



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102015000086616
Data Deposito	22/12/2015
Data Pubblicazione	22/06/2017

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	237	32

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	502

Titolo

FORME CRISTALLINE E AMORFE DI OLAPARIB

10832M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“FORME CRISTALLINE E AMORFE DI OLAPARIB”**

a nome : **OLON S.p.A.**

con sede in: Rodano (Milano)

\* \* \*

La presente invenzione ha per oggetto una nuova forma cristallina idrata (forma B) e la forma amorfa di Olaparib.

#### **Sfondo dell'invenzione**

Sono noti inibitori di PARP (poli ADP-ribosio polimerasi) a struttura ftalazinonica, in particolare come inibitori di BER (base excision repair, riparazione per escissione di basi). WO 2005/053662 descrive l'utilizzo di questi inibitori per il trattamento di tumori che presentano una deficienza nell'attività di riparazione del DSB (double strand break) del DNA, dipendente dalla ricombinazione omologa (HR, Homologous Recombination). In particolare è descritto l'utilizzo di questi composti per i tumori che presentano una deficienza del fenotipo BCRA1 e/o BCRA2, quali il cancro alle ovaie, al seno e alla prostata.

L'opalarib (4-[3-(4-ciclopropancarbonil-piperazin-1-carbonil)-4-fluorobenzil]-2H-ftalazin-2-one), descritto in US 7449464, è un inibitore di PARP utilizzato nel trattamento di tumori, sia in combinazione alla radioterapia o alla chemioterapia.

In letteratura sono note due forme cristalline di Olaparib definite forma A e forma L. E' inoltre nota una forma solvata della forma A.

La forma A è descritta in US 8247416. La forma cristallina A di Olaparib presenta uno spettro XRPD ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ) contenente i picchi principali a  $2\theta$

= 10.5, 12.0, 14.0, 17.8, 21.1, 21.7, 22.3, 24.3, 26.1, 29.2.

La forma cristallina A solvata, sempre descritta in US 8247416, può essere ottenuta attraverso maturazione e cristallizzazione da diversi solventi. Lo spettro XRPD ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ) di Olaparib come forma A solvata presenta picchi caratteristici a  $2\theta = 7.0-7.5, 10.1-10.6, 15.1-15.6, 18.5-19.0, 21.0-21.5, 24.8-25.3, 27.0-27.5$ .

La forma L, descritta in US 2010/286157, presenta uno spettro XRPD ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ) contenente i picchi principali a  $2\theta = 10.4, 13.6, 14.4, 17.2, 17.5, 18.8, 23.0, 25.1$ .

Forme cristalline particolari di Olaparib possono possedere proprietà vantaggiose per quanto riguarda la loro solubilità e/o la loro stabilità e/o la loro biodisponibilità e/o il loro profilo di impurezze e/o le loro caratteristiche di filtrazione e/o le loro caratteristiche di essiccamento e/o l'assenza di igroscopicità e/o la loro facilità ad essere maneggiate e/o micronizzate e/o preparazione di forme orali solide.

### **Descrizione dell'invenzione**

La presente invenzione ha per oggetto la preparazione e la caratterizzazione di una nuova forma cristallina (forma B idrata) e della forma amorfa di Olaparib.

### **Descrizione delle figure**

FIGURA 1: Spettro infrarosso di Olaparib forma amorfa.

FIGURA 2: Tracciato DSC di Olaparib forma amorfa.

FIGURA 3: Diffrattogramma XRPD di Olaparib forma amorfa.

FIGURA 4: Spettro infrarosso di Olaparib forma cristallina B.

FIGURA 5: Tracciato DSC di Olaparib forma cristallina B.

FIGURA 6: Diffrattogramma XRPD di Olaparib forma cristallina B.

FIGURA 7: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  di La forma cristallina idrata di Olaparib (forma B) in  $d_6$ -DMSO.

La forma amorfa di Olaparib dimostra una miglior solubilità in vari solventi organici ed in acqua rispetto alle forme cristalline A e L di Olaparib. La forma amorfa di Olaparib risulta essere stabile se esposto all'umidità dell'aria e non risulta essere igroscopico.

La forma amorfa di Olaparib viene ottenuta da un opportuno solvente polare, come metanolo, dimetil solfossido, dimetil formammide, dimetil acetammide, acido acetico e acqua o da una opportuna miscela di questi. Viene utilizzato preferibilmente dimetil solfossido, dimetilformammide o acqua.

La forma amorfa di Olaparib può essere ottenuta aggiungendo ad un anti-solvente una soluzione di Olaparib in un solvente polare.

L'Olaparib in forma cristallina viene disciolto in un solvente polare, come metanolo, dimetil solfossido, dimetil formammide, dimetilacetammide o acido acetico, preferibilmente dimetil solfossido, dimetilformammide, acido acetico, più preferibilmente dimetilsolfossido o dimetilformammide, ad una temperatura compresa tra  $16^\circ\text{C}$  e  $100^\circ\text{C}$ , preferibilmente tra  $20^\circ\text{C}$  e  $70^\circ\text{C}$ , più preferibilmente tra  $25^\circ\text{C}$  e  $70^\circ\text{C}$ .

La soluzione di Olaparib viene aggiunta ad un anti-solvente, preferibilmente un anti-solvente polare protico come acqua, ad una temperatura compresa tra  $-10^\circ\text{C}$  e  $50^\circ\text{C}$ , preferibilmente tra  $-10^\circ\text{C}$  e  $30^\circ\text{C}$ , più preferibilmente tra  $-10^\circ\text{C}$  e  $25^\circ\text{C}$ .

