

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901953211A1

Publication Date

20121210

Applicant

DIPHARMA FRANCIS SRL

Title

FORMA CRISTALLINA DI APIXABAN

9435 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“FORMA CRISTALLINA DI APIXABAN”**

a nome : **DIPHARMA FRANCIS s.r.l.**

con sede in: Baranzate (Milano)

* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una nuova forma cristallina di 1-(4-metossifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-4,5-diidropirazolo-[5,4-c] piridin-3-carbossiammide (Apixaban), in particolare una sua forma cristallina idrata.

STATO DELLA TECNICA

Apixaban, ovvero 1-(4-metossifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-4,5-diidropirazolo[5,4-c] piridin-3-carbossiammide, è noto da US 6,967,208. Apixaban è un inibitore orale diretto del fattore Xa della coagulazione e può essere usato in terapia per prevenire il tromboembolismo venoso. In US 7,396,932 sono descritte due forme cristalline di Apixaban, in particolare una forma cristallina anidra, definita N-1, ed una forma cristallina diidrata, definita H2-2. Inoltre, US 2007/0203178 descrive due solvati di Apixaban, con formammide e dimetilformammide.

Lo stato solido di principi attivi farmaceutici sta assumendo importanza crescente, visto il grande numero di proprietà che possono variare da una forma cristallina ad un'altra. Ad esempio, diverse forme solide di un principio attivo possono avere solubilità diverse e possono quindi risultare diversamente biodisponibili una volta formulate ad esempio in una compressa. Inoltre, altre caratteristiche delle forme cristalline come la densità apparente,

la scorrevolezza o la compressibilità, possono avere un impatto enorme sulla formulabilità e sul processo produttivo. Forme cristalline diverse possono quindi avere caratteristiche molto diverse tale da rendere una forma più adatta di altre ad una formulazione o ad un procedimento industriale.

Esiste quindi la necessità di disporre di più forme cristalline di Apixaban onde poter selezionare la forma cristallina con le caratteristiche migliori per la preparazione di una formulazione farmaceutica.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Si è trovato che Apixaban può esistere in una ulteriore forma cristallina idrata, qui denominata Forma α , contenente circa una mole e mezzo di acqua per mole di Apixaban, tale da poter essere definita sostanzialmente sesquidrata. Tale Forma α ha un contenuto di acqua compreso tra circa 3 e 7% p/p, preferibilmente tra circa 4,5 e 6,5% p/p, più preferibilmente tra circa 5 e 6% p/p. Detta Forma α è caratterizzata da un XRPD come sostanzialmente riportato in Figura 1, dove i picchi più intensi, ottenuti utilizzando radiazione $\text{CuK}\alpha$, si riscontrano a 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 e 30.1° in 2θ . Tale forma cristallina idrata può essere ulteriormente caratterizzata da un tracciato DSC come sostanzialmente riportato in Figura 2, dove i principali eventi termici si riscontrano a circa 60-110°C (endotermia), 145-155°C (endotermia), 175-185°C (esotermia) e 234°C (endotermia di fusione).

BREVE DESCRIZIONE DEI METODI ANALITICI E DELLE FIGURE

Apixaban Forma α è stato caratterizzato tramite diffrazione da raggi X da polveri (XRPD) (X-ray powder diffraction) e mediante calorimetria

differenziale a scansione (DSC). Il contenuto d'acqua nei composti è stato determinato mediante titolazione con la tecnica di Karl Fisher. Gli spettri di diffrazione di raggi X (XRPD) sono stati raccolti con il diffrattometro automatico per polveri e liquidi APD-2000 della ditta Ital-Structures nelle seguenti condizioni operative: radiazione $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), scansione con intervallo angolare $3\text{-}40^\circ$ in 2θ , con passo angolare di $0,03^\circ$ per un tempo 1 sec. I tracciati DSC sono stati acquisiti con il calorimetro differenziale a scansione Mettler-Toledo DSC 822e, nelle seguenti condizioni operative: capsula di alluminio aperta, intervallo $30\text{-}300^\circ\text{C}$ con velocità di $10^\circ\text{C}/\text{min}$, con azoto come gas di spurgo ($80 \text{ ml}/\text{min}$).

