

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 799**

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: **19.11.2012 PCT/IN2012/000752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13080217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2012 E 12809858 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2785701**

54 Título: **Forma cristalina de cabazitaxel y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

28.11.2011 IN 3405DE2011

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

17.06.2019

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED (100.0%)
B- 310, Som Datt Chambers - I Bhikaji Cama Place
New Dehli 110066, IN**

72 Inventor/es:

**LAHIRI, SASWATA;
SRIVASTAVA, RAJESH;
MISHRA, BHUWAN BHASKAR;
SHARMA, SHATRUGHAN;
OJHA, VIJAY;
PANDA, NILENDU;
KUMAR, SANDEEP y
PRASAD, SONU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 716 799 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 de cabazitaxel y proceso para la preparación de la misma

5 Campo de la invención

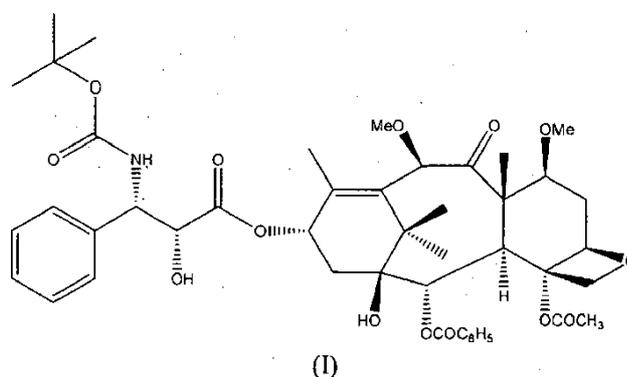
La presente invención se refiere a la forma cristalina de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotan-11-en-13 α -il(2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidoxi-3-fenilpropionato, es decir, cabazitaxel, métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas de la misma.

10

Antecedentes de la invención

El cabazitaxel, químicamente conocido como 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotan-11-en-13 α -il(2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidoxi-3-fenilpropionato, está representado por la fórmula (I).

15



Es un inhibidor de los microtúbulos, indicado en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas previamente tratado con un régimen de tratamiento que contiene docetaxel, con el nombre comercial Jevtana®.

20

El cabazitaxel se conoce a partir del documento US 5 847 170. El proceso para la preparación de cabazitaxel se describe en el documento US 5 847 170.

25

El solvato de acetona de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotan-11-en-13 α -il(2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidoxi-3-fenilpropionato (forma A) se forma por cristalización usando acetona y se caracteriza por XRD en el documento US 7 241 907.

El documento US 20110144362 describe las formas cristalinas anhidras B a F, las formas de etanolato B, D, E y F y las formas mono y dihidrato de cabazitaxel. Todas las formas cristalinas anhidras se preparan mediante solvato de acetona o solvato de etanol. Las formas mono y dihidrato se forman a temperatura ambiente en una atmósfera que contiene de un 10 a un 60 % de humedad relativa, respectivamente.

30

La presente invención proporciona la forma cristalina novedosa de cabazitaxel directamente a partir de cabazitaxel en bruto.

35

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al polimorfo cristalino de cabazitaxel y procesos para prepararlo.

40

En el primer aspecto, la presente invención se refiere al polimorfo de cabazitaxel cristalino y procesos del mismo.

Este polimorfo se menciona a partir de ahora en este documento como forma 1.

45

La forma cristalina 1 puede caracterizarse usando diversas técnicas, que son bien conocidas para los expertos en la materia. Los ejemplos de métodos de caracterización incluyen, aunque sin limitación, difracción de rayos X de un único cristal, difracción de rayos X de polvo (PXRD), patrones de rayos X de polvos simulados, calorimetría diferencial de barrido (DSC), RMN de ¹³C en estado sólido, espectroscopia de Raman, espectroscopia de infrarrojos, isotermas de sorción de humedad, análisis gravimétrico térmico (TGA) y técnicas en fase caliente.