La sospensione così ottenuta viene lasciata sotto agitazione per un periodo di tempo compreso tra 0 e 5 ore, preferibilmente tra 10 minuti e 2 ore,

più preferibilmente tra 10 minuti e 40 minuti, ad una temperatura compresa tra -20°C e 50°C, preferibilmente tra -10°C e 30°C, più preferibilmente tra -10°C e 25°C.

La sospensione viene filtrata ed il solido lavato con un anti-solvente, preferibilmente un anti-solvente polare protico come acqua. Il solido ottenuto viene essiccato a pressione ridotta ad una temperatura compresa tra 0°C e 70°C, preferibilmente tra 20°C e 60°C.

La forma amorfa di Olaparib presenta spettro IR, DSC e diffrattogramma XRPD come riportati nelle figure 1, 2 e 3, rispettivamente.

In particolare, la forma amorfa di Olaparib presenta:

- Uno spettro IR comprendente picchi di assorbimento a  $\pm 1,5 \text{ cm}^{-1}$ ;
- Un tracciato DSC comprendente un picco esotermico a 184,9°C ed un picco endotermico a 210,8°C.

Preparazione della forma cristallina idrata di Olaparib (forma B):

La forma cristallina idrata di Olaparib (forma B) dimostra una miglior solubilità in vari solventi organici ed in acqua rispetto alle forme cristalline di Olaparib A ed L. La nuova forma cristallina risulta essere una forma idrata con un contenuto di acqua tra 3% e 7%. Il contenuto di acqua favorisce la solubilità di Olaparib in acqua. La forma cristallina idrata di Olaparib (forma B) risulta stabile all'aria ed al calore per lungo tempo (30 giorni) e, sottoposta ad ambiente saturo di acqua, mantiene le caratteristiche fisico-chimiche iniziali.

La cristallizzazione della forma cristallina idrata di Olaparib (forma B) viene effettuata a partire da una forma cristallina di Olaparib (forma A, forma L o forma A solvata), da un opportuno solvente polare o da una opportuna miscela di solventi polari, come acidi carbossilici, ammidi e/o acqua.

La forma cristallina idrata di Olaparib (forma B) può essere ottenuta aggiungendo ad un anti-solvente una soluzione di Olaparib in un solvente polare oppure aggiungendo un anti-solvente ad una soluzione di Olaparib in un solvente polare.

L'Olaparib cristallino viene disciolto in un solvente polare, come acido acetico, acido propionico, acido butirrico, acido valerico, dimetil solfossido, dimetilformammide, dimetil acetammide, preferibilmente acido acetico, acido propionico, dimetilsolfossido, dimetil formammide, più preferibilmente acido acetico, dimetilsolfossido, dimetilacetammide ad una temperatura compresa tra 20°C e 100°C, preferibilmente tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 35°C e 70°C.

La soluzione di Olaparib viene aggiunta ad un anti-solvente, preferibilmente un anti-solvente polare protico come acqua ad una temperatura compresa tra -10°C e 50°C, preferibilmente tra 0°C e 30°C, più preferibilmente tra 10°C e 25°C.

In alternativa, un anti-solvente, preferibilmente un anti-solvente polare protico come acqua, viene aggiunto alla soluzione di Olaparib ad una temperatura compresa tra -10°C e 50°C, preferibilmente tra 0°C e 30°C, più preferibilmente tra 10°C e 25°C.

La sospensione così ottenuta viene lasciata sotto agitazione per un periodo di tempo compreso tra 1 e 48 ore, preferibilmente tra 5 ore e 24 ore, più preferibilmente tra 10 ore e 18 ore, ad una temperatura compresa tra 0°C e 50°C, preferibilmente tra 10°C e 40°C, più preferibilmente tra 10°C e 30°C.

La sospensione viene filtrata ed il solido lavato con un anti-solvente, preferibilmente un anti-solvente polare protico come acqua. Il solido ottenuto

viene essiccato a pressione ridotta ad una temperatura compresa tra 0°C e 70°C, preferibilmente tra 20°C e 60°C.

In alternativa, la forma cristallina B di Olaparib può essere ottenuta a partire dalla forma amorfa di Olaparib e un'opportuna miscela di solventi polari.

La forma amorfa di Olaparib viene trattata con un solvente polare, come acqua, acido acetico, acido propionico, acido butirrico, acido valerico, dimetilsolfossido, dimetilformammide, dimetilacetammide, preferibilmente acido acetico, acido propionico, dimetil solfossido, dimetilformammide, più preferibilmente acido acetico, dimetilsolfossido, dimetilacetammide o una miscela di questi, ad una temperatura compresa tra 20°C e 100°C, preferibilmente tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 35°C e 70°C.

La sospensione così ottenuta viene lasciata sotto agitazione per un periodo di tempo compreso tra 1 e 48 ore, preferibilmente tra 5 ore e 24 ore, più preferibilmente tra 10 ore e 18 ore, ad una temperatura compresa tra 0°C e 50°C, preferibilmente tra 10°C e 40°C, più preferibilmente tra 10°C e 30°C.

La sospensione viene filtrata ed il solido lavato con un anti-solvente, preferibilmente un anti-solvente polare protico come acqua. Il solido ottenuto viene essiccato a pressione ridotta ad una temperatura compresa tra 0°C e 70°C, preferibilmente tra 20°C e 60°C.

