



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 



① Número de publicación: 2 738 638

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 22.03.2016 PCT/EP2016/056262

(87) Fecha y número de publicación internacional: 29.09.2016 WO16150963

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 22.03.2016 E 16711818 (1)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 24.04.2019 EP 3274333

(54) Título: Sales de cabozantinib y su uso como agentes anticancerígenos

(30) Prioridad:

25.03.2015 EP 15160877

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **24.01.2020** 

(73) Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%) Lichtstrasse 35 4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

STEFINOVIC, MARIJAN y SCHREINER, ERWIN, PAUL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

## **DESCRIPCIÓN**

Sales de cabozantinib y su uso como agentes anticancerígenos

### Campo de la invención

5

15

25

30

35

40

45

La presente invención se refiere a formas cristalinas de succinato de cabozantinib y acetato de cabozantinib y a un método para su preparación. Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas cristalinas y a su uso como medicamentos anticancerígenos.

#### Antecedentes de la invención

La N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida (denominación común internacional (DCI): cabozantinib) que se representa mediante la estructura química

10 Cabozantinib

es un inhibidor de tirosina cinasas receptoras RET, MET, KIT y VEGFR2. Se comercializa actualmente para el tratamiento de cáncer de tiroides con el nombre comercial Cometriq. Las cápsulas de Cometriq contienen cabozantinib y su sal de (L)-malato. El cabozantinib se clasifica como un compuesto BCS de clase II que tiene una baja solubilidad y alta permeabilidad. La sal de malato muestra una solubilidad mejorada en comparación con la base libre de cabozantinib.

El compuesto anteriormente mencionado se denominará en la presente solicitud con su denominación común internacional, es decir, cabozantinib. Una sal de cabozantinib se denominará como sal de cabozantinib, por ejemplo, succinato de cabozantinib o sal de ácido succínico de cabozantinib.

La solicitud de patente internacional WO2005/030140A2 da a conocer cabozantinib. Además, esta solicitud da a conocer procedimientos para la preparación de cabozantinib, una preparación farmacéutica de cabozantinib y aplicaciones terapéuticas de la misma.

La solicitud de patente CN 104109124 da a conocer un cristal de malato de cabozantinib 0,5, composiciones farmacéuticas y aplicaciones terapéuticas del mismo para el tratamiento de enfermedades asociadas a tumores. El cristal se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los picos de difracción en los ángulos 2theta: 5,48, 10,88, 15,24, 21,97, 24,56 cuando se mide usando radiación Cu-Ka.

La solicitud de patente internacional WO2010/083414 A1 da a conocer las sales de (L)-, (D)- y (D,L)-malato como compuestos (I), (II) y (III). El documento WO2010/083414 da a conocer además las formas polimórficas N-1 y N-2 de los compuestos (I), (II) y (III). Se notifica que la sal de (L)-malato no es higroscópica y que tiene estabilidad química.

El ejemplo 1 del documento WO2010/083414 proporciona un procedimiento concreto para la preparación de la base libre de cabozantinib. El ejemplo 2 proporciona un procedimiento concreto para la preparación de la forma N-1 cristalina de (L)-malato de cabozantinib que comprende una etapa de cristalización final a partir de acetonitrilo como el disolvente. El espectro de XRPD de la forma N-1 cristalina de (L)-malato se da a conocer también. El ejemplo 4 proporciona un procedimiento concreto para la preparación de la forma N-2 cristalina de (L)-malato de cabozantinib que comprende una etapa de cristalización final a partir de un sistema binario de disolventes en el que los disolventes son tetrahidrofurano y metilisobutilcetona. Se requieren simientes para la cristalización de la Forma N-2. El espectro de XRPD de la forma N-2 cristalina de (L)-malato se da a conocer también. La forma N-2 se ha seleccionado para desarrollo comercial.

Por tanto, la sal de (L)-malato de cabozantinib existe en dos formas polimórficas que necesitan controlarse en la formulación del fármaco. El documento WO2010/083414 divulga en la tabla 1 de la página 9 que no había formación de sal entre cabozantinib y ácido acético o ácido succínico.

En vista de las desventajas anteriormente mencionadas, existe la necesidad de proporcionar formas de cabozantinib con propiedades fisicoquímicas que las vuelven adecuadas para formulación farmacéutica; en particular formas sólidas con un perfil equilibrado de propiedades fisicoquímicas adecuadas tales como solubilidad adecuada, estabilidad química, morfología favorable, filtrabilidad mejorada, higroscopicidad adecuada. Existe, además, la necesidad de composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a formas cristalinas de sales anhidras y no higroscópicas de cabozantinib con ácidos orgánicos de bajo peso molecular.

La presente invención se refiere a una sal de succinato de cabozantinib y sal de acetato de cabozantinib. Estas formas cristalinas de la invención son anhidras y no higroscópicas. Muestran estabilidad tanto química como física y/o solubilidad adecuada. Además, las formas cristalinas de la presente invención comprenden cristales con morfología especialmente adecuada para la producción de productos farmacológicos farmacéuticos y que pueden filtrarse fácilmente.

### Definiciones

10 En el contexto de la presente invención las siguientes abreviaturas tienen el significado que se indica, a menos que se indique de manera explícita lo contrario:

XRPD difracción/difractograma de rayos X de polvo

TG/DTA termogravimetría/análisis térmico diferencial

DVS sorción de vapor dinámica

15 PLM microscopía de luz polarizada

RMN resonancia magnética nuclear

HPLC-UV cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección ultravioleta

TA temperatura ambiente

HR humedad relativa

20 m masa

30

35

Δm cambio de masa

hr tasa de calentamiento

ΔH<sub>fus</sub> diferencia entre los calores de fusión

Tal como se usa en la presente, el término "temperatura ambiente" se refiere a temperaturas de entre 15 y 25°C [véase, por ejemplo, la Farmacopea Europea 8.3, (2015)].

Tal como se usa en la presente, el término "líquido madre" se refiere a la disolución que permanece después de la cristalización de un sólido.

El término "no higroscópico" tal como se usa en la presente se refiere a compuestos que muestran un aumento de peso de menos del 1,2% basándose en el peso del compuesto cuando se mide en el intervalo del 20 al 70% de humedad relativa a (25,0 ± 0,1)°C.

El término "esencialmente lo mismo" con referencia a XRPD significa que la variabilidad en las posiciones de picos e intensidades relativas de los picos se tendrán en cuenta. Por ejemplo, una precisión típica de los valores de 2-Theta se encuentra en el intervalo de ± 0,2º 2-Theta. Por tanto, un pico de difracción que aparece normalmente a 14,9º 2-Theta por ejemplo puede aparecer entre 14,7º y 15,1º 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones convencionales. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos así como también la variabilidad debido al grado de cristalización, orientación preferida, preparación de la muestra y otros factores que conocidos por los expertos en la técnica y deberían considerarse como una medida cualitativa solamente. Normalmente, las mediciones de XRPD se realizan a una temperatura de 20°C, preferiblemente además a una humedad relativa del 40%.

El término "forma N-1" tal como se usa en la presente se refiere a la forma cristalina de (L)-malato de cabozantinib que se da a conocer en el documento WO2010/083414 A1 que se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (12,8 ± 0,2)°, (13,5 ± 0,2)°, (16,9 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (21,5 ± 0,2)°, (22,8 ± 0,2)°, (25,1 ± 0,2)°, (26,6 ± 0,2)°, cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm. De manera alternativa, la forma N-1 tal como se usa en la presente se refiere a la forma de (L)-malato de cabozantinib que se da a conocer en el párrafo [0056] páginas 10 a 11 del documento WO2010/083414.

El término "forma N-2" tal como se usa en la presente se refiere a la forma cristalina de (L)-malato de cabozantinib que se da a conocer en el documento WO2010/083414 A1 que se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende cuatro o más reflexiones en ángulos 2-Theta seleccionados de  $(6.4 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(9.1 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(12.0 \pm 0.2)^{\circ}$ ,

 $(12.8 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(13.7 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(17.1 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(20.9 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(21.9 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(22.6 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(23.7 \pm 0.2)^{\circ}$ , cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm. De manera alternativa, la forma N-2 tal como se usa en la presente se refiere a la forma de (L)-malato de cabozantinib dada a conocer en el párrafo [0058] página 11 del documento WO2010/083414.