Figura 1: Spettro XRPD di Apixaban Forma ***α*** .

Figura 2: Tracciato DSC di Apixaban Forma ***α*** .

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è una nuova forma cristallina idrata di Apixaban, in particolare sostanzialmente sesquidrata, qui denominata Forma ***α*** .

Tale forma cristallina presenta un XRPD come sostanzialmente riportato in Figura 1, dove i picchi più intensi si riscontrano a $6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8$ e 30.1° in 2θ .

Tale forma cristallina è inoltre caratterizzata da un tracciato DSC come sostanzialmente riportato in Figura 2, dove i principali eventi termici si riscontrano a circa $60\text{-}110^\circ\text{C}$ (endotermia), $145\text{-}155^\circ\text{C}$ (endotermia), $175\text{-}185^\circ\text{C}$ (esotermia) e 234°C (endotermia di fusione).

Tale Forma ***α*** ha inoltre un contenuto di acqua compreso tra circa 3 e

7% p/p, preferibilmente tra circa 4,5 e 6,5% p/p, più preferibilmente tra circa 5 e 6% p/p, così da poter essere definita sostanzialmente sesquidrata.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di detta forma cristallina α di Apixaban, comprendente:

- la formazione di una dispersione di Apixaban in una miscela solvente;
- il raffreddamento della dispersione; ed
- il recupero del solido.

Apixaban, utilizzato come materiale di partenza, può essere in forma solida, come ad esempio la forma cristallina diidrata H2-2 oppure anidra N-1, descritte in US 7,396,932.

La concentrazione di Apixaban nella dispersione di partenza può essere compresa tra circa 0,1 e 50% p/p, preferibilmente tra circa 2 e 20% p/p.

La miscela solvente può essere un solvente scelto ad esempio nel gruppo comprendente un etere, preferibilmente tetraidrofurano (THF); un chetone, ad esempio un C₃-C₇ chetone, preferibilmente acetone, metil-isobutil chetone, metil etil chetone, e dietil chetone, in particolare acetone; un estere, preferibilmente acetato di etile; un idrocarburo alifatico o aromatico, preferibilmente esano, eptano e toluene; un solvente polare protico, come ad esempio acqua o un alcol, ad esempio un C₁-C₆ alkanolo opzionalmente sostituito da alogeno, preferibilmente trifluoroetanolo, metanolo, etanolo e isopropanolo; un solvente polare alto bollente, ad esempio una amide, in particolare dimetilacetammide, oppure un solfossido, in particolare dimetilsolfossido; oppure una miscela di due o più, preferibilmente due o tre, dei solventi sopra indicati.

Utilizzando come materiale di partenza una forma cristallina di apixaban contenente almeno una mole e mezzo per mole di acqua, come ad esempio la forma cristallina diidrata H2-2, non è necessario che uno dei solventi impiegati sia l'acqua. Se, al contrario, si parte da una forma cristallina con un contenuto inferiore di acqua, come la forma anidra N-1, uno dei solventi impiegati dovrà necessariamente essere acqua.

La formazione della dispersione di Apixaban nella miscela solvente può essere effettuata riscaldando la miscela, ad esempio fino alla temperatura di riflusso della miscela solvente.

In accordo ad un ulteriore aspetto dell'invenzione, la dispersione di Apixaban nella miscela solvente può essere la stessa, già formata, come ottenibile dalla via di sintesi del prodotto.

Il raffreddamento della dispersione può essere effettuato portando la temperatura della dispersione ad un valore tipicamente tra -10°C e 30°C; ad esempio diminuendo la temperatura ad una velocità compresa tra circa 0,05°C/min e 30°C/min, così da incrementare la formazione di forma cristallina α .