La forma cristallina idrata di Olaparib (forma B) presenta spettro IR, DSC e diffrattogramma XRPD come riportati nelle figure 4, 5 e 6, rispettivamente.

In particolare, la forma cristallina idrata B di Olaparib presenta:

- Uno spettro IR comprendente picchi di assorbimento a 3513, 3163, 1681, 1651, 1438, 1222, 1012, 810, 773,  $587 \pm 1,5 \text{ cm}^{-1}$ ;

- Un tracciato DSC comprendente un picco esotermico a 141,5°C ed un picco endotermico a 210,5°C.

- Un diffrattogramma XRPD comprendente i seguenti picchi: (2 $\theta$ ) : 6,36 (29), 6,80 (14), 8,26 (13), 12,61 (65), 13,64 (10), 15,00 (100), 15,81 (14), 16,38 (17), 16,64 (13), 17,90 (16), 18,61 (20), 18,85 (15), 19,64 (37), 20,00 (19), 21,96 (31), 22,93 (35), 26,07 (30), 26,78 (22).

- Un valore di Karl Fisher compreso tra 3% e 7%.

### **Esempi**

Gli spettri IR sono stati registrati con uno strumento IR Perkin Elmer spectrum 1000, preparazione campione come piastrina di KBr. Lo spettro viene registrato eseguendo 16 scansioni con risoluzione di 4 cm<sup>-1</sup>.

I tracciati DSC sono stati registrati con uno strumento Pyris1 Perkin Elmer; per la preparazione dei campioni sono stati impiegati 3–5 mg di materiale. Le scansioni vengono eseguite alla velocità di 10°C al minuto.

Gli spettri NMR sono stati registrati con uno strumento Varian Mercury 300 in DMSO a 25°C eseguendo 16 scansioni.

Gli spettri XRPD sono stati registrati con uno strumento Bruker D2 con i seguenti parametri: Wavelength CuK $\alpha$  ( $\lambda = 15419 \text{ \AA}$ ) - Energy 30 KV - Stepsize: 0.02° - 2 $\theta$  Range: 2,6° - 40°.

### **ESEMPIO 1**

Olaparib (1,0 g) viene sospeso in 3 ml di DMSO, la sospensione viene riscaldata a 60°C fino a completa dissoluzione. La soluzione viene versata in acqua (30,0 mL) a 0°C.

Si mantiene in agitazione 30 minuti a 0°C, si filtra su buchner ottenendo 1,0 g di solido bianco che viene essiccato in stufa sotto vuoto per 10 h. Il

prodotto (forma amorfa) presenta spettro IR, tracciato DSC e diffrattogramma XPRD come riportati rispettivamente nelle Figure 1-3.

#### ESEMPIO 2

Olaparib (2,0 g) viene sospeso in 6 ml di DMF, la sospensione viene riscaldata a 60°C fino a completa dissoluzione. La soluzione viene versata in acqua (60,0 mL) a 0°C.

Si mantiene in agitazione 30 minuti a 0°C, si filtra su buchner ottenendo 1,2 g di solido bianco che viene essiccato in stufa sotto vuoto per 1 h. Il prodotto (forma amorfa) presenta spettro IR, tracciato DSC e diffrattogramma XPRD come riportati rispettivamente nelle Figure 1-3.

#### ESEMPIO 3

Olaparib (2,0 g) viene sospeso in 6 ml di acido acetico, la sospensione viene riscaldata a 50°C fino a completa dissoluzione. La soluzione viene versata in acqua (60,0 mL) a 0°C.

Si mantiene in agitazione 16 h a T = 25°C, si filtra su buchner ottenendo 2,0 g di solido bianco che viene essiccato in stufa sotto vuoto per 24 h. Il prodotto (forma cristallina B) presenta spettro IR, tracciato DSC, diffrattogramma XPRD e spettro <sup>1</sup>H-NMR come riportati rispettivamente nelle Figure 4-7.

#### ESEMPIO 4

Olaparib (2,0 g) viene sospeso in 6 ml di acido acetico, la sospensione viene riscaldata a 50°C fino a completa dissoluzione. Si aggiunge acqua (60,0 mL) per gocciolamento a 0°C. Si mantiene in agitazione 16 h a 25°C, si filtra su buchner ottenendo 2,0 g di solido bianco che viene essiccato in stufa sotto vuoto per 24 h. Il prodotto (forma cristallina B) presenta spettro IR,

