(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 645 478**

(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: **09.10.2014 PCT/EP2014/071601**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15058961**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2014 E 14789196 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 3060556**

(54) Título: **Forma cristalina anhidra de Cabazitaxel, procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas de la misma**

(30) Prioridad:

23.10.2013 EP 13189949

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2017

(73) Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT

(72) Inventor/es:

CABRI, WALTER;
CICERI, DANIELE;
DOMENIGHINI, LUCA;
GAMBINI, ANDREA y
PETERLONGO, FEDERICO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 478 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

Forma cristalina anhidra de Cabazitaxel, procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas de la misma

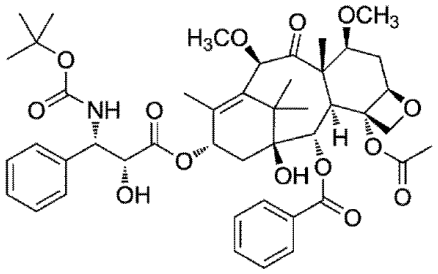
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina anhidra de Cabazitaxel, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas de la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El Cabazitaxel es un derivado semisintético del taxoide natural 10-deacetilbacatina III, comercializado como solvato de acetona. Estabiliza los microtúbulos para conducir finalmente a la interrupción de la proliferación celular. Ha sido aprobado en los Estados Unidos de América como tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata refractario a hormonas después de un tratamiento basado en docetaxel.

El Cabazitaxel tiene la fórmula siguiente (I):



(I)

Su nombre químico es 4α-acetoxi-2α-benzoiloxi-5β,20-epoxi-1β-hidroxi-7β, 10β-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13α-il(2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato.

El Cabazitaxel y los procedimientos para la preparación del mismo se describen en los documentos WO96/30.355 y WO99/25.704.

El documento WO2005/028.462 describe un solvato de acetona de Cabazitaxel, referido a veces como forma A. A pesar del hecho de que la cristalización del solvato de acetona es una forma muy eficaz para eliminar impurezas, una forma farmacéutica mejor será Cabazitaxel puro sin disolvente de cristalización.

Se describen formas de solvato cristalinas adicionales de Cabazitaxel referidas como forma I (solvato de tolueno), forma II (solvato de éter metil-terc-butílico), forma III (solvato de 2-propanol), forma IV (solvato de 1-butanol), forma V (solvato de 1-propanol) y una forma amorfa de Cabazitaxel en una forma en polvo no espumosa en el documento WO2012/142.117 (Teva). Los solvatos raras veces se usan en productos farmacéuticos dado que los disolventes son volátiles, con lo que resulta difícil mantener el disolvente en el cristal. Si el API se desolvata debido a las condiciones de almacenamiento u otros motivos, podría llevar a la formación de múltiples polimorfos con diferentes propiedades físicas. Además, los sólidos amorfos son metaestables y pueden conducir con el tiempo a la formación de diferentes polimorfos con diferentes propiedades físicas.

El documento WO2009/115.655 (Sanofi) describe cinco formas anhidras del compuesto, referidas como formas B, C, D, E y F; tres solvatos de etanol, referidos como formas de etanolato B, D, E; un heterosolvato de etanol/agua de forma F; y una forma C sin disolvente monohidratada y una forma C sin disolvente dihidratada. Conseguir alta pureza con estas formas es posible sólo proporcionando el API previamente purificado por otras técnicas como por ejemplo el paso a través del solvato de acetona (tal como se describe en la solicitud). Sin embargo la introducción de una técnica de purificación adicional obstaculiza el procedimiento de fabricación con ineficiencia debido a los tiempos de producción más largos y al menor rendimiento.

El documento WO-2013/134.534 describe solvatos de Cabazitaxel cristalinos con:

- acetatos de alquilo, tales como los solvatos con acetato de etilo (Forma VII), acetato de isopropilo (Forma VIII), acetato de metilo (Forma XVII), acetato de butilo (Forma XVIII) y acetato de isobutilo (Forma XXI);

- cetonas, tales como los solvatos con metiletilcetona (Forma IX) y metilisobutilcetona (Forma X);

- alcoholes, tales como los solvatos con 2-butanol (Forma XI), isobutanol (Forma XII) y alcohol amílico (Forma XIII).