La formazione della forma cristallina α può essere ottenuta eventualmente aggiungendo prima o durante il raffreddamento un innesco di detta forma cristallina, precedentemente ottenuta in accordo al metodo qui descritto, favorendone così la cristallizzazione.

Apixaban Forma α può essere recuperato dalla dispersione finale con una delle tecniche note, ad esempio per filtrazione o centrifugazione, preferibilmente per filtrazione.

Il prodotto recuperato può essere essiccato in accordo a metodi noti, ad

esempio per esposizione all'aria o per riscaldamento, ad esempio tra 25 e 50°C, preferibilmente sotto vuoto.

Tale Forma α , come così ottenibile, ha un contenuto di acqua compreso tra circa 3 e 7% p/p, preferibilmente tra circa 4,5 e 6,5% p/p, più preferibilmente tra circa 5 e 6% p/p, così da poter essere definita sostanzialmente sesquidrata.

La dimensione dei cristalli di Apixaban forma cristallina α , come ottenibile in accordo al procedimento sopra descritto, è caratterizzata da un valore di D_{50} compreso tra circa 25 e 250 μm . Se desiderato tale valore può essere ridotto mediante micronizzazione o fine molitura.

La purezza di Apixaban forma α come ottenibile in accordo alla presente invenzione ha una purezza uguale o superiore al 99,5%, in particolare uguale o superiore al 99,9%.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1. Preparazione di Apixaban forma cristallina α

1,6 g di Apixaban forma cristallina H2-2 vengono sospesi in 25 ml acetone e la dispersione viene scaldata alla temperatura di riflusso del solvente. Si aggiungono lentamente altri 25 ml circa di acetone per rendere agevole l'agitazione. La dispersione viene poi raffreddata a temperatura ambiente. Si recupera il solido per filtrazione su Buchner. Il solido viene poi essiccato all'aria per eliminare il solvente in eccesso.

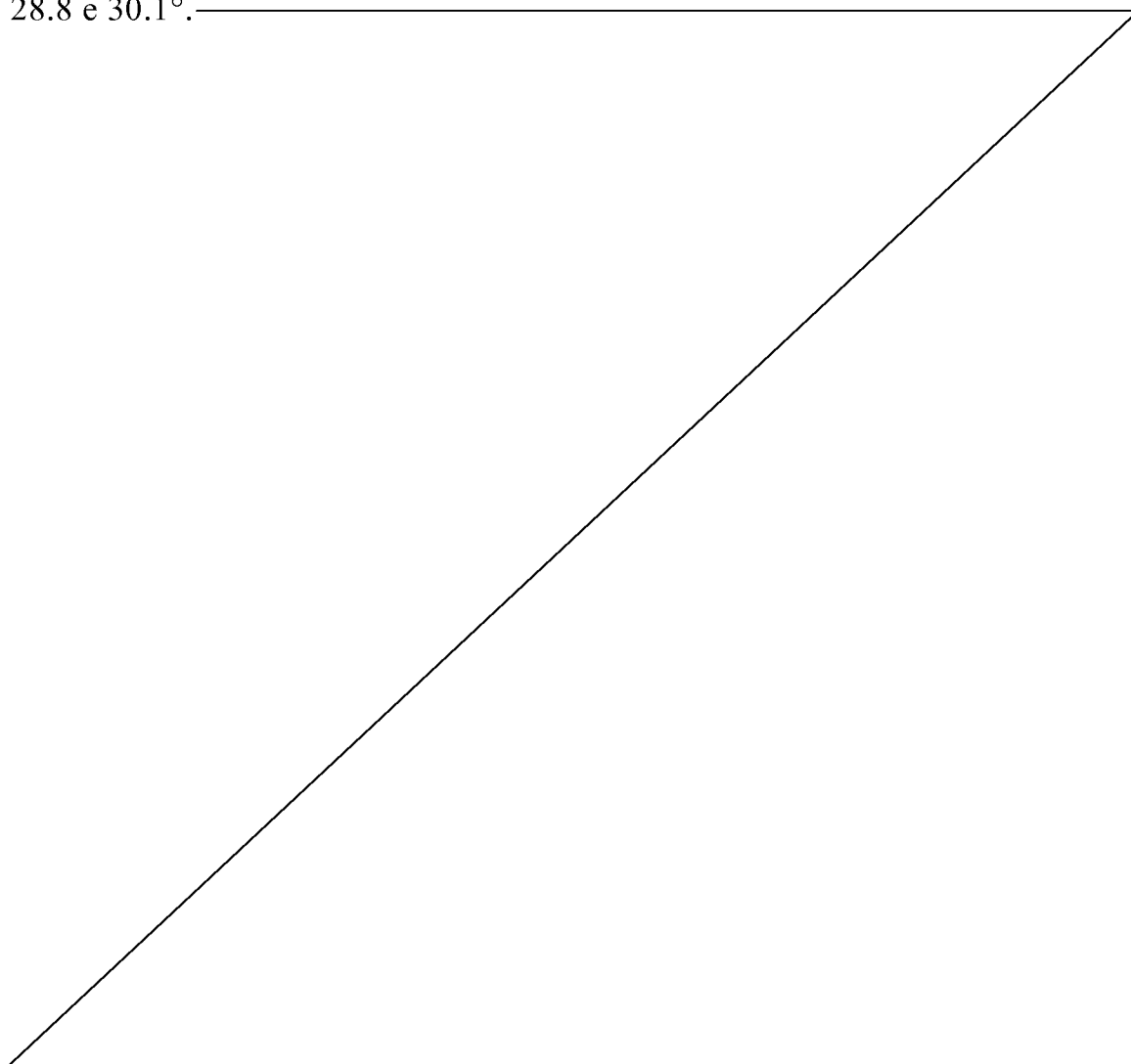
Il solido cristallino presenta un XRPD con i seguenti picchi principali in 2θ [°] (con radiazione $\text{CuK}\alpha$) 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 e 30.1°, come riportato in Figura 1; un tracciato DSC come riportato in Figura 2; un

