



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 159**

51 Int. Cl.:
C07D 411/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07706193 .5**
96 Fecha de presentación : **09.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2007758**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Forma cristalina novedosa de lamivudina.**

30 Prioridad: **18.04.2006 IN KA0347/06**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2011

73 Titular/es: **LUPIN Ltd.**
159, Cst Road Kalina, Santacruz (East)
Mumbai, Maharashtra 400 098, IN

72 Inventor/es: **Saini, Manmeet, Brijkishore;**
Srivastava, Dhananjai;
Upadhyay, Pritesh, Rameshbhai y
Singh, Girij, Pal

74 Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 357 159 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).

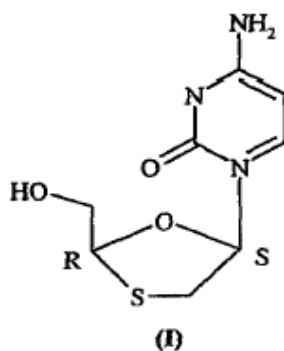
DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica de lamivudina, a formulaciones farmacéuticas de la misma.

5 **Antecedentes de la invención**

[0002] Lamivudina (I) (n.º CAS 134678-17-4) se conoce químicamente como (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1H)-pirimidinona, también conocida como (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona



10 **[0003]** Lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa usado en el tratamiento de la infección por VIH sola o en combinación con otra clase de fármacos anti-VIH.

[0004] Lamivudina está disponible comercialmente en una composición farmacéutica con el nombre comercial EPIVIR® comercializado por GlaxoSmithKline y está cubierta con el documento US 5047407.

15 **[0005]** El documento US 5047407 reivindica derivados de 1,3-oxatiolano, sus isómeros geométricos y ópticos y mezclas de los mismos. La patente también da a conocer la preparación de isómeros cis y trans de derivados de 1,3-oxatiolano 2,5-sustituidos.

20 **[0006]** El documento US 5905082 describe dos modificaciones polimórficas de lamivudina, concretamente las formas I y II. Los cristales de la forma I son varillas cortas o agujas delgadas y largas con el sistema cristalino ortorrómbico. La forma I es un hidrato de lamivudina que consiste en una molécula de agua por cinco moléculas de lamivudina. Esta forma se funde a 146°C (Journal of Chem. Soc., Perkin Trans. 2, página 2655 (1997)). El termograma de DSC (la velocidad de calentamiento: 2°C/min.) de esta forma muestra en primer lugar una endoterma a 123,6°C seguida por una exoterma a 128°C, finalmente otra endoterma a 179,6°C. Esta segunda endoterma se debe a la conversión de la forma cristalina I en la forma II, de ahí que la forma I es una forma cristalina metaestable.

25 **[0007]** Sin embargo con la velocidad de calentamiento de 100°C/min., la forma I muestra una única endoterma a 146°C, que es su punto de fusión. El TGA muestra una pérdida de peso pronunciada en una sola etapa del 2%.

[0008] La forma I según el documento US 5905082 se prepara calentando una suspensión de 64,8 g de lamivudina en 200 ml de agua a 45°C para dar una disolución y enfriando la disolución hasta 30°C. El producto cristaliza como una masa que no puede agitarse. La división adicional de esta masa y su enfriamiento hasta 10°C con agitación y posteriormente filtración y secado a 45°C durante 24 horas proporciona cristales de la forma I.

30 **[0009]** Los cristales de la forma II según se dan a conocer en el documento US 5905082 son de forma bipiramidal con el sistema cristalino tetragonal. Es una forma anhidra de lamivudina. Esta forma se funde a 177°C (Journal of Chem. Soc., Perkin Trans. 2, página 2655 (1997)). El termograma de DSC de esta forma a todas las velocidades de barrido muestra un único pico de endoterma a 177°C. La forma II es una forma cristalina estable de lamivudina y se reivindica en el documento US 5905082.

35 **[0010]** La forma II según el documento US 5905082 se prepara mediante el siguiente procedimiento: se calienta una suspensión de 10 g de lamivudina en 200 ml de alcohol metilado industrial a reflujo para obtener una disolución transparente. Se filtra la disolución mientras está caliente; se destila la mitad de la cantidad del disolvente del filtrado, entonces se detiene el calentamiento y se siembra la disolución concentrada con cristales auténticos de la forma II. Entonces se enfría la disolución sembrada desde 80°C hasta 25°C durante una hora. La formación de cristales comienza a 79°C. El enfriamiento adicional de la suspensión hasta 15°C y la agitación durante una hora, filtración, lavado con IMS y secado proporciona los cristales de la forma II.

40

[0011] La forma cristalina I tiene una propiedad de flujo inferior y también menor densidad aparente, lo que produce un problema al manipular el producto durante la formulación. En vista de la bibliografía citada anteriormente en el presente documento la forma I de lamivudina también experimenta estos problemas de estabilidad. Por tanto, es deseable desarrollar una forma cristalina de lamivudina que tiene estabilidad mejorada y también biodisponibilidad comparable si no mejor.

[0012] Cuando se preparan como una suspensión en agua tanto la forma cristalina I como la II se convierten en otra forma polimórfica aún no notificada en la bibliografía, lo que no es realmente una característica deseable para las prácticas de fabricación. La forma I se convierte en la forma II durante la operación de molienda y formulación y debido a esto la invención realizada en el documento US 5905082 para obtener la forma II, usó un polimorfo termodinámicamente estable para la formulación.

[0013] Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que lamivudina también puede obtenerse en una tercera forma cristalina (a continuación en el presente documento forma III), que no sólo tiene un difractograma de rayos X de polvo diferenciado sino que tiene también una difracción de rayos X de monocristal completamente diferente en comparación con la forma I y II.

Objetos de la invención

[0014] Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de hemihidrato cristalino novedosa de lamivudina con mejor propiedad de flujo y densidad aparente, que permita tener una formulación sin ninguna dificultad.

[0015] Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de hemihidrato cristalino novedosa de lamivudina con la velocidad de disolución comparable con las formas polimórficas notificadas de lamivudina.

[0016] Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina novedosa de lamivudina que es estable durante la granulación en húmedo usando agua como disolvente de granulación, garantizando de ese modo la estabilidad física de la forma de administración sólida terminada.

[0017] Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de hemihidrato cristalino novedosos de lamivudina usando el disolvente respetuoso con el medio ambiente "agua".

[0018] Otro objeto de la presente invención es proporcionar formas de dosificación farmacéuticas adecuadas de hemihidrato cristalino novedoso de lamivudina solo o en combinación con otros agentes anti-VIH.

Sumario de la invención

[0019] Por tanto, en la presente invención se proporciona un hemihidrato cristalino (forma III) de lamivudina que tiene una difracción de rayos X de polvo y de monocristal característica tal como se muestra en las figuras 1 y 16 con valores de 2 θ característicos tal como se facilitan en la tabla III.

[0020] Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para la formación de la forma III disolviendo lamivudina en agua a 45°C, entonces enfriando la disolución transparente hasta 30°C, opcionalmente sembrando con cristales de la forma III y enfriando adicionalmente hasta 10°C a la velocidad que oscila desde 0,5°C/min. hasta 3,5°C/min., aislando los cristales mediante filtración, opcionalmente lavando con alcohol y secando a 45 - 55°C.

Descripción de la invención

[0021] Tal como se mencionó anteriormente, tanto los polimorfos de la forma I como de la forma II cuando se preparan como una suspensión en agua se convierten en la forma polimórfica III, que resulta ser termodinámicamente estable y no experimentan ningún cambio en la estructura cristalina durante la molienda.

[0022] Se ha descubierto que esta forma cristalina tiene mejor propiedad de flujo y mayor densidad aparente en comparación con las formas notificadas en la bibliografía.

[0023] El estudio adicional con difracción de rayos X de monocristal revela que es una forma de hemihidrato (cuatro moléculas de lamivudina con dos moléculas de agua) de lamivudina. Este producto se funde a 176 - 177°C. El termograma de DSC (a la velocidad de calentamiento = 2°C/min.) muestra el primer pico de endoterma (ΔH = 16,61 J/g) a 100°C y el segundo pico de endoterma (ΔH = 101,68 J/g) a 179,6°. Se ha descubierto que esta forma cristalina es estable y tiene mejor propiedad de flujo que la forma I, y se ha descubierto que tiene una biodisponibilidad comparable.

[0024] La forma cristalina III de lamivudina se obtiene sometiendo la disolución sobresaturada caliente (45°C) de lamivudina a enfriamiento controlado. Mientras, si se enfría tal disolución bruscamente, proporciona cristales de la forma I de lamivudina.

[0025] El análisis termogravimétrico (tal como se muestra en la figura 6) de los cristales de la forma III de lamivudina muestra una pérdida de peso en una sola etapa del 3,5 al 4%. El contenido en humedad de esta forma cristalina mediante valoración de Karl Fischer está en el intervalo del 3,5 al 4,0%, lo que confirma la presencia de aproximadamente un mol de agua por cada dos moles de lamivudina.