50

En general, el proceso para preparar la forma polimórfica cristalina de cabazitaxel puede comprender las siguientes etapas:

- a) proporcionar una solución de cabazitaxel en un disolvente orgánico;
- b) combinar una solución de cabazitaxel en disolvente orgánico con antidisolvente.
- c) agitar la solución para obtener el precipitado sólido;
- d) eliminar el disolvente por filtración para obtener cristales;
- e) secar los cristales en un horno de vacío a temperatura ambiente.

Los disolventes adecuados preferidos pueden ser alcoholes, acetonas, éteres, hidrocarburos clorados, ésteres, nitrilos, disolventes apróticos dipolares, éteres cíclicos y mezclas de los mismos. En particular, los disolventes adecuados pueden ser metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil *terc*-butílico y mezclas de los mismos.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina 1 de cabazitaxel, que comprende,

- a. disolver cabazitaxel en bruto en hidrocarburo clorado.
- b. añadir disolvente de hidrocarburo alifático a la solución obtenida en la etapa (a); y
- c. aislar la forma cristalina 1 de cabazitaxel.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina 1 de cabazitaxel y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos adjuntos

Fig. 1, que representa en patrón de difracción de rayos X (de polvo) de la forma cristalina 1 de cabazitaxel de la presente invención.

Fig. 2, que representa la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina 1 de cabazitaxel de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

El 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotan-11-en-13 α -il(2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonil amino-2-hidoxi-3-fenilpropionato, es decir, cabazitaxel usado como material de partida, puede prepararse de acuerdo con el método conocido en la técnica tal como se describe en el documento US 5 847 170.

La presente invención se refiere a la forma polimórfica cristalina de cabazitaxel y procesos para prepararla.

La presente invención proporciona el polimorfo cristalino de cabazitaxel y proceso para prepararlo. El polimorfo es la forma 1.

El polimorfo cristalino obtenido por el proceso de la presente invención se caracteriza por su patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) y la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Todos los datos de XRPD presentados en este documento se obtuvieron usando radiación de Cu K α , que tiene la longitud de onda de 1,541 Å y se obtuvieron usando el difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS D8 advance.

Todos los datos de DSC presentados en este documento se analizaron en bandeja de aluminio cerrada herméticamente, con una bandeja de aluminio cerrada herméticamente de blanco como referencia y se obtuvieron usando DSC (DSC Q₂₀₀₀, TA Instruments, EE.UU.), equipado con accesorio de refrigeración RCS90.

La forma cristalina 1 de cabazitaxel de la presente invención se caracteriza por su XRPD que tiene picos a ángulos de difracción 2-teta de aproximadamente 7,27, 8,098, 8,9288, 9,8386, 10,3719, 11,1279, 12,6872, 12,9551, 14,3024, 15,3175 y 15,7891 \pm 0,2.

La forma cristalina 1 de cabazitaxel de la presente invención se caracteriza además por su curva de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 134,01 °C y 159,58 °C.

La forma cristalina 1 de cabazitaxel de la presente invención se caracteriza además por su curva de TGA correspondiente a una pérdida de peso de aproximadamente 0,936 p/p.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina 1 de cabazitaxel, que comprende,

- a. disolver cabazitaxel en bruto en hidrocarburo clorado.

- b. añadir disolvente de hidrocarburo alifático a la solución obtenida en la etapa (a); y
 c. aislar la forma cristalina 1 de cabazitaxel.

5 La presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina 1 de cabazitaxel, que comprende una solución de cabazitaxel en hidrocarburo clorado con un antidisolvente.

La solución de cabazitaxel se obtiene por la disolución de cabazitaxel en hidrocarburos clorados adecuados tales como diclorometano, dicloroetano y similares.

10 El volumen del disolvente que puede usarse en la etapa a) depende de la polaridad y la capacidad solubilizante del disolvente y típicamente puede emplearse en el intervalo entre 2 a 100 veces en volumen por gramo de cabazitaxel.