contenuto di acqua compreso tra circa 5 e 6% p/p; cristalli aventi un valore di D_{50} compreso tra circa 25 e 250 μm ; ed una purezza uguale o superiore al 99,9%.

Esempio 2. Preparazione di Apixaban forma cristallina α

0,5 g di Apixaban forma cristallina H2-2 vengono sospesi in 25 ml acetone e la dispersione viene scaldata alla temperatura di riflusso del solvente. La dispersione viene poi raffreddata a temperatura ambiente. Si recupera il solido per filtrazione su Buchner.

XRPD: Picchi principali in 2θ [$^{\circ}$] (con radiazione $\text{CuK}\alpha$) 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 e 30.1 $^{\circ}$.



RIVENDICAZIONI

1. Forma cristallina sostanzialmente sesquidrata di Apixaban, qui denominata Forma α .
2. Forma cristallina in accordo alla rivendicazione 1, avente contenuto di acqua compreso tra circa 3 e 7% p/p, preferibilmente tra circa 4,5 e 6,5% p/p, più preferibilmente tra circa 5 e 6% p/p.
3. Forma cristallina in accordo alle rivendicazioni 1 e 2, avente un XRPD, dove i picchi più intensi si riscontrano a 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 e 30.1° in 2 θ .
4. Forma cristallina in accordo a ciascuna delle precedenti rivendicazioni, avente un tracciato DSC dove i principali eventi termici si riscontrano a circa 60-110°C (endotermia), 145-155°C (endotermia), 175-185°C (esotermia) e 234°C (endotermia di fusione).
5. Procedimento per la preparazione di Apixaban cristallino in Forma α , come definito in rivendicazione 1, comprendente:
 - la formazione di una dispersione di Apixaban in una miscela solvente;
 - il raffreddamento della dispersione ed
 - il recupero del solido.
6. Procedimento in accordo alla rivendicazione 5, dove la concentrazione di Apixaban nella dispersione di partenza è compresa tra circa 0,1 e 50% p/p, preferibilmente tra circa 2 e 20% p/p.
7. Procedimento in accordo alla rivendicazione 5, dove la miscela solvente è un solvente scelto nel gruppo comprendente un etere, preferibilmente tetraidrofurano (THF); un chetone, ad esempio un C₃-C₇