El documento WO-2013/134.534 describe también solvatos con dioxolano (Forma XIV), 1,4-dioxano (Forma XV),

1,2-propanodiol (Forma XIX), glicerol (Forma XX) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (Forma XXII). También se describe una forma de Cabazitaxel cristalina designada como Forma XVI, que puede ser anhidra.

En el documento WO-2013/088.335-A se describe también un solvato de acetato de etilo cristalino de Cabazitaxel.

El documento WO2009/115.655 describe dos formas hidratadas del compuesto en particular monohidratada y dihidratada, de manera que las dos formas hidratadas se obtienen de la forma anhidra C por exposición a humedad. La forma anhidra C tal como se describe anteriormente se obtiene en alta pureza sólo pasando a través del solvato de acetona.

En el documento CN-102.675.257-A se describe una forma cristalina de Cabazitaxel obtenida de acetona/agua.

En el documento WO2013/034.979 se describen formas cristalinas, que incluyen una forma anhidrato, de Cabazitaxel, designadas como Formas C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C8b, C9 y C9p.

Finalmente, en el documento WO2013/010.987.013 se describen formas cristalinas referidas como Forma-1, Forma-2, Forma-3, Forma-4, Forma-5, Forma-6, Forma-7, Forma-8, Forma-9, Forma-10, Forma-11, Forma-12 y Forma-13.

Sigue siendo conveniente encontrar nuevas formas cristalinas capaces de resolver los problemas mencionados anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un objeto de la presente invención es una nueva forma cristalina anhidra de Cabazitaxel, designada como forma H. Un objeto adicional de la presente invención son procedimientos para la preparación de la forma cristalina mencionada anteriormente y composiciones farmacéuticas de la misma.

En la presente invención el término "anhidro" se refiere a una forma cristalina de Cabazitaxel que contiene menos del 1% de humedad adsorbida tal como se determina mediante análisis de Karl Fisher.

La Forma H es una forma cristalina anhidra de Cabazitaxel obtenida cristalizando Cabazitaxel a partir de una mezcla de decanoíl y octanoíl triglicéridos (número CAS 52622-27-2), conocida con el nombre comercial Miglyol® 812, o a partir de trioctanoato de glicerol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: patrón X-RPD de la forma cristalina H de Cabazitaxel.

Figura 2: espectro FTIR de la forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel en el intervalo espectral 4.000-550 cm^{-1}.

Figura 3: perfiles TG y DTA de la forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel.

Figura 4: perfil DSC de la forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La Forma H de Cabazitaxel según la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X (XRPD) obtenido usando las longitudes de onda del cobre λ_1 y λ_2 de 1,54056 Å y 1,54439 Å, respectivamente, en esencia tal como se representa en la Figura 1. El patrón X-RPD muestra una estructura cristalina y comprende reflexiones distintivas, expresadas como valores de grados 2-theta, en 5,8, 6,5, 8,1, 9,5, 10,9, 11,5, 12,2, 13,0, 14,1, 14,8, 16,8, 17,2, 19,0, 19,4, 20,1, 21,9 y 24,0 ± 0,2.

El patrón X-RPD tal como se representa en la Figura 1 se indexó mediante TOPAS con una celda ortorrómbica y un posible grupo espacial $P2_12_12_1$. Un refinamiento de Pawley convergió a un valor Rwp = 7,065% con los siguientes parámetros de celdas: a = 18,693(4) Å, b = 27,461(5) Å, c = 8,587(1) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90°$, V = 4408(1) $Å^3$ y grupo espacial $P2_12_12_1$, coherente con la presencia de 4 moléculas en la celda.

La Forma H puede caracterizarse adicionalmente mediante un espectro de espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) en el intervalo espectral 4.000-550 cm^{-1} en modo ATR esencialmente tal como se representa en la Figura 2. El espectro FTIR de forma H comprende frecuencias de absorción características a 3.615, 3.449, 3.060, 2.982, 2.939, 2.893, 2.826, 1.742, 1.711, 1.489, 1.450, 1.390, 1.368, 1.315, 1.273, 1.263, 1.247, 1.172, 1.098, 1.071, 1.027, 989, 947, 919, 883, 832, 802, 781, 718, 704, 675 y 637 ± 4 cm^{-1}.

