

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 027 971**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2018 PCT/FI2018/050143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2018 WO18162793**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2018 E 18709661 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025 EP 3592732**

54 Título: **Fabricación de un producto farmacéutico cristalino**

30 Prioridad:

07.03.2017 FI 20175202

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

17.06.2025

73 Titular/es:

**ORION CORPORATION (100.00%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es:

**HARTEVA, MERJA y
STAFFANS, ANNA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 3 027 971 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

Fabricación de un producto farmacéutico cristalino

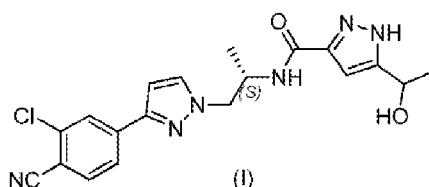
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) que tiene

- 10 - área s específica (SSA, por sus siglas en inglés) en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 m²/g, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 m²/gramo, medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET);
- 15 - mediana de diámetro del volumen (Dv50) entre 100 - 1000 μm, preferentemente entre 120 - 800 μm, más preferentemente entre 150 - 750 μm, medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer; y
- forma de partícula redondeada,
- 20 en donde las partículas cristalinas se caracterizan además por una relación de aspecto media superior a 0,8, preferentemente mayor que 0,82 y/o circularidad media de alta sensibilidad (HS, por sus siglas en inglés) mayor que 0,89, preferentemente mayor que 0,9, como se determina mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco,
- 25 y al método para la preparación de dichas partículas.

Antecedentes de la invención

- 30 El compuesto N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) y la fabricación del mismo se han divulgado en el documento WO 2011/051540. El compuesto (I) es un potente modulador del receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés) útil en el tratamiento de cáncer, particularmente cáncer dependiente del AR, tal como cáncer de próstata, y otras enfermedades donde se desea el antagonismo del AR. El compuesto (I) se representa mediante la estructura:



- 35 Como el átomo de hidrógeno del anillo de pirazol puede existir en equilibrio tautomérico entre las posiciones 1 y 2, la persona experta reconoce que la estructura anterior y el nombre químico "N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)", como se hace referencia en el presente documento,
- 40 son inclusivos del tautómero del compuesto (I), en concreto N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

- El compuesto (I) es poco soluble en agua. Los compuestos poco solubles a menudo sufren de baja biodisponibilidad oral. La mejora de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles se intenta rutinariamente mediante la micronización.
- 45 La micronización, es decir, la reducción del tamaño de las partículas al intervalo de solo unos pocos micrómetros, generalmente aumenta la tasa de disolución del fármaco poco soluble a través del aumento del área superficial específica (SSA). Las partículas micronizadas, sin embargo, a menudo presentan malas propiedades de flujo y dispersión lo que provoca inconvenientes en el procesamiento farmacéutico posterior.

- 50 Una forma cristalina estable del compuesto (I) y un método para la preparación de la misma mediante cristalización a partir de una mezcla de acetonitrilo y agua se ha divulgado en el documento WO 2016/120530. El método produce pequeñas partículas irregulares con bordes afilados. Estas partículas tampoco son óptimas para fines de procesamiento farmacéutico, por ejemplo, debido a la poca fluidez del polvo o a un aislamiento complicado. Por lo tanto, existe una necesidad de partículas cristalinas del compuesto (I) que sean más adecuadas para el procesamiento
- 55 farmacéutico.

El documento WO 2012/143599 divulga darolutamida como un compuesto intermedio recuperado directamente de la mezcla de reacción.

60 **Sumario de la invención**

Ahora se ha descubierto que el compuesto (I) puede obtenerse a partir del disolvente de cristalización en forma de partículas cristalinas que tienen mejores propiedades para el procesamiento farmacéutico posterior. En un aspecto, las partículas obtenidas tienen un área superficial específica (SSA) consistente y relativamente alta en el intervalo de 8 - 16 m²/g, preferentemente en el intervalo de 10 - 15 m²/g (medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET)), una mediana de diámetro de gran volumen, en el intervalo de 100 - 1000 μm (medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer) y una distribución estrecha del tamaño de partícula. Adicionalmente, las partículas tienen una forma redondeada y se caracterizan además por una relación de aspecto media mayor que 0,8, preferentemente mayor que 0,82 y/o circularidad media de alta sensibilidad (HS, por sus siglas en inglés) mayor que 0,89, preferentemente mayor que 0,9, como se determina mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco. Las partículas que tienen forma redondeada también se caracterizan por una falta sustancial de bordes afilados. Las partículas de la presente invención son fáciles de aislar, fluyen libremente y presentan una adherencia reducida. Por otro lado, se descubrió que el área superficial específica (SSA) de las partículas está en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 m²/g, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 m²/g (medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET)), no cambia significativamente a pesar de que la mediana de diámetro del volumen de las partículas se reduce al intervalo de 10 - 100 μm (medido mediante difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer), por ejemplo, mediante molienda. Esto garantiza una biodisponibilidad constante independientemente de la variabilidad en el tamaño de las partículas.