chetone, preferibilmente acetone, metil-isobutil chetone, metil etil chetone, e dietil chetone, in particolare acetone; un estere, preferibilmente acetato di etile; un idrocarburo alifatico o aromatico, preferibilmente esano, eptano e toluene; un solvente polare protico, come ad esempio acqua o un alcol, ad esempio un C₁-C₆ alcanolo opzionalmente sostituito da alogeno, preferibilmente trifluoroetanolo, metanolo, etanolo e isopropanolo; un solvente polare alto bollente, ad esempio una ammido, in particolare dimetilacetammide, oppure un solfossido, in particolare dimetilsolfossido; oppure una miscela di due o più, preferibilmente due o tre, dei solventi sopra indicati.

8. Procedimento in accordo alla rivendicazione 5, dove la formazione della dispersione di Apixaban nella miscela solvente è effettuata riscaldando la miscela.

9. Procedimento in accordo alla rivendicazione 5, dove il raffreddamento della dispersione è effettuato portando la temperatura della dispersione ad un valore tipicamente tra -10°C e 30°C.

10. Procedimento in accordo alla rivendicazione 5, dove la formazione della forma cristallina α è ottenuta aggiungendo un innesco di detta forma cristallina prima o durante il raffreddamento.

Milano, 10 giugno 2011

CLAIMS

1. Substantially sesquihydrate crystalline form of Apixaban, herein designated as Form **α** .
2. A crystalline form according to claim 1, having a water content ranging from about 3 to 7% w/w, preferably ranging from about 4.5 to 6.5% w/w, more preferably from about 5 to 6% w/w.
3. A crystalline form according to claims 1 and 2, having an XRPD, in which the most intense peaks fall at 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 and 30.1° in 2 θ .
4. A crystalline form according to each of the previous claims, having a DSC pattern wherein the main thermal events can be found at about 60-110°C (endotherm), 145-155°C (endotherm), 175-185°C (exotherm) and 234°C (fusion endotherm).
5. Process for preparing crystalline Form **α** of Apixaban, as defined in claim 1, comprising:
 - Providing a dispersion of Apixaban in a solvent mixture;
 - Cooling the dispersion; and
 - Recovering the solid.
6. A process according to claim 5, wherein the concentration of Apixaban in the starting dispersion ranges from about 0.1 to 50% w/w, preferably from about 2 to 20% w/w.
7. A process according to claim 5, wherein the solvent mixture is chosen from the group comprising an ether, preferably tetrahydrofuran; a ketone, for instance a C₃-C₇ ketone, preferably acetone, methyl-isobutyl ketone, methyl-ethyl ketone, and diethyl ketone, in particular acetone; an ester,

preferably ethyl acetate; an aliphatic or aromatic hydrocarbon, preferably hexane, heptane and toluene; a polar protic solvent, such as water or an alcohol, for example a C₁-C₆ alkanol optionally substituted by halogen, preferably trifluoroethanol, methanol, ethanol and isopropanol; a polar high-boiling solvent, for instance an amide, in particular dimethylacetamide, or a sulfoxide, in particular dimethylsulfoxide; or a mixture of two or more, preferably two or three, of said solvents.

8. A process according to claim 5, wherein the dispersion of Apixaban in the solvent mixture is obtained by heating the mixture.

9. A process according to claim 5, wherein the temperature of the dispersion is cooled to a value ranging from about -10°C to 30°C.

10. A process according to claim 5, wherein crystalline Form α is obtained by seeding with said crystalline form before or during cooling.