5 **[0026]** Los datos de rayos X de estructura de monocristal (figura 16) revelan que dos moléculas de agua se asocian con cuatro moléculas de lamivudina presumiblemente a través de enlaces de hidrógeno en la forma polimórfica III. En otras palabras, el material de presente invención es un hemihidrato que tiene cuatro moléculas de lamivudina y dos moléculas de agua. La forma III así obtenida tiene un punto de fusión de 176 a 177°C.

10 **[0027]** La forma de hemihidrato cristalino novedosa (forma III) de lamivudina tiene mejor propiedad de flujo y densidad aparente, que son parámetros importantes para la formulación (tabla I).

Tabla I

Propiedad	Forma I	Forma II	Forma III
Densidad aparente (g/cc)	0,46	0,38	0,64
Densidad compactada (g/cc)	0,60	0,55	0,83
Propiedad de flujo (ángulo de reposo ^{\$})	33,66°	32,00°	32,00°
^{\$} medido según el procedimiento proporcionado en la página 317 de "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" de Leon Lachman <i>et al.</i> , tercera ed. Varghese Publishing House, Bombay; (1987)			

15 **[0028]** La forma I y la forma II de lamivudina cuando se preparan como una suspensión en agua a temperatura ambiente durante de 24 a 48 horas se convierten en la forma III, lo que no es deseable en absoluto puesto que durante la formulación, especialmente en la granulación en húmedo tal conversión conduciría a inestabilidad física de la formulación terminada. Por tanto, el uso de cristales de la forma III de lamivudina tendría ciertamente una ventaja añadida con respecto a otras formas polimórficas mencionadas en la bibliografía.

[0029] Se descubrió que la forma cristalina III de lamivudina según se da a conocer en el presente documento es estable durante más de tres meses cuando se almacena a 40±2°C HR del 75±5%.

20 **[0030]** En la tabla II, se tabulan los datos del análisis térmico comparativo

Tabla II

Forma cristalina	Punto de fusión	DSC	TGA
I	135 - 145°C 124 - 1272°C [*] 135°C [#]	a 2°C/min.: exoterma a 123° entonces a 177° (fig. 7) a 100°C/min.: 146°C (fig. 8)	Pérdida de peso de una etapa entre temp. de 80°C a 140°C = 1,52% (fig. 4)
II	177 - 178°C 177 - 1782°C ^{*#}	a 2°C/min. y 100°C/min.: 177°C (figs. 9 y 10)	Sin pérdida de peso debida a agua unida al cristal. (fig. 5)
III	176 - 177°C	a 2°C/min. primer pico a 100°C y el segundo a 177°C. (fig. 11) a 100°C/min.: 120°C (fig. 12)	Pérdida de peso de una etapa entre temp. 80°C y 140°C = 4,14% (fig. 6)

[0031] El análisis de difracción de rayos X de polvo de la forma III también muestra valores de 2θ característicos. En la tabla III se proporcionan datos comparativos de valores de 2θ de la forma III y otras formas polimórficas notificadas en la bibliografía

Tabla III

Forma I (fig. 1) (valores de 2θ)	Forma II (fig. 2) (valores de 2θ)	Forma III (fig. 3) (valores de 2θ)
5,20	10,70	5,50
6,66	12,17	7,60
8,53	13,42	9,00
8,81	14,30	9,62
9,65	14,76	10,98
9,85	15,86	11,97
10,15	16,83	12,52
10,41	17,55	12,81
11,27	18,63	13,52
11,38	19,68	15,19
11,63	20,63	15,71
12,34	21,44	15,94
12,60	22,13	16,57
12,93	22,60	16,72
13,22	23,03	17,11
14,60	24,44	17,57
15,01	24,94	17,98
15,17	25,70	18,30
15,67	26,51	19,26
15,81	27,68	19,68
16,51	28,41	20,37
17,59	28,93	21,04
17,98	29,72	22,00
18,13	30,67	22,86
18,72	30,90	23,40
19,10	31,30	23,70
19,30	31,47	24,04
19,76	31,99	24,68
21,788	32,40	25,15
23,487	32,59	26,97
23,706	33,14	27,70
25,44	34,01	28,74

25,90	35,20	30,35
27,34	35,49	30,60
29,46	37,27	31,94
31,00	38,46	33,25

[0032] En la tabla IV, se tabulan los datos de difracción de rayos X de monocristal obtenidos para la forma cristalina forma III de lamivudina.

5 **[0033]** Pueden presentarse de manera conveniente formulaciones farmacéuticas adecuadas que contienen una cantidad predeterminada de lamivudina en la forma cristalina III.

Descripción de las figuras adjuntas:

- Figura 1: Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina I de lamivudina.
- Figura 2: Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina II de lamivudina.
- Figura 3: Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina III de lamivudina.
- 10 Figura 4: Termograma de TGA de la forma cristalina I de lamivudina.
- Figura 5: Termograma de TGA de la forma cristalina II de lamivudina.
- Figura 6: Termograma de TGA de la forma cristalina III de lamivudina.
- Figura 7: Termograma de DSC de la forma cristalina I de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 2°C/min.
- 15 Figura 8: Termograma de DSC de la forma cristalina I de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 100°C/min.
- Figura 9: Termograma de DSC de la forma cristalina II de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 2°C/min.
- Figura 10: Termograma de DSC de la forma cristalina II de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 100°C/min.
- 20 Figura 11: Termograma de DSC de la forma cristalina III de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 2°C/min.
- Figura 12: Termograma de DSC de la forma cristalina III de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 100°C/min.
- 25 Figura 13: Espectros de FTIR de la forma cristalina I de lamivudina.
- Figura 14: Espectros de FTIR de la forma cristalina II de lamivudina.
- Figura 15: Espectros de FTIR de la forma cristalina III de lamivudina.
- Figura 16: Estructura cristalina y diagrama de empaquetamiento de la forma cristalina III de lamivudina obtenida mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal

30 **[0034]** La presente invención se ilustra con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que no han de interpretarse como que limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la forma III de lamivudina

35 **[0035]** Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (25,0 g en agua (75,0 ml) hasta 45°C durante 20 min. dando una disolución transparente. Se enfrió la disolución hasta 30°C durante un periodo de 30 min. La cristalización comenzó a 30°C. Se enfrió adicionalmente la masa hasta 10°C durante un periodo de 20 min. y se agitó durante 1 hora. Se filtró el producto y se lavó con etanol (2 x 10 ml) entonces se secó a vacío a 45°C durante 24 horas. Rendimiento = 23,0 g.

[0036] Espectros de IR [película de emulsión de Nujol] (cm⁻¹): 3330, 3160, 2923, 2854, 1640, 1600, 1522, 1460, 1376, 1296, 1226, 1193, 1155, 1135, 1106, 1044, 976, 927, 844, 788, 722 (figura 15)

40 **[0037]** El análisis de difracción de polvo de rayos X muestra picos a aproximadamente 5,50, 7,60, 9,00, 9,62, 10,98, 11,97, 12,52, 12,81, 13,52, 15,19, 15,71, 15,94, 16,57, 16,72, 17,11, 17,57, 17,98, 18,30, 19,26, 19,68, 20,37, 21,04, 22,00, 22,86, 23,40, 23,70, 24,04, 24,68, 25,15, 26,97, 27,70, 28,74, 30,35, 30,60, 31,94, 33,25 ± 0,2° de 2θ.

[0038] El análisis de rayos X de monocristal se lleva a cabo usando el difractómetro SMART APEX CCD mediante refinamiento por mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 ; la bondad del ajuste en F^2 era de 1,050. Se midió un total de 20474 reflexiones en el difractómetro con radiación $K\alpha$ de CU monocromatizada. Se recogieron los datos a θ que oscilaba desde 1,26 hasta 25°. Se resolvió la estructura mediante el método directo y se refinaron los átomos distintos de hidrógeno de manera anisotrópica. Se refinaron todos los átomos de H de manera isotrópica. El refinamiento convergió para dar $R1 = 0,0538$, $wR2 = 0,1428$. La densidad electrónica residual mínima era de $-0,403 \text{ e. \AA}^{-3}$ y la densidad electrónica residual máxima era de $0,887 \text{ \AA}^{-3}$. Los datos son tal como se muestran a continuación en la tabla IV:

Tabla IV:

Fórmula empírica	$2(C_8H_{11}N_3O_3S) \cdot (H_2O)$	
Peso fórmula	476,53	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11,714 (9) \text{ \AA}$ $b = 11,214 (9) \text{ \AA}$ $c = 16,197 (12) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 94,68^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Z, densidad calculada	2, 1,493 Mg/m^3 .	
Volumen de celda	$2120,4 (3) \text{ \AA}^3$	
Tamaño del cristal	0,18 X 0,11 X 0,09	

[0039] Se encontró que el patrón de polvo generado a partir de datos de monocristal usando el software MERCURY era idéntico al patrón de difracción de rayos X de polvo experimental del material de la invención (según se facilita para la forma III en la tabla III y en la figura 3).

[0040] El análisis de calorimetría diferencial de barrido a la velocidad de calentamiento de 2°C/min. muestra el primer pico de endoterma a 100°C y el segundo a 177°C (figura 11), y a la velocidad de calentamiento de 100°C/min. muestra un único pico de endoterma a 120°C (figura 12).