- 5 Un experto habitual en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se conoce generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse además que las intensidades relativas pueden variar también dependiendo de las condiciones experimentales y, por consiguiente, el orden de intensidad exacto no debería tenerse en cuenta. De 10 manera adicional, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional normalmente es de aproximadamente el 5% o menos, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta en cuanto a los ángulos de difracción mencionados. En consecuencia, se entenderá que las formas de cristal de la presente invención no se limitan a las formas de cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las figuras adjuntas 15 dadas a conocer en el presente documento. Cualquier forma de cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los dados a conocer en las figuras adjuntas se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La capacidad para determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X forma parte del campo de un experto habitual en la técnica.
- El término "sal de succinato de cabozantinib" significa una sal entre cabozantinib y ácido succínico. El ácido succínico es un ácido dicarbónico y puede formar hidrogenosuccinato, es decir un monoanión en el que uno de los dos restos ácido carbónico se desprotona, y succinatos, es decir un dianión en el que ambos restos ácido carbónico se desprotonan. Se incluyen sales con ambas formas de ácido succínico desprotonado en el término general "sal de succinato" tal como se usa en el presente documento.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente puro" con referencia a una forma polimórfica particular de una sal significa que la forma polimórfica incluye menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 3%, lo más preferiblemente menos del 1% en peso de cualquier otra forma física de la sal

### Breve descripción de los dibujos

- Figura 1: XRPD representativo de la forma cristalina A de succinato de cabozantinib según la presente invención.
- 30 Figura 2: Curva de TG/DTA representativa de la forma cristalina A de succinato de cabozantinib según la presente invención.
  - Figura 3: Isoterma de DVS representativa de la forma cristalina A de succinato de cabozantinib según la presente invención.
  - Figura 4: XRPD representativo de la forma cristalina A-1 de acetato de cabozantinib según la presente invención.
- Figura 5: Curva de TG/DTA representativa de la forma cristalina A-1 de acetato de cabozantinib según la presente invención.
  - Figura 6: Isotermas de DVS representativas la forma cristalina A-1 de acetato de cabozantinib según la presente invención.
  - Figura 7: <sup>1</sup>H-RMN de la forma cristalina A de succinato de cabozantinib.
- 40 Figura 8: <sup>1</sup>H-RMN de la forma cristalina A-1 de acetato de cabozantinib.

### Descripción detallada de la invención

La invención se describe a continuación en detalles adicionales, sin limitarse a los mismos.

### Succinato de cabozantinib y acetato de cabozantinib

La presente invención se refiere a sales de cabozantinib con ácido succínico y ácido acético, respectivamente. En particular, la presente invención se refiere a succinato de cabozantinib y acetato de cabozantinib.

Preferiblemente en el succinato de cabozantinib la razón molar de cabozantinib en relación con el succinato está en el intervalo de desde 1:0,5 hasta 1:2, más preferiblemente desde 1:0,7 hasta 1:1,5 y lo más preferiblemente desde 1:0,8 hasta 1:1,2.

Preferiblemente en el acetato de cabozantinib la razón molar del cabozantinib en relación con el acetato está en el intervalo de desde 1:0,5 hasta 1:2, más preferiblemente desde 1:0,7 hasta 1:1,5 y lo más preferiblemente desde 1:0,8 hasta 1:1,2.

### Forma cristalinas de succinato de cabozantinib y acetato de cabozantinib

La presente invención se refiere a forma cristalinas de succinato de cabozantinib y acetato de cabozantinib.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una forma cristalina de succinato de cabozantinib, a continuación en el presente documento también designada "forma A".

Alternativamente, la presente invención se refiere a una forma cristalina de acetato de cabozantinib, a continuación en el presente documento también designada "forma A-1".

La forma A y forma A-1 pueden caracterizarse mediante métodos analíticos bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica para caracterizar sólidos. Tales métodos comprenden pero no se limitan a XRPD, TG/DTA, <sup>1</sup>H-RMN, KF y DVS. La forma A y forma A-1 pueden caracterizarse mediante uno de los métodos analíticos mencionados anteriormente o combinando dos o más de los mismos. En particular, la forma A y forma A-1 pueden caracterizarse por uno cualquiera de los siguientes aspectos o combinando dos o más de los siguientes aspectos.

La forma A y forma A-1 de la presente invención puede caracterizarse por ejemplo por su XRPD. La tabla 1 proporciona reflexiones para la forma A y forma A-1, en las que una o más de estas reflexiones pueden usarse para distinguir la forma cristalina.

### 15 Tabla 1:

Tabla 1: Reflexiones de la forma A y forma A-1

Reflexiones de forma A [± 0,2° 2Th.]	Reflexiones de Forma A-1 [± 0,2° 2Th.]
5,1	11,3
7,0	12,4
7,8	14,2
8,5	14,4
9,4	14,8
10,4	15,4
10,5	15,7
11,5	161
12,5	17,4
13,4	17,6
14,1	18,0
15,2	18,4
15,5	19,4
16.0	21,5
16,5	21,8
16,7	22,6
17,1	22,8
17,5	23,2
18,4	23,7
18,7	24,1
18,9	24,5
19,1	24,9
19,8	25,5
20,8	25,9
21,1	27,6
21,4	27,8
21,9	28,7
22,2	29,1
23,2	29,8
23,4	- , -
23,6	
24,1	
24,8	
25,5	
25,8	
26,1	
27,4	
27,8	
28,3	
29,0	

### Forma A de succinato de cabozantinib

10

15

25

30

40

45

Preferiblemente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(8,5\pm0,2)^\circ$ ,  $(10,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(10,1\pm0,2)^\circ$ ,  $(21,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(24,8\pm0,2)^\circ$ , cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Más preferiblemente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(8.5 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(10.4 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(19.1 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(21.4 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(24.8 \pm 0.2)^{\circ}$ ,  $(25.8 \pm 0.2)^{\circ}$  cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Particularmente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones adicionales a uno o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(8,5\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(10,4\pm0,2)^{\circ}$ , (10,4

Alternativamente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a cinco o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(8,5\pm0,2)^\circ$ ,  $(10,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(19,1\pm0,2)^\circ$ ,  $(21,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(23,2\pm0,2)^\circ$ ,  $(23,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(24,8\pm0,2)^\circ$ ,  $(25,8\pm0,2)^\circ$ , cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Alternativamente, la forma A de succinato de cabozantinib puede caracterizarse por mostrar un XRPD que es esencialmente el mismo que el presentado en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Alternativa o adicionalmente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza porque tiene una curva de TG/DTA que muestra una pérdida de peso de como máximo el 1,2%, preferiblemente de como máximo el 0,8%, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 hasta 173°C y una velocidad de calentamiento de aproximadamente 10°C /min.

Alternativa o adicionalmente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza por mostrar una curva de TG/DTA esencialmente la misma que la presentada en la figura 2 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 hasta 173°C y una velocidad de calentamiento de aproximadamente 10°C/min

Basándose en TG/DTA, la forma A de succinato de cabozantinib es una forma de sal anhidra.

Alternativa o adicionalmente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza por mostrar un aumento de peso de como máximo el 0,2%, preferiblemente como máximo el 0,1%, basándose en el peso de la forma A tal como se determina mediante sorción de DVS en el intervalo de desde el 20% hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,1)^{\circ}$ C.

Alternativa o adicionalmente, la forma A de succinato de cabozantinib puede caracterizarse por mostrar una sorción de DVS esencialmente la misma que la presentada en la figura 3 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura de  $(25,0\pm0,1)^{\circ}$ C.

Además, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza por ser no higroscópica tal como se determina mediante DVS en el intervalo de desde el 20% hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,1)^{\circ}$ C.

Todavía adicionalmente, la forma A de succinato de cabozantinib se caracteriza por ser una forma cristalina no solvatada, preferiblemente una forma cristalina anhidra y lo más preferiblemente una forma cristalina anhidra y no solvatada.

Preferiblemente, la forma A de succinato de cabozantinib tiene homogeneidad de fases sustancialmente puras tal como se indica mediante menos del 10%, preferiblemente menos del 5% y más preferiblemente menos del 2% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina de la forma A de succinato de cabozantinib que tiene homogeneidad de fases sustancialmente puras con menos del 1% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

En una realización, se proporciona una composición que consiste esencialmente en la forma A de succinato de cabozantinib. La composición de esta realización puede comprender al menos el 90% en peso de forma A de succinato de cabozantinib, basándose en el peso de succinato de cabozantinib en la composición.