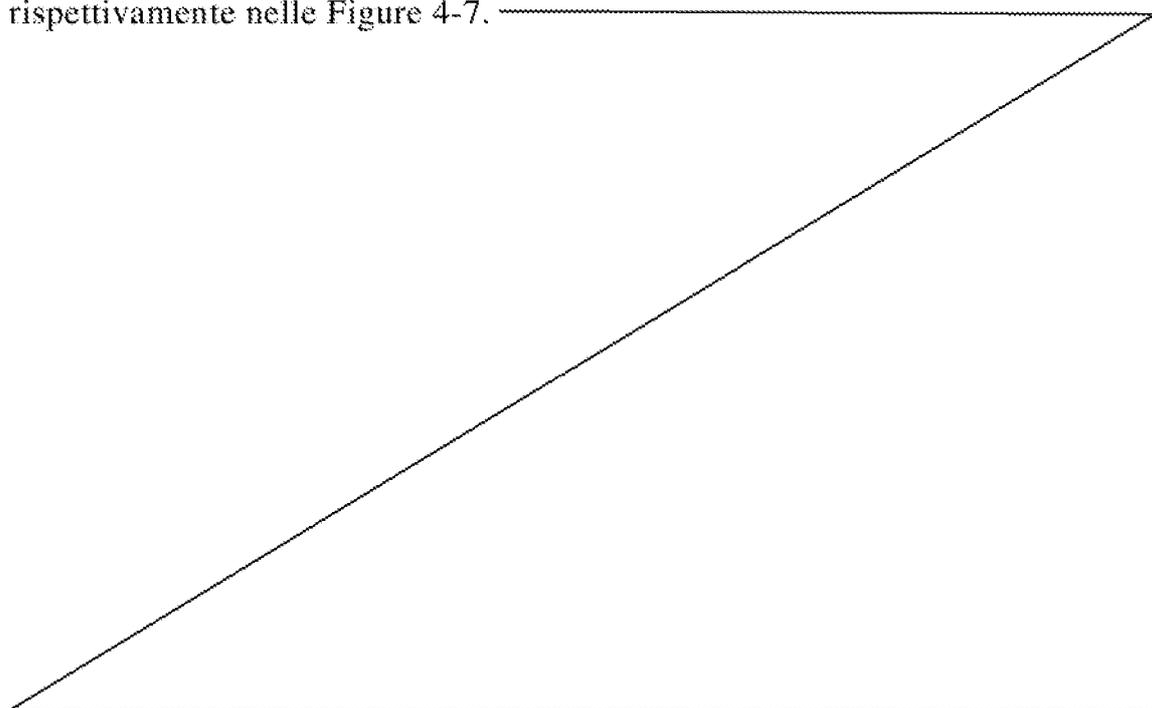
tracciato DSC, diffrattogramma XPRD e spettro  $^1\text{H-NMR}$  come riportati rispettivamente nelle Figure 4-7.

#### ESEMPIO 5

La forma amorfa di Olaparib ottenuto nell'esempio 1 (1,0 g) viene sospeso in 10 ml di una miscela di acido acetico/acqua 3/7. Si mantiene la sospensione in agitazione 16 h a 25°C, si filtra su buchner ottenendo 0,9 g di solido bianco che viene essiccato in stufa sotto vuoto per 24 h. Il prodotto (forma cristallina B) presenta spettro IR, tracciato DSC, diffrattogramma XPRD e spettro  $^1\text{H-NMR}$  come riportati rispettivamente nelle Figure 4-7.

#### ESEMPIO 6

Olaparib forma A (2,0 g) viene sospeso in 60 ml di acqua ed innescato con Olaparib forma B, la sospensione viene mantenuta in agitazione a 25°C per 7 giorni. Si filtra su buchner ottenendo 2,0 g di solido bianco che viene essiccato in stufa sotto vuoto per 24 h. Il prodotto (forma cristallina B) presenta spettro IR, tracciato DSC, diffrattogramma XPRD e spettro  $^1\text{H-NMR}$  come riportati rispettivamente nelle Figure 4-7.



## **RIVENDICAZIONI**

1. Forma cristallina idrata di Olaparib.
2. Forma cristallina idrata di Olaparib secondo la rivendicazione 1 caratterizzata da:
  - Spettro IR comprendente picchi di assorbimento a 3513, 3163, 1681, 1651, 1438, 1222, 1012, 810, 773,  $587 \pm 1,5 \text{ cm}^{-1}$ ;
  - Tracciato DSC comprendente un picco esotermico a  $141,5^{\circ}\text{C}$  ed un picco endotermico a  $210,5^{\circ}\text{C}$ .
  - DiffrattoGRAMMA XRPD comprendente i seguenti picchi: (20) : 6,36 (29), 6,80 (14), 8,26 (13), 12,61 (65), 13,64 (10), 15,00 (100), 15,81 (14), 16,38 (17), 16,64 (13), 17,90 (16), 18,61 (20), 18,85 (15), 19,64 (37), 20,00 (19), 21,96 (31), 22,93 (35), 26,07 (30), 26,78 (22).
  - Valore di Karl Fisher compreso tra 3% e 7%.
3. Forma amorfa di Olaparib.
4. Forma amorfa di Olaparib secondo la rivendicazione 3 caratterizzata da:
  - Uno spettro IR comprendente picchi di assorbimento a  $\pm 1,5 \text{ cm}^{-1}$ ;
  - Un tracciato DSC comprendente un picco esotermico a  $184,9^{\circ}\text{C}$  ed un picco endotermico a  $210,8^{\circ}\text{C}$ .