Por lo tanto las partículas de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuadas para el procesamiento farmacéutico.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) que tiene

- área superficial específica (SSA, por sus siglas en inglés) en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 m²/g, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 m²/g (medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET));
- mediana de diámetro del volumen (Dv50) entre 100 - 1000 μm, preferentemente entre 120 - 800 μm, más preferentemente entre 150 - 750 μm, medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer; y
- forma de partícula redondeada,

en donde las partículas cristalinas se caracterizan además por una relación de aspecto media superior a 0,8, preferentemente mayor que 0,82 y/o circularidad media de alta sensibilidad (HS, por sus siglas en inglés) mayor que 0,89, preferentemente mayor que 0,9, como se determina mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) como un principio activo, en donde el principio activo está en forma de partículas cristalinas de acuerdo con la invención.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica, en donde el principio activo se prepara a partir de partículas cristalinas de la invención, por ejemplo, moliendo dichas partículas para proporcionar una mediana de diámetro de volumen (Dv50) entre 10 - 100 μm (medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer).

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para preparar partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) según la presente invención, comprendiendo el método las etapas de

a) proporcionar N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) en un disolvente que comprende etanol y agua, en donde la cantidad de agua es el 35 - 60 %, preferentemente el 40 - 58 %, más preferentemente el 42 - 55 %, por peso del disolvente;

b) calentar la mezcla a aproximadamente la temperatura de reflujo hasta que N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) se ha disuelto;

c) enfriar la mezcla a aproximadamente 20 - 35 °C durante al menos 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, opcionalmente con siembra;

d) añadir, opcionalmente de manera simultánea con la etapa c), agua durante al menos 1 hora, preferentemente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, de tal manera que después de la etapa d) la cantidad de agua en el disolvente sea del 55 - 80 %, preferentemente el 58 - 78 %, más preferentemente el 60 - 75 %, por peso de dicho disolvente; y

e) aislar el precipitado.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la distribución del tamaño de partícula de las partículas cristalinas del compuesto (I) preparado de acuerdo con la presente invención según se analiza mediante difracción de luz láser.

La Figura 2 muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido (aumento de 50 veces, barra de 500 μm) de partículas cristalinas del compuesto (I) preparado de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 (referencia) muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido (aumento de 500 veces) de partículas del compuesto (I) preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 del documento WO 2016/120530.

Descripción detallada de la invención

La expresión "partículas que tienen forma de partícula redondeada", como se usa en el presente documento, se refiere a partículas de acuerdo con la presente invención que tienen geometrías sustancialmente esféricas, elípticas o similares a las de una patata, con superficies curvas que carecen sustancialmente de bordes afilados o rugosos, siendo tales geometrías y superficies consistentes y evidentes cuando las partículas se examinan bajo un microscopio electrónico de barrido, particularmente con un aumento de 50 - 100 veces. Las partículas redondeadas de acuerdo con la invención se caracterizan además por tener una relación de aspecto media mayor que 0,8, preferentemente mayor que 0,82 y/o circularidad media HS (alta sensibilidad) mayor que 0,89, preferentemente mayor que 0,9 (determinado mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco).

La expresión "relación de aspecto", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la dimensión más corta y la dimensión más larga de una partícula y está en el intervalo de 0 a 1.

La expresión "circularidad de alta sensibilidad (HS)", como se usa en el presente documento, se refiere a un parámetro que es igual al cuadrado de la circularidad, donde la circularidad es igual a la relación entre la circunferencia de un círculo igual al área proyectada de la partícula y la circunferencia real (perímetro) de una partícula. Por lo tanto, la circularidad de alta sensibilidad (HS) se calcula como $(4\pi \times \text{Área})/(\text{Perímetro}^2)$.

La relación de aspecto media y la circularidad media de alta sensibilidad (HS) de las partículas se determinan mediante un método basado en microscopía óptica en una dispersión seca, tal como el analizador de tamaño de partículas y forma de partículas Morphologi G3™ (Malvern Instruments). La muestra puede prepararse usando el dispersor de polvo seco integrado en Morphologi G3™ (Malvern Instruments), por ejemplo, usando una cantidad de muestra de 7 mm^3 y presión de dispersión de 0,1 MPa (1,0 bar). El análisis automatizado de imágenes se realiza adecuadamente sin filtros. El aumento aplicado depende del tamaño de partícula del polvo analizado siendo normalmente 10x.