La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como difracción de polvo de rayos x (PXRD) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. El PXRD simulado puede calcularse a partir de

datos de rayos x de monocristal. Véanse Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963) o el programa TOPAS (Total Pattern Analysis solution, disponible de Brucker AXS Inc.).

Preferiblemente en la forma A de succinato de cabozantinib cristalina, la razón molar del cabozantinib en relación con el succinato está en el intervalo de desde 1:0,5 hasta 1:2, más preferiblemente desde 1:0,7 hasta 1:1,5 y lo más preferiblemente desde 1:0,8 hasta 1:1,2.

## Forma A-1 de acetato de cabozantinib

5

10

20

25

35

Preferiblemente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta  $(11,3\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(12,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(15,4\pm0,2)^{\circ}$ , cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Más preferiblemente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(11,3\pm0,2)^\circ$ ,  $(12,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(15,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(24,5\pm0,2)^\circ$ , cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Particularmente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones adicionales a uno o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(11,3\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(12,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(15,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(22,6\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(24,5\pm0,2)^{\circ}$  cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

Alternativamente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a cinco o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(11,3\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(12,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(15,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(21,5\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(22,6\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(24,5\pm0,2)^{\circ}$  cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Particularmente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a cinco o más ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de reflexiones de la forma A-1 tal como se enumeran en la tabla 1, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0.15419 nm.

Particularmente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib se caracteriza porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ocho o más, tales como diez o más, ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de reflexiones de la forma A-1 tal como se enumeran en la tabla 1, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Alternativamente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib puede caracterizarse por mostrar un XRPD esencialmente el mismo que el presentado en la figura 4 de la presente invención, cuando se mide a temperatura ambiente con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Alternativa o adicionalmente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib puede caracterizarse por mostrar un aumento de peso de como máximo el 0,3%, preferiblemente de como máximo el 0,25% basándose en el peso de forma A-1 de acetato de cabozantinib tal como se determina mediante DVS en el intervalo de desde el 20 hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,1)^{\circ}$ C.

Alternativa o adicionalmente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib puede caracterizarse por mostrar una sorción de DVS esencialmente la misma que la presentada en la figura 6 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura de  $(25,0\pm0,1)^{\circ}$ C, en particular cuando se mide según el ejemplo de referencia C.

Preferiblemente, la forma A-1 de acetato de cabozantinib tiene homogeneidad de fases sustancialmente puras tal como se indica por menos del 10%, preferiblemente menos del 5% y más preferiblemente menos del 2% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina de forma A-1 de acetato de cabozantinib que tiene homogeneidad de fases sustancialmente puras con menos del 1% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

En una realización, se proporciona una composición que consiste esencialmente en la forma A-1 de acetato de cabozantinib. La composición de esta realización puede comprender al menos el 90% en peso de forma A-1 de acetato de cabozantinib, basándose en el peso de acetato de cabozantinib en la composición.

Preferiblemente, en la forma A-1 de acetato de cabozantinib cristalina, la razón molar del cabozantinib en relación con el acetato está en el intervalo de desde 1:0,5 hasta 1:2, más preferiblemente desde 1:0,7 hasta 1:1,5 y lo más preferiblemente desde 1:0,8 hasta 1:1,2.

### Preparación de sales de cabozantinib y formas cristalinas de las mismas

Pueden prepararse formas cristalinas mediante una variedad de métodos, incluyendo por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una masa fundida, transformación de estado sólido a otra fase, cristalización en un fluido supercrítico y pulverización de chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas en una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra con cristales de una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, secado por congelación de la mezcla de disolventes y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes.

Se comentan cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de fármacos en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer y J.G. Stowell, 2ª edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de forma A de succinato de cabozantinib cristalina y forma A-1 de acetato de cabozantinib tal como dio a conocer anteriormente.

Se usa normalmente base libre de cabozantinib como material de partida. La base libre de cabozantinib puede prepararse, por ejemplo, según el documento WO 2005/030140, ejemplo de preparación 48, o el documento WO 2010/083414, ejemplo de preparación 1.6.

El procedimiento comprende:

- (i) combinar cabozantinib y un disolvente que comprende acetona, obteniendo una mezcla (i);
- (ii) combinar un ácido seleccionado de ácido succínico y ácido acético, y un disolvente que comprende tetrahidrofurano, obteniendo una mezcla (ii); y
- 20 (iii) combinar la mezcla (i) con la mezcla (ii) y obtener una mezcla (iii);
  - (iv) someter la mezcla (iii) a ciclado de temperatura, obteniendo una mezcla que comprende una forma cristalina de la presente invención.

Por tanto, en (ii) el ácido es ácido succínico cuando va a obtenerse la forma A de succinato de cabozantinib cristalina o el ácido es ácido acético cuando va a obtenerse la forma A-1 de acetato de cabozantinib cristalina.

Por tanto, en (iv) la forma cristalina obtenida es la forma A de succinato de cabozantinib o forma A-1 de acetato de cabozantinib.

Preferiblemente, la razón molar de cabozantinib en (i) en relación con el ácido en (ii) está en el intervalo de desde 1:0,6 hasta 1:1,8, más preferiblemente de desde 1:0,8 hasta 1:1,2, y lo más preferiblemente de 1:0,9 a 1:1,1.

### Etapa (i)

5

10

15

- La temperatura para la etapa i) no es limitativa. Sin embargo, preferiblemente, la mezcla en (i) tiene una temperatura en el intervalo de desde 10°C hasta 30°C, más preferiblemente desde 15°C hasta 25°C y lo más preferiblemente de 22°C.
  - En (i) el disolvente comprende, y más preferiblemente es acetona. Preferiblemente, cuando el disolvente en (i) es acetona, el disolvente no comprende disolvente orgánico adicional, lo más preferiblemente el disolvente en (i) está esencialmente libre de cualquier disolvente orgánico adicional.

La concentración de cabozantinib en el disolvente es preferiblemente de desde 0,2 g/ml hasta 4 g/ml.

### Etapa (ii)

35

40

45

La temperatura para la etapa i) no es limitativa. Sin embargo, preferiblemente, la mezcla en (ii) tiene una temperatura en el intervalo de desde 10°C hasta 30°C, más preferiblemente desde 15°C hasta 25°C y lo más preferiblemente de 22°C.

Se prefiere que la temperatura de la mezcla de la etapa (i) sea la misma que la temperatura de la mezcla de la etapa (ii).

En (ii) el disolvente comprende, y más preferiblemente es tetrahidrofurano. Preferiblemente, cuando el disolvente en (ii) es tetrahidrofurano, el disolvente no comprende disolvente orgánico adicional, lo más preferiblemente el disolvente en (ii) está esencialmente libre de cualquier disolvente orgánico adicional.

El disolvente en (i) y (ii) puede ser igual o diferente.

Preferiblemente, el volumen del disolvente en (ii) es tal que el ácido succínico puede formar una suspensión o una disolución.

Preferiblemente, se usan de 0,2 g a 4 g de ácido succínico por ml de disolvente.

### Etapa (iii)

Preferiblemente, la mezcla en (iii) tiene una temperatura en el intervalo de desde 10°C hasta 30°C, más preferiblemente desde 15°C hasta 25°C y lo más preferiblemente de 22°C.

5 La razón en volumen de mezcla (i): mezcla (ii) es de desde 1:4 hasta 4:1, preferiblemente desde 1:2 hasta 2:1.

### Etapa (iv)

Se ha encontrado que sometiendo la mezcla obtenida a partir de (iii) a ciclado de temperatura se obtienen las formas cristalinas de la invención.

Preferiblemente, la temperatura superior de un ciclo de temperatura es de desde 35°C hasta 60°C, tal como desde 35°C hasta 45°C, y la temperatura inferior de un ciclo de temperatura es de desde 10°C hasta 25°C. Preferiblemente, la diferencia entre la temperatura inferior y la superior en un ciclo es de al menos 10K, por ejemplo al menos 15K, tal como preferiblemente 20K.

Preferiblemente, en un ciclo individual la temperatura superior se mantiene constante durante al menos 30 min, tal como durante al menos 60 min.

Preferiblemente, en un ciclo individual la temperatura inferior se mantiene constante durante al menos 30 min, tal como durante al menos 60 min.

La velocidad de calentamiento / enfriamiento dentro de un ciclo de temperatura con el fin de cambiar desde la temperatura inferior hasta la temperatura superior y desde la temperatura superior hasta la temperatura inferior, respectivamente, no está particularmente limitada. Por ejemplo, la velocidad de calentamiento podría ser de desde 0,3 K/min hasta 5 K/min, tal como desde 1 K/min hasta 3 K/min.