Milano, 22 dicembre 2015

Olaparib amorfo

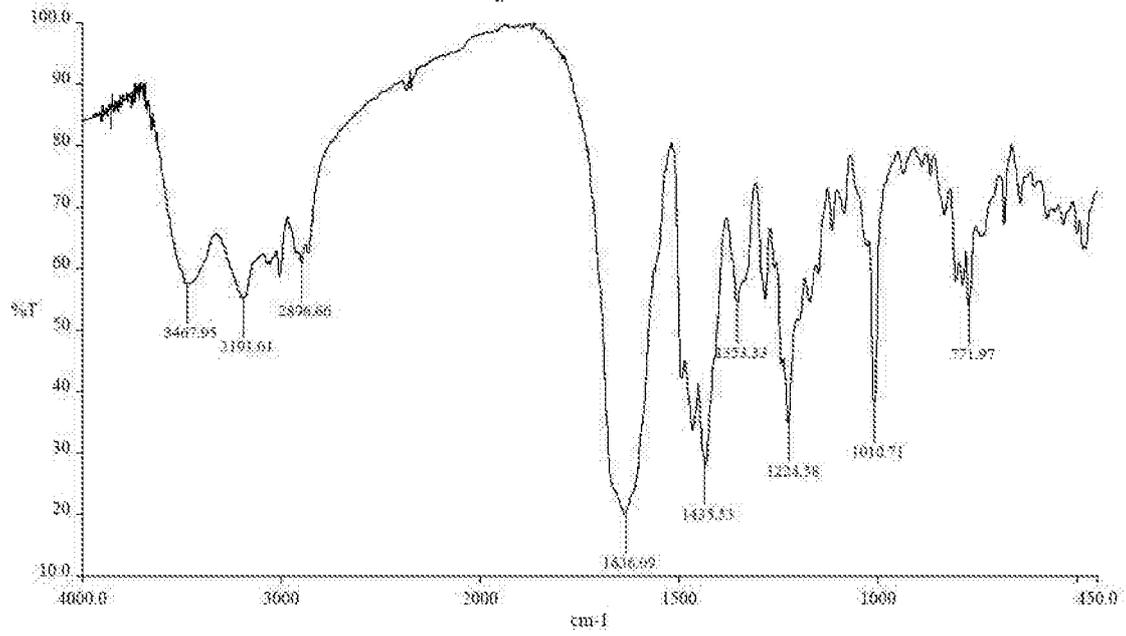
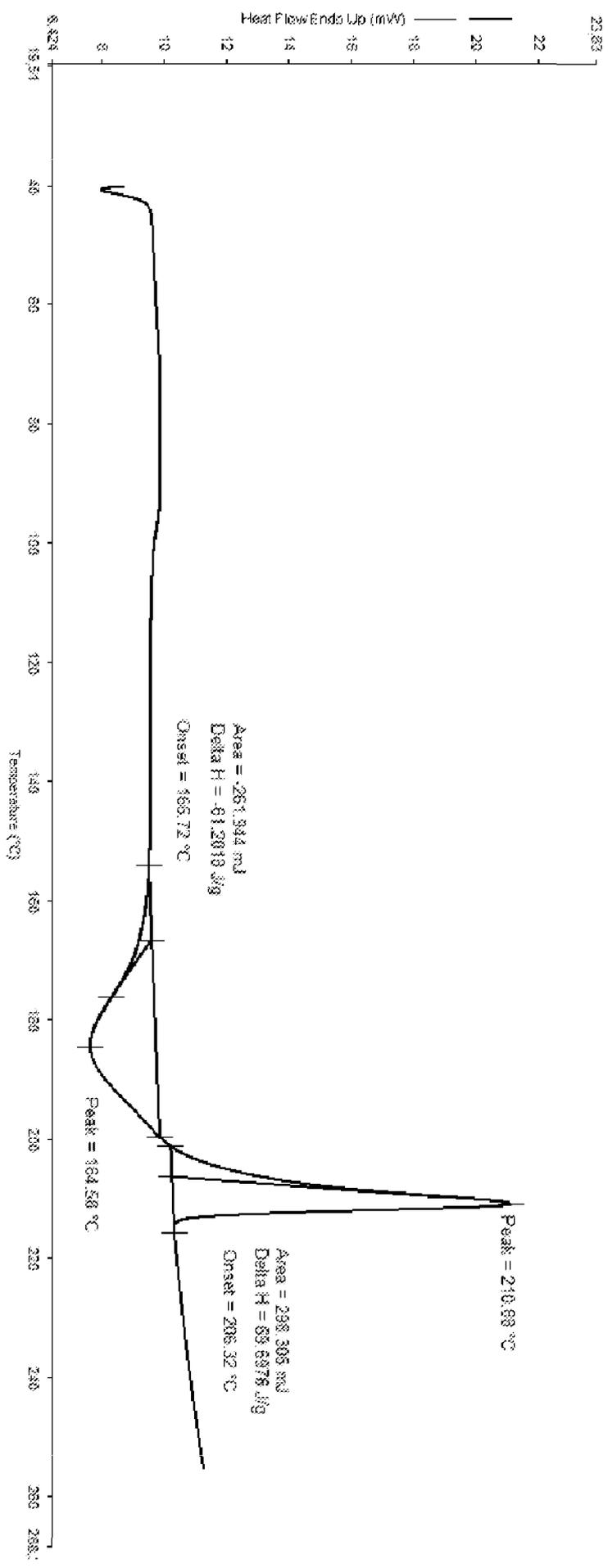