La expresión "partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)", como se usa en el presente documento, se refiere a partículas del compuesto (I) en donde el compuesto (I) está al menos parcialmente en forma cristalina, incluyendo microcristalina. Por ejemplo, la expresión incluye partículas del compuesto (I) en donde el compuesto (I) está al menos parcialmente en la forma cristalina I, divulgada en el documento WO 2016/120530. El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la forma cristalina I tiene máximos característicos en aproximadamente 8,5, 10,4, 16,6, 16,9 y 24,3 grados 2-theta. En consecuencia, la expresión incluye partículas que muestran picos característicos de XRPD en aproximadamente 8,5, 10,4, 16,6, 16,9 y 24,3 grados 2-theta.

La distribución del tamaño de partícula de las partículas cristalinas del compuesto (I) se analiza mediante difracción de luz láser, por ejemplo, usando el analizador de tamaño de partículas por difracción láser Beckman Coulter LS13320 equipado con el sistema de polvo seco Tornado usando aire como medio de dispersión con una presión de medición de $24''\text{H}_2\text{O} \pm 2''\text{H}_2\text{O}$, cantidad de muestra 10 ml, diana controlada por el sistema 5 % para oscurecimiento y aplicación del modelo óptico de Fraunhofer.

Los parámetros considerados son los diámetros volumétricos en μm de los percentiles 10, 50 y 90 de las partículas, expresados como Dv10, Dv50 y Dv90 respectivamente, que se determinan asumiendo que las partículas tienen una forma geométrica equivalente a una esfera.

El área superficial específica (SSA) de partículas cristalinas del compuesto (I) se analiza usando la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET), por ejemplo, usando

el analizador de adsorción de gas automatizado TriStar 3000, (Micromeritics, Inc.). Las muestras se secan al vacío adecuadamente durante 20 horas a 40 °C. El método volumétrico puede emplearse en un intervalo de presión relativa de 0,1 - 0,3 P/P₀.

5 La presente invención proporciona un método para preparar partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) según la presente invención, comprendiendo el método las etapas de

10 a) proporcionar N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) en un disolvente que comprende etanol y agua, en donde la cantidad de agua es el 35 - 60 %, preferentemente el 40 - 58 %, más preferentemente el 42 - 55 %, por peso del disolvente;

15 b) calentar la mezcla a aproximadamente la temperatura de reflujo hasta que N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) se ha disuelto;

c) enfriar la mezcla a aproximadamente 20 - 35 °C durante al menos 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, opcionalmente con siembra;

20 d) añadir, opcionalmente de manera simultánea con la etapa c), agua durante al menos 1 hora, preferentemente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, de tal manera que después de la etapa d) la cantidad de agua en el disolvente sea del 55 - 80 %, preferentemente el 58 - 78 %, más preferentemente el 60 - 75 %, por peso de dicho disolvente; y

25 e) aislar el precipitado.

El disolvente a usar en la etapa a) generalmente comprende etanol y agua. La cantidad de agua en el disolvente de la etapa a) es de aproximadamente el 35 - 60 %, preferentemente el 40 - 58 %, más preferentemente el 42 - 55 %, por peso del disolvente. Preferentemente, el disolvente consiste esencialmente en etanol y agua. Por ejemplo, el disolvente de la etapa a) contiene el 35 - 60 % de agua y el 40 - 65 % de etanol, preferentemente el 40 - 58 % de agua y el 42 - 60 % de etanol, más preferentemente el 42 - 55 % de agua y el 45 - 58 % de etanol, por peso del disolvente. De acuerdo con una realización, el disolvente de la etapa a) contiene el 45 - 52 % de agua y el 48 - 55 % de etanol, por peso del disolvente. De acuerdo con otra realización, el disolvente de la etapa a) contiene el 48 - 55 % de agua y el 45 - 52 % de etanol, por peso del disolvente.

35 La cantidad de compuesto (I) usada en la etapa a) es adecuadamente de aproximadamente el 1 - 20 %, preferentemente de aproximadamente el 5 - 15 %, por ejemplo, el 6 - 12 %, por peso del disolvente. Por ejemplo, se proporcionan 150 - 250 kg del compuesto (I) en 1500 - 3800 kg de disolvente etanol-agua en un reactor adecuado. A continuación se calienta la mezcla con agitación, adecuadamente a aproximadamente la temperatura de reflujo, por ejemplo, a aproximadamente 65 - 85 °C, hasta que el compuesto (I) se haya disuelto. En la etapa c) la mezcla se enfría lentamente a 20 - 35 °C mientras se agita suavemente, normalmente con una velocidad de agitación de menos de 80 rpm. El enfriamiento se realiza durante al menos 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, opcionalmente con siembra usando cristales del compuesto (I). La siembra se lleva a cabo convenientemente a una temperatura inicial de aproximadamente 75 °C y opcionalmente a temperaturas más bajas. Por ejemplo, la siembra puede realizarse una o varias veces cuando la temperatura de la mezcla es aproximadamente 50 - 70 °C. La cantidad de cristales de siembra es normalmente menos del 0,5 % del peso del compuesto (I) proporcionado inicialmente en el reactor. Los cristales de siembra del compuesto (I) pueden prepararse, por ejemplo, usando el método descrito en el documento WO 2016/120530.