Preferiblemente, el ciclado de temperatura se lleva a cabo en ciclos en los que cada ciclo está preferiblemente en el intervalo de desde 2 hasta 6 h, más preferiblemente en el intervalo de desde 3 hasta 5 h.

Preferiblemente, el ciclado de temperatura comprende al menos 4 ciclos, preferiblemente al menos 12 ciclos, más preferiblemente al menos 18 ciclos.

Preferiblemente o alternativamente, el ciclado de temperatura se lleva a cabo durante el periodo global preferiblemente en el intervalo de desde 12 hasta 96 h, más preferiblemente en el intervalo de desde 36 hasta 84 h, incluso más preferiblemente en el intervalo de desde 60 hasta 72 h.

Preferiblemente, el ciclado de temperatura se lleva a cabo en un ciclo en el que cada ciclo está preferiblemente en el intervalo de desde 3 hasta 5 h durante un tiempo global de 60 a 72 h.

30 El ciclado de temperatura puede llevarse a cabo opcionalmente bajo agitación.

Pueden añadirse cristales simiente a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Preferiblemente las simientes se añaden en (iii) o en (iv), más preferiblemente se añaden en (iv). Puede emplearse siembra para controlar el crecimiento de la forma A y forma A-1 o para controlar la distribución de tamaño de partícula del producto cristalino.

# 35 <u>Etapa (v)</u>

20

El procedimiento según la invención puede comprender además evaporar al menos parte de los disolventes para favorecer la cristalización de la forma A o forma A-1 de la invención

La etapa (v) puede llevarse a cabo tras la etapa (iii) o tras la (iv) o tanto tras la etapa (iii) como la etapa (iv).

Alternativa o adicionalmente pueden añadirse cristales simiente en (iii) o en (iv) antes de llevar a cabo la evaporación para favorecer adicionalmente la cristalización de la forma A o forma A-1 de la invención.

El procedimiento puede comprender además (vi) aislar al menos una parte de la forma cristalina de etapa (iv) de su líquido madre.

# Etapa (vi)

La forma cristalina obtenida puede opcionalmente aislarse o recogerse mediante cualquier método convencional tal como filtración o centrifugación, lo más preferiblemente mediante filtración del líquido madre.

Preferiblemente, la forma A se aísla o se recoge mediante cualquier método convencional tal como filtración o centrifugación, lo más preferiblemente mediante filtración del líquido madre.

# ES 2 738 638 T3

Preferiblemente, la forma A-1 se aísla o se recoge mediante cualquier método convencional tal como filtración o centrifugación, lo más preferiblemente mediante filtración del líquido madre.

El procedimiento puede comprender además (vii) tras (v) o (vi) opcionalmente lavar la forma cristalina aislada con un disolvente.

## 5 Etapa (vii)

10

35

En (vii) la forma cristalina aislada, preferiblemente la forma A o forma A-1 obtenida en (v) o (vi) se lava con un disolvente en el que la forma A o forma A-1 tienen baja o ninguna solubilidad.

Preferiblemente, el disolvente comprende un disolvente orgánico, en donde el disolvente orgánico se selecciona de alcoholes, cetonas, nitrilos, éteres cíclicos o mezclas de dos o más de ellos. Más preferiblemente, el disolvente comprende una cetona tal como acetona o éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano o alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o mezclas de dos o más de los mismos y lo más preferiblemente el disolvente es acetona o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos. El experto apreciará que el lavado se lleva a cabo con un disolvente de lavado en frío para minimizar las pérdidas de masas.

El procedimiento puede comprender además: (viii) tras (iv) o (v) o (vi) opcionalmente secado de la forma cristalina aislada de la invención obtenida en (iv) o (v).

La forma cristalina aislada, preferiblemente forma A o forma A-1 puede secarse adicionalmente en condiciones suaves. Tras secar, se obtiene la forma cristalina secada de la invención, preferiblemente la forma A o forma A-1.

La presente invención se refiere a la forma A o forma A-1 obtenible u obtenida según cualquiera de los procedimientos dados a conocer anteriormente.

### 20 Composición farmacéutica

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma A de succinato de cabozantinib o forma A-1 de acetato de cabozantinib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente la composición farmacéutica de la invención comprende la forma A.

La composición farmacéutica de la invención es preferiblemente una forma de dosificación oral tal como un comprimido, una cápsula tal como cápsula dura, jarabe, preferiblemente la forma de dosificación oral es un comprimido o una cápsula, preferiblemente la cápsula es una cápsula dura.

Preferiblemente la composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de la forma cristalina de la invención. Preferiblemente, la dosis eficaz está en el intervalo de 20 a 80 mg de forma cristalina de cabozantinib de la invención. La dosis eficaz preferiblemente se refiere a una dosis diaria.

Por tanto, preferiblemente la composición farmacéutica de la invención comprende una dosis eficaz de la forma A de la invención. Preferiblemente, la dosis eficaz de la forma A está en el intervalo de 20 a 80 mg. La dosis eficaz preferiblemente se refiere a una dosis diaria.

Por tanto, preferiblemente la composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de la forma A-1 de la invención. Preferiblemente, la dosis eficaz de la forma A-1 está en el intervalo de 20 a 80 mg. La dosis eficaz preferiblemente se refiere a una dosis diaria.

Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de la forma A de la invención. Preferiblemente, la dosis eficaz de la forma A está en el intervalo de 20 a 80 mg. La dosis eficaz preferiblemente se refiere a una dosis diaria.

La composición farmacéutica de la invención, preferiblemente la forma de dosificación oral de la invención comprende una cantidad eficaz de forma A o forma A-1 tal como se dio a conocer anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como carga, disgregante, deslizante, lubricante, aglutinante; preferiblemente la forma de dosificación oral de la invención comprende una cantidad eficaz de forma A o forma A-1, carga, disgregante, deslizante y lubricante.

Una cápsula preferida de la presente invención comprende una cantidad eficaz de forma A o A-1, una carga, un disgregante, un deslizante y un lubricante. Preferiblemente la carga es una celulosa microcristalina silicificada, preferiblemente el disgregante es croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón o mezcla de los mismos, preferiblemente el deslizante es sílice coloidal anhidro, y preferiblemente el lubricante es ácido esteárico. Preferiblemente la cápsula vacía es de gelatina y opcionalmente comprende colorantes, opacificante y tinta. Óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo son ejemplos de colorantes según la invención. Puede usarse dióxido de titanio como opacificante.

La presente invención se refiere además a la forma A o forma A-1 de la invención o a la composición farmacéutica que comprende la forma A o forma A-1 de la invención para su uso como medicamento, preferiblemente como medicamento anticancerígeno.

La presente invención se refiere a la forma A o forma A-1 de la invención o a la composición farmacéutica que comprende la forma A o forma A-1 de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer, preferiblemente de un cáncer de tiroides, en el que preferiblemente el cáncer de tiroides es un cáncer de tiroides medular metastásico.

#### Ventajas

5

10

15

25

30

35

40

La solubilidad de la forma A es de 0,164 mg/ml tal como se mide mediante análisis de HPLC, mostrando por tanto una solubilidad mejorada en comparación con malato de cabozantinib.

Basándose en su isoterma de DVS, la forma A de succinato de cabozantinib de la presente invención es menos higroscópica que malato de cabozantinib. Por ejemplo, la isoterma de DVS medida a una humedad relativa de entre el 20 y el 70% a  $(25,2\pm1,0)^{\circ}$ C muestra que la forma A de succinato de cabozantinib capta sólo aproximadamente el 0,03% en peso de agua, en donde el aumento de peso de L-malato es de aproximadamente el 0,3% en peso y por tanto 10 veces mayor. El análisis de XRPD tras DVS mostró que la forma A de succinato de cabozantinib ha permanecido cristalina y constante con la forma de entrada. La comparación de la isoterma de DVS muestra claramente que la forma A es una forma no higroscópica con una higroscopicidad incluso inferior a la higroscopicidad de (L)-malato de cabozantinib.

El análisis de TG/DTA de la forma A de succinato de cabozantinib de la presente invención mostró una pérdida de peso de menos de aprox. el 0,6% en peso por debajo de aprox. 173°C y aprox. el 1% en peso de pérdida de peso correspondiente a la endoterma en el perfil de DTA a aprox. 173°C indicando que la A tiene una naturaleza de forma de sal anhidra.