Figura 1



**Figura 2**

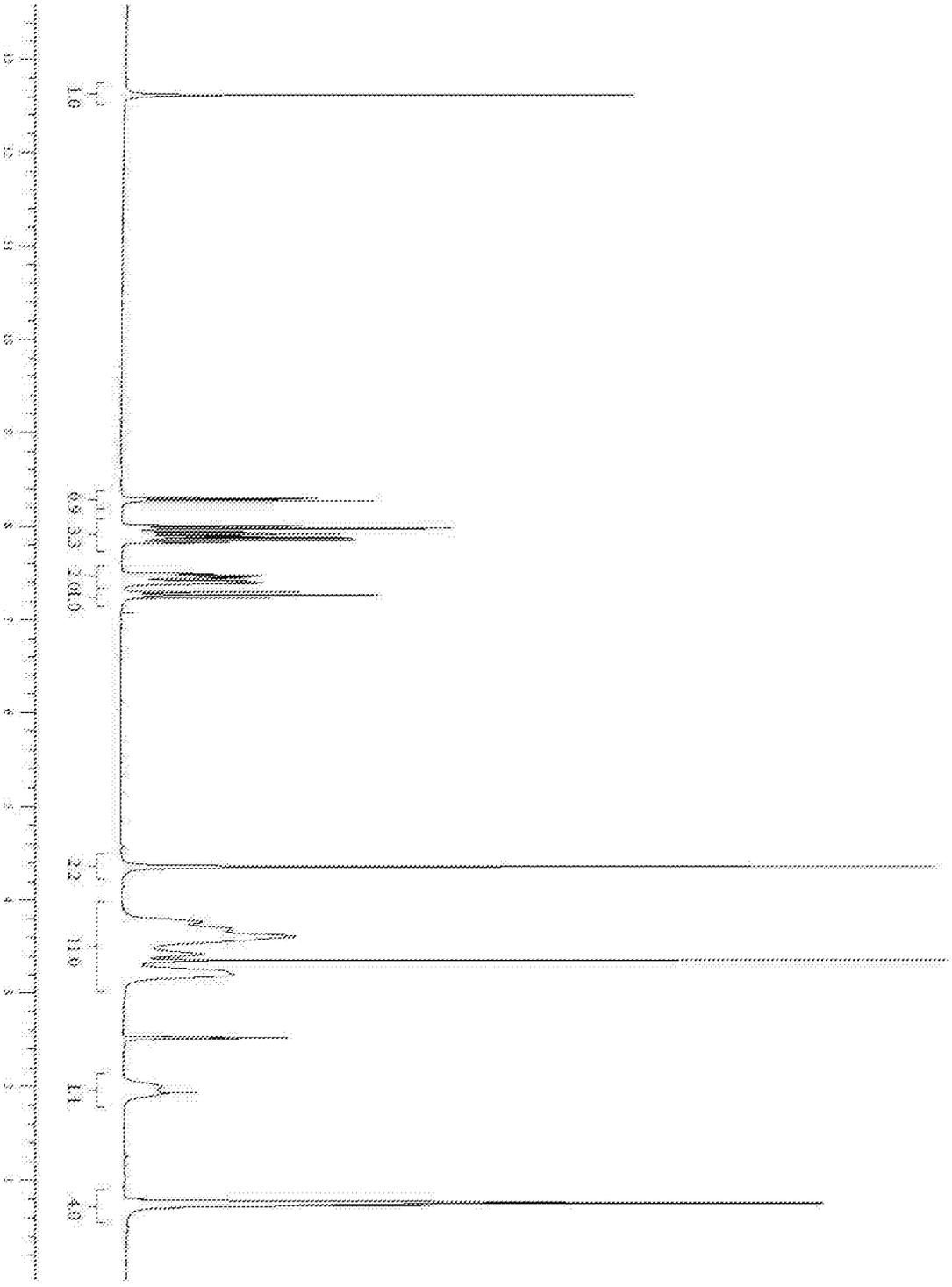


Figure 3

Olaparib forma B

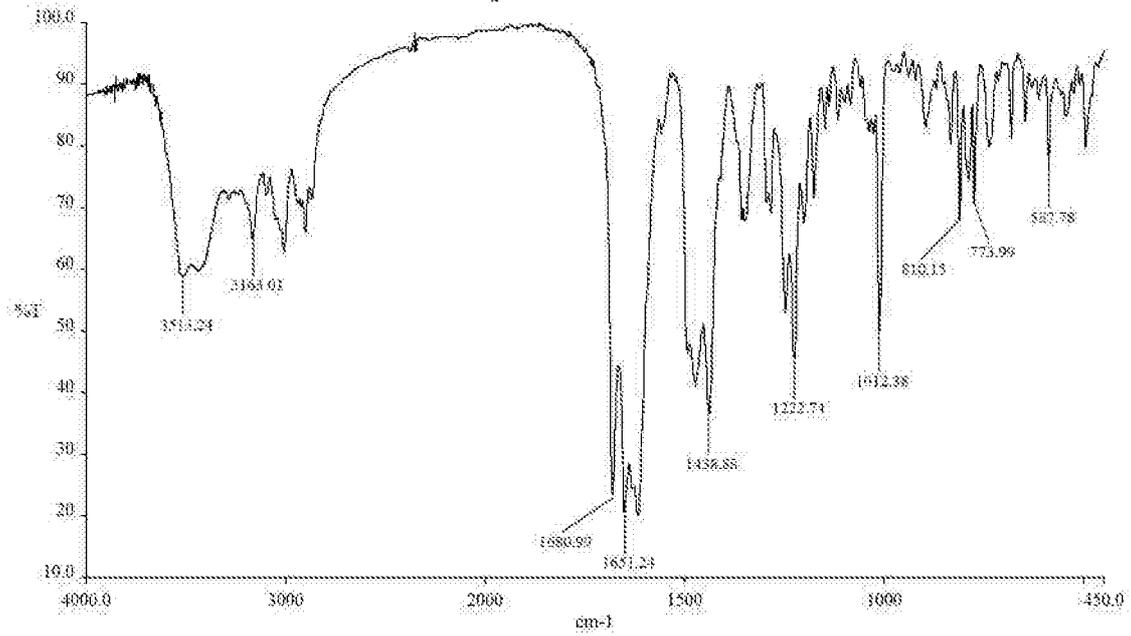
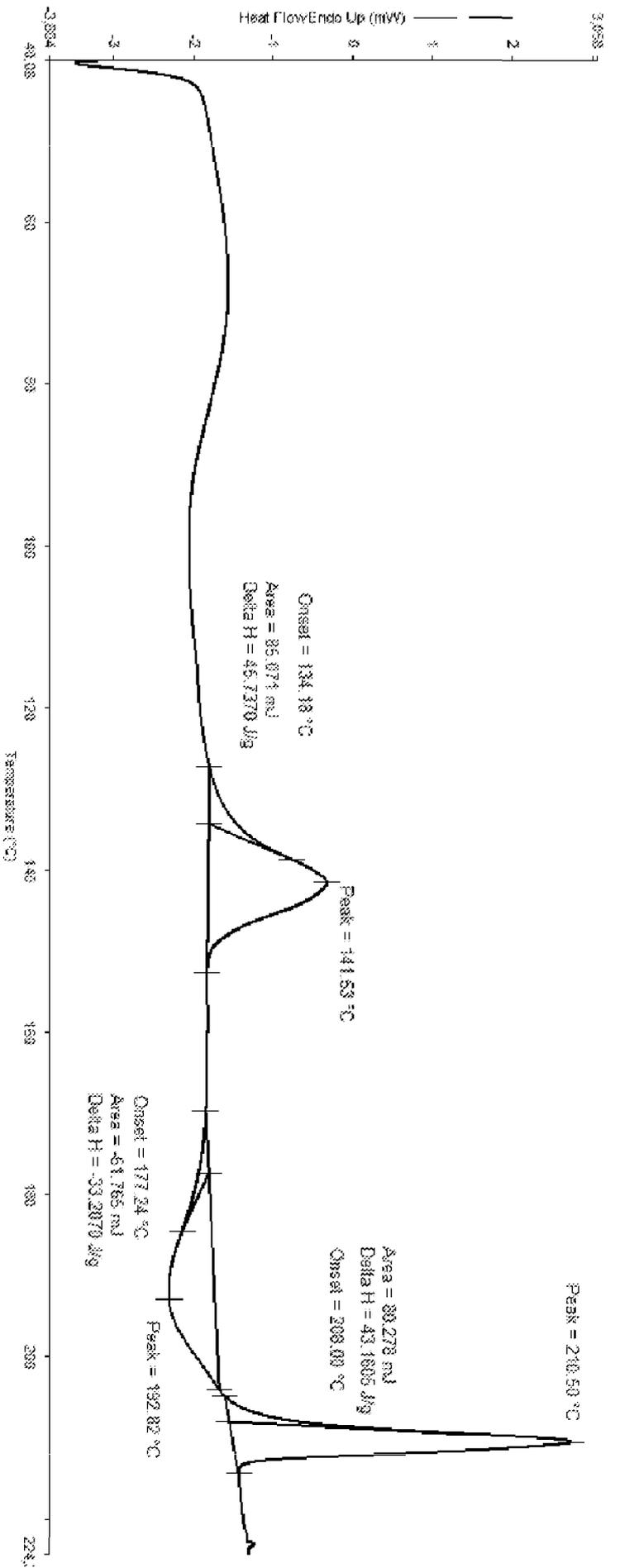


Figura 4



**Figura 5**

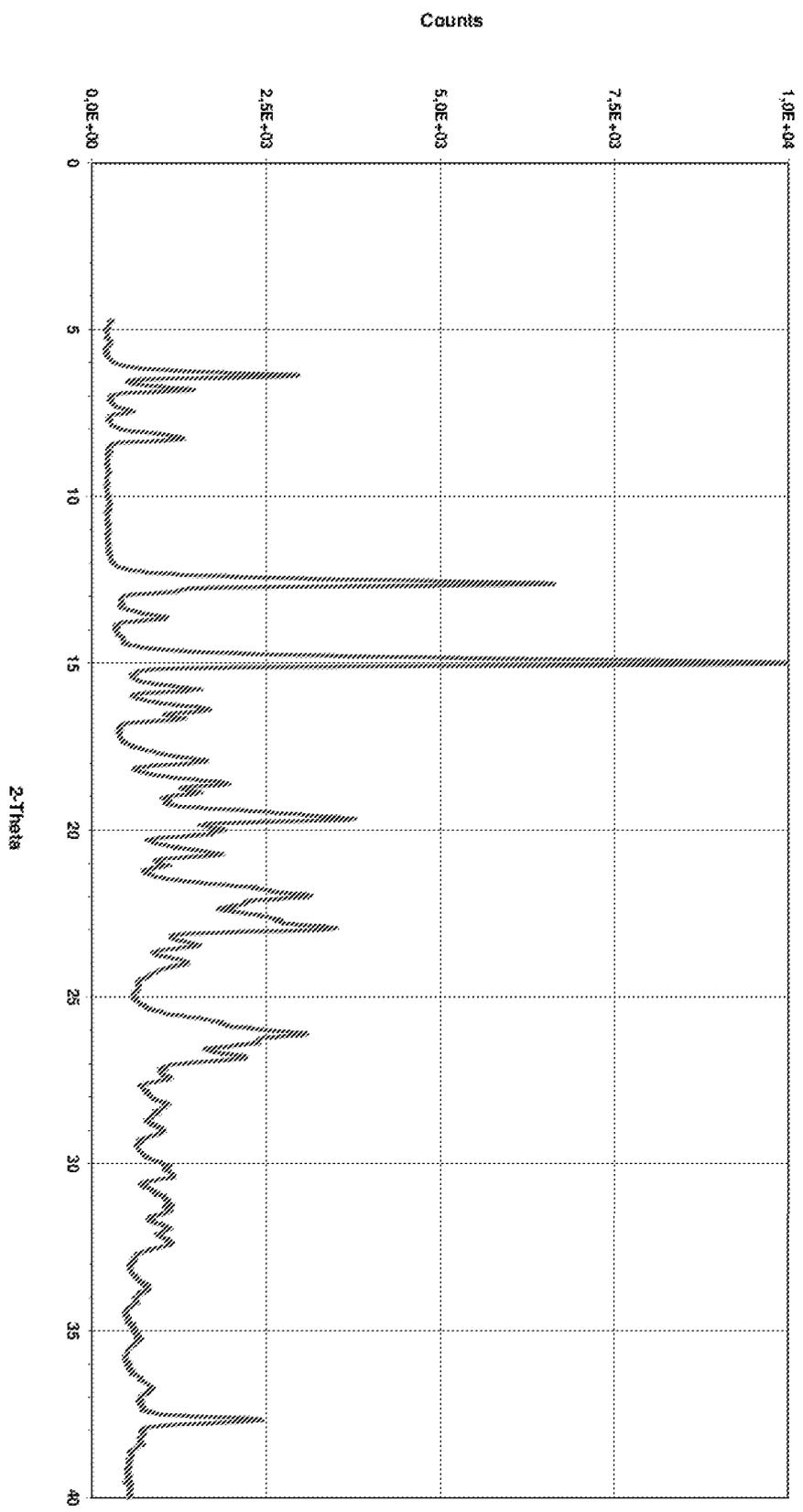


Figura 6

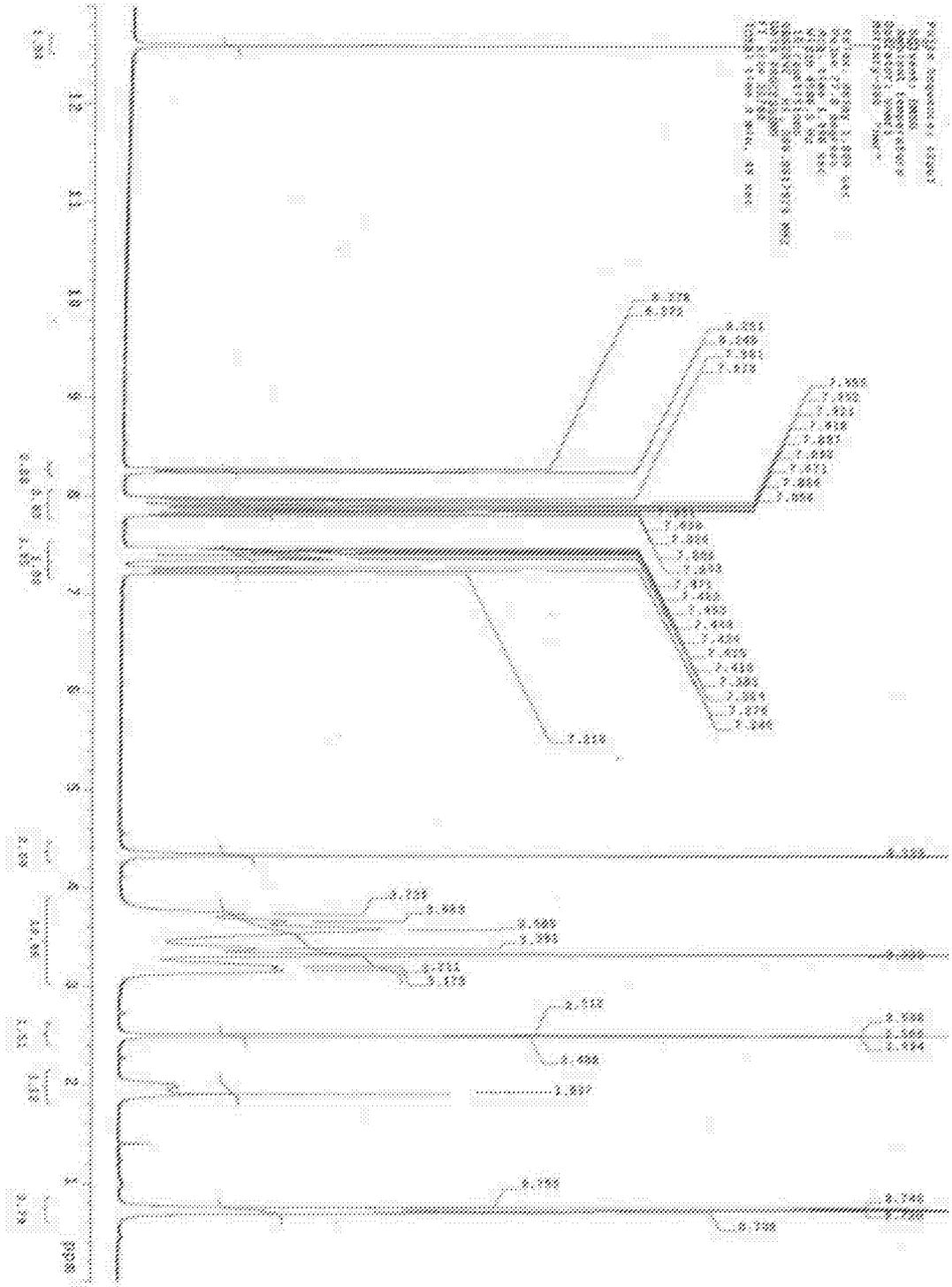


Figure 7