[0041] El análisis termogravimétrico presenta una pérdida de peso en una etapa del 4,14% entre una temp. de 80°C a 140°C (figura 6).

Ejemplo 2: Preparación de la forma III de lamivudina

[0042] Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (20,0 g en agua (60,0 ml) hasta 45°C durante 25 min. dando una disolución. Se enfrió la disolución hasta 30°C durante 15 min. Entonces se enfrió la masa hasta 10°C durante 20 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto y se lavó con IMS (2 x 10 ml) entonces se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 17 g.

[0043] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: Preparación de la forma III de lamivudina

[0044] Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (20,0 g en agua (60,0 ml) hasta 45°C durante 25 min. dando una disolución. Se enfrió la disolución hasta 30°C durante 30 min. Entonces se enfrió la masa hasta 10°C durante 20 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto y se lavó con etanol (2 x 10 ml), entonces se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 17 g.

[0045] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 4: Preparación de la forma III de lamivudina

[0046] Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (10,0 g en agua (30,0 ml) hasta 45°C durante 20 min. dando una disolución transparente. Se enfrió la disolución hasta 30°C durante 15 min. Entonces se enfrió la masa de reacción hasta 10°C durante 20 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto y se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 8,5 g.

[0047] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 5: Preparación de la forma III de lamivudina

5 **[0048]** Se calentó una suspensión de la forma I de lamivudina (10,0) g en agua (30,0 ml) hasta 45°C durante 20 min. dando una disolución transparente. Entonces se enfrió la disolución hasta 10°C durante 10 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto y se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 7 g

[0049] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 6: Preparación de la forma III de lamivudina

10 **[0050]** Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (10,0) g en agua (30,0 ml) hasta 45°C durante 20 min. dando una disolución transparente. Entonces se enfrió la disolución hasta 10°C durante 10 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto y se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 8 g.

[0051] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

15 **Ejemplo 7: Preparación de la forma III de lamivudina**

[0052] Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (50,0) g en agua (150,0 ml) hasta 45°C durante 17 min. dando una disolución transparente. Se enfrió lentamente la disolución hasta 30°C durante 1,0 h y 40 min. Entonces se enfrió el producto hasta 10°C durante 10 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto y se secó a vacío de 1,0 mm a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 44 g

20 **[0053]** Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 8: Preparación de la forma III de lamivudina

25 **[0054]** Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (20,0) g en agua (80,0 ml) hasta 45°C durante 25 min. dando una disolución transparente. Se enfrió lentamente la disolución hasta 30°C durante 55 min. Entonces se enfrió el producto hasta 10°C durante 5 min. y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se filtró el producto y se secó a vacío durante 24 h a 50-55°C. Rendimiento: 18 g.

[0055] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 9: Preparación de la forma III de lamivudina

30 **[0056]** Se calentó una suspensión de la forma II de lamivudina (20,0) g en agua (100,00) hasta 45°C durante 25 min. dando una disolución transparente. Se enfrió lentamente la disolución hasta 30°C durante 55 min. Entonces se enfrió el producto hasta 10°C durante 5 min. y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se filtró el producto y se secó a vacío durante 24 h a 50-55°C. Rendimiento 18,7 g.

35 **[0057]** Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 10: Preparación de la forma III de lamivudina

40 **[0058]** Se calentó una suspensión de lamivudina (forma I o forma II o mezcla de las mismas) (35 g) en agua (105 ml) hasta 45°C durante 17 minutos dando una disolución transparente. Se enfrió lentamente la disolución hasta 37°C durante 50 minutos. Se sembró la disolución con la forma III de lamivudina. Entonces se enfrió la mezcla hasta 10°C durante 10 minutos y se agitó durante una hora. Se filtró el producto y se secó a vacío a 45°C durante 24 horas. Rendimiento 32 g.

[0059] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 11: Preparación de la forma III de lamivudina

45 **[0060]** Se agitó una suspensión de la forma II de lamivudina (5,0 g) en agua (5,0 ml) a 25°C durante 48 horas. Se enfrió la suspensión y se agitó a 10°C durante una hora. Se filtró el producto y entonces se secó a vacío a 45°C durante 24 horas. Rendimiento = 4,5 g Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 12: Preparación de la forma III de lamivudina

[0061] Se agitó una suspensión de la forma I de lamivudina (2,0 g) en agua (2,0 ml) a 25°C durante 24 horas. Se enfrió la suspensión y se agitó a 10°C durante una hora. Se filtró el producto y entonces se secó a vacío a 45°C durante 24 horas. Rendimiento = 1,6 g Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma III según se obtiene en el ejemplo 1.

Ejemplo 13: Preparación de la forma I de lamivudina

[0062] Se calentó una suspensión de la lamivudina (10,0) g en agua (30,0 ml) hasta 45°C durante 30 min. dando una disolución. Se enfrió la disolución hasta 30°C durante 0,5 min. Se cristalizó el producto como una masa que no puede agitarse. Ésta se dividió y se agitó la suspensión a 10,0°C durante 1 h. Se filtró el producto y se lavó con IMS (2 x 5 ml) entonces se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento = 6,0 g

[0063] Espectros de IR [película de emulsión de Nujol] (cm^{-1}): 3356, 3199, 2923, 2854, 1639, 1611, 1461, 1402, 1376, 1309, 1288, 1252, 1196, 1166, 1145, 1107, 1052, 970, 932, 839, 786, 720 (figura 13).

[0064] El análisis de difracción de polvo de rayos X muestra picos a aproximadamente 5,20, 6,66, 8,53, 8,81, 9,65, 9,85, 10,15, 10,41, 11,27, 11,38, 11,63, 12,34, 12,60, 12,93, 13,22, 14,60, 15,01, 15,17, 15,67, 15,81, 16,51, 17,59, 17,98, 18,13, 18,72, 19,10, 19,30, 19,76, 21,79, 23,49, 23,71, 25,44, 25,90, 27,34, 29,46, $31,00 \pm 0,2^\circ$ de 2θ .

[0065] El análisis de calorimetría diferencial de barrido a la velocidad de calentamiento de 2°C/min. muestra el primer pico de endoterma a 123°C y el segundo a 177°C (figura 7), y a la velocidad de calentamiento de 100°C/min. muestra un único pico de endoterma a 146°C (figura 8).

[0066] El análisis termogravimétrico presenta una pérdida de peso en una etapa del 1,52% entre una temp. de 80°C a 140°C (figura 4).

Ejemplo 14: Preparación de la forma I de lamivudina

[0067] Se calentó una suspensión de la lamivudina (250,0 g) en la mezcla de agua (750,0 ml) y DNS (250,0 ml) hasta 45°C durante 12 min. dando una disolución. Se enfrió la disolución hasta 30°C durante 15 min. y se sembró con cristales de la forma I. Entonces se enfrió el producto hasta 10°C durante 30 min. y se agitó durante 1 h. Se filtró el producto lavado deseado con 100 ml de mezcla agua-DNS (3:1) y se secó a vacío a 45°C durante 24 h. Rendimiento: 220,0 g.

[0068] Patrón de difracción de rayos X de polvo superponible con el de la forma I según se obtiene en el ejemplo 13.

Ejemplo 15: Preparación de la forma II de lamivudina

[0069] Se calentó una suspensión de la lamivudina (10,0) g en etanol (200,0 ml) a reflujo dando una disolución transparente. Se sometió la disolución así formada a destilación y se eliminaron por destilación aproximadamente 100 ml de etanol a presión atmosférica. Entonces se enfrió la disolución restante hasta 15°C durante 35 min. Se agitó la suspensión a 15°C durante 1,0 h. Se filtró el producto y se lavó con etanol (10,0 ml) entonces se secó a vacío a 50°C durante 12 h obteniéndose 8,2 g.

[0070] Espectros de IR [película de emulsión de Nujol] (cm^{-1}): 3322, 3194, 2950, 2870, 1651, 1611, 1496, 1456, 1396, 1376, 1337, 1316, 1285, 1222, 1180, 1158, 1087, 1058, 1030, 918, 851, 806, 786, 723 (figura 14).

[0071] El análisis de difracción de polvo de rayos X muestra picos a aproximadamente 10,70, 12,17, 13,42, 14,30, 14,76, 15,86, 16,83, 17,55, 18,63, 19,68, 20,63, 21,44, 22,13, 22,60, 23,03, 24,44, 24,94, 25,70, 26,51, 27,68, 28,41, 28,93, 29,72, 30,67, 30,90, 31,30, 31,47, 31,99, 32,40, 32,59, 33,14, 34,01, 35,20, 35,49, 37,27, $38,46 \pm 0,2^\circ$ de 2θ .

[0072] El análisis de calorimetría diferencial de barrido a la velocidad de calentamiento de 2°C/min. y 100°C/min. muestra un único pico de endoterma a 177°C (figura 9 y figura 10).

[0073] El análisis termogravimétrico revela que es un producto anhidro. (figura 5).