Basándose en su isoterma de DVS, la forma A-1 de acetato de cabozantinib de la presente invención es menos higroscópica que malato de cabozantinib. Por ejemplo, entre el 20 y el 70% de humedad relativa a  $(25,0\pm1,0)^{\circ}$ C, la forma A-1 capta sólo aproximadamente el 0,1% en peso de agua, mientras que el aumento de peso de malato de cabozantinib es de aproximadamente el 0,3% en peso. El análisis de XRPD tras DVS mostró que la forma A-1 ha permanecido cristalina y constante con la forma de entrada.

La tabla 2 resume los datos mencionados anteriormente para una mejor comparación.

Tabla 2: Comparación de las propiedades fisicoquímicas de la forma A de succinato de cabozantinib y forma A-1 de acetato de cabozantinib de la invención con (L)-malato de cabozantinib

Método analítico	(L)-malato	Forma A (presente invención)	Forma A-1 (presente invención)
TG/DTA	Pérdida del 1,2% en peso por debajo de aprox. 178°C y pérdida del 1% correspondiente a la endoterma en el perfil de DTA a aprox. 178°C	pérdida del 0,6% en peso por debajo de aprox. 173°C y pérdida del 1% en peso a aprox. 173°C	Pérdida del 0,3% en peso por debajo de 100°C y pérdida del 7% en peso entre 100 y 150°C correspondiente a la endoterma en el perfil de DTA a 120°C
DVS entre el 20%-70% de HR	Captación de agua del 0,3% en peso	Captación de agua del 0,03% en peso	Captación de agua del 0,1% en peso

La forma A de succinato de cabozantinib comprende cristales que tienen una forma compacta y por tanto muestran buena capacidad de filtración. Una forma de este tipo es altamente apreciada por científicos de formulación ya que habitualmente muestra buenas propiedades de polvo tales como propiedades flujo y compresibilidad y es por tanto fácil de manipular en procesos farmacéuticos. Además, la forma A, tal como se indicó anteriormente, muestra una solubilidad mejora y una higroscopicidad inferior con respecto a (L)-malato de cabozantinib, lo que hace que la forma A sea una forma atractiva en el campo farmacéutico.

Se ha mostrado que la forma A-1 tiene una naturaleza no higroscópica y anhidra.

En conjunto, la forma A y forma A-1 muestran propiedades fisicoquímicas que las hacen una forma cristalina de cabozantinib adecuada particular para fines farmacéuticos. Especialmente su inerticidad frente al vapor de agua favorece estas formas para procesos de producción farmacéutica. La forma A muestra además una solubilidad aumentada, alta estabilidad química y su morfología apreciada que favorece además esta forma para procesos de producción farmacéutica.

La presente invención se ilustra además mediante las siguientes realizaciones y combinaciones de realizaciones que resultan de las dependencias y referencias posteriores facilitadas:

0. Succinato N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida.

5

10

- 1. Una forma cristalina de succinato de N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo (XRPD) que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(8,5\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(10,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(19,1\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(21,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(24,8\pm0,2)^{\circ}$  cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, en particular cuando se mide tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia A) en el presente documento.
- 2. La forma cristalina de la realización 0 o 1, caracterizada por un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(8,5\pm0,2)^\circ$ ,  $(10,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(19,1\pm0,2)^\circ$ ,  $(21,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(24,8\pm0,2)^\circ$ ,  $(25,8\pm0,2)^\circ$  cuando se mide a 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, en particular cuando se mide tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia A) en el presente documento.
- 3. La forma cristalina de realización 1 o 2, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende una o más reflexiones adicionales a ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(23,2\pm0,2)^{\circ}$  y  $(23,4\pm0,2)^{\circ}$ .
- 4. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende una o más reflexiones adicionales a ángulos 2-Theta seleccionados de las posiciones enumeradas en la tabla 1.
- 5. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende cinco o más reflexiones adicionales a ángulos 2-Theta seleccionados de las posiciones enumeradas en la tabla 1.
- 6. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta en todas la posiciones en negrita enumeradas en la tabla 1, preferiblemente que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta en todas las posiciones enumeradas en la tabla 1.
  - 7. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0 o 1 a 6, caracterizada por un XRPD que es esencialmente el mismo que el presentado en la figura 1.
- 8. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0 o 1 a 7, caracterizada porque tiene una curva de TG/DTA que muestra a pérdida de peso de como máximo el 1,2% en peso basándose en el peso de la forma cristalina en el intervalo de temperatura de desde 25°C hasta 173°C, y cuando se mide a una velocidad de calentamiento de 10°C /min, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia B) en el presente documento.
- 9. La forma cristalina de la realización 8, en la que la pérdida de peso está en el intervalo de desde el 0,15 hasta el 0.80% en peso basándose en el peso de la forma cristalina.
  - 10. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0 o 1 a 9 caracterizada porque tiene una curva de TG/DTA que es esencialmente la misma que la presentada en la figura 2, cuando se mide a una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia B) en el presente documento.
- 35 11. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0 o 1 a 10 caracterizada por mostrar un aumento de peso de como máximo el 0,2% en peso basándose en el peso de la forma cristalina, tal como se determina mediante sorción de vapor dinámica (DVS) en el intervalo de desde el 20 hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de (25,0 ± 0,2)°C en particular cuando se mide tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia C) en el presente documento.
- 40 11' La forma cristalina de la realización 11, en la que el aumento de peso es de como máximo el 0,1%.
  - 11". La forma cristalina de la realización 11 o 11', en la que el aumento de peso es de como máximo el 0,06%.
  - 11". La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0 o 1 a 11", caracterizada por una isoterma de DVS que es esencialmente la misma que la presentada en la figura 3, en particular cuando se mide tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia C) en el presente documento.
- 45 12. La forma cristalina de cualquiera de las realizaciones 1 a 11", en la que la razón molar de la N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida en relación con el ácido succínico está en el intervalo de desde 1:0,5 hasta 1:2, más preferiblemente en el intervalo de desde 1:0,7 hasta 1:1,5 y lo más preferiblemente en el intervalo de desde 1:1 hasta 1:1,2.
- 13. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, caracterizada por un contenido en agua igual o inferior al 0,20% en peso, preferiblemente igual o inferior al 0,15%, basándose en el peso total de la forma cristalina, tal como se mide mediante análisis de KF, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia G) en el presente documento.

# ES 2 738 638 T3

13' La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13 que es anhidra.

20

35

- 13". La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13' que no es higroscópica.
- 0'. Acetato de N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida.
- 15. Una forma cristalina del acetato de N- $\{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil\}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida caracterizado por un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de (11,3 <math>\pm$  0,2)°, (12,4  $\pm$  0,2)°, (15,4  $\pm$  0,2)° cuando se mide a una temperatura de 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia A) en el presente documento.
- 16. La forma cristalina de la realización 0' o 15, caracterizada por un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-10 Theta de (11,3 ± 0,2)°, (12,4 ± 0,2)°, (15,4 ± 0,2)°, (24,5 ± 0,2)° cuando se mide a una temperatura de 20°C con radiación Cu-Kalpha que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia A) en el presente documento.
  - 17. La forma cristalina de la realización 15 o 16, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende una o más reflexiones adicionales a ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(21,5\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(22,6\pm0,2)^{\circ}$ .
- 15 18. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 17, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende cinco o más reflexiones a ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de reflexiones de la forma A-1 tal como se enumeran en la tabla 1.
  - 19. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 15 o 18, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta en todas las posiciones en negrita enumeradas en la tabla 1, preferiblemente que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta en todas las posiciones enumeradas en la tabla 1.
    - 20. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 19, caracterizada por un XRPD que esencialmente el mismo que el presentado en la figura 5, cuando se mide a una temperatura de 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia A) en el presente documento.
- 22. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 21, caracterizada porque tiene una curva de TG/DTA que muestra una pérdida de peso de como máximo el 0,5% en peso basándose en el peso de la forma cristalina en el intervalo de temperatura de desde 25°C hasta 100°C cuando se mide a una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia B) en el presente documento.
- 30 23. La forma cristalina de la realización 22, en la que la pérdida de peso está en el intervalo de desde el 0,2 hasta el 0,4% en peso.
  - 24. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 23, caracterizada porque tiene una curva de TG/DTA que esencialmente la misma que la presentada en la figura 5 cuando se mide a una velocidad de calentamiento de 10°C /min, en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia B) en el presente documento.
  - 25. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 24, caracterizada por mostrar un aumento de peso de como máximo el 0,5% en peso basándose en el peso de la forma cristalina, tal como se determina mediante sorción de vapor dinámica (DVS) en el intervalo de desde el 20 hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,2)^{\circ}$ C, en particular cuando se mide tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia C) en el presente documento.
  - 25'. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 25 caracterizada por una isoterma de sorción de vapor dinámica (DVS) que es esencialmente la misma que la presentada en la figura 6 tal como se determina en el intervalo de desde el 20 hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,2)^{\circ}$ C en particular tal como se da a conocer en el ejemplo de referencia C) en el presente documento.
- 45 26. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 15 a 25', en la que la razón molar de N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida en relación con acetato está en el intervalo de desde 1:0,5 hasta 1:2, más preferiblemente en el intervalo de desde 1:0,7 hasta 1:1,5 y lo más preferiblemente en el intervalo de desde 1:1 hasta 1:1,2.
  - 27. La forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 0' o 1 a 26, en forma sustancialmente pura.
- 28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la forma cristalina de una cualquiera de las realizaciones 1 a 27 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 28' La composición farmacéutica de la realización 86, en la que la forma cristalina es según la realización 1 a 14 y 27.
- 28" La composición farmacéutica de la realización 28', en la que la forma cristalina es según la realización 15 a 27.
- 29. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 28 a 28", en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de una carga, un disgregante, un deslizante y un lubricante.
  - 30. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 28 a 29, que es una composición farmacéutica para administración oral.
  - 31. La composición farmacéutica de la realización 30, en la que la composición farmacéutica para administración oral es un comprimido o una cápsula, preferiblemente la cápsula es una cápsula de gelatina dura.
- 32. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 29 a 31 en la que la cantidad eficaz de la forma cristalina está en el intervalo de 20 a 80 mg.

