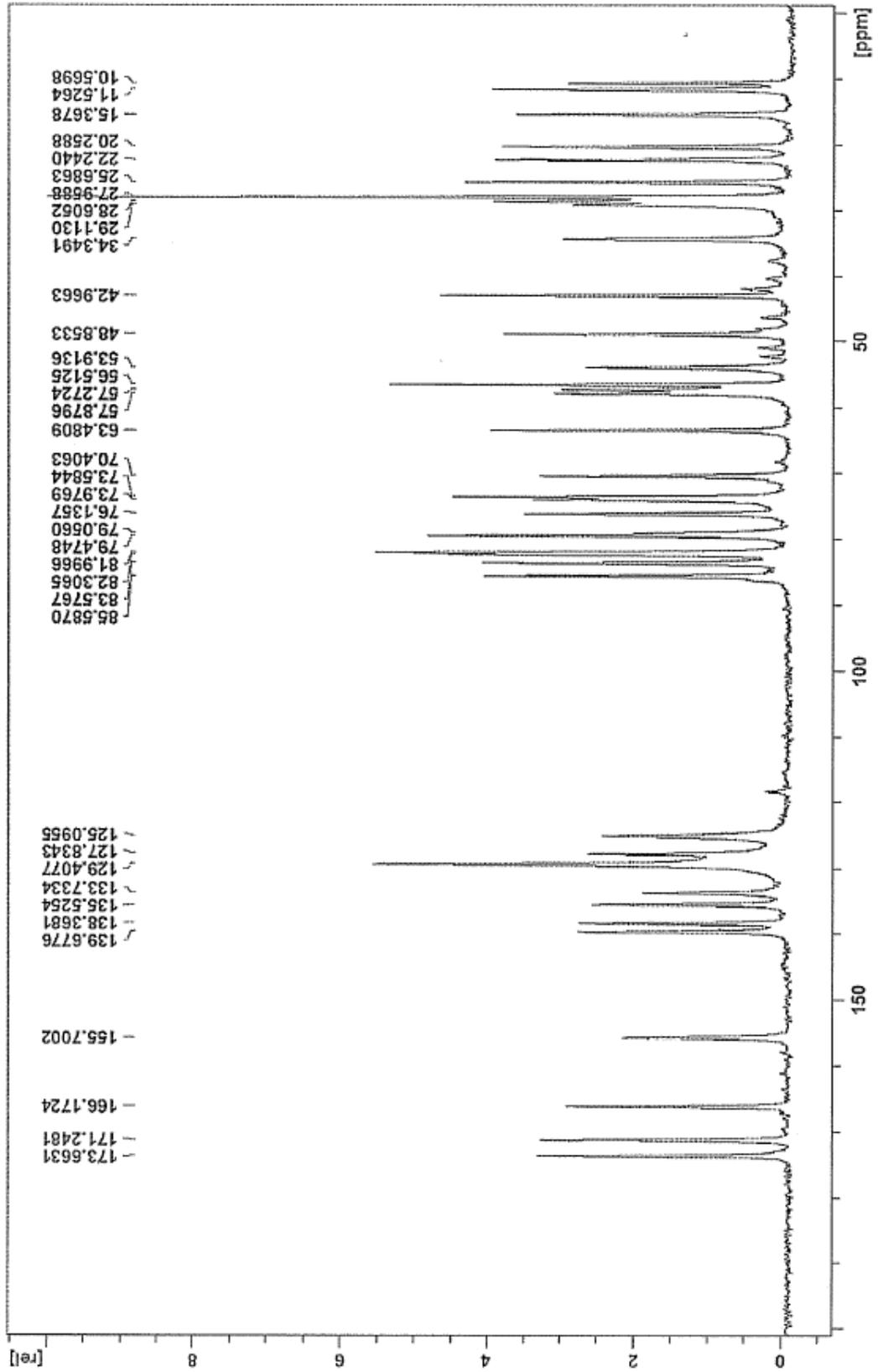


Figura 34 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido detallado de la forma cristalina V de cabazitaxel en el intervalo de 200-100 ppm