Ejemplo 16: Formulaciones farmacéuticas

(a) Comprimido de 150 mg de lamivudina

[0074]

Componentes por comprimido	Peso (mg)
Lamivudina (forma III)	150
Celulosa microcristalina NF	269,62
Glicolato sódico de almidón NF	22,50
Dióxido de silicio coloidal NF	2,25
Estearato de magnesio NF	5,63
Peso total	450,00

5 **[0075]** Se tamizaron la lamivudina (forma III), celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y dióxido de silicio coloidal y se combinaron en octogonal durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió entonces el estearato de magnesio tamizado y se continuó la combinación durante otros 2 minutos. Se comprimió la combinación en equipo de preparación de comprimidos convencional.

Análisis:Peso del comprimido: 450 mg \pm 5%

10 Grosor: 5,0 - 5,2 mm

Dureza: de 150 a 200 N

Tiempo de disgregación: 25 segundos.

% de friabilidad: 0,1%.

(b) Comprimidos de combinación de la forma III de lamivudina/zidovudina:

[0076]

Componentes por comprimido	Peso (mg)
<i>Intragranular</i>	
Lamivudina (forma III)	150,00
Zidovudina	300,00
Fosfato dicálcico dihidratado NF	181,87
Glicolato sódico de almidón NF	56,25
Agua purificada	c.s.
<i>Extragranular</i>	
Glicolato sódico de almidón NF	18,75
Fosfato dicálcico dihidratado NF	37,50
Estearato de magnesio NF	5,63
<i>Recubrimiento</i>	
Opadry YS-1 7706G blanco	15
Peso total	765,00

15 **[0077]** Se tamizaron la lamivudina (forma III), zidovudina, glicolato sódico de almidón y fosfato dicálcico dihidratado y se mezclaron en una mezcladora-granuladora rápida durante aproximadamente 15 minutos. Se granuló la mezcla seca obtenida usando agua purificada como agente de granulación. Entonces se secaron y

- 5 tamizaron los gránulos. Se combinaron el glicolato sódico de almidón y el fosfato dicálcico dihidratado tamizados previamente con los gránulos secos en una mezcladora octogonal durante 10 minutos. se añadió el estearato de magnesio tamizado previamente a esta combinación y se continuó la combinación durante otros dos minutos. Se comprimió la combinación en equipo de preparación de comprimidos convencional y entonces se recubrió con película con una suspensión acuosa de Opadry YS-1 7706 G blanco para producir comprimidos estéticamente aceptables.

Análisis:

Peso del comprimido: 750 mg \pm 10 mg

Grosor: 5,5 - 5,6 mm

- 10 Dureza: de 120 a 130 N

Tiempo de disgregación: 35 segundos (recubrimientos), 50 segundos.

% de friabilidad: 0,2%.

Disolución en HCl 0,1 N, 50 rpm, paletas, 900 ml:

Tiempo (minutos)	Lamivudina (%)	Zidovudina (%)
5	80,9	81,1
10	86,2	87,8
20	92,0	95,2
30	96,0	100,4
40	96,7	101,5

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina novedosa de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma de cristales monoclinicos que tienen picos de difracción de rayos X de polvo a un valor de 2θ de 5,50, 7,60, 9,00, 9,62, 10,98, 11,97, 12,52, 12,81, 13,52, 15,19, 15,71, 15,94, 16,57, 16,72, 17,11, 17,57, 17,98, 18,30, 19,26, 19,68, 20,37, 21,04, 22,00, 22,86, 23,40, 23,70, 24,04, 24,68, 25,15, 26,97, 27,70, 28,74, 30,35, 30,60, 31,94, $33,25 \pm 0,2$; y que tienen picos endotérmicos a 100°C y 179,6°C en su perfil de calorimetría diferencial de barrido a la velocidad de calentamiento de 2°C por minuto.
2. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un pico endotérmico entre 115 y 130°C en su perfil de calorimetría diferencial de barrido a una velocidad de calentamiento de 100°C por minuto.
3. Forma cristalina según la reivindicación 1, que muestra una pérdida de peso del 4 al 4,5% entre las temperaturas de 80° y 140° en el análisis termogravimétrico.
4. Procedimiento para la preparación de cristales monoclinicos de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona según la reivindicación 1, que comprende disolver lamivudina en agua a 45°C, luego enfriar lentamente la disolución con agitación, opcionalmente sembrar con cristales puros de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma de cristales monoclinicos que tienen picos de difracción de rayos X de polvo a un valor de 2θ de 5,50, 7,60, 9,00, 9,62, 10,98, 11,97, 12,52, 12,81, 13,52, 15,19, 15,71, 15,94, 16,57, 16,72, 17,11, 17,57, 17,98, 18,30, 19,26, 19,68, 20,37, 21,04, 22,00, 22,86, 23,40, 23,70, 24,04, 24,68, 25,15, 26,97, 27,70, 28,74, 30,35, 30,60, 31,94, $33,25 \pm 0,2$; y que tienen picos endotérmicos a 100°C y 179,6°C en su perfil de calorimetría diferencial de barrido a una velocidad de calentamiento de 2°C por minuto a 30°C, separar la forma cristalina de las aguas madres, opcionalmente lavar con disolvente orgánico y secar el producto.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la velocidad de enfriamiento está en el intervalo de 0,5°C/min a 3,5°C/min.
6. Procedimiento para la preparación de cristales monoclinicos de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona según la reivindicación 1, que comprende agitar la forma cristalina I o la forma cristalina II de lamivudina en agua a una temperatura de entre 20 y 45°C, luego enfriar lentamente la mezcla con agitación, separar la forma cristalina de las aguas madres, opcionalmente lavar con disolvente orgánico y secar el producto.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico empleado para lavar los cristales se selecciona de alcoholes alifáticos C1 a C4 y es preferiblemente etanol.
8. Composición farmacéutica en forma unitaria de dosificación sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma cristalina monoclinica según la reivindicación 1, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Composición farmacéutica útil para tratar infecciones por VIH en seres humanos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) y (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma cristalina monoclinica según la reivindicación 1, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en forma de administración oral, preferiblemente en comprimido o en forma de cápsula.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de infecciones por VIH en seres humanos, comprendiendo dicha composición 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) y (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma cristalina monoclinica según la reivindicación 1, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en el que la administración es secuencial o simultánea.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la administración es oral, preferiblemente en comprimido o en forma de cápsula.
14. Forma cristalina novedosa de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma de cristales monoclinicos según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
15. Forma cristalina novedosa de (-)-cis-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en forma de cristales monoclinicos según la reivindicación 1, para el tratamiento de infecciones por VIH en seres humanos.

Figura 1: Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina I de lamivudina

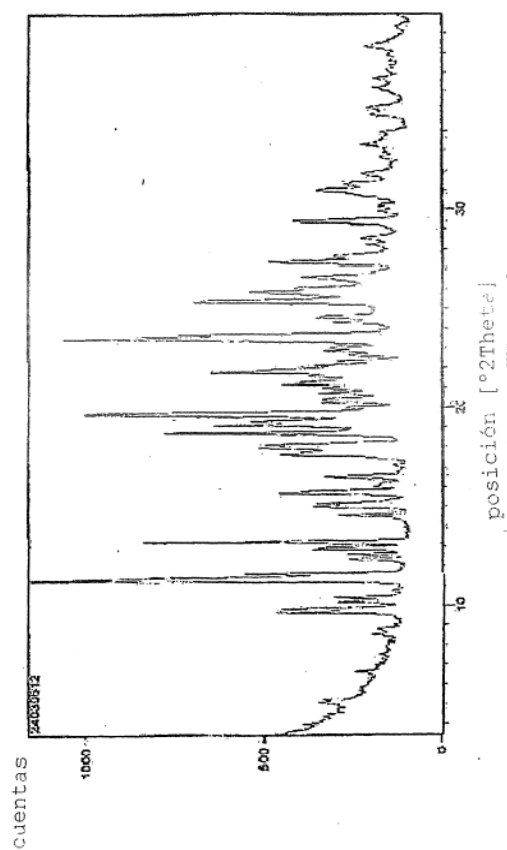


Figura 2: Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina II de lamivudina

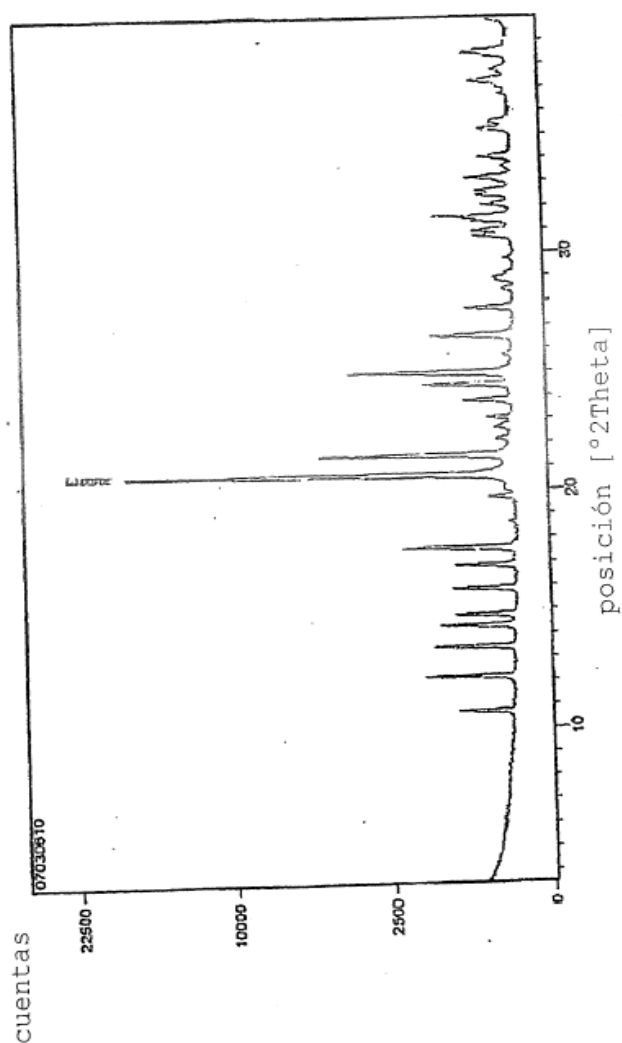


Figura 3: Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina III de lamivudina