50 En la etapa d) se añade más agua lentamente a la mezcla de tal manera que después de la adición de agua la cantidad de agua en el disolvente sea el 55 - 80 %, preferentemente el 58 - 78 %, más preferentemente el 60 - 75 %, por peso del disolvente. Preferentemente, el disolvente consiste esencialmente en etanol y agua. Por ejemplo, el disolvente después de la etapa d) contiene el 55 - 80 % de agua y el 20 - 45 % de etanol, preferentemente el 58 - 78 % de agua y el 22 - 42 % de etanol, más preferentemente el 60 - 75 % de agua y el 25 - 40 % de etanol, por peso del disolvente.

55 De acuerdo con una realización, el disolvente después de la etapa d) contiene el 60 - 65 % de agua y el 35 - 40 % de etanol, por peso del disolvente. De acuerdo con otra realización, el disolvente después de la etapa d) contiene el 65 - 70 % de agua y el 30 - 35 % de etanol, por peso del disolvente. De acuerdo con otra realización más, el disolvente después de la etapa d) contiene el 70 - 75 % de agua y el 25 - 30 % de etanol, por peso del disolvente.

60 De acuerdo con otra realización, el disolvente de la etapa a) contiene el 48 - 55 % de agua y el 45 - 52 % de etanol, por peso del disolvente, y después de la etapa d) el 60 - 65 % de agua y el 35 - 40 % de etanol, por peso del disolvente. De acuerdo con otra realización, el disolvente de la etapa a) contiene el 45 - 52 % de agua y el 48 - 55 % de etanol, por peso del disolvente, y en la etapa d) el 70 - 75 % de agua y el 25 - 30 % de etanol, por peso del disolvente.

65 La adición de agua se lleva a cabo durante al menos 1 hora, preferentemente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas. La mezcla se

agita suavemente durante la adición de agua, normalmente con una velocidad de agitación de menos de 80 rpm. La temperatura de la mezcla se mantiene adecuadamente entre 20 - 35 °C durante la adición de agua.

5 Como alternativa, las etapas c) y d) pueden llevarse a cabo simultáneamente. En esta realización se añade agua durante la etapa de enfriamiento. El procedimiento de adición de agua puede llevarse a cabo como se explicó anteriormente mientras se enfría la mezcla a aproximadamente 20 - 35 °C incluyendo la siembra opcional. El enfriamiento simultáneo y la adición de agua se realizan convenientemente durante al menos 3 horas, preferentemente durante 4 - 10 horas.

10 Después de la etapa d), la mezcla puede enfriarse aún más, preferentemente a aproximadamente 10 - 30 °C, por ejemplo, a 10 - 20 °C, durante al menos 1 hora, por ejemplo, durante 1 - 3 horas. Después del enfriamiento la mezcla se agita adecuadamente hasta que se complete la precipitación. Las partículas cristalinas precipitadas son fáciles de aislar, por ejemplo, mediante centrifugación seguida de lavado con agua y/o etanol. El precipitado aislado puede secarse a presión reducida, por ejemplo, al vacío, a una temperatura que es al menos 30 °C, por ejemplo, 40 - 60 °C, durante un período necesario para completar el secado.

15 Las partículas obtenidas por el método anterior son cristalinas, tienen forma de partícula redondeada y presentan un área de superficie específica (SSA) en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 m²/g, más normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 m²/g (medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET)). Las partículas obtenidas tienen una mediana de diámetro de volumen (Dv50) entre 100 - 1000 µm, preferentemente entre 120 - 800 µm, más preferentemente entre 150 - 750 µm, en particular entre 180 - 700 µm, por ejemplo, entre 200 - 650 µm (medido mediante difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer). Dv10 es generalmente mayor que aproximadamente 50 µm, preferentemente mayor que aproximadamente 60 µm, más preferentemente mayor que aproximadamente 70 µm, en particular entre 80 - 500 µm, por ejemplo, entre 100 - 400 µm (medido mediante difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer). Dv90 es generalmente menor que 2000 µm, preferentemente menor que 1500 µm, más preferentemente menor que 1400 µm, en particular entre 300 - 1300 µm, por ejemplo, entre 400 - 1200 µm (medido mediante difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer).