33.

5

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos para la divulgación y no pretenden ser limitativos para el alcance de las reivindicaciones.

# 15 Ejemplos

### Ejemplos de referencia: Determinación de parámetros físicos

A) Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD)

El análisis de XRPD se llevó a cabo en un difractómetro Siemens D5000, barriendo las muestras entre de 3 y 50 o 30° 2-Theta. Para muestras de menos de 100 mg, se comprimieron cuidadosamente 10-20 mg de material en un disco de vidrio insertado en un recipiente de muestra de XRPD. Para muestras de más de 100 mg, se comprimieron cuidadosamente 100 mg de material aproximadamente en un recipiente de muestra de XRPD de plástico para garantizar una superficie de muestra lisa, justo por encima del nivel del recipiente de muestra. La muestra se cargó luego en el difractómetro que funcionaba en modo de reflexión y se analizó usando las siguientes condiciones experimentales.

25	Origen de datos sin procesar	Siemens-binario V2 (.RAW)

Posición de partida [°2Th.] 3.0000

Posición terminal [°2Th.] 30.000 o 50.000

Tamaño de etapa [°2Th.] 0,0200

Tiempo de etapa de Barrido [s] 1

30 Tipo de Barrido Continuo

Compensación [°2Th.] 0,0000

Tipo de hendidura de divergencia Fija

Tamaño de hendidura de divergencia [º] 2,0000

Longitud de muestra [mm] diversas

35 Tamaño de hendidura de recepción [mm] 0,2000

Temperatura de medición [°C] 20,00

Material del ánodo Cu

K-Alfa1, 2 0,15419

K-Beta [Å] 1,39225

40 Razón K-A2 / K-A1 0,50000

Configuraciones de generador (nominal) 40 mA,

Tipo de difractómetro de 40 kV d5000

Radio de goniómetro [mm] 217,50

Monocromador de haz incidente No

Monocromador de haz difractado Grafito

Rotación No

5 B) Contenido de disolvente orgánico: Análisis termogravimétrico (TGA)

Aproximadamente, se pesaron de manera precisa 5-10 mg de material en una artesa de aluminio abierta y se cargaron en un analizador termogravimétrico/térmico diferencial (TG/DTA) y se mantuvieron a temperatura ambiente. La muestra se calentó luego a una velocidad de 10°C/min desde 25°C hasta 300°C tiempo durante el cual el cambio en el peso de la muestra se registró junto con cualquier evento térmico diferencial (DTA). Se usó nitrógeno como el gas para purga, a una velocidad de flujo de 100 cm3/min.

C) Contenido de agua: Sorción de vapor dinámica (DVS)

Se colocaron aproximadamente 10-20 mg de muestra en una artesa de balanza de sorción de vapor y se cargaron en una balanza de sorción de vapor dinámica DVS-1 por Surface Measurement Systems. La muestra se sometió a un perfil de rampa del 20-90% de humedad relativa (HR) con incrementos del 10%, manteniendo la muestra en cada etapa hasta que se había logrado un peso estable (99,5% de finalización de la etapa). Después de la finalización del ciclo de sorción, la muestra se secó usando el mismo procedimiento, pero todo hacia la reducción hasta el 0% de HR y finalmente retomando el punto de partida del 20% de HR. El cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción se representó gráficamente, lo que permitió que se determinara la naturaleza higroscópica de la muestra.

20 D) Microscopía de luz polarizada (PLM)

> La presencia de birrefringencia se determinó usando un microscopio de polarización Olympus BX50, equipado con una cámara Motic y software de captura de imagen (Motic Images Plus 2.0). Todas las imágenes se registraron usando la lente objetivo de 20x, a menos que se indique lo contrario.

- E) Cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección ultravioleta (HPLC-UV)
- 25 El análisis de HPLC se realizó según las siguientes condiciones:

Instrumento: Agilent 1100

Columna: Grace Smart RP 183µ 150 x 4,6mm

Temperatura de columna: 30°C longitud de onda UV: 249 nm

1,2 ml/min

Volumen de Inyección:

10 ul

30 Velocidad de flujo:

10

15

Fase Móvil A: Fase Móvil B: Ácido fosfórico al 0.1%

Ácido fosfórico al 0,1% en acetonitrilo

Programa de gradiente:

Tiempo (minutos)	Disolvente B [%]	
0	5	
30	90	
30,1	5	
40	5	

### G) Titulación coulométrica de Karl Fischer (KF)

35 Se pesaron de manera precisa aproximadamente 10-20 mg de material sólido en un recipiente y se anotó el peso. El sólido se introdujo entonces manualmente en la celda de titulación de un titulador Mettler Toledo C30 Compact. La titulación se inició una vez que la muestra se había disuelto por completo en la celda.

El vial se pesó de nuevo después de la adición del sólido y el peso del sólido añadido se introdujo en el instrumento. El instrumento calculó el contenido de aqua automáticamente como un porcentaje y se imprimieron los datos.

### H) Mediciones de solubilidad acuosa

5

10

30

Cada sal se suspendió individualmente en agua desionizada y se sometió a agitación durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C). Las disoluciones saturadas resultantes se filtraron y se analizaron mediante análisis de HPLC. El análisis de XRPD se llevó a cabo en cualquier sólido retenido después del experimento de solubilidad.

### Ejemplo 1): Preparación de forma A de cabozantinib (succinato)

Se disolvieron 0,5 g de base libre de cabozantinib obtenida según el documento WO 2010/083414, ejemplo de preparación 1,6, en 0,5 ml de acetona. Se suspendió aproximadamente un equivalente de ácido succínico en 0,5 ml de tetrahidrofurano. Se añadió la disolución de cabozantinib a la suspensión de ácido succínico. Mientras se agitaba, la mezcla resultante se sometió a ciclado de temperatura entre 22 y 40°C en ciclos de 4 horas durante aprox. 24 h. Se añadieron 0,5 ml adicionales de THF y 0,5 ml de acetona a la mezcla y entonces se sometió a ciclado la mezcla entre 22 y 40°C en ciclos de 4 horas durante aprox. 72 h. Se filtró la suspensión y se secó el sólido en un desecador a vacío a temperatura ambiental durante aprox. 1 día.

El difractograma de XRPD (figura 1) de la forma A de succinato indicó que el material era cristalino.

15 La espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN mostró una razón molar de cabozantinib:ácido succínico de aprox. 1:1 (figura 7).

El análisis de TG/DTA (figura 2) mostró una pérdida de aprox. el 0,6% en peso por debajo de aprox. 173°C y una pérdida de aprox. el 1% en peso correspondiente a la endoterma en el perfil de DTA a aprox. 173°C, indicando una forma de sal anhidra.