La Forma H puede ser caracterizarse además por perfiles termogravimétrico (TG) y de análisis térmico diferencial (DTA) tal como se representa en la Figura 3. El perfil DTA se caracteriza por un pico de fusión con inicio a aproximadamente 184°C y máximo a 192,9°C seguido por un pico exotérmico intenso debido a descomposición.

En el perfil TG, la ausencia de pérdida de peso hasta la fusión es coherente con un producto anhidro, libre de disolventes residuales.

La Forma H puede caracterizarse además por un perfil DSC tal como se representa en la Figura 4. El perfil DSC es coherente con la señal DT y muestra un perfil térmico caracterizado por un pico de fusión con inicio a 187,4°C, máximo a 192,5°C y ΔH = - 41,03 J/g, seguido por descomposición que tiene lugar por encima de 200°C.

Cuando la forma cristalina de Cabazitaxel según la presente invención se refiere en la presente memoria descriptiva tal como se caracteriza mediante datos gráficos esencialmente según se representa en una figura, como, por ejemplo, para el difractograma X-RPD, los perfiles TG/DTA y DSC y el espectro FTIR, el experto en la materia comprenderá que dichas representaciones gráficas de datos pueden verse afectadas por pequeñas variaciones que pueden activarse por variabilidad experimental que afecta a la respuesta instrumental y/o la concentración y pureza de la muestra. Estas variaciones son bien conocidas para el experto en la materia y no impedirán la comparación de los datos gráficos de las figuras en la presente memoria descriptiva con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y a partir de la evaluación de si los dos conjuntos de datos gráficos se caracterizan o no por la misma forma cristalina o por dos formas cristalinas diferentes.

La forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel de la presente invención puede prepararse a partir de una solución de Cabazitaxel en una mezcla de decanoíl y octanoíl triglicéridos o en trioctanoato de glicerol, tal como se describe en el Ejemplo 1 ó 2, respectivamente. La precipitación de los cristales de la forma anhidra H tiene lugar espontáneamente y puede completarse mediante la adición de un antidisolvente tal como heptano. Los cristales obtenidos se recuperan seguidamente por filtrado, se lavan con antidisolvente nuevo y se secan.

Por tanto, un objeto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de la forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel que comprende las etapas siguientes:

a) disolución de Cabazitaxel en una mezcla de decanoíl y octanoíl triglicéridos o en trioctanoato de glicerol a 20-25°C;

b) agitación de la solución obtenida en la etapa a), en la que un producto empieza a cristalizar;

c) adición de heptano a la suspensión espesa obtenida en la etapa b);

d) filtrado y secado del precipitado obtenido en la etapa c), para proporcionar la forma cristalina H de Cabazitaxel.

La forma cristalina anhidra H de la invención puede obtenerse con una pureza superior al 99% cuando se obtiene tal como se describe en los ejemplos 1-2.

La forma cristalina anhidra de la invención disfruta de varias propiedades ventajosas en comparación con las formas de Cabazitaxel descritas anteriormente en términos, por ejemplo, de alta pureza que puede obtenerse sin necesidad de una cristalización adicional, estabilidad hasta la conversión a otras formas polimórficas, mejor manipulación y mejor procesabilidad.

A la vista de las ventajas descritas anteriormente, la forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel de la invención es útil para la preparación de Cabazitaxel, sales de Cabazitaxel y formas polimórficas del mismo.

Además, la forma cristalina anhidra H de la invención es especialmente útil como medicamento, especialmente para el tratamiento de cánceres y, en particular, de cánceres de próstata tal como, por ejemplo, cáncer de próstata resistente a hormonas.

Los usos anteriores de la forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel representan un objeto adicional de la invención.

Para los usos terapéuticos, la forma cristalina anhidra H de la invención puede incorporarse en composiciones farmacéuticas convencionales que contienen al menos un excipiente adecuado para usos farmacéuticos, que representan un objeto adicional de la invención.

A continuación se ilustra la invención mediante los ejemplos siguientes, en los que se usó un Cabazitaxel en crudo como material de partida.