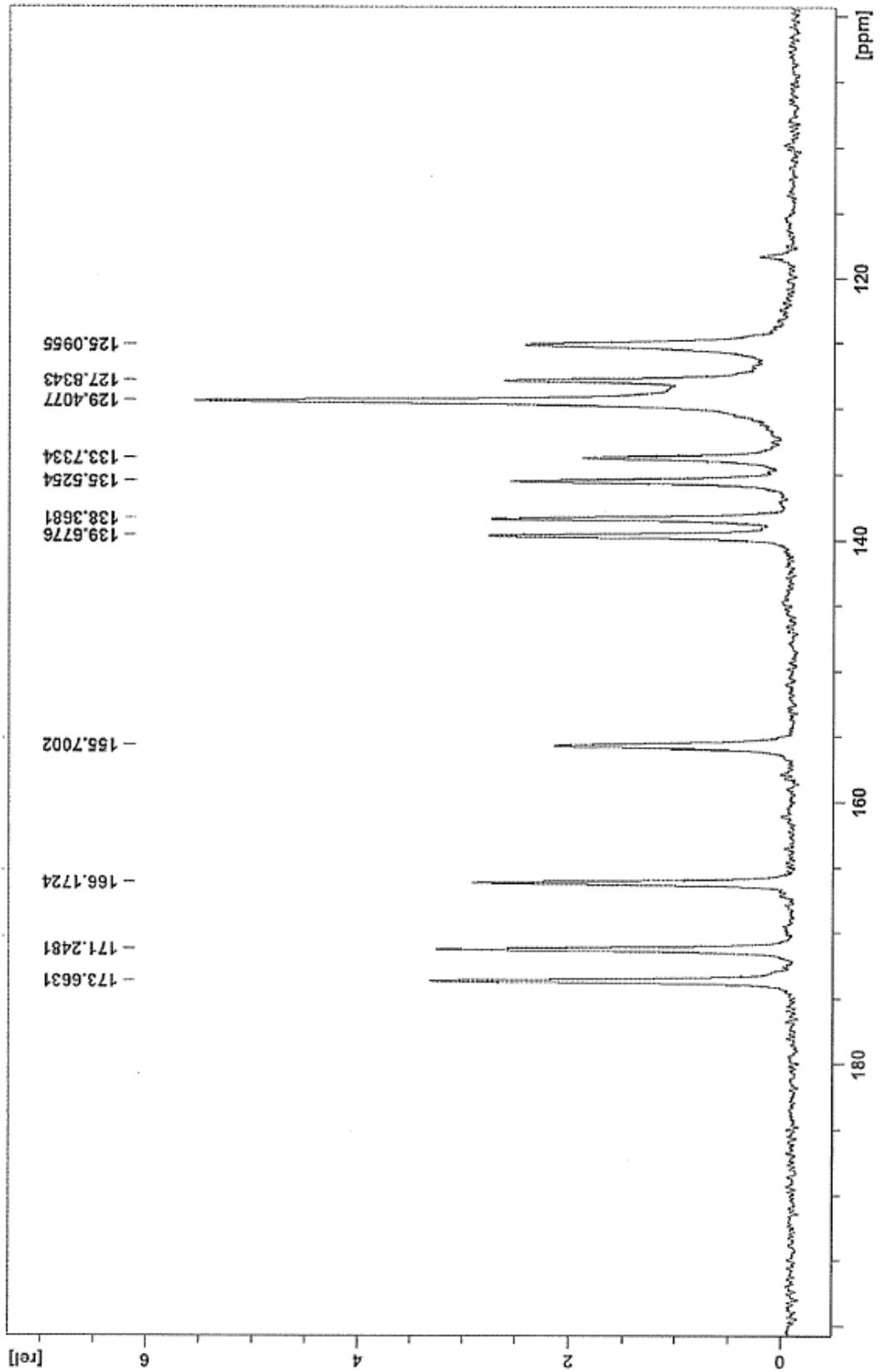


Figura 35 muestra un espectro de ^{13}C RMN de estado sólido detallado de la forma cristalina V de cabazitaxel en el intervalo de 100-0 ppm