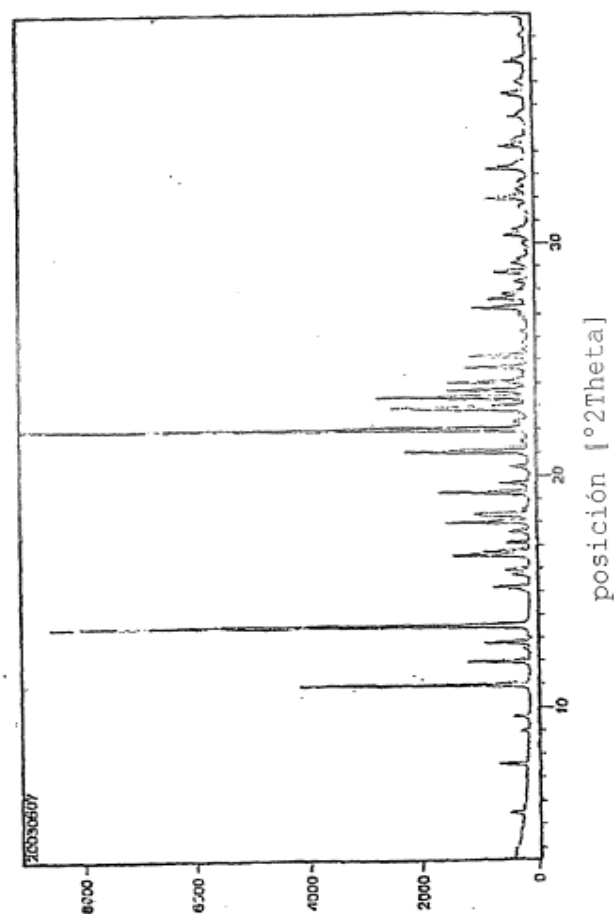


Figura 4: Termograma de TGA de la forma cristalina I de lamivudina.

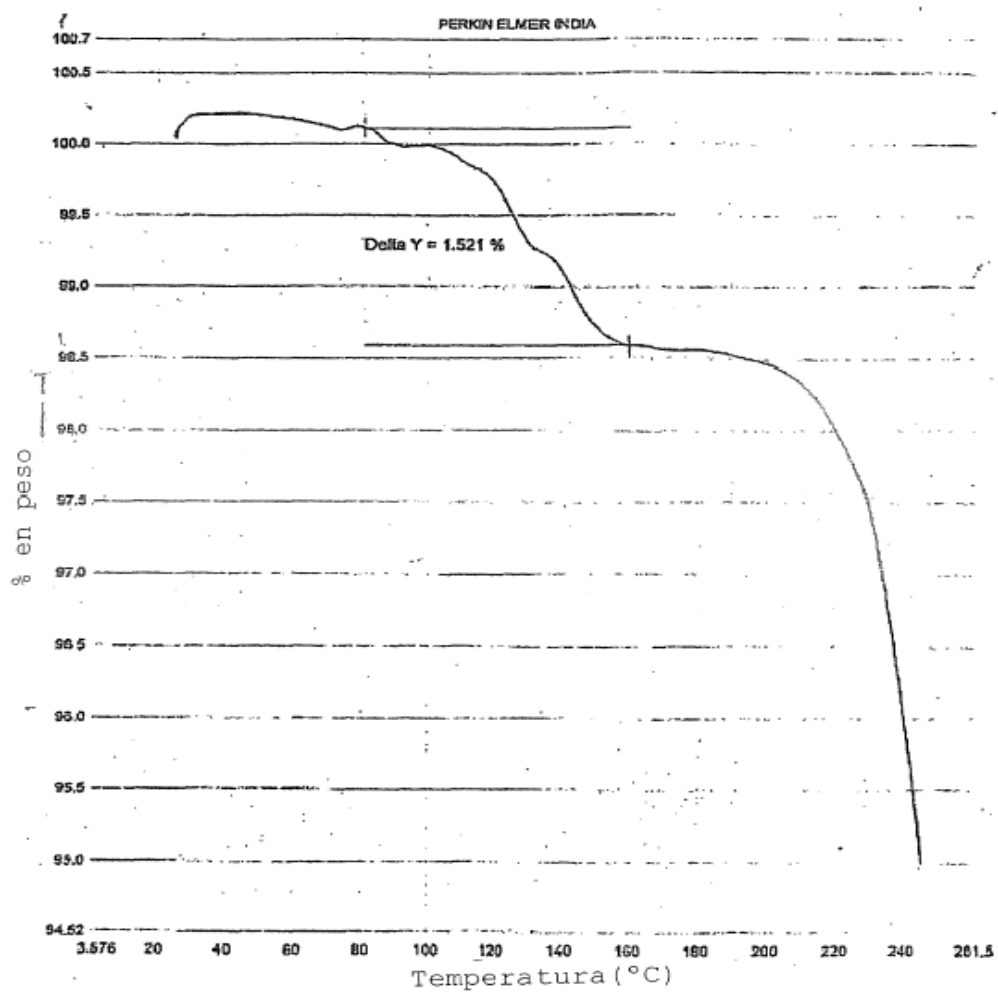


Figura 5: Termograma de TGA de la forma cristalina II de lamivudina.

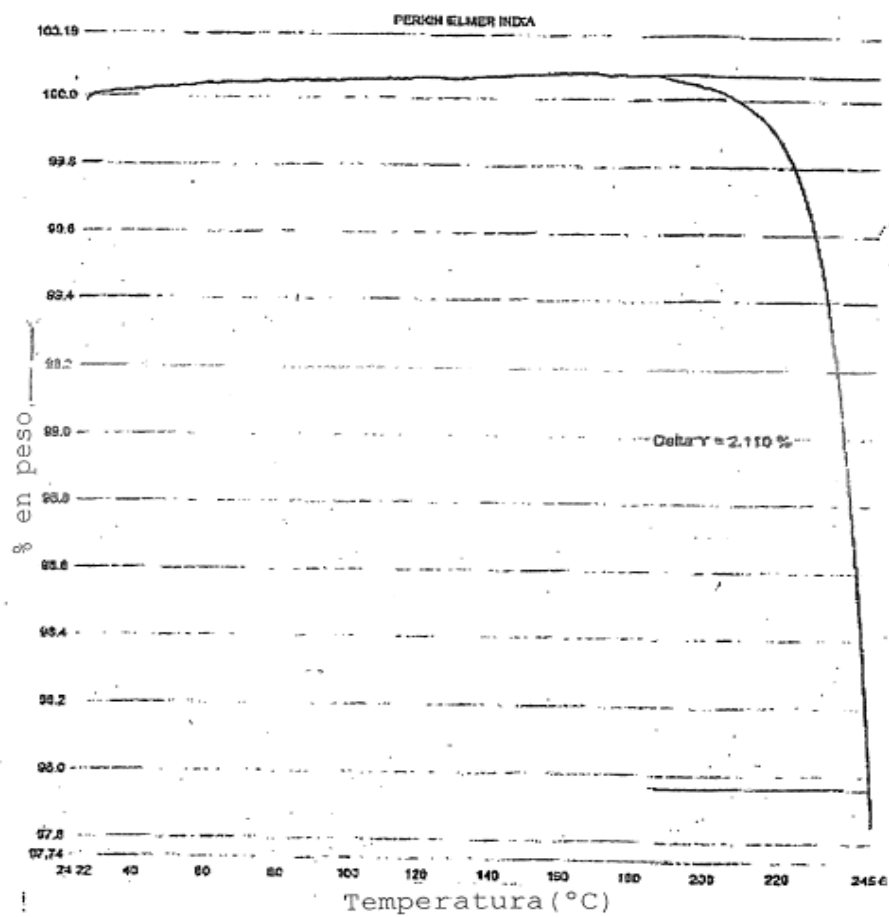


Figura 6: Termograma de TGA de la forma cristalina III de lamivudina.