Se encontró que la sal de succinato cristalina de cabozantinib no era higroscópica con una captación de agua de aprox. el 0,03% en peso entre el 20% y el 70% de HR mediante análisis de DVS (figura 3). El análisis de XRPD tras DVS mostró que el material había permanecido cristalino y constante con la forma de entrada.

Se encontró que la solubilidad acuosa de la sal de succinato de cabozantinib era de 0,164 mg/ml mediante análisis de HPLC. Tras el experimento de solubilidad, se encontró que la sal era constante con la sal de succinato de entrada.

### 25 Ejemplo 2: Preparación de forma A-1 de cabozantinib (acetato)

Se disolvieron 0,2 g de base libre de cabozantinib en 0,1 ml de acetona. Se disolvió aproximadamente 1 equivalente de ácido acético en 0,1 ml de tetrahidrofurano. Se añadió la disolución de cabozantinib a la disolución de ácido acético. Se evaporó el disolvente a temperatura ambiente. La masa sólida obtenida volvió a disolverse en 0,1 ml de THF:acetona (1:1) agitando y calentando a 40°C durante de 2 a 3 min. Entonces se permitió que la disolución resultante se evaporara a temperatura ambiente y se secó el sólido resultante a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo acetato de cabozantinib cristalino.

El difractograma de XRPD (figura 5) del producto indicó que el material era cristalino.

La espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN reveló una razón molar de cabozantinib:ácido acético de 1:1 (figura 8). Sólo se detectaron trazas de acetona y tetrahidrofurano.

35 El análisis de TG/DTA (figura 6) mostró una pérdida de peso del 0,3% en peso por debajo de 100°C y una pérdida de peso de aprox. el 7% en peso entre 100 y 150°C correspondiente al perfil de endoterma de DTA a 120°C.

Se encontró que la sal de acetato no era higroscópica con una captación de agua de aprox. el 0,1% en peso observada entre el 20% y el 70% de HR mediante análisis de DVS. El análisis de XRPD tras DVS mostró que el material permaneció cristalino.

40 Los ejemplos 3 y 4 a continuación son ejemplos específicos y preferidos para cápsulas y comprimidos preparados a partir de una forma cristalina de la presente invención. Un experto en la técnica apreciará que pueden ponerse en práctica cambios y modificaciones en los ejemplos descritos dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## Ejemplo 3: Composición de cápsula que comprende forma A de succinato de cabozantinib cristalina

La sustancia farmacológica y los excipientes se tamizan y combinan usando equipo de fabricación típico. Entonces se preparan composiciones de cápsula farmacéuticas tales como las ejemplificadas a continuación a partir de la combinación.

Una composición de cápsula farmacéutica que comprende 20 mg de cabozantinib en forma de su forma A de sal de succinato no higroscópica según la tabla 3.

TABLA 3

Componente	mg/dosis unitaria	
Forma A de succinato de cabozantinib	24,7	
Celulosa microcristalina silicificada	197,05	
Croscarmelosa sódica	12,5	
Glicolato sódico de almidón	12,5	
Sílice pirogénica	0,75	
Ácido esteárico	2,5	
Peso de llenado total	250	

Una composición de cápsula farmacéutica que comprende 80 mg de cabozantinib en forma de su forma A de sal de succinato no higroscópica según la tabla 4.

TABLA 4

Componente	mg/dosis unitaria	
Forma A de succinato de cabozantinib	98,8	
Celulosa microcristalina silicificada	152,53	
Croscarmelosa sódica	14,5	
Glicolato sódico de almidón	14,5	
Sílice pirogénica	0,87	
Ácido esteárico	5,8	
Peso de llenado total	287	

Una composición de cápsula farmacéutica que comprende 80 mg de cabozantinib en forma de su forma A de sal de succinato no higroscópica según la tabla 5.

TABLA 5

Componente	mg/dosis unitaria
Forma A de succinato de cabozantinib	98,8
Celulosa microcristalina silicificada	76,6
Croscarmelosa sódica	10,0
Glicolato sódico de almidón	10,0
Sílice pirogénica	0,6
Ácido esteárico	4,0
Peso de llenado total	200

# Ejemplo 4: Composiciones de comprimido que comprenden forma A de succinato de cabozantinib cristalina

La sustancia farmacológica y los excipientes se tamizan y combinan usando equipo de fabricación típico. Entonces se preparan comprimidos tales como los ejemplificados a continuación a partir de la combinación.

10 Una composición de comprimido que comprende 20, 40, 60 o 80 mg de cabozantinib en forma de su forma A de sal de succinato no higroscópica según la tabla 6

TABLA 6

Componente	% p/p
Forma A de succinato de cabozantinib	30,9
Celulosa microcristalina	C.S.
Hidroxipropilcelulosa	3
Poloxámero	0-3
Croscarmelosa sódica	6,2
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Estearato de magnesio	0,75
Total	100,00

Un comprimido que comprende 20, 40, 60 u 80 mg de cabozantinib en forma de su forma A de sal de succinato no higroscópica según la tabla 7.

### 15 TABLA 7

Componente	Función	% p/p
Forma A de succinato de cabozantinib	Principio activo	30,9
Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	Carga	39,4
Lactosa anhidra (60M)	Carga	19,65

# ES 2 738 638 T3

Hidroxipropilcelulosa (EXF)	Aglutinante	3,0	
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	Disgregante	6,0	
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,3	
Estearato de magnesio	Lubricante	0,75	
Recubrimiento de película amarilla Opadry que incluye:			
Componente	Función	% p/p	
HPMC 2910/Hipromelosa 6 cp	Recubrimiento de película	4,00	
Dióxido de titanio			
Triacetina			
Óxido de hierro amarillo			

### REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de succinato de N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(8,5\pm0,2)^\circ$ ,  $(10,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(19,1\pm0,2)^\circ$ ,  $(21,4\pm0,2)^\circ$ ,  $(24,8\pm0,2)^\circ$ , cuando se mide a una temperatura de  $20^\circ$ C y con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

5

- 2. Forma cristalina según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un XRPD que comprende al menos una reflexión adicional a ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(23,2\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(23,4\pm0,2)^{\circ}$ .
- 3. Forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizada porque muestra un aumento de peso de como máximo el 0,2% en peso basándose en el peso de la forma cristalina, tal como se determina mediante sorción de vapor dinámica (DVS) en el intervalo de desde el 20 al 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,2)^{\circ}$ C.
- 4. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la razón molar de la N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida en relación con el ácido succínico está en el intervalo de desde 1:0,7 hasta 1:1,5.
- 5. Forma cristalina de acetato de N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de  $(11,3\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(12,4\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(15,4\pm0,2)^{\circ}$ , cuando se mide a una temperatura de 20°C con radiación Cu-Kalfa que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.
- 6. Forma cristalina según la reivindicación 5, caracterizada por que tiene un XRPD que comprende al menos una reflexión adicional a ángulos 2-Theta seleccionados del grupo de  $(21,5\pm0,2)^{\circ}$ ,  $(22,6\pm0,2)^{\circ}$ .
  - 7. Forma cristalina según la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque muestra un aumento de peso de como máximo el 0,5% en peso basándose en el peso de la forma cristalina, tal como se determina mediante sorción de vapor dinámica (DVS) en el intervalo de desde el 20 hasta el 70% de humedad relativa a una temperatura de  $(25,0\pm0,2)^{\circ}$ C.
- 8. Forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que la razón molar de N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida en relación con acetato está en el intervalo de desde 1:0,7 hasta 1:1,5.
  - 9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. Forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición farmacéutica según la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer.