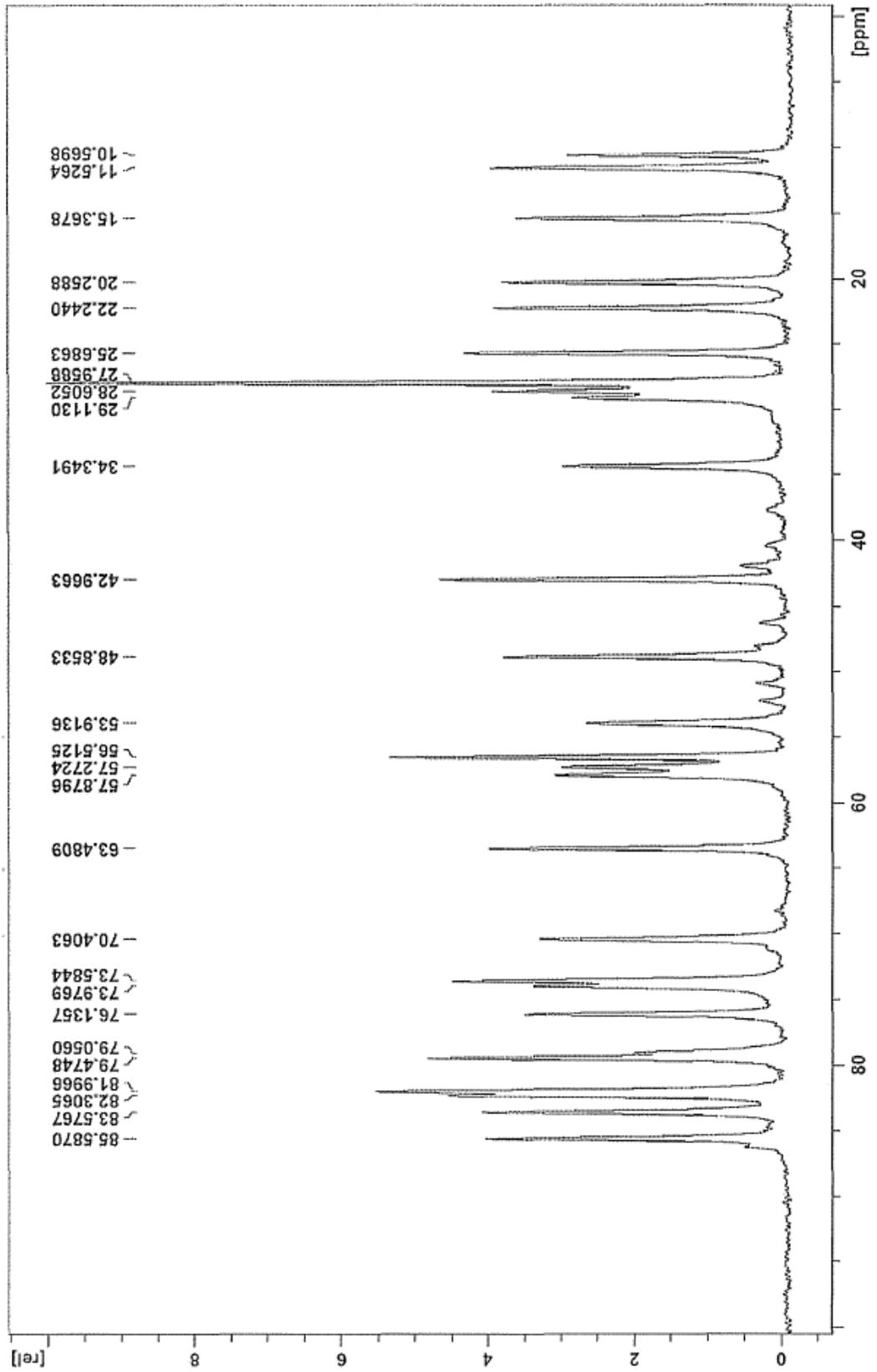


Figura 36 muestra un patrón PXRD de trietilsililo cabazitaxel cristalino. El pico marcado "Si" corresponde al estándar interno silicio