EJEMPLO 1

Preparación de forma cristalina anhidra H de Cabazitaxel por recristalización con Miglyol® 812 de Cabazitaxel en crudo

Se disolvió Cabazitaxel en crudo (1 g) en Miglyol® 812 (28 g) a temperatura ambiente. Se dejó que la solución cristalizara y a continuación se añadió heptano (112 mL). Se filtró el precipitado, se lavó con heptano y se secó al vacío durante 16 horas a aproximadamente 60°C. Se obtuvo Cabazitaxel con pureza superior al 99%. Rendimiento 85%.

EJEMPLO 2

Preparación de forma anhidra H de Cabazitaxel por recristalización con trioctanoato de glicerol de Cabazitaxel en

crudo

Se disolvió Cabazitaxel en crudo (1 g) en trioctanoato de glicerol (28 g) a temperatura ambiente. Se dejó que la solución cristalizara y a continuación se añadió heptano (112 mL). Se filtró el precipitado, se lavó con heptano y se secó al vacío durante 16 horas a aproximadamente 60°C. Se obtuvo Cabazitaxel con pureza superior al 99%. Rendimiento 84%.

EJEMPLO 3

El compuesto obtenido según los Ejemplos 1-2 se caracterizó usando las técnicas descritas a continuación.

Difracción de polvos por rayos X (X-RPD) (Figura 1)

Se recogieron patrones X-RPD en un difractómetro Bruker D2-Phaser. El generador de rayos X se accionó a 30 kV y 10 mA, usando la línea CuKα como fuente de radiación. Se empaquetó la muestra en una rendija adecuada y la longitud irradiada fue de 10 mm. Los datos se recogieron entre 2 y 50 grados 2-theta con un tamaño de etapa de 0,02 grados 2-theta y un tiempo de recuento por etapa de 3 s.

Espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) (Figura 2)

El espectro de infrarrojo se registró en modo Reflectancia Total Atenuada (ATR) usando espectrómetro de transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One, equipado con accesorio Specac ATR Golden Gate. El espectro es el resultado de la adquisición y transformación de 16 barridos coañadidos en la región espectral 4.000-550 cm^{-1} a una resolución de 4 cm^{-1}.

Termogravimetría (TG) y análisis térmico diferencial (DTA) (Figura 3)

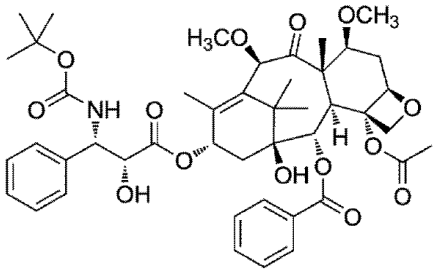
El análisis se realizó usando un sistema simultáneo Seiko TG/DTA7200 mediante el uso de bandejas de aluminio (40 ml de volumen). Las señales TG/DT se registraron de 30 a 300°C con tasa de calentamiento lineal (10°C/min) bajo un flujo de nitrógeno de 200 ml/min. Para la medida se usaron aproximadamente 10 mg de polvo.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC) (Figura 4)

El análisis se realizó usando un sistema Mettler DSC1. Se registró el flujo de calor de 30 a 300°C con tasa de calentamiento lineal (10°C/min) bajo un flujo de nitrógeno de 50 ml/min. Para la medida se usaron aproximadamente 5 mg de polvo, en crisol de aluminio cerrado (40 ml de volumen) con un orificio.

REIVINDICACIONES

1.- Una forma cristalina anhidra, referida como forma H, de Cabazitaxel de fórmula (I)



(I)

en la que la forma cristalina anhidra presenta lo siguiente:

- un patrón X-RPD obtenido usando las longitudes de onda del cobre λ_1 y λ_2 de 1,54056 Å y 1,54439 Å, respectivamente, que comprende reflexiones distintivas, expresadas como valores de grados 2-theta, a 5,8, 6,5, 8,1, 9,5, 10,9, 11,5, 12,2, 13,0, 14,1, 14,8, 16,8, 17,2, 19,0, 19,4, 20,1, 21,9 y 24,0 ± 0,2;

2.- La forma cristalina de Cabazitaxel según la reivindicación 1, para su uso en la preparación de Cabazitaxel, sales de Cabazitaxel y formas polimórficas del mismo.