La solución de cabazitaxel en disolvente adecuado puede obtenerse a temperatura ambiente o puede calentarse la solución de 30 a 100 °C.

15 El cabazitaxel se cristaliza en la solución por combinación con un antidisolvente. Los antidisolventes adecuados incluyen, aunque sin limitación: agua; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter metil *tert*-butílico y similares; hidrocarburos tales como n-heptano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; mezclas de hidrocarburos de bajo punto de ebullición tales como éter de petróleo y similares; y combinación de los mismos.

La relación entre el disolvente en solución y antidisolvente es de 1:1 a aproximadamente 1:50.

25 La forma 1 obtenida opcionalmente se lava con un antidisolvente para reducir el contenido de impurezas volátiles orgánicas. Después de eliminar el disolvente, el material se secó en un horno de vacío.

La forma resultante de cabazitaxel puede formularse en formas galénicas habituales tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones, etc. En estos casos, los medicamentos pueden prepararse por métodos convencionales con excipientes farmacéuticos convencionales.

30 Además, el cabazitaxel cristalino descrito en este documento puede usarse en un método para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico insensible a hormonas. El método de tratamiento incluye administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento una forma galénica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma amorfa de cabazitaxel.

35 Los métodos para la preparación de la forma cristalina de cabazitaxel de la presente invención pueden ilustrarse mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la invención.

40 Ejemplos

Ejemplo-1

45 Se cargó cabazitaxel (2,0 g) y DCM (10 ml) y se agitaron para disolver el sólido. Se cargó la solución en n-hexano (50 ml) en agitación a 20-25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 20-25 °C. Se filtró el sólido obtenido y se lavó con n-hexano (20 ml). El material se secó durante 30 min a temperatura ambiente y 50-55 °C durante 6 h a 0-10 mbar para obtener la forma 1 de cabazitaxel.

DSC	-134,01 °C y 159,58 °C
TGA	- 0,936 (hasta 105 °C)
Pureza	- 92,42 %

50 Ejemplo-2

55 Se cargaron 140 g de cabazitaxel en 700 ml de diclorometano predestilado y se agitaron 15-20 min para disolver el material sólido. La solución se filtró a través de papel de filtro micrométrico y el filtrado se calentó para destilar el disolvente al vacío por debajo de 40 °C para obtener el material sólido. El material sólido se secó al vacío durante 1 hora. Se cargaron 420 ml de diclorometano predestilado al sólido y se agitaron durante 1 hora y se cargaron lentamente 420 ml de n-heptano predestilado a la solución. La solución 1 se agitó durante 1 hora a 20-30 °C y se enfrió a 0-10 °C. El material cristalizado se filtró. La torta húmeda se lavó con la mezcla 2:1 de 420 ml de n-heptano y diclorometano y se deshidrató por aspiración durante 2 horas. El material sólido se secó a 70-80 °C al vacío durante 16-18 horas para obtener la forma 1 de cabazitaxel.

60 Rendimiento: 86 %
 Pureza cromatográfica: 99,8 %

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina 1 de cabazitaxel, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD), determinado con una radiación de Cu K α , que tiene la longitud de onda de 1,541 Å, que tiene picos a 7,27, 8,098, 8,9288, 9,8386, 10,3719, 11,1279, 12,6872, 12,9551, 14,3024, 15,3175, 15,7891, 16,5281 y 17,2208 \pm 0,2 grados dos-teta.
- 10 2. Un proceso para preparar la forma cristalina 1 de cabazitaxel de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - a. Disolver cabazitaxel en bruto en hidrocarburo clorado.
 - b. Añadir disolvente de hidrocarburo alifático a la solución obtenida en la etapa (a); y
 - c. Aislar la forma cristalina 1 de cabazitaxel.
- 15 3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el hidrocarburo clorado es diclorometano.
4. El proceso de la reivindicación 2, en el que el hidrocarburo alifático es n-hexano o heptano.