20 Por otro lado, el 80 % en volumen de las partículas está generalmente entre 50 - 2000 µm, preferentemente entre 60 - 1500 µm, más preferentemente entre 70 - 1400 µm, en particular entre 80 - 1300 µm, por ejemplo, entre 100-1200 µm.

25 Las partículas redondeadas obtenidas mediante el método anterior se caracterizan por una relación de aspecto media superior a 0,8 y/o una circularidad de alta sensibilidad (HS) media superior a 0,89 (determinada mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco). Más normalmente, las partículas redondeadas se caracterizan por una relación de aspecto media superior a 0,8 y una circularidad de alta sensibilidad (HS) media superior a 0,89 (determinada mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco). Todavía más usualmente, las partículas redondeadas se caracterizan por una relación de aspecto media superior a 0,82 y una circularidad de alta sensibilidad (HS) media superior a 0,9 (determinada mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco).

30 Como las partículas obtenidas mediante el método anterior tienen una mediana de diámetro de volumen grande, una distribución del tamaño de partícula estrecha y una forma de partícula redondeada caracterizada por una falta sustancial de bordes afilados, son fáciles de aislar, fluyen libremente y presentan una adherencia reducida. El área superficial específica (SSA) de las partículas redondeadas obtenidas mediante el método anterior está en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 m²/g, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 m²/g (medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET)) y no cambia significativamente aunque se reduzca la mediana de diámetro del volumen (Dv50) de las partículas, por ejemplo, en el intervalo de 10 - 100 µm (medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer) mediante molienda u otros medios adecuados. Esto garantiza una biodisponibilidad constante independientemente de la variabilidad en el tamaño de las partículas. Por lo tanto, si se desea una mayor homogeneidad de la masa del comprimido, las partículas redondeadas pueden molerse hasta alcanzar un tamaño de partícula Dv50, por ejemplo, en el intervalo de 10 - 100 µm, preferentemente entre 15 - 95 µm, normalmente entre 20 - 90 µm (medido mediante difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer), siendo dichas partículas muy adecuadas para la preparación de formas farmacéuticas de administración oral tales como comprimidos.

35 Las partículas cristalinas redondeadas del compuesto (I) obtenidas mediante el método de la invención pueden por lo tanto usarse como tales o en forma molida en la preparación de formas farmacéuticas, tales como comprimidos, cápsulas o polvos junto con excipientes que son conocidos en la técnica.

40 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

65 Ejemplo 1. Preparación de partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-

hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)

Se colocaron borohidruro de sodio granular (15 kg) y EtOH (1370 kg) en un recipiente de reacción de esmalte de 6,3 m³. La mezcla se solubilizó agitando durante 30 min a 22 °C. Se añadió (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (225 kg) al recipiente de reacción. A continuación la mezcla se agitó a 22 °C durante 4 horas para completar la reacción. A continuación se ajustó el pH de la mezcla a ácido con HCl en agua. A continuación se añadió agua (800 kg) y el pH de la mezcla se ajustó a 7,0 ± 1,0 mediante la adición de NaOH en agua. La mezcla se calentó a 65 °C y a continuación se transfirió a un recipiente de reacción de acero encamisado 6,3 m³. La mezcla se calentó a 78 °C para disolver la mezcla. La solución se enfrió a 64 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se sembró a 64 °C en agitación suave. A continuación la solución se enfrió durante 8 h a 30 °C en agitación suave. En lo sucesivo se añadió agua (2600 kg) durante 7 - 10 h a 30 °C en agitación suave. La mezcla se enfrió durante 2 h a 20 °C con agitación suave y se mantuvo en agitación durante 1 h. El producto precipitado se aisló mediante centrifugación, se lavó con agua y se secó al vacío a 40 - 60 °C para obtener 214 kg de partículas cristalinas con forma de partícula redondeada.

Ejemplo 2. Preparación de partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)

Agua (450 kg), Se colocaron EtOH (920 kg) y (N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida (215 kg) en el recipiente de reacción de acero de 6,3 m³ con 100 kg de EtOH de enjuague. La mezcla se disolvió calentándola a 75 °C. Se añadieron 11 kg de carbón activado SX Ultra y 21 kg de Celite, y se agitó a 78 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 75 °C en atmósfera de nitrógeno y se filtró. El filtrado se transfirió a un recipiente de reacción de acero encamisado de 6,3 m³. La torta de carbono/celite se lavó con una mezcla calentada (75 °C) de agua (970 kg) y EtOH (345 kg). También se añadió el líquido de lavado al recipiente de reacción. La solución se agitó a 78 °C durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 70 °C. Se mantuvo una agitación suave durante el resto del proceso. La solución se sembró a 70 °C y se enfrió durante 4 h a 30 ± 5 °C. Posteriormente, se añadió agua (840 kg) durante 6 h a 30 ± 5 °C. La mezcla se enfrió durante 2 h a 20 °C y se agitó durante 1 h. El producto precipitado se aisló mediante centrifugación, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 40 - 60 °C para obtener 190 kg de partículas cristalinas con forma de partícula redondeada.