Figura 1

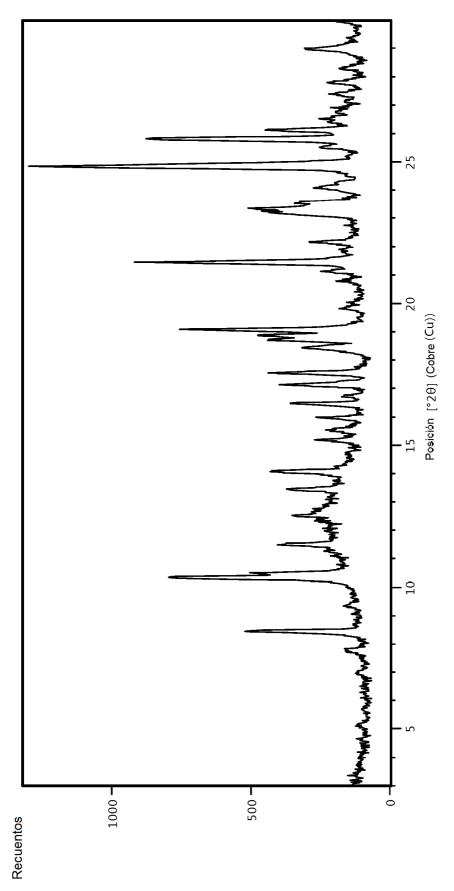


Figura 2

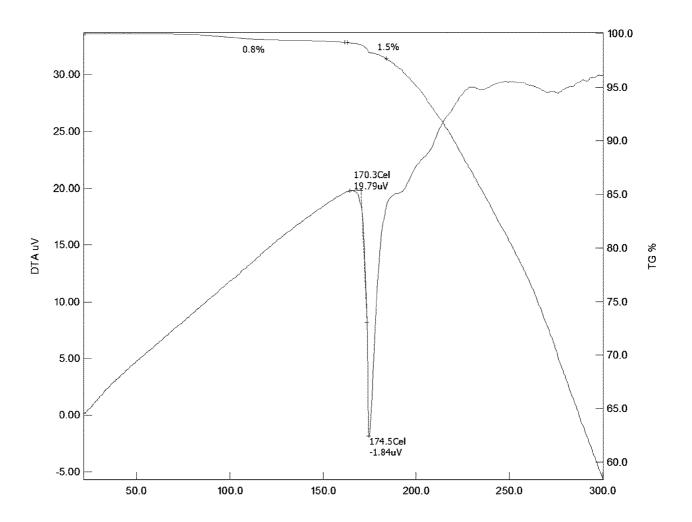


Figura 3

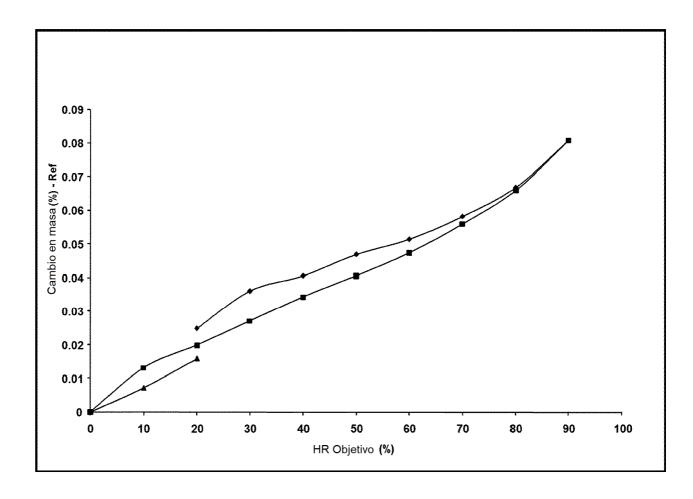


Figura 4

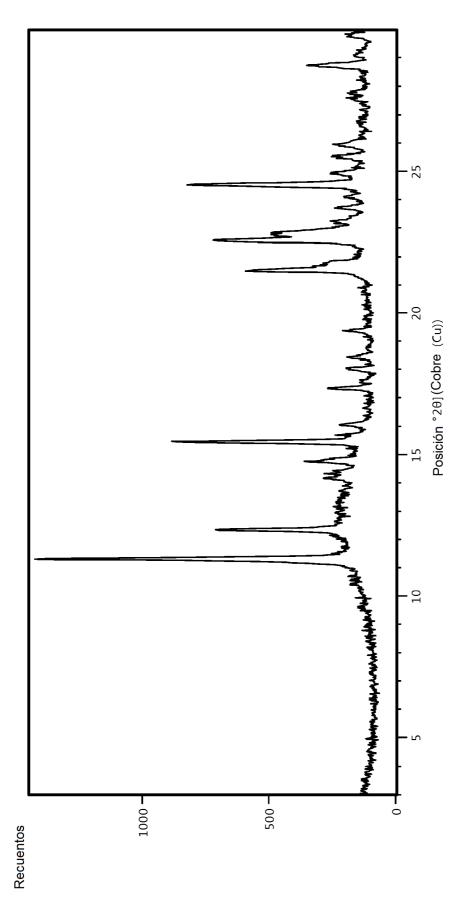


Figura 5

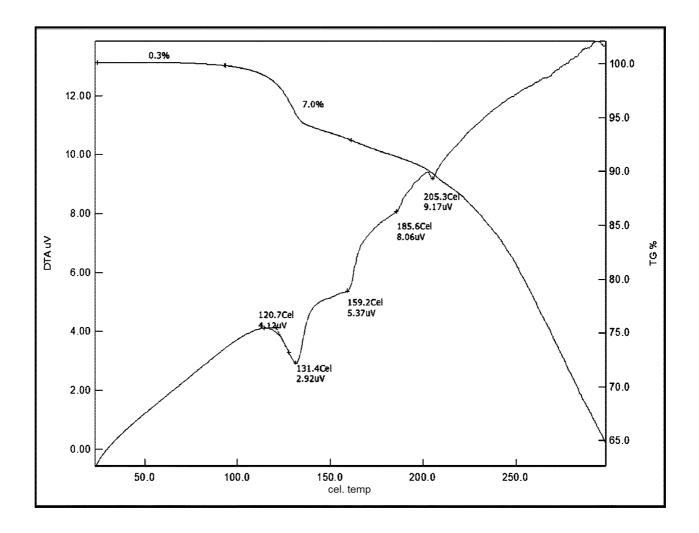


Figura 6

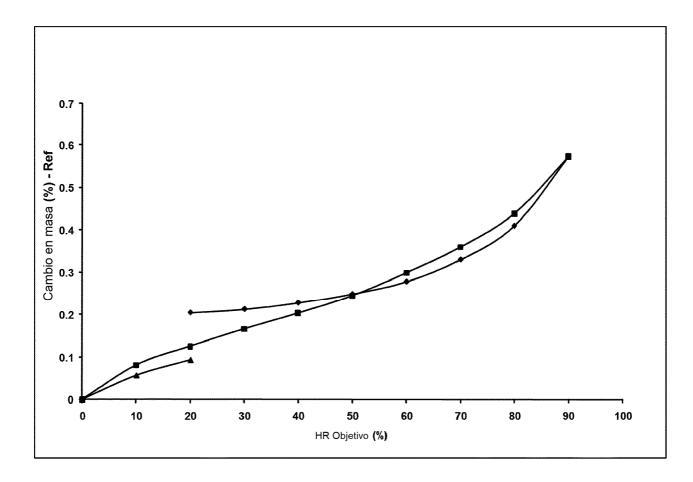


Figura 7

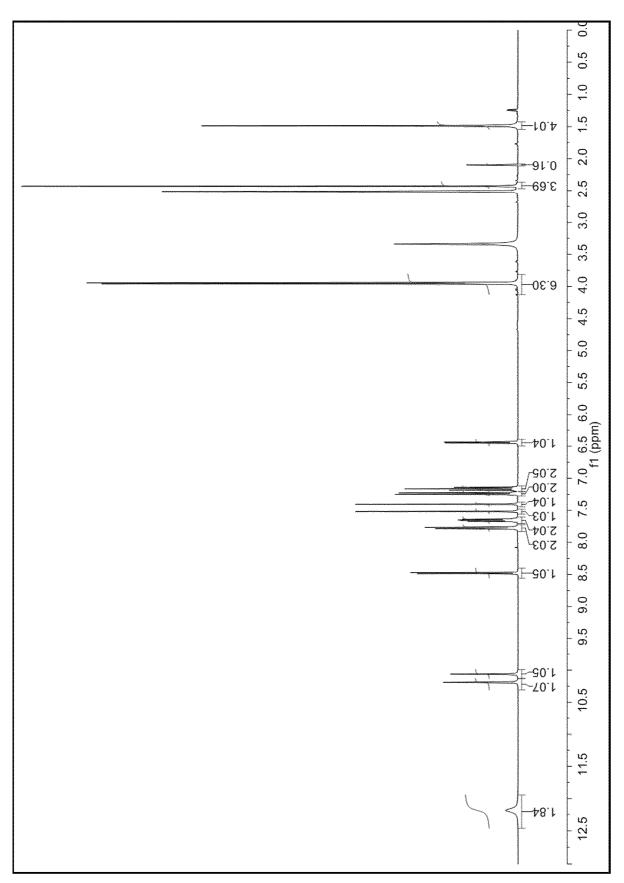


Figura 8