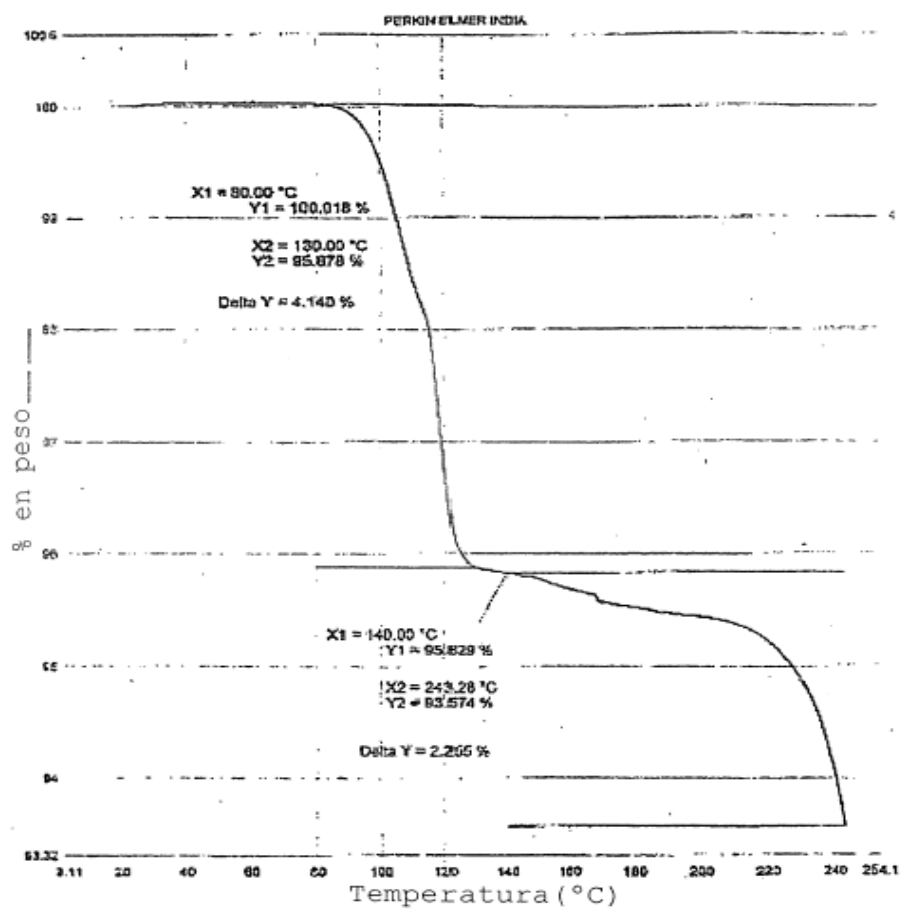


Figura 7: Termograma de DSC de la forma cristalina I de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 2°C/min.

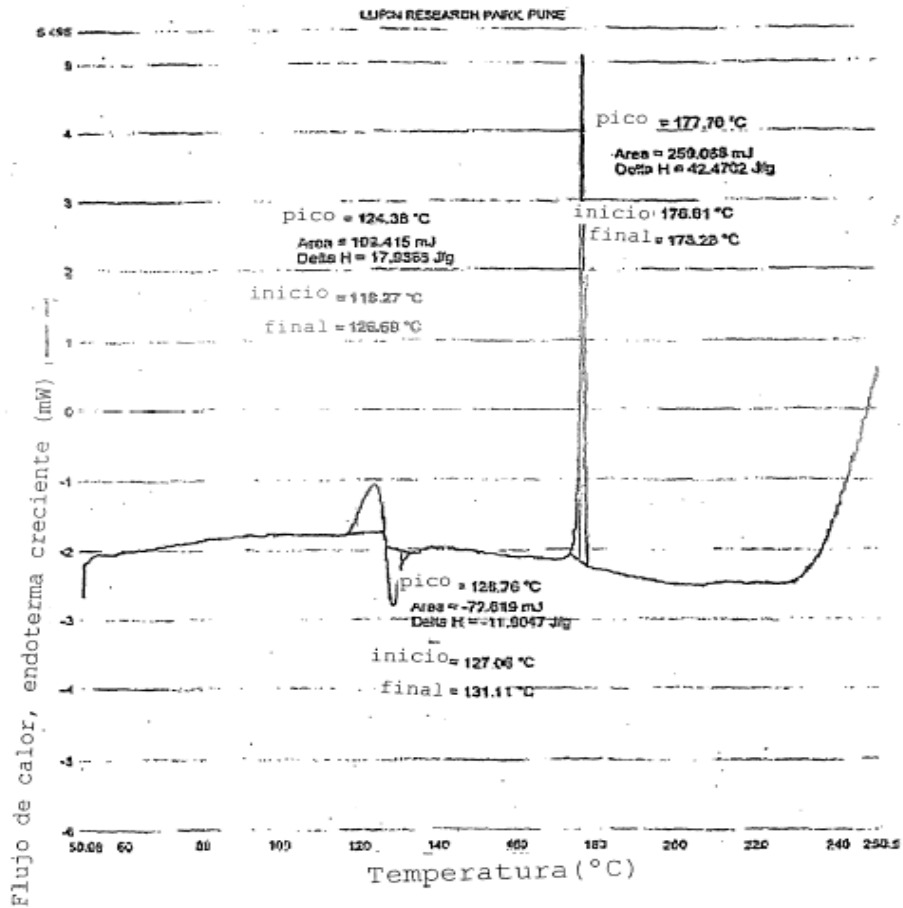


Figura 8: Termograma de DSC de la forma cristalina I de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 100°C/min.

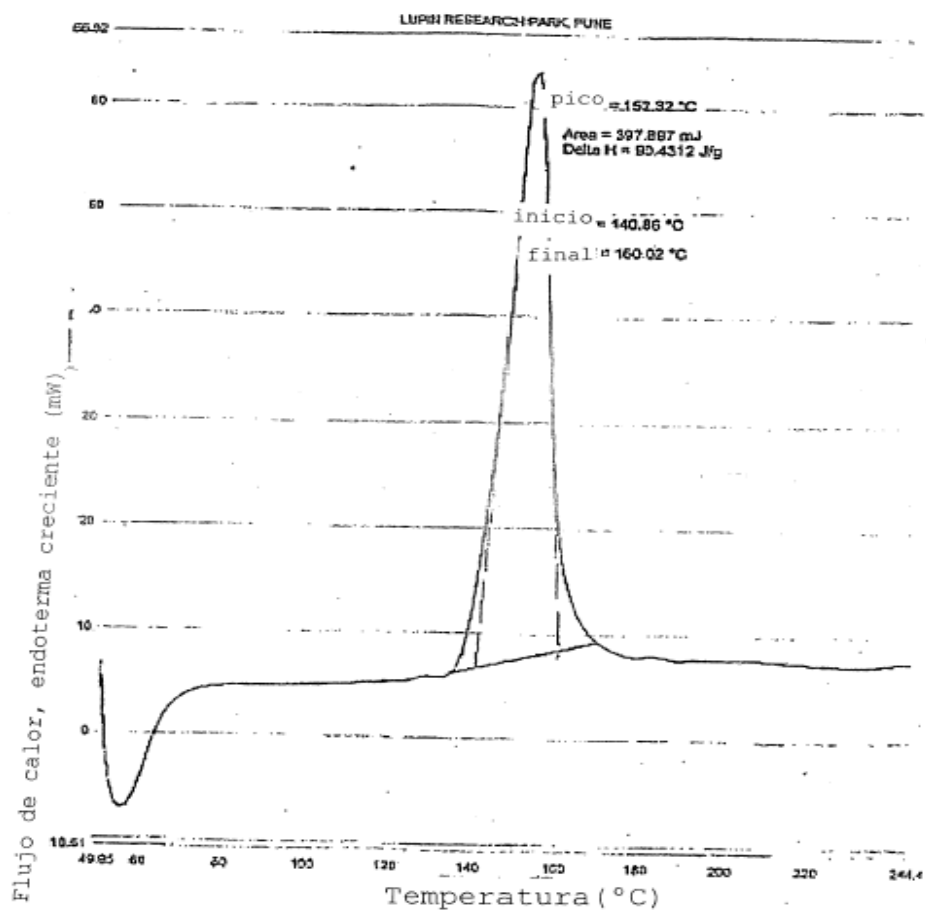


Figura 9: Termograma de DSC de la forma cristalina II de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 2°C/min.