Ejemplo 3. Preparación de partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)

Agua (1400 kg), Se colocaron EtOH (1215 kg) y (N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida (210 kg) en el recipiente de reacción de acero de 6,3 m³. La mezcla se disolvió calentándola a 75 °C. Se añadieron 11 kg de carbón activado SX Ultra y 21 kg de Celite, y se agitó durante 1 h. A continuación se filtró la mezcla en caliente. El filtrado se transfirió a un recipiente de reacción de acero encamisado de 6,3 m³. La torta de carbono/celite se lavó con EtOH (170 kg). También se añadió el líquido de lavado al recipiente de reacción. La temperatura se ajustó a 70 °C. La solución se sembró a 70 °C y a continuación se enfrió a 60 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a 30 °C en 4 horas y, simultáneamente, se añadió agua (1050 kg). La mezcla se agitó además durante 30 minutos. El producto precipitado se aisló por centrifuga, se lavó con agua y se secó al vacío a 70 °C para obtener 190 kg de partículas cristalinas con forma de partícula redondeada.

Ejemplo 4. Determinación de la distribución del tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula de las partículas cristalinas redondeadas del compuesto (I) preparado de acuerdo con la presente invención se determinó mediante difracción de luz láser. La determinación se llevó a cabo usando el analizador de tamaño de partículas por difracción láser Beckman Coulter LS13320 equipado con el sistema de polvo seco Tornado usando aire como medio de dispersión con una presión de medición de 24"H₂O ± 2"H₂O, cantidad de muestra 10 ml, diana controlada por el sistema 5 % para oscurecimiento y aplicación del modelo óptico de Fraunhofer. Los resultados del análisis del tamaño de partícula se muestran en la Fig. 1. De acuerdo con el análisis, el valor Dv10 de las partículas es 359 µm, Dv50 es 632 µm y Dv90 es 925 µm.

Ejemplo 5. Caracterización de partículas mediante imágenes de microscopio electrónico de barrido (MEB)

Las partículas cristalinas redondeadas del compuesto (I) preparadas de acuerdo con la presente invención se caracterizaron mediante imágenes de microscopio electrónico de barrido. La figura MEB se muestra en la Fig. 2 (aumento de 50 veces, barra de 500 µm). Como comparación, una imagen MEB de las partículas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 del documento WO 2016/120530 se muestra en la Fig. 3 (aumento de 500 veces, barra de 30 µm). Las partículas preparadas de acuerdo con la presente invención presentan una forma de partícula redondeada con una distribución de tamaño de partícula estrecha mientras que las partículas preparadas de acuerdo con el documento WO 2016/120530 son pequeñas e irregulares con bordes afilados.

Ejemplo 6. Determinación del área superficial específica (SSA) de partículas

Se determinaron el área superficial específica (SSA) y la distribución del tamaño de partícula (PSD) para dos lotes (A

ES 3 027 971 T3

y B) de partículas cristalinas redondeadas del compuesto (I) preparadas de acuerdo con la presente invención. Las partículas de los dos lotes se molieron a continuación seguido de la determinación de SSA y PSD. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. Los resultados muestran que el área superficial específica (SSA) de las partículas no cambió significativamente incluso si las partículas se molieron a un tamaño de partícula reducido.

5

Tabla 1.

Lote	SSA (m ² /g)	Tamaño de partícula de volumen, Dv10 (µm)	Tamaño de partícula de volumen, Dv50 (µm)	Tamaño de partícula de volumen, Dv90 (µm)
A (sin moler)	13	171	407	625
A (molido)	14	2	36	218

Tabla 2.

Lote	Área superficial específica (m ² /g)	Tamaño de partícula de volumen, Dv10 (µm)	Tamaño de partícula de volumen, Dv50 (µm)	Tamaño de partícula de volumen, Dv90 (µm)
B (sin moler)	12	176	389	826
B (molido)	13	3	96	292

10 La superficie específica se midió usando la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET) usando el analizador de adsorción de gases automatizado TriStar 3000 (Micromeritics, Inc.). Las muestras se secaron al vacío durante 20 horas a 40 °C. El método volumétrico se aplicó en un intervalo de presión relativa de 0,1 - 0,3 P/P₀.