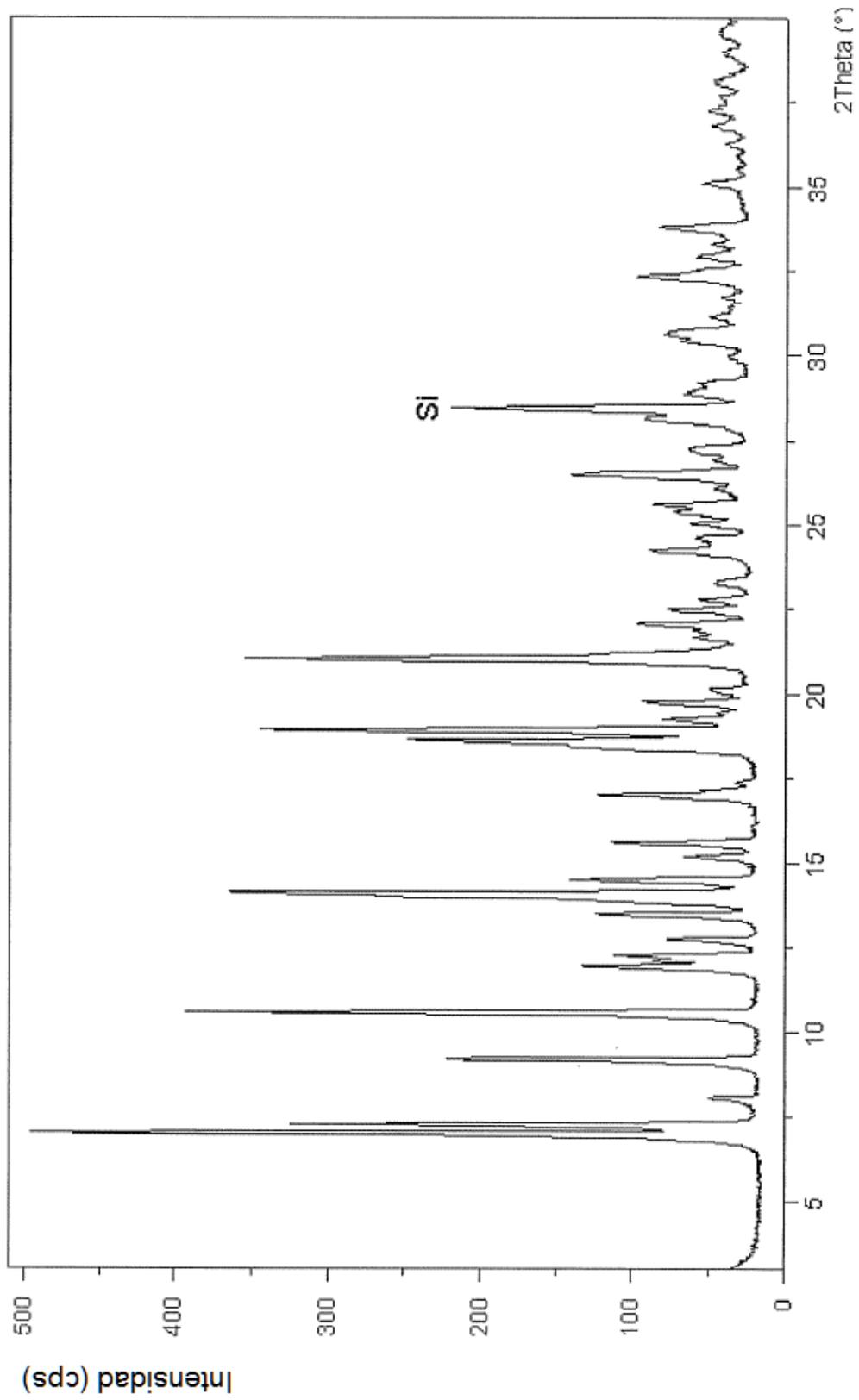


Figura 37 muestra una imagen microscópica de cabazitaxel amorfo en una forma pulverizable, no espumosa (La escala representa 50 μm)