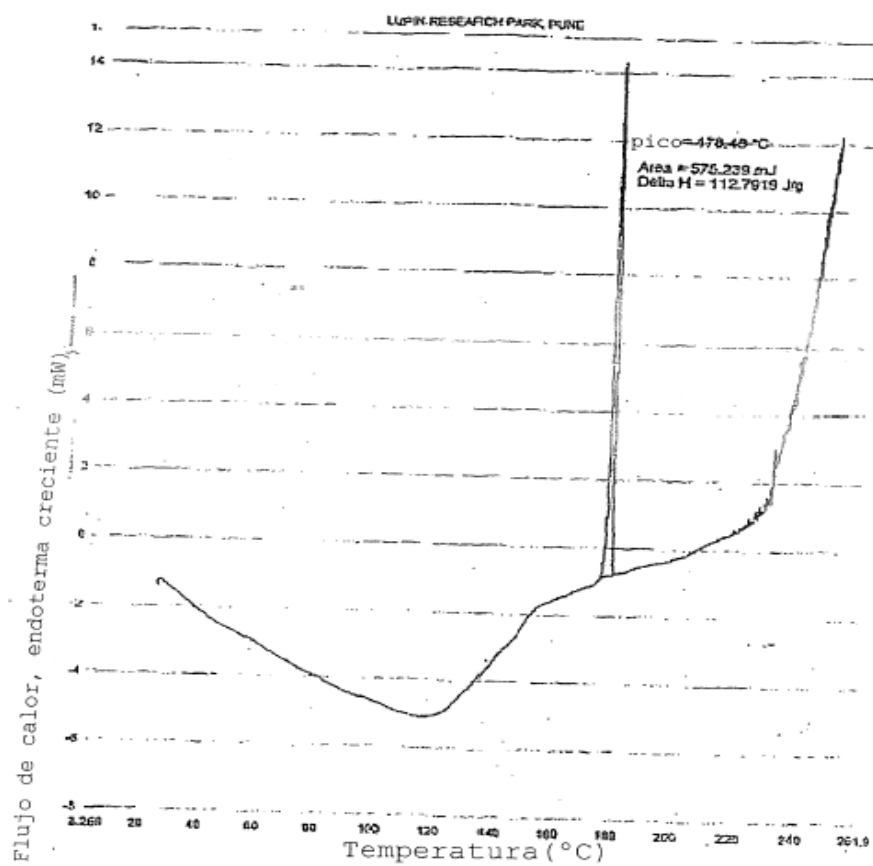


Figura 10: Termograma de DSC de la forma cristalina II de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 100°C/min.

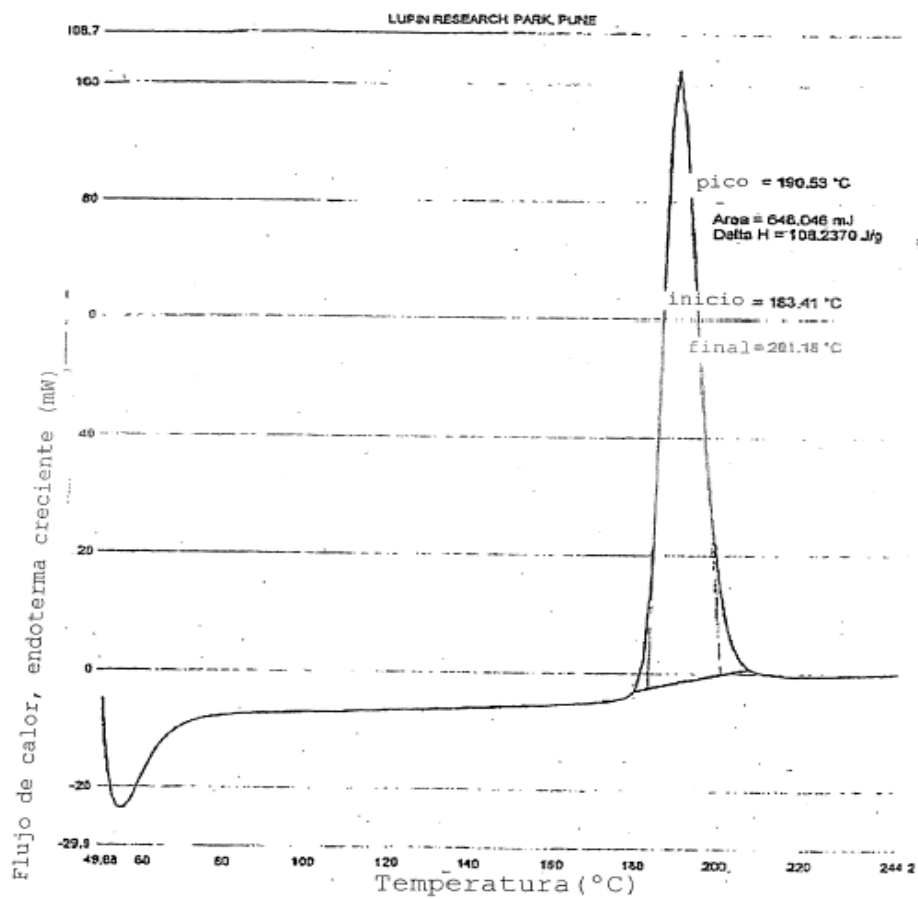


Figura 11: Termograma de DSC de la forma cristalina III de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 2°C/min.

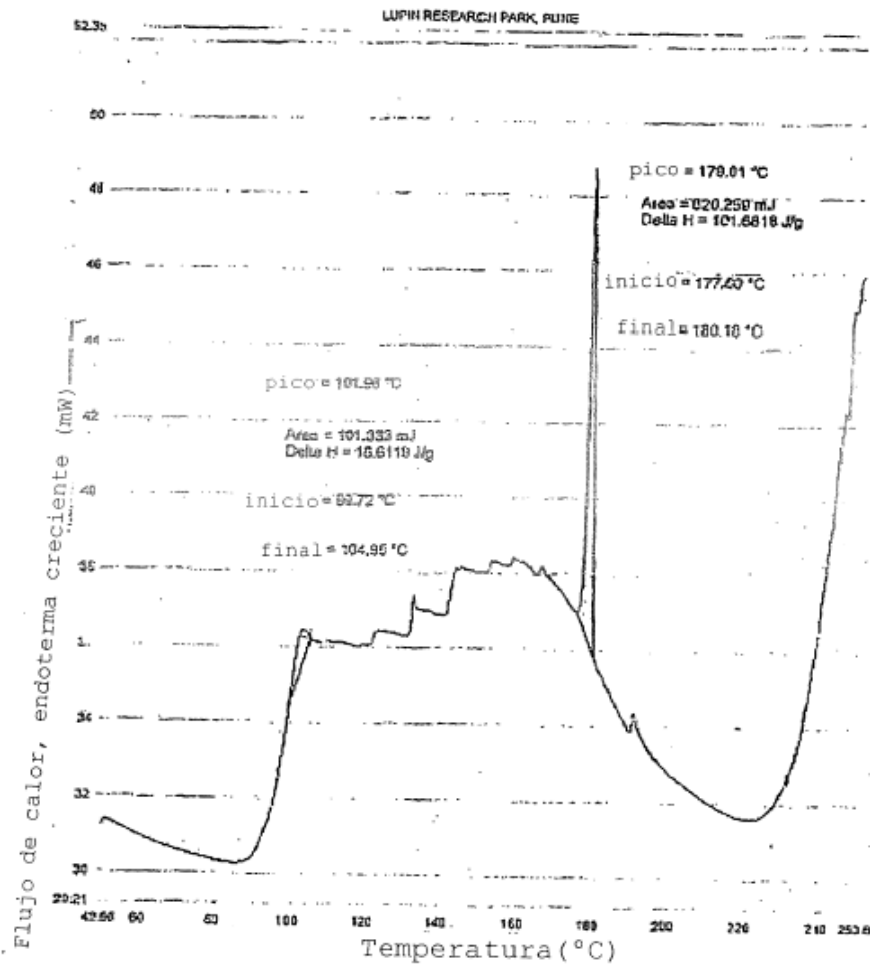


Figura 12: Termograma de DSC de la forma cristalina III de lamivudina a la velocidad de calentamiento de 100°C/min.

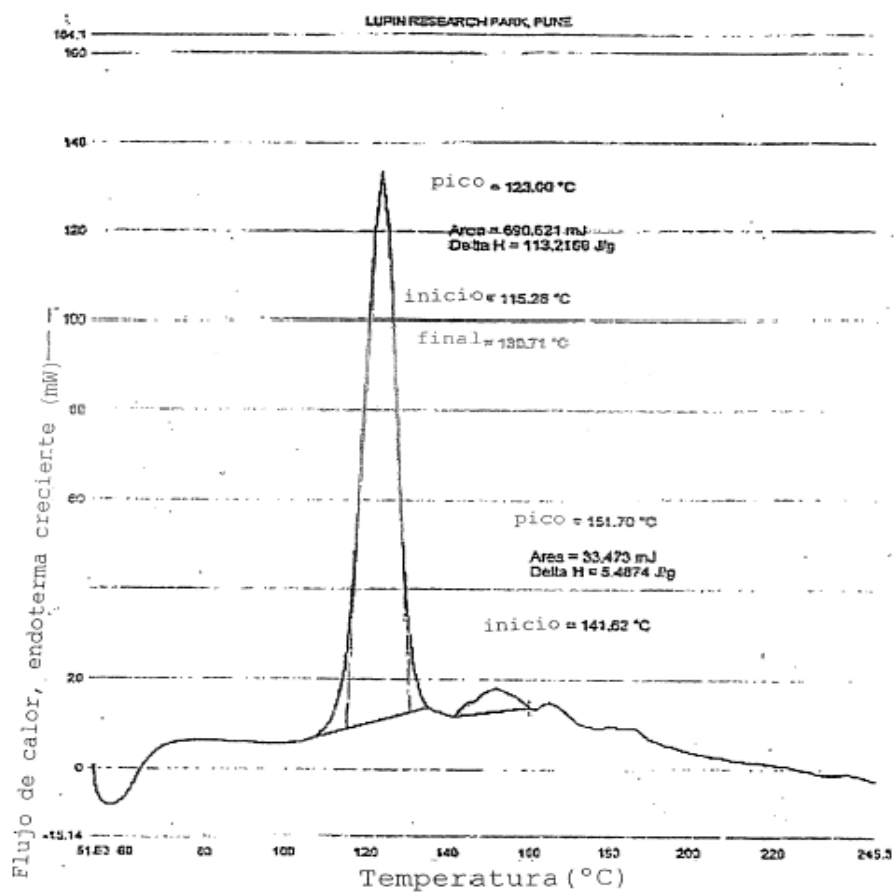


Figura 13: Espectros de FTIR de la forma cristalina I de lamivudina.