REIVINDICACIONES

1. Partículas cristalinas de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) que tienen:

- área superficial específica (SSA) en el intervalo de 8 a 16 m²/g, preferentemente de 10 a 15 m²/g, medido mediante la técnica de adsorción de nitrógeno de tres puntos basada en la teoría de Brunauer, Emmett y Teller (BET);
- mediana de diámetro del volumen (Dv50) entre 100 - 1000 µm, preferentemente entre 120 - 800 µm, más preferentemente entre 150 - 750 µm, medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer; y
- forma de partícula redondeada,

en donde las partículas cristalinas **se caracterizan** además por una relación de aspecto media superior a 0,8, preferentemente mayor que 0,82 y/o circularidad media de alta sensibilidad (HS, por sus siglas en inglés) mayor que 0,89, preferentemente mayor que 0,9, como se determina mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco.

2. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizadas por** relación de aspecto media mayor que 0,8 y circularidad media de alta sensibilidad (HS) mayor que 0,89, preferentemente relación de aspecto media mayor que 0,82 y circularidad media de alta sensibilidad (HS) mayor que 0,9, como se determina mediante un método de microscopía óptica en una dispersión de polvo seco.

3. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) como un principio activo, en donde el principio activo está en forma de partículas cristalinas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.

4. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) como un principio activo, en donde el principio activo se prepara a partir de partículas cristalinas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.

5. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde las partículas cristalinas se muelen para proporcionar una mediana de diámetro del volumen (Dv50) entre 10 - 100 µm, preferentemente entre 15 - 95 µm, más preferentemente entre 20 - 90 µm, medido por difracción de luz láser usando aire como medio de dispersión y aplicando el modelo óptico de Fraunhofer.

6. Método para preparar partículas cristalinas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo el método las etapas de

- a) proporcionar N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) en un disolvente que comprende etanol y agua, en donde la cantidad de agua es el 35 - 60 %, preferentemente el 40 - 58 %, más preferentemente el 42 - 55 %, por peso del disolvente;
- b) calentar la mezcla a aproximadamente la temperatura de reflujo hasta que N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) se ha disuelto;
- c) enfriar la mezcla a aproximadamente 20 - 35 °C durante al menos 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, opcionalmente con siembra;
- d) añadir, opcionalmente de manera simultánea con la etapa c), agua durante al menos 1 hora, preferentemente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, de tal manera que después de la etapa d) la cantidad de agua en el disolvente sea del 55 - 80 %, preferentemente el 58 - 78 %, más preferentemente el 60 - 75 %, por peso de dicho disolvente; y
- e) aislar el precipitado.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde en la etapa a) el disolvente consiste esencialmente en etanol y agua.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde en la etapa a) el disolvente contiene el 35 - 60 % de agua y el 40 - 65 % de etanol, por peso del disolvente.

9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde en la etapa d) la temperatura de la mezcla se mantiene en aproximadamente 20 - 35 °C durante la adición de agua.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde las etapas c) y d) se llevan a cabo simultáneamente.

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde después de la etapa d) la mezcla se enfría aún más, preferentemente a aproximadamente 10 - 30 °C, durante al menos 1 hora.

ES 3 027 971 T3

12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde durante la etapa c) la mezcla se siembra a aproximadamente 50 - 70 °C.
- 5 13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en donde la cantidad de compuesto (I) en la etapa a) es de aproximadamente el 1 - 20 %, preferentemente de aproximadamente el 5 - 15 %, por peso del disolvente.
- 10 14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en donde el precipitado aislado se seca a presión reducida a una temperatura que es al menos 30 °C, preferentemente a 40 - 60 °C.