Figura 1. XRPD di Apixaban forma α

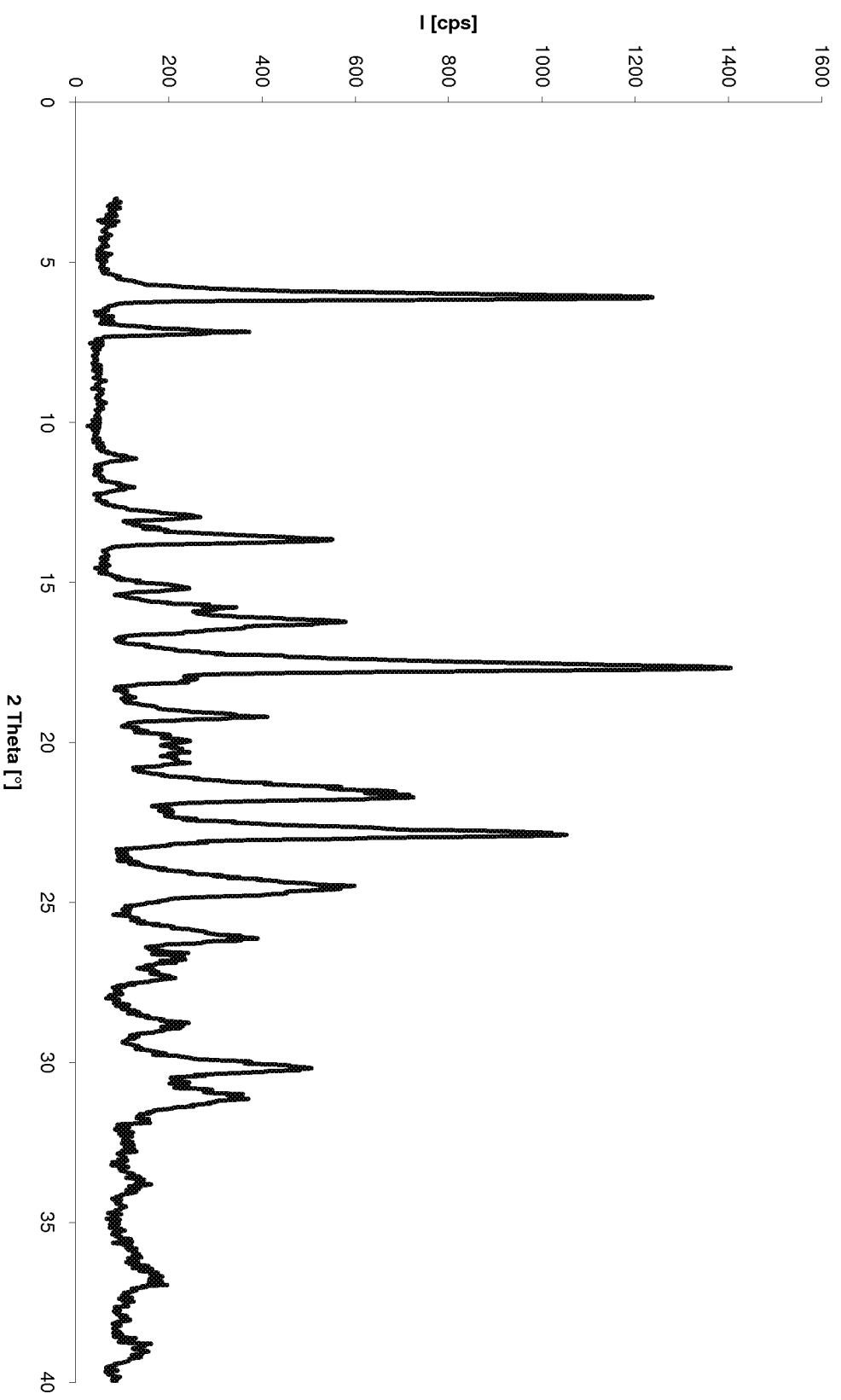


Figura 2. Tracciato DSC di Apixaban forma α

