

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 990**

51 Int. Cl.:
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
C07D 277/36 (2006.01)
C07D 277/40 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08007622 .7**
96 Fecha de presentación: **19.07.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **2017269**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE RITONAVIR CRISTALINO EN FORMA II Y UNA PREPARACIÓN DE LA MISMA.**

30 Prioridad:
20.07.1998 US 119345
04.06.1999 US 326093

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES
DEPT. 377, BLDG AP6A-1 100 ABBOTT PARK
ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-6008, US

72 Inventor/es:
Bauer, John F.;
Saleki-Gerhardt, Azita;
Chemburkar, Sanjay R.;
Patel, Ketan y
Spiwek, Harry O.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 372 990 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

Una composición farmacéutica que contiene ritonavir cristalino en forma II y una preparación de la misma

5 Campo técnico

Esta invención se relaciona con un nuevo polimorfo cristalino de (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxycarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano, con su uso como agente farmacéutico y con composiciones farmacéuticas que contienen el nuevo polimorfo cristalino.

10

Antecedentes de la invención

Se han aprobado inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para uso en el tratamiento de la infección por el VIH durante varios años. Un inhibidor particularmente efectivo de la proteasa del VIH es el (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxycarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir), que se comercializa como NORVIR®. Se sabe que el ritonavir tiene utilidad para la inhibición de la proteasa del VIH, la inhibición de la infección por el VIH, la inhibición de la citocromo P450 monooxigenasa y el aumento de la farmacocinética de compuestos que son metabolizados por la citocromo P450 monooxigenasa. El ritonavir es particularmente efectivo para la inhibición de la infección por el VIH cuando se usa solo o en combinación con uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa y/o uno o más de otros inhibidores de la proteasa del VIH.

15

20

25

30

Se describen el ritonavir y procedimientos para su preparación en la Patente EE.UU. de Kempl (Declaración) N°. 5.541.206, concedida el 30 de Julio de 1996. Esta patente describe procedimientos para preparar ritonavir que producen un polimorfo cristalino del ritonavir que se denomina Forma cristalina I. La Forma I substancialmente pura tiene el patrón de difracción de rayos X del polvo, el espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido del ¹³C, el espectro infrarrojo cercano FT y el espectro infrarrojo medio FT que aparecen en las FIGS. 1, 4, 6 y 8, respectivamente. Las posiciones angulares (dos theta) de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma I substancialmente pura mostrados en la FIG. 1 son $3,33^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,33^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,61^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,33^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,03^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,02^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,62^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,47^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,86^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,25^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,46^\circ \pm 0,1^\circ$, $23,46^\circ \pm 0,1^\circ$ y $24,36^\circ \pm 0,1^\circ$.

Se describe otro procedimiento para la preparación de ritonavir en la Patente EE.UU. N° 5.567.823, concedida el 22 de Octubre de 1996. El procedimiento descrito en esta patente también produce ritonavir como Forma cristalina I.

35

Se describen composiciones farmacéuticas que contienen ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las Patentes EE.UU. N° 5.541.206, concedida el 30 de Julio de 1996; 5.484.801, concedida el 16 de Enero de 1996; 5.725.878, concedida el 10 de Marzo de 1998; y 5.559.158, concedida el 24 de Septiembre de 1996, y en la Solicitud Internacional N° WO98/22106, publicada el 28 de Mayo de 1998 (correspondiente al N° de Serie EE.UU. 08/966.495, depositada el 7 de Noviembre de 1997).

40

Se describe el uso de ritonavir para inhibir una infección por VIH en la Patente EE.UU. N° 5.541.206, concedida el 30 de Julio de 1996. Se describe el uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa para inhibir una infección por VIH en la Patente EE.UU. N° 5.635.523, concedida el 3 de Junio de 1997. Se describe el uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de la proteasa del VIH para inhibir una infección por VIH en la Patente EE.UU. N° 5.674.882, concedida el 7 de Octubre de 1997. Se describe el uso de ritonavir para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa y para aumentar la farmacocinética de compuestos metabolizados por la citocromo P450 monooxigenasa en WO97/01349, publicada el 16 de Enero de 1997 (correspondiente al N° de Serie EE.UU. 08/687.774, depositada el 26 de Junio de 1996).

45

50

Se ha descubierto ahora inesperadamente que se puede preparar ritonavir como un nuevo polimorfo cristalino, que se denomina Forma cristalina II.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es el patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino en Forma I substancialmente pura de ritonavir. Con fines comparativos,

55

la FIG. 2 es el patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino en Forma II substancialmente pura de ritonavir.

60

La FIG. 3 es el espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C en estado sólido a 400 MHz del polimorfo cristalino en Forma I substancialmente pura de ritonavir. Con fines comparativos,

la FIG. 4 es el espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C en estado sólido a 400 MHz del polimorfo cristalino en Forma II substancialmente pura de ritonavir.

65

La FIG. 5 es el espectro infrarrojo cercano FT del polimorfo cristalino en Forma I substancialmente pura de ritonavir. Con fines comparativos,

la FIG. 6 es el espectro infrarrojo cercano FT del polimorfo cristalino en Forma II substancialmente pura de ritonavir.

La FIG. 7 es el espectro infrarrojo medio FT del polimorfo cristalino en Forma I substancialmente pura de ritonavir. Con fines comparativos,

la FIG. 8 es el espectro infrarrojo medio FT del polimorfo cristalino en Forma II substancialmente pura de ritonavir.

Descripción de la invención

Según la presente invención, existe un nuevo polimorfo cristalino substancialmente puro de (2S,3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxicarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir). Con fines de identificación, este polimorfo cristalino es designado como el polimorfo cristalino en Forma II de ritonavir.

La Forma II substancialmente pura tiene el patrón de difracción de rayos X del polvo, el espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido del ^{13}C , el espectro infrarrojo cercano FT y el espectro infrarrojo medio FT que aparecen en las FIGS. 2, 4, 6 y 8 respectivamente. Las posiciones del ángulo dos-theta de los picos característicos en el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma II substancialmente pura tal como se muestra en la FIG. 2 son:

$8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$,
 $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$,
 $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$ y $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$.

Más preferiblemente, la Forma II substancialmente pura se caracteriza por picos en el patrón de difracción de rayos X del polvo que tienen posiciones de ángulo dos-theta tal como se muestra en la FIG. 2 de:

$8,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,51^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,97^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,74^\circ \pm 0,1^\circ$,
 $16,11^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,36^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,78^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,40^\circ \pm 0,1^\circ$,
 $18,93^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,52^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,80^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,07^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,65^\circ \pm 0,1^\circ$,
 $21,49^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,71^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,23^\circ \pm 0,1^\circ$, $25,38^\circ \pm 0,1^\circ$, $26,15^\circ \pm 0,1^\circ$ y $28,62^\circ \pm 0,1^\circ$.

El polimorfo cristalino en Forma II substancialmente pura de ritonavir puede ser preparado a partir de ritonavir amorfo poniendo con contacto ritonavir amorfo con un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$. El método de contacto puede ser, o bien por saturación del compuesto amorfo en el solvente a temperatura ambiente y dejando luego que la mezcla repose durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, durante la noche), o por disolución del compuesto amorfo en el solvente a temperatura elevada, preferiblemente a reflujo, seguido de enfriamiento de la solución hasta la temperatura ambiente y aislamiento de la Forma II.

En una realización del procedimiento, el polimorfo cristalino en Forma II substancialmente pura de ritonavir puede ser preparado a partir de ritonavir amorfo preparando una solución saturada de ritonavir amorfo en un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ a temperatura ambiente y aislando la Forma II resultante. En la práctica, se puede conseguir esto disolviendo una cantidad suficiente de ritonavir amorfo en el alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$ a temperatura elevada (hasta el reflujo), de tal forma que, cuando se deja enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se obtiene una solución saturada, de la que precipita y se puede aislar la Forma II. Un solvente preferido para la preparación de la Forma II es el etanol anhidro. El aislamiento del sólido resultante proporciona la Forma II.

Alternativamente, en un procedimiento preferido, se puede preparar Forma II substancialmente pura sembrando una solución de Forma I de ritonavir en un solvente adecuado (preferiblemente, un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_3$, más preferiblemente etanol) con (2S)-N-((1S)-1-bencil-2-((4S,5S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)etil)-2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)carbonil)amino)-3-metilbutanamida no disuelta. En un método preferido, se disuelve la Forma I de ritonavir en etanol (preferiblemente, etanol con una graduación alcohólica de 200) a una concentración de aproximadamente 150 g/L a aproximadamente 200 g/L, preferiblemente de aproximadamente 160 g/L. Se añaden a la solución cristales semilla de (2S)-N-((1S)-1-bencil-2-((4S,5S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)etil)-2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)carbonil)amino)-3-metilbutanamida en una cantidad de aproximadamente 0,02 g a aproximadamente 0,10 g de cristales semilla/g de ritonavir. La cantidad de cristales semilla añadidos es tal que exceda la cantidad de saturación en el solvente utilizado, de tal forma que haya cristales semilla no disueltos presentes en la solución de ritonavir. Se deja que la mezcla repose a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C (preferiblemente, a aproximadamente 5°C) durante de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas (preferiblemente, aproximadamente 24 horas). Se aísla la Forma II de ritonavir cristalino resultante por filtración.

- En aún otro método alternativo preferido, se puede preparar la Forma II substancialmente pura por recristalización de la Forma I o de mezclas de Forma I y Forma II a partir de una solución en un solvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo o cloroformo y otros solventes similares con constante dieléctrica similar, preferiblemente acetato de etilo), con siembra con cristales de la Forma II, seguido de adición de un antisolvente (por ejemplo, heptano, hexano, tolueno, éter de petróleo y otros antisolventes similares con constante dieléctrica similar, preferiblemente heptano). La cantidad de cristales semilla añadidos es tal que exceda la cantidad de saturación en el solvente utilizado, de tal forma que haya presencia de cristales semilla no disueltos en la solución de ritonavir. En un método preferido, se disuelve ritonavir (Forma I o una mezcla de Forma I y Forma II) en acetato de etilo (de aproximadamente 4,0 L a aproximadamente 6,0 Ukg de ritonavir) con calentamiento (a de aproximadamente 65°C a aproximadamente 70°C). Se enfría lentamente la solución a de aproximadamente 55°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a aproximadamente 52°C. Se añaden cristales semilla de ritonavir Forma II (de aproximadamente 0,5 g de cristales semilla en Forma II/kg de ritonavir a aproximadamente 10,0 g de cristales semilla en Forma II/kg de ritonavir, preferiblemente aproximadamente 1,25 g de cristales semilla en Forma II/kg de ritonavir) y se agita la mezcla durante aproximadamente 1 hora a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 52°C. La cantidad de cristales semilla añadidos es tal que exceda la cantidad de saturación en el solvente utilizado, de tal forma que haya presencia de cristales semilla no disueltos en la solución de ritonavir. Se añade heptano (de aproximadamente 1,0 Ukg de ritonavir a aproximadamente 4,0 Ukg de ritonavir, preferiblemente aproximadamente 2,8 Ukg de ritonavir) con mezcla y se deja que la mezcla se enfríe lentamente hasta aproximadamente 25°C y se agita luego durante al menos 12 horas a aproximadamente 25°C. Se aísla el producto por filtración/centrifugación y se seca a vacío con calentamiento. A una escala de fabricación (lotes de 300-400 kg), se ha observado que el aislamiento por filtración/centrifugación es considerablemente más rápido para la Forma II que para la correspondiente cantidad de Forma I (16 horas frente a 24-30 horas).
- También se ha visto que la Forma II o mezclas de la Forma II y de la Forma I pueden convertirse en Forma I substancialmente pura disolviendo la Forma II o la mezcla de Forma II y de Forma I en un solvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo y similares, preferiblemente acetato de etilo) a una concentración de aproximadamente 1 kg de ritonavir/4 L de solvente (preferiblemente acetato de etilo) con calentamiento. Se añade lentamente la solución caliente de ritonavir (preferiblemente a través de un filtro) a una suspensión de cristales semilla de la Forma I de ritonavir (de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% en peso en relación a la cantidad de Forma II o de mezcla de Forma II y Forma I de ritonavir, preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% en peso y más preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1% en peso) en un antisolvente (por ejemplo, heptano o hexano y similares, preferiblemente heptano), a una concentración de aproximadamente 1 kg de ritonavir (Forma II o mezcla de Forma II y Forma I) por aproximadamente 4-8 L de antisolvente (preferiblemente aproximadamente 1 kg de ritonavir (Forma II o mezcla de Forma II y Forma I)/aproximadamente 4 L de heptano). Se enfría la mezcla a aproximadamente 20°C y se agita durante al menos 3 horas. El aislamiento (por ejemplo por filtración) y el secado del sólido resultante dan ritonavir en Forma I.
- Los siguientes ejemplos servirán para dar una mayor ilustración de la preparación de las nuevas formas de ritonavir de la invención y de la conversión de la Forma II en la Forma I.

Ejemplo 1 Comparativo

Preparación de ritonavir amorfo

Se fundió el polimorfo cristalino en Forma I de ritonavir (100 g) a 125°C calentando la Forma I. Se mantuvo la fusión a una temperatura de 125°C durante 3 horas. Se enfrió rápidamente la fusión poniendo el recipiente que contenía la fusión en un matraz Dewar que contenía nitrógeno líquido. Se trituró el cristal resultante con mortero y mano para obtener ritonavir amorfo (100 g). El análisis de difracción de rayos X del polvo confirmó que el producto era amorfo. El análisis calorimétrico de barrido diferencial determinó que el punto de transición del vidrio era de aproximadamente 45°C a aproximadamente 49°C. (Aparición medida a 45,4°C y que finaliza a 49,08°C, con un punto medio de 48,99°C).

Ejemplo 2

Preparación de ritonavir cristalino (Forma II)

Se disolvió ritonavir amorfo (40,0 g) en etanol anhidro hirviendo (100 mL). Al dejar que esta solución se enfriara hasta la temperatura ambiente, se obtuvo una solución saturada. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se aisló el sólido resultante de la mezcla por filtración y se secó al aire, para obtener la Forma II (aproximadamente 24,0 g).

Ejemplo 3

Preparación de (2S)-N-((1S)-1-bencil-2-((4S,5S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)etil)-2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)carbonil)amino)-3-metilbutanamida

Ejemplo 3a

Preparación de (4S,5S)-5-((2S)-2-t-butiloxicarbonilamino-3-fenilpropil)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se mezclaron sal succinato de (2S,3S,5S)-2-amino-3-hidroxi-5-t-butiloxicarbonilamino-1,6-difenilhexano (30 g, 63 mmol; Patente EE.UU. N° 5.654.466), clorhidrato de ((5-tiazolil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato (22,2 g; Patente EE.UU. N° 5.597.926) y bicarbonato de sodio (16,2 g) con 300 mL de agua y 300 mL de acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se separó entonces la capa orgánica y se calentó a aproximadamente 60°C durante 12 horas y se agitó luego a 20-25°C durante 6 horas. Se añadieron 3 mL de hidróxido de amonio (amoníaco al 29% en agua) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se lavó la mezcla resultante con 4 x 200 mL de carbonato de potasio acuoso al 10% y se separó la capa orgánica y se evaporó a vacío, para obtener un aceite. Se suspendió el aceite en aproximadamente 250 mL de heptano. Se evaporó el heptano a vacío, para obtener un sólido amarillo. Se disolvió el sólido amarillo en 300 mL de THF y se añadieron 25 mL de hidróxido de sodio acuoso al 10%. Después de agitar durante aproximadamente 3 horas, se ajustó la mezcla a pH 7 por adición de HCl 4N (aproximadamente 16 mL). Se evaporó el THF a vacío para dejar un residuo acuoso, al que se añadieron 300 mL de agua destilada. Después de agitar esta mezcla, se obtuvo como resultado una fina suspensión de sólidos. Se recogió el sólido por filtración y se lavó el sólido filtrado con agua (1.400 mL) en varias porciones, obteniéndose el producto deseado.

Ejemplo 3b

Preparación de (4S,5S)-5-((2S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se suspendió el producto húmedo bruto del Ejemplo 3a en HCl 1 N (192 mL) y se calentó la suspensión a 70°C con agitación. Después de 1 hora, se añadió THF (100 mL) y se continuó agitando a 65°C durante 4 horas. Se dejó entonces que la mezcla se enfriara a 20-25°C y se agitó durante la noche a 20-25°C. Se eliminó el THF por evaporación a vacío y se enfrió la solución acuosa resultante a aproximadamente 5°C, lo que hizo que se produjera alguna precipitación. Se ajustó la mezcla acuosa a pH 7 por adición de hidróxido de sodio acuoso al 50% (aproximadamente 18,3 g). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 mL) a aproximadamente 15°C. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 100 mL de solución salina saturada y se separó la capa orgánica y se agitó con sulfato de sodio (5 g) y Darco G-60 (3 g). Se calentó esta mezcla sobre una placa caliente durante 1 hora a 45°C. Se filtró entonces la mezcla caliente a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó la almohadilla del filtro con acetato de etilo (100 mL). Se evaporó el filtrado a vacío, para obtener un aceite. Se redisolvió el aceite en cloruro de metileno (300 mL) y se evaporó el solvente a vacío. Se secó el aceite resultante a temperatura ambiente bajo vacío, para obtener el producto deseado (18,4 g) como un jarabe vítreo.

Ejemplo 3c

Preparación de (2S)-N-((1S)-1-bencil-2-((4S,5S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)etil)-2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)carbonil)amino)-3-metilbutanamida

Se disolvieron N-((N-metil-N((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valina (10,6 g, 33,9 mmol; Patente EE.UU. N° 5.539.122 y Solicitud de Patente Internacional N° W098/00410), el producto del Ejemplo 3b (10,0 g, 32,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (5,2 g, 34 mmol) en THF (200 mL). Se añadió entonces 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 7,0 g, 34 mmol) a la mezcla de THF y se agitó la mezcla a 22°C durante 4 horas. Se añadió ácido cítrico (25 mL de una solución acuosa al 10%) y se continuó agitando durante 30 minutos. Se evaporó entonces el THF a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (250 mL) y se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% (175 mL). Se añadió NaCl (5 g) para acelerar la separación de las capas. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con carbonato de sodio acuoso al 10% (2 x 200 mL) y agua (200 mL). Se secó entonces la capa orgánica sobre sulfato de sodio (20 g), se filtró y se evaporó a vacío. Se disolvió el producto resultante (20,7 g de una espuma) en acetato de etilo caliente (150 mL) y se añadió luego heptano (75 mL). Al enfriarse, se añadieron otros 75 mL de heptano y se calentó la mezcla a reflujo. Al enfriarse hasta la temperatura ambiente, no se formó ningún precipitado. Se evaporaron los solventes a vacío y se redisolvió el residuo en una mezcla de 200 mL de acetato de etilo/100 mL de heptano. Se eliminó la pequeña cantidad de sólido no disuelto por filtración. Se evaporó el filtrado a vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de 100 mL de acetato de etilo/50 mL de heptano, para obtener una solución transparente. Se enfrió la solución a -10°C y se formó un precipitado blanco. Se dejó que la mezcla se asentara a -15°C durante 24 horas. Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con acetato de etilo/heptano 1:1 (2 x 24 mL) y se secó en un horno de vacío a 55°C, para obtener el producto deseado con un sólido beis (16,4 g). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,84 (1 H, doblete J=8,6), 7,71 (1 H, singlete), 7,32-7,11 (11 H, multiplete), 6,09 (1 H, doblete J=8,5), 4,51 (1H AB J=16,2), 4,43 (1H AB J=16,2), 4,22 (1 H, multiplete), 4,07 (1 H, multiplete), 3,96 (1 H, doblete de doblete J=7,3,7,4), 3,65 (1 H, multiplete), 3,23 (1 H, septuplete J=6,9), 2,89 (3H, singlete), 2,84-2,60 (4H, multiplete), 1,94 (1 H, multiplete), 1,76-1,49 (2H, multiplete), 1,30 (6H, doblete J=6,9), 0,80 (3H, doblete J=5,8), 0,77 (3H, doblete J=5,8). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 177,2, 171,5, 157,6, 157,5, 152,8, 138,3, 136,5, 129,5, 129,2, 128,2, 128,0, 126,4, 126,0, 114,0, 77,2, 59,9, 57,6, 48,2, 46,2, 40,4, 40,1, 39,1, 34,5, 32,4, 30,3, 22,8, 22,8, 19,4, 18,3.

Ejemplo 4

Preparación de ritonavir cristalino (Forma II)

5 A una solución de 1,595 g de ritonavir en Forma I en 10 mL de etanol con una graduación alcohólica de 200 se añadió una cantidad del producto del Ejemplo 3c (aproximadamente 50 microgramos), de tal manera que no se disolviera la totalidad de la cantidad añadida del producto del Ejemplo 3c. Se dejó que esta mezcla reposara a aproximadamente 5°C durante 24 horas. Se aislaron los cristales resultantes por filtración a través de un filtro de nylon de 0,45 micras y se secaron al aire, para obtener ritonavir en Forma II.

10

Ejemplo 5

Preparación alternativa de ritonavir cristalino (Forma II)

15 Se añadió acetato de etilo (6,0 Ukg de ritonavir) a ritonavir (Forma I o una mezcla de Forma I y Forma II) en un recipiente de reacción. Se agitó la mezcla y se calentó a 70°C hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto. Se filtró la solución (utilizando una bomba centrífuga y filtros de cartucho de 5X20 pulgadas que tenían una porosidad de 1,2 micras) y se dejó que el filtrado se enfriara a 52°C a un ritmo de 2-10°C/hora. Se añadió a esta solución una cantidad de cristales semilla de ritonavir en Forma II (aproximadamente 1,25 g de cristales semilla de Forma II/kg de ritonavir), de tal manera que no se disolvieran todos los cristales semilla, y se agitó la mezcla a 52°C durante no menos de 1 hora a una velocidad de agitación de 15 RPM. Se dejó entonces que la mezcla se enfriara hasta 40°C a un ritmo de 10°C/hora. Se añadió heptano (2,8 Ukg de ritonavir) a un ritmo de 7 L/minuto con mezcla. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta 25°C a un ritmo de 10°C/hora con mezcla. Se agitó entonces la mezcla durante no menos de 12 horas a 25°C. Se aisló el producto por filtración utilizando una centrífuga de tipo Heinkel (tiempo de operación aproximadamente 16 horas). Se secó el producto a 55°C bajo vacío (50 mm Hg) durante 16-25 horas, para obtener ritonavir en Forma cristalina II.

20

25

Ejemplo 6 Comparativo

30 Preparación de ritonavir amorfo

Se disolvió ritonavir en Forma I (40 g) en cloruro de metileno (60 mL). Se añadió lentamente esta solución a lo largo de 15 minutos a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador en posición superior y que contenía hexanos (3,5 L). Se dejó que la suspensión resultante se agitara durante 10 minutos. Se filtró el precipitado y se secó a temperatura ambiente en un horno de vacío, para obtener ritonavir amorfo (40 g).

35

Ejemplo 7 Comparativo

Preparación de ritonavir amorfo

40 Se disolvió ritonavir en Forma I (5 g) en metanol (8 mL). Se añadió lentamente esta solución a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador en posición superior y que contenía agua destilada (2 L), mientras se mantenía la temperatura interna próxima a 0°C. Se filtró el sólido resultante para obtener un sólido pegajoso, que se secó en un horno de vacío a 20-25°C durante 12-18 horas, para obtener ritonavir amorfo (2,5 g).

45

Ejemplo 8

Preparación de ritonavir en Forma I

50 Se añadió ritonavir en Forma II (1 kg) a un reactor (A), seguido de adición de acetato de etilo (4 L). Se sometió esta mezcla a reflujo hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto.

Se añadió a un reactor independiente (B) una cantidad de cristales semilla de ritonavir en Forma I (5 g), seguido de adición de heptano (4 L), de tal manera que no se disolvieran todos los cristales semilla. Se agitó esta mezcla (una suspensión) a 23°C ± 5°C.

55

Se filtró lentamente la solución caliente del reactor A utilizando un cartucho de filtro de 0,2 micras hacia la mezcla del reactor B a lo largo de no menos de 2 horas. Se enfrió la suspensión resultante del reactor B hasta 20°C y se agitó durante no menos de 3 horas. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido filtrado con heptano y se secó luego en un horno de vacío a 65°C, para obtener ritonavir en Forma I.

60

Una composición farmacéutica preferida que contiene ritonavir, especialmente ritonavir en Forma II, tiene la siguiente composición, encapsulada en una cápsula de gelatina elástica blanda.

65	Ritonavir en Forma II	100,0 mg
	Etanol, deshidratado	120,0 mg

ES 2 372 990 T3

		709,75 mg
	Ácido oleico	
	Hidroxitolueno butilado	0,25 mg
	Aceite de ricino polioxilo 35 (Cremophor EL [®])	60,0 mg
5	Agua	10,0 mg

Se puede preparar la composición preferida según el método siguiente.

Se emplea el siguiente protocolo en la preparación de 1.000 cápsulas de gelatina blanda:

	Escala (mg/cápsula)	Nombre	Cantidad (g)
	C.S.	Nitrógeno, N.F.	C.S.
15	118,0	Etanol, deshidratado, USP, Graduación alcohólica de 200	118,0
	2,0	Etanol, deshidratado, USP, Graduación alcohólica de 200	2,0
	0,25	Hidroxitolueno butilado, NF	0,25
	704,75	Ácido oleico, NF	704,75
	100,0	Ritonavir en Forma II	100,0
20	10,0	Agua, purificada, USP (destilada)	10,0
	60,0	Aceite de ricino polioxilo 35, NF	60,0
	5,000	Ácido oleico, NF	5,000

Se purgan un tanque de mezcla y un recipiente adecuado con nitrógeno. Se pesan 118,0 g de etanol, se cubren con nitrógeno y se conservan para uso posterior. Se pesa entonces la segunda alícuota de etanol (2 g) y se mezcla con 0,25 g de hidroxitolueno butilado hasta quedar transparente. Se cubre la mezcla con nitrógeno y se conserva. Se calienta el tanque de mezcla principal a 28°C (sin sobrepasar los 30°C). Se cargan entonces 704,75 g de ácido oleico en el tanque de mezcla. Se añaden luego 100,0 g de ritonavir en Forma II al ácido oleico con mezcla. Se añade entonces el etanol/hidroxitolueno butilado al tanque de mezcla, seguido de los 118,0 g de etanol previamente medidos, y se mezcla durante al menos 10 minutos. Se cargan después 10 g de agua en el tanque y se mezcla hasta que la solución queda transparente (durante no menos de 30 minutos). Se cargan 60,0 g de aceite de ricino polioxilo 35 en el tanque y se mezcla hasta la uniformidad. Se almacena la solución a 2-8°C hasta la encapsulación. Según los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO98/22106, se introduce 1,0 g de la solución en cada cápsula de gelatina blanda y se secan entonces las cápsulas de gelatina blanda y se almacenan a 2-8°C.

Tal como se utiliza aquí, el término "substancialmente puro", cuando se usa en relación a un polimorfo de ritonavir, se refiere a un polimorfo de ritonavir en Forma II que es más de aproximadamente un 90% puro. Esto significa que el polimorfo de ritonavir no contiene más de aproximadamente un 10% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente un 10% de cualquier otra forma de ritonavir. Más preferiblemente, el término "substancialmente puro" se refiere a un polimorfo de ritonavir, en Forma II, que es más de aproximadamente un 95% puro. Esto significa que el polimorfo de ritonavir no contiene más de aproximadamente un 5% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente un 5% de cualquier otra forma de ritonavir. Incluso más preferiblemente, el término "substancialmente puro" se refiere a un polimorfo de ritonavir, en Forma II, que es más de aproximadamente un 97% puro. Esto significa que el polimorfo de ritonavir no contiene más de aproximadamente un 3% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente un 3% de cualquier otra forma de ritonavir.

Se realizó el análisis de difracción de rayos X del polvo de muestras del siguiente modo. Se prepararon muestras para el análisis de difracción de rayos X extendiendo el polvo de muestra (sin necesidad de trituración previa) en una capa fina sobre el soporte de muestra y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopio. Se usó un Sistema de Difracción de rayos X Nicolet 12/V con los siguientes parámetros: fuente de rayos X: Cu-K α 1; Rango: Dos Theta 2,00-40,00°; Velocidad de barrido: 1,00 grado/minuto; Tamaño de paso: 0,02 grados; Longitud de onda: 1,540562 angstroms.

Se dan las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X del polvo característicos para la Forma II del polimorfo en términos de las posiciones angulares (dos theta) con una variabilidad permisible de $\pm 0,1^\circ$. Esta variabilidad permisible es especificada por la Farmacopea EE.UU., páginas 1843-1844 (1995). La variabilidad de $\pm 0,1^\circ$ está destinada a ser empleada cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X del polvo. En la práctica, si se asigna a un pico de patrón de difracción de un patrón un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medido $\pm 0,1^\circ$ y se asigna a un pico de patrón de difracción del otro patrón un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medido $\pm 0,1^\circ$, y si esos rangos de posiciones de pico se solapan, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si se determina que un pico de patrón de difracción de un patrón tiene una posición de pico de $5,20^\circ$, con fines comparativos la variabilidad permisible permite asignar al pico una posición en el rango de $5,10^\circ - 5,30^\circ$. Si se determina que un pico comparativo del otro patrón de difracción tiene una posición de pico de $5,35^\circ$, con fines

comparativos la variabilidad permisible permite asignar al pico una posición en el rango de $5,25^\circ - 5,45^\circ$. Dado que hay solapamiento entre los dos rangos de posiciones de pico (es decir, $5,10^\circ - 5,30^\circ$ y $5,25^\circ - 5,45^\circ$), se considera que los dos picos que se comparan tienen la misma posición angular (dos theta).