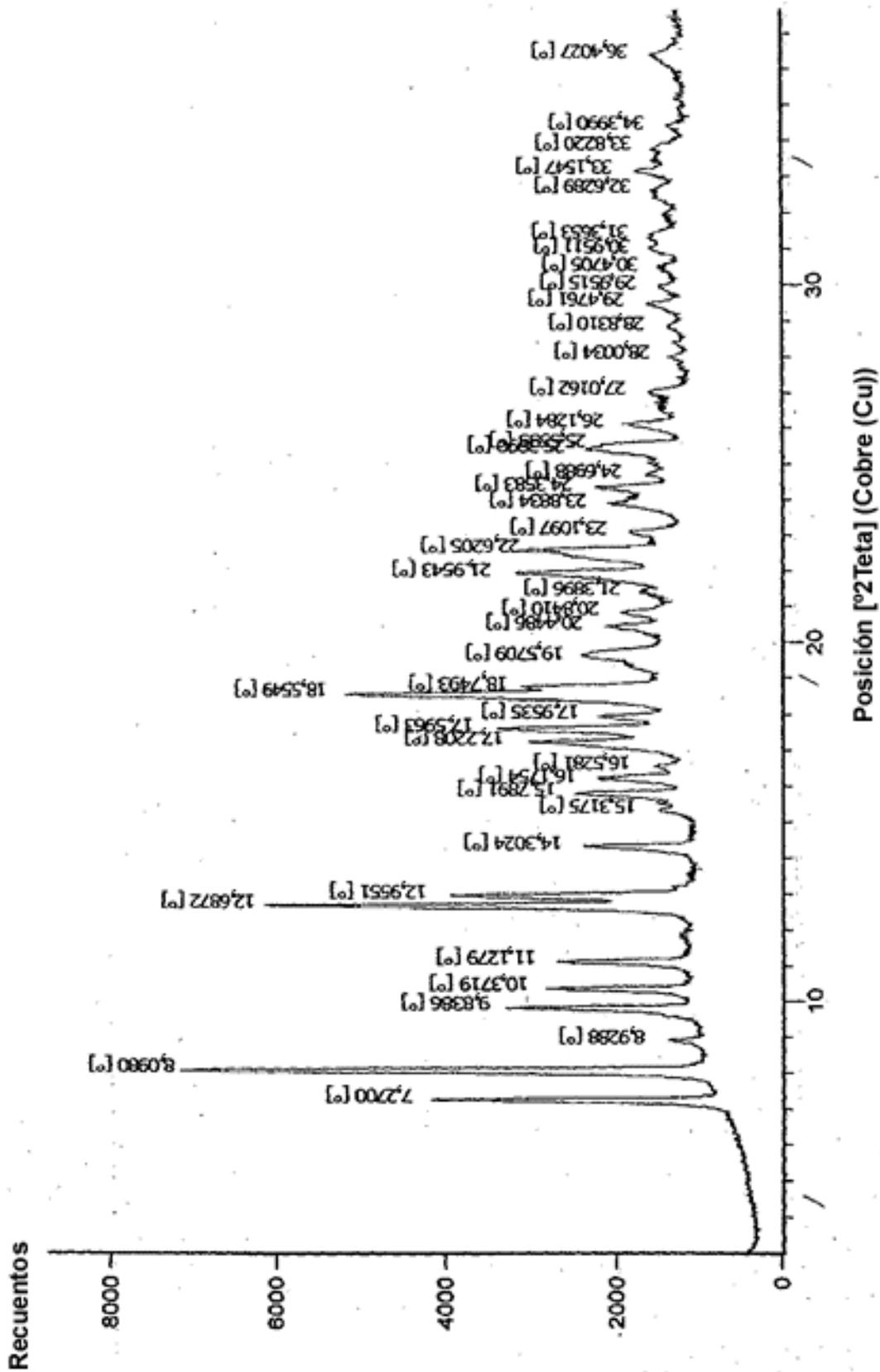


Fig-1