3.- Composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina anhidra H según la reivindicación 1 en mezcla con al menos un excipiente adecuado para el uso farmacéutico.

4.- Un procedimiento de preparación de la forma cristalina anhidra H según la reivindicación 1, que comprende la recristalización de Cabazitaxel a partir de una mezcla de decanoíl y octanoíl triglicéridos o de trioctanoato de glicerol.

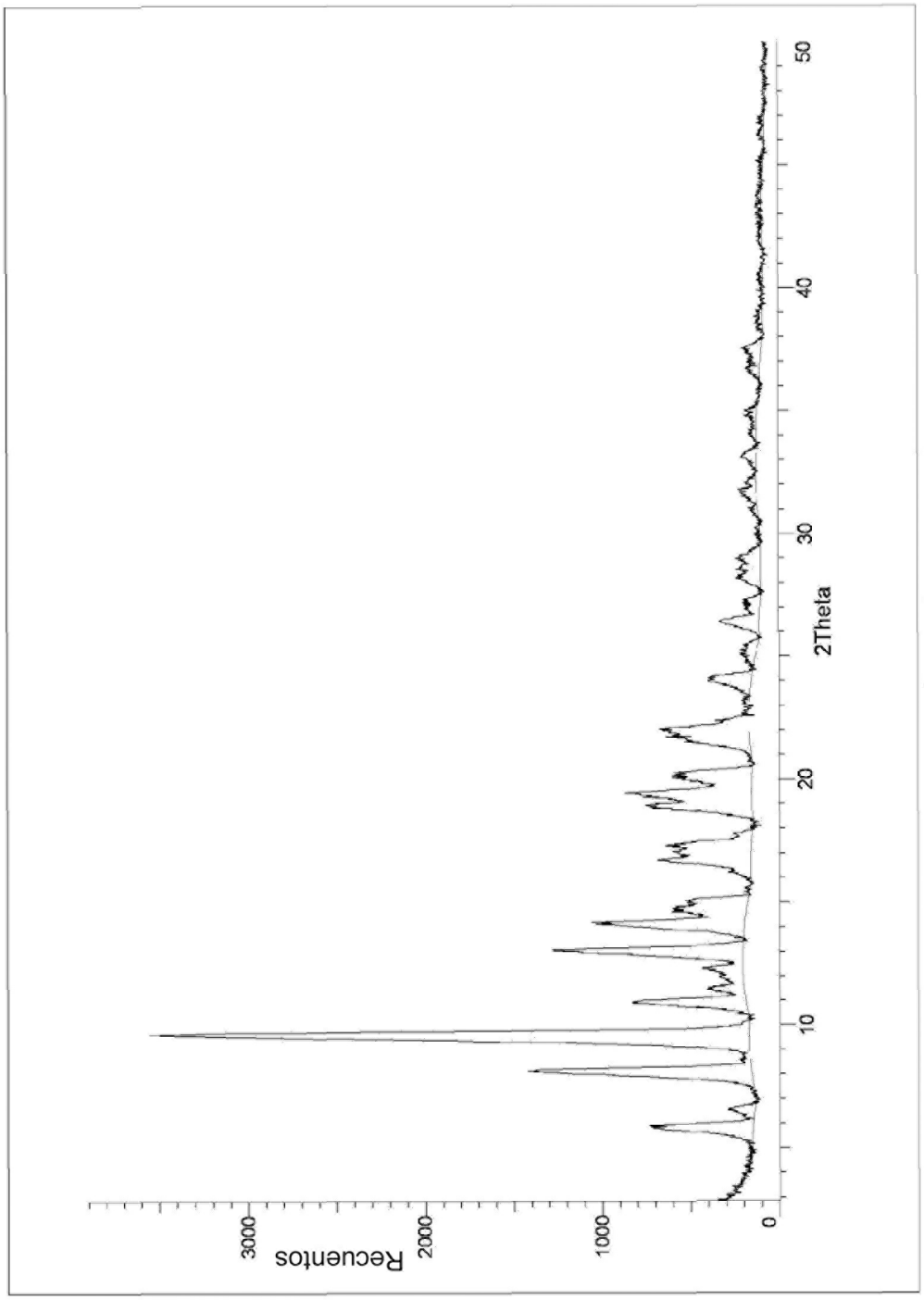


Figura 1

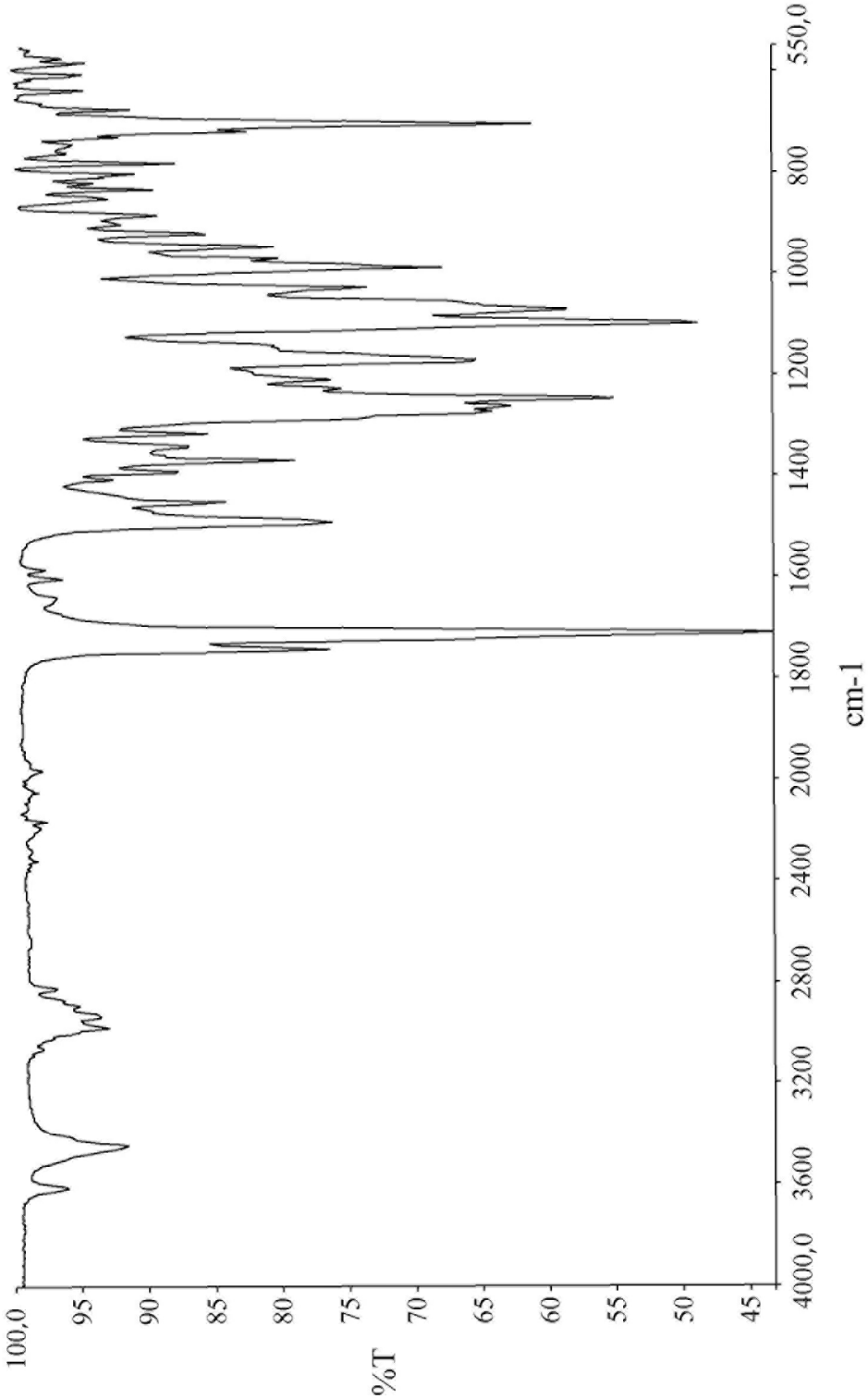

100,0
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
%T
4000,0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
550,0
cm-1

Figura 2

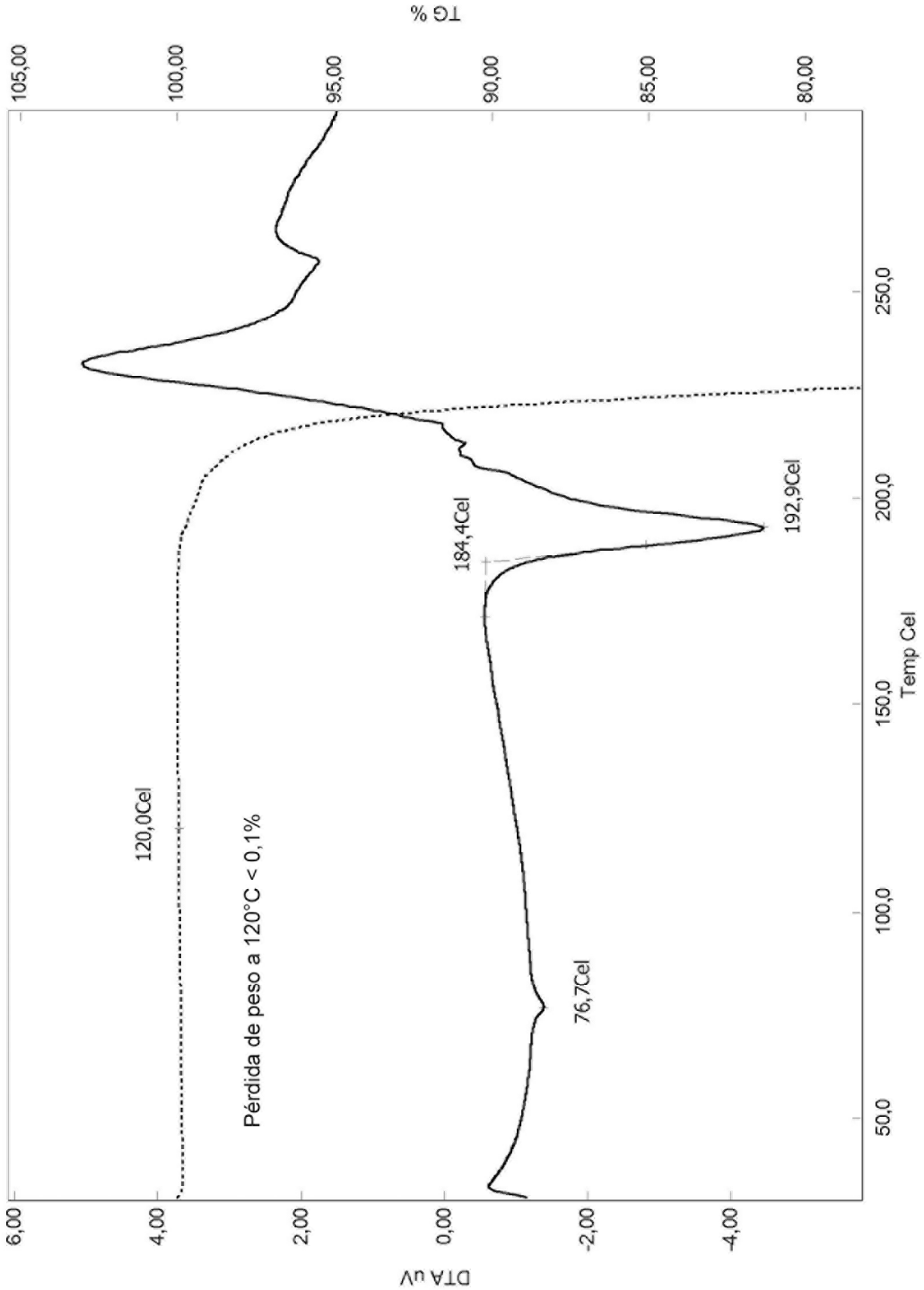

TG %
105,00
100,00
95,00
90,00
85,00
80,00
DTA uV
6,00
4,00
2,00
0,00
-2,00
-4,00
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
Temp Cel
120,0Cel
Pérdida de peso a 120°C < 0,1%
76,7Cel
184,4Cel
192,9Cel

Figura 3

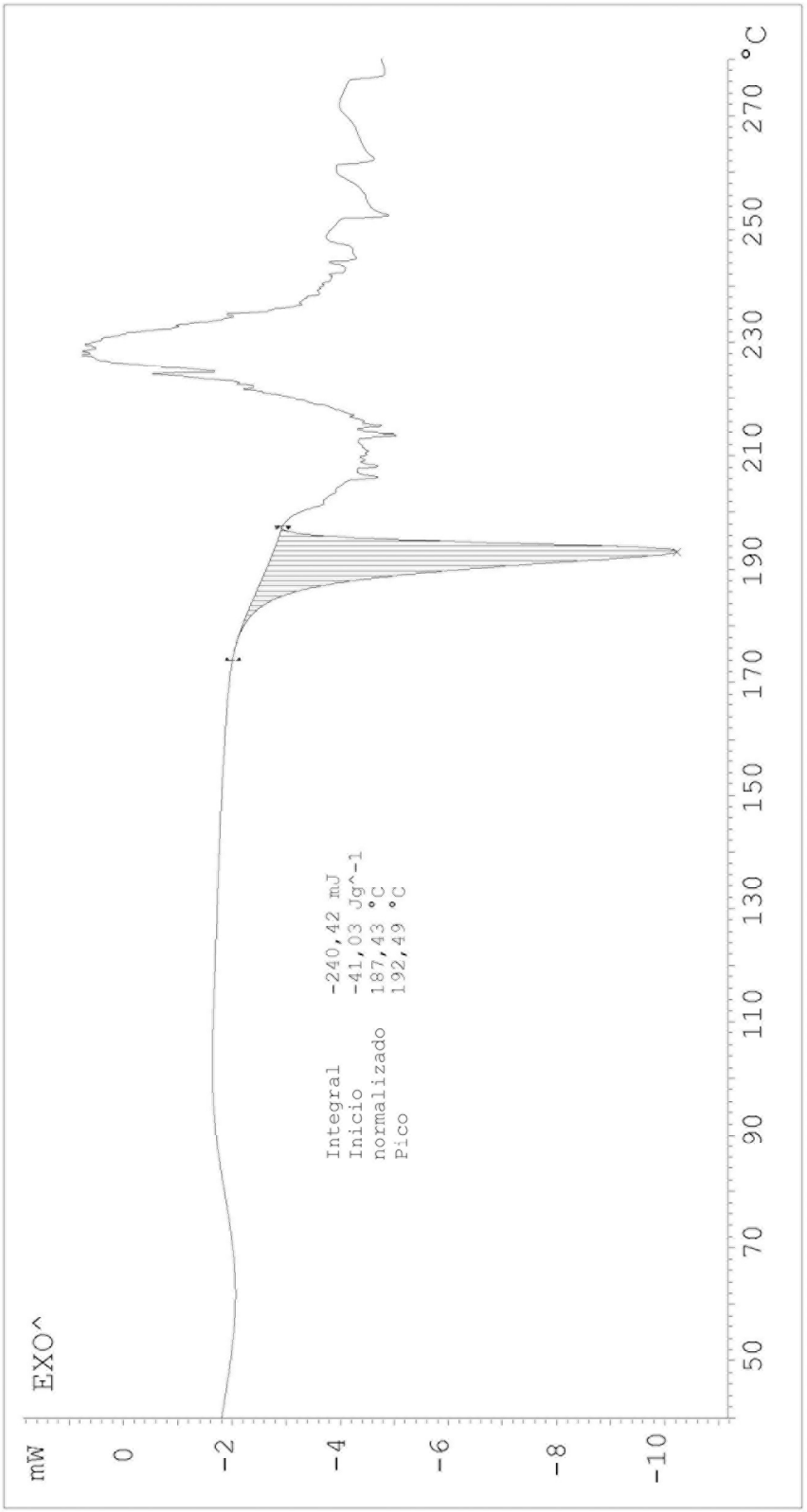

mW
EXO^
0
-2
-4
-6
-8
-10
50
70
90
110
130
150
170
190
210
230
250
270
°C
Integral -240,42 mJ
Inicio -41,03 Jg^-1
normalizado 187,43 °C
Pico 192,49 °C

Figura 4