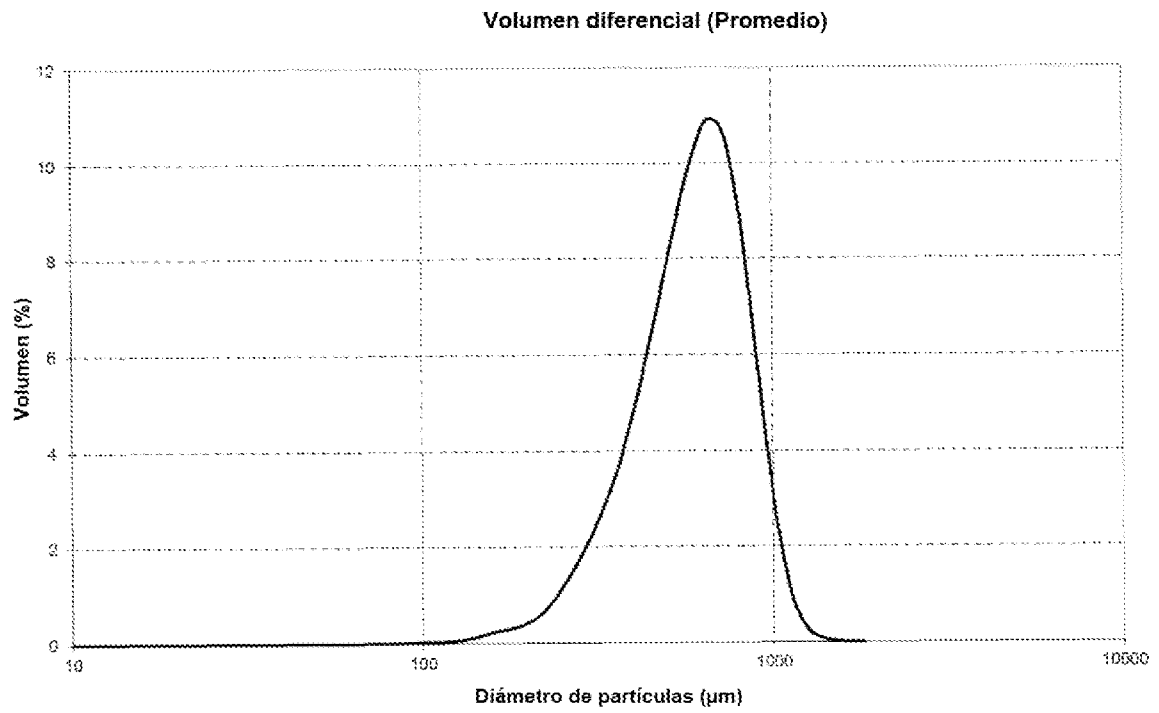


Figura 1.

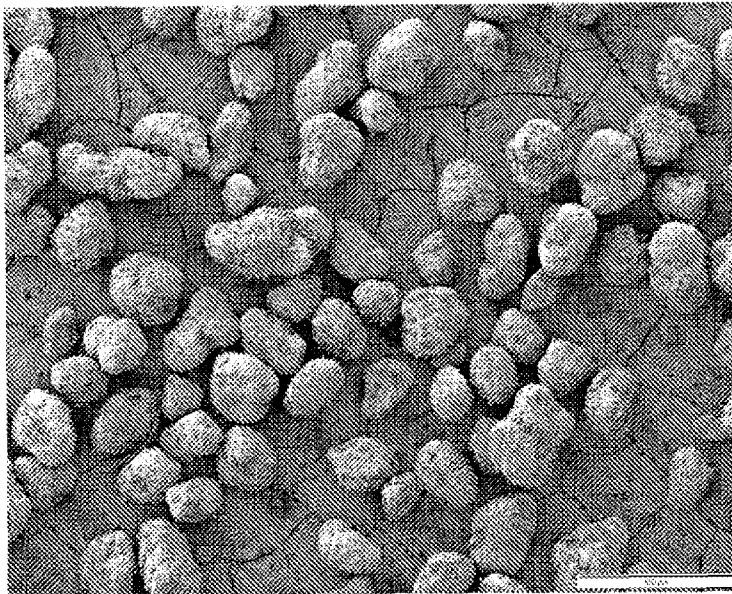


Figura 2.

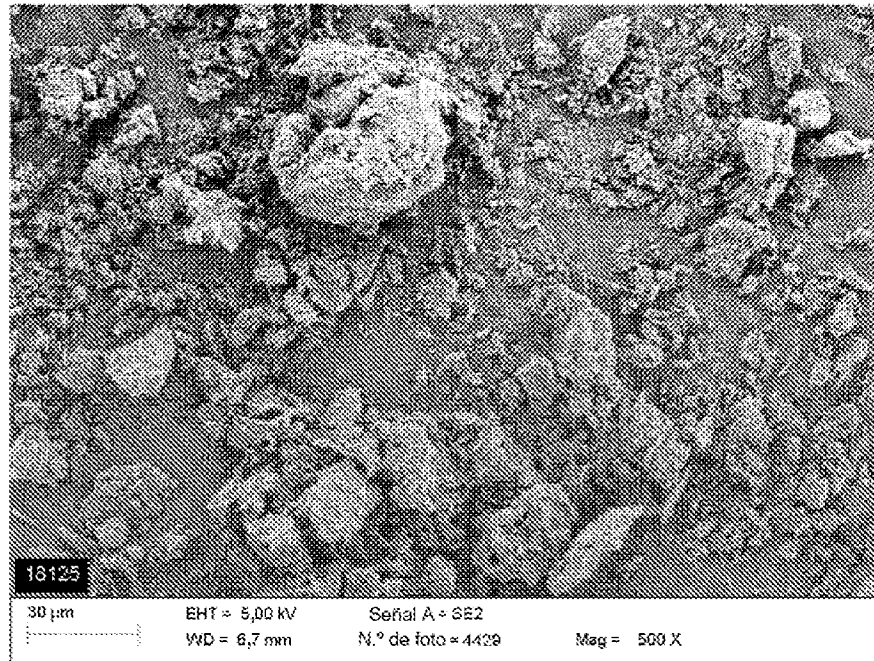


Figura 3.