

OPTIMIZACIÓN Y ESCALADO DE UN PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE CAPECITABINA

Gandolfi Donadio L.; Checura C.; García L. C., Santos M.; Comin M. J.

INTI Química
jcomin@inti.gov.ar

INTRODUCCIÓN

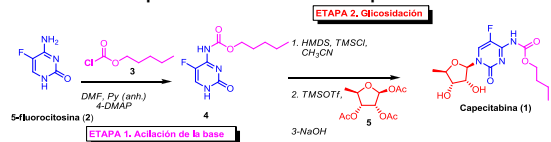
Capecitabina (**1**, XELODATM), es un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) que se utiliza actualmente para el tratamiento de cáncer colorrectal (CCR) metastático y cáncer del mama metastático y/o resistente. Se trata de un antimetabolito que es convertido en el cuerpo a 5-fluorouracilo, quien inhibe la división celular e interfiere con el procesamiento del ARN y las proteínas.

El CCR es el tercer cáncer más frecuente en nuestro país, luego del cáncer de mama y próstata. Según estimaciones de la IARC (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer-OMS), en Argentina se produjeron 11.000 nuevos casos en 2008. En 2011 se convirtió en la segunda causa de muerte por tumores malignos. El costo del tratamiento con capecitabina en Argentina (abril de 2015) es de alrededor de \$9.400 por ciclo de 21 días. En la actualidad 14 laboratorios ofrecen el medicamento, pero el principio activo no se produce en el país.

En este trabajo se describe el escalado de un proceso de obtención de capecitabina original, simple y eficiente desarrollado por el grupo de Síntesis Orgánica a partir de una solicitud de trabajo realizada por los Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

OBJETIVO

A partir de un proceso de obtención de capecitabina provisto por el cliente (esquema 1), se planteó como objetivo la optimización del mismo a fin de lograr un proceso, robusto, eficiente y escalable que permitiera a la empresa proyectar costos y evaluar la posibilidad de producir este principio activo localmente para sustituir su importación.



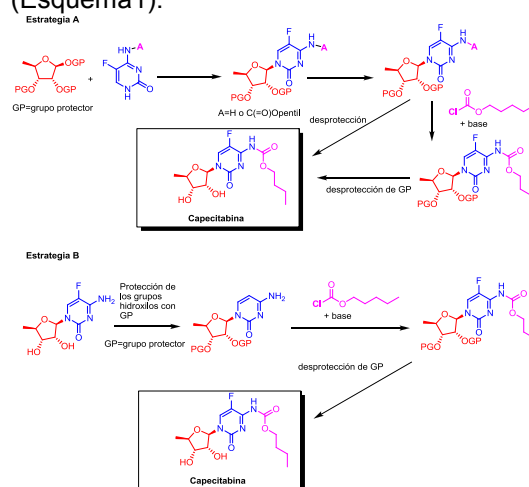
Esquema 1. Punto de partida. Ruta de síntesis de capecitabina provista por el cliente.

DESCRIPCIÓN

Los antecedentes de síntesis de capecitabina revelados hasta la fecha consisten en rutas sintéticas de varios pasos de reacción basadas principalmente en las dos aproximaciones que se detallan en el esquema 2 utilizando distintas estrategias de grupos protectores.¹

El punto de partida de este trabajo fue una ruta de síntesis basada en una estrategia de las denominadas A, que era capaz de proveer de

pequeñas cantidades de principio activo con rendimientos de bajos a aceptables. La primera etapa consistía en la acilación de 5-fluorocitosina (**2**) con cloroformiato de n-pentilo (**3**) en presencia de una base para dar **4**. Posteriormente, en la etapa de glicosidación, se activaba por siliación la base **4** que después se acoplaba al derivado **5**. Luego del aislamiento y la purificación, el precursor obtenido se trataba con NaOH para dar **1** (Esquema1).²



Esquema 2. Estrategias sintéticas descriptas para obtener capecitabina.

Una de las principales ventajas de la ruta a optimizar residía en la derivatización de la (5)-fluorocitosina en la etapa inicial de la síntesis facilitando la manipulación de la misma y el seguimiento de las reacciones siguientes.

Nuestro trabajo consistió en estudiar esta síntesis y optimizar cada uno de sus pasos. Se evaluaron cambios de condiciones químicas y se probaron rutas alternativas para garantizar la escalabilidad. El proceso fue evaluado de manera global para lograr un proceso viable y eficiente. Esta etapa se realizó en el laboratorio y también en la planta piloto. Se buscó optimizar el proceso en términos de costo, rendimientos, calidad, simplicidad operacional, seguridad, robustez, reproducibilidad, utilización eficiente de los recursos y seguridad ambiental.