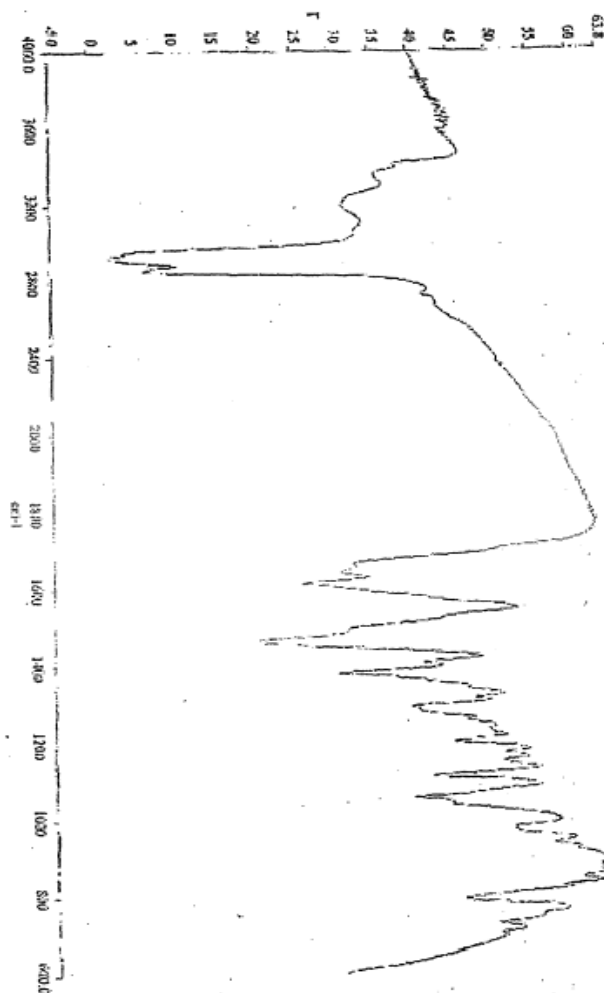


Figura 14: Espectros de FTIR de la forma cristalina II de lamivudina.

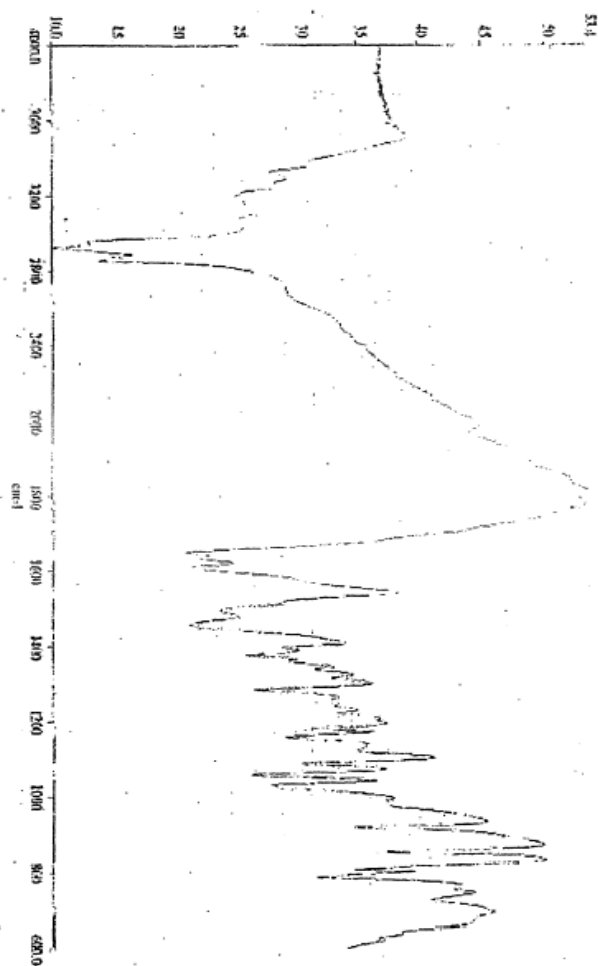


Figura 15: Espectros de FTIR de la forma cristalina III de lamivudina.

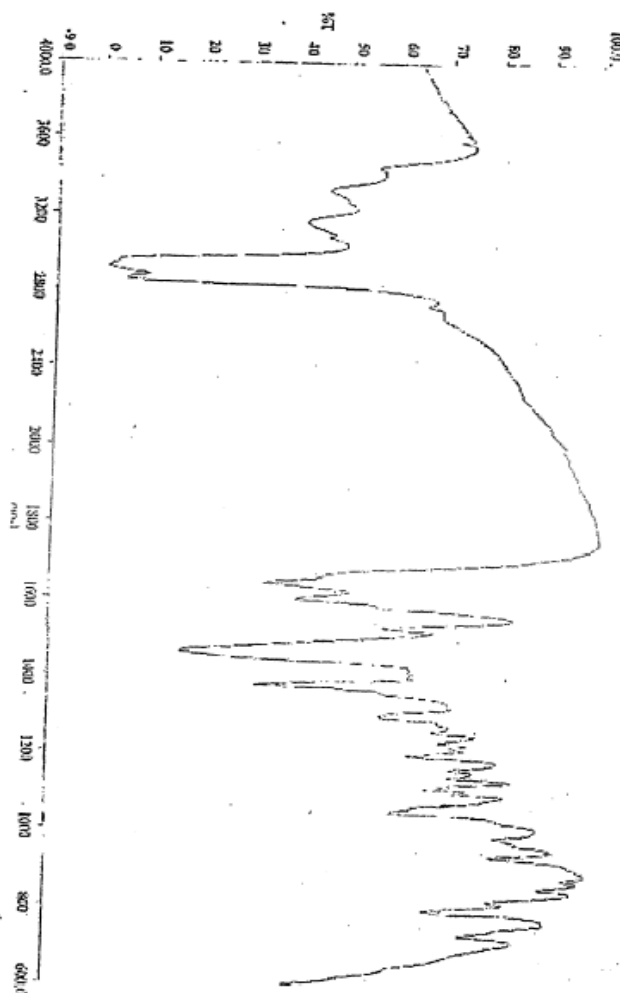
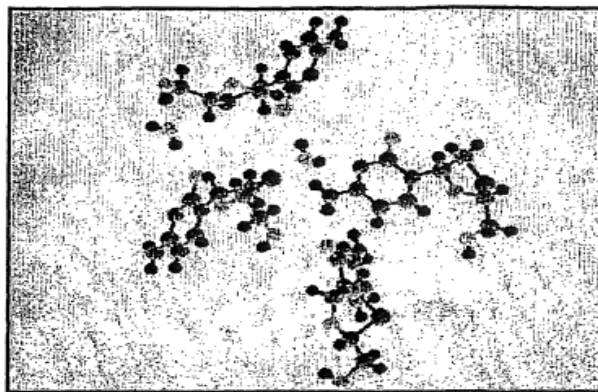
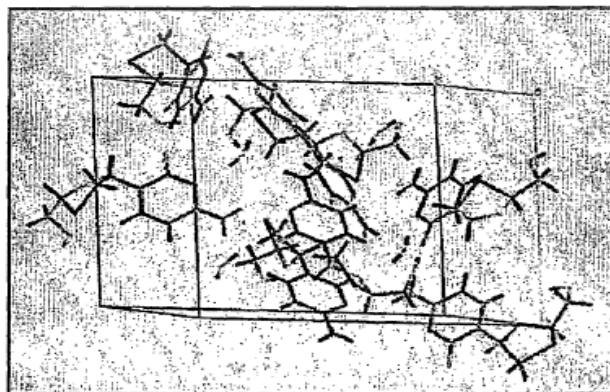


Figura 16: Estructura cristalina y diagrama de empaquetamiento de la forma cristalina III de lamivudina obtenida mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal



(a) Estructura cristalina de la forma III de lamivudina. (Se ha omitido el átomo desordenado del componente minoritario S9D1 para mayor claridad).



(b) Diagrama de empaquetamiento de la forma cristalina III de lamivudina. (Se ha omitido el átomo desordenado del componente minoritario S9D1 para mayor claridad).

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citados en la descripción

- Journal of Chem. Soc., Perkin Trans., 1997, vol. 2, 2655 [0006] [0009]
- Leon Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Varghese Publishing House, 1987 [0027]