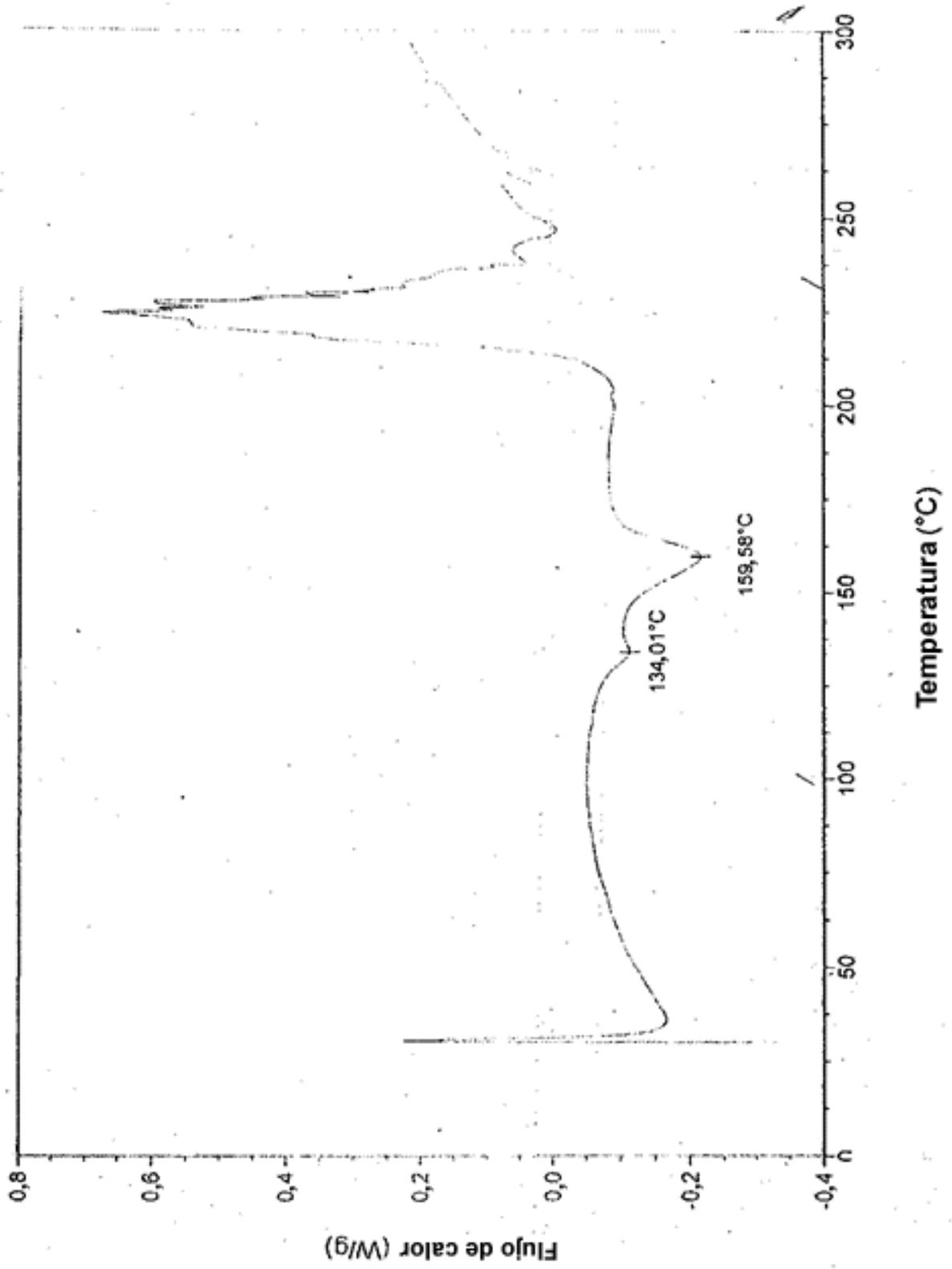


Fig-2