El trabajo se realizó por etapas:

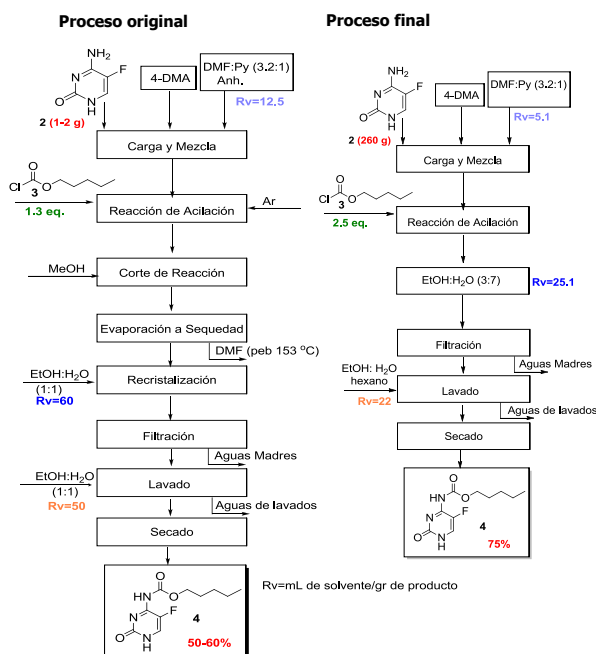
- **Etapa 1:** Optimización y escalado de la reacción de acilación de la base.
- **Etapa 2:** Optimización y escalado de la reacción de glicosidación.

A continuación se describen las variables claves optimizadas y los resultados alcanzados en cada etapa.

RESULTADOS

Etapa 1: Acilación de la base. Obtención del precursor 4.

Partiendo del proceso desarrollado por el cliente en escala de 2-5 g, se realizaron 43 experiencias modificando variables claves hasta lograr un proceso eficiente que **se escaló a 260 g de 5-fluorocitocina** (esquema 3).



Esquema 3: Etapa 1. Comparativo de esquemas de flujo entre el proceso original y el desarrollado en el laboratorio final).

Principales mejoras de proceso logradas

- ✓ Aumento de rendimiento. De un 55% a 75%.
- ✓ Disminución de 8 a 6 el número de operaciones.
- ✓ Eliminación del uso de atmósfera de Ar y solventes anhidros.
- ✓ Eliminación del uso de metanol y disminución de un 60% el volumen de solvente.
- ✓ El producto se aisló por cristalización sin requerir purificaciones adicionales

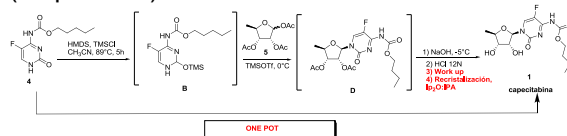
Etapa 2: Glucosidación. Obtención de capecitabina.

Esta es la etapa clave de la síntesis. En el proceso original, esta etapa se realizaba en dos pasos de reacción con sus correspondientes operaciones de aislamiento y purificación. El primer paso consistía en la activación de la base **4** mediante sililación, seguida de la glucosidación en el mismo medio de reacción por agregado del azúcar **5** y TMSOTf (trimetilil trifluorometansulfonato) como promotor para dar el precursor **D**. Luego del aislamiento y purificación de **D**, el mismo se trataba con NaOH para dar capecitabina (Esquema 4).

Para la optimización de esta etapa, se realizaron numerosos ensayos en escala de multigramo modificando variables críticas (cantidades de reactivos, orden de agregado y velocidad, volúmenes de solventes y tipo, temperatura, tiempos de reacción, etc.) a fin de obtener un proceso eficiente y escalable. El Laboratorio de Desarrollo Analítico y Control de Procesos (INTI-Química) desarrolló un método HPLC que permitió el análisis de la composición de los crudos, así como la identificación de impurezas de síntesis.

La principal mejora alcanzada consistió en convertir esta etapa en una síntesis "one pot" (estrategia sintética en la cual un reactante se somete a sucesivas reacciones químicas en un solo reactor).

De esta manera, se simplifica notoriamente el proceso al eliminarse las operaciones de aislamiento y purificación del intermediario **D** (esquema 4).



Esquema 4: Etapa 2. Simplificación del proceso. Síntesis one pot.

El proceso optimizado fue escalado en primer lugar a 20 g y, luego a 50 g rindiendo un 60-65% de capecitabina como un producto cristalino de alta pureza (>99%, HPLC).



Figura 1: Escalado 50 g. Equipamiento utilizado en la Etapa de glucosidación.

CONCLUSIONES:

Se logró un proceso más simple, robusto, fácil de realizar en escala de producción en dos etapas de síntesis a partir de fluorocitocina y con un **rendimiento global de 45%**. En la primera etapa se disminuyó el número de operaciones y se logró un ahorro de solvente del 60%. La etapa de glucosidación se simplificó notoriamente mediante un proceso *one pot*.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Gore, V.G.; Patkar, L. ; Bhalerao, R.; Hublikar, M. G.; Pokharkar, K. S. *One step process for the preparation of capecitabina*. WO2011/104540
- 2- Rodriguez, J. B.; Elhalem, E.; Ravaschino, E. *Un procedimiento para la preparación de capecitabina e intermediarios utilizables en dicho*. WO2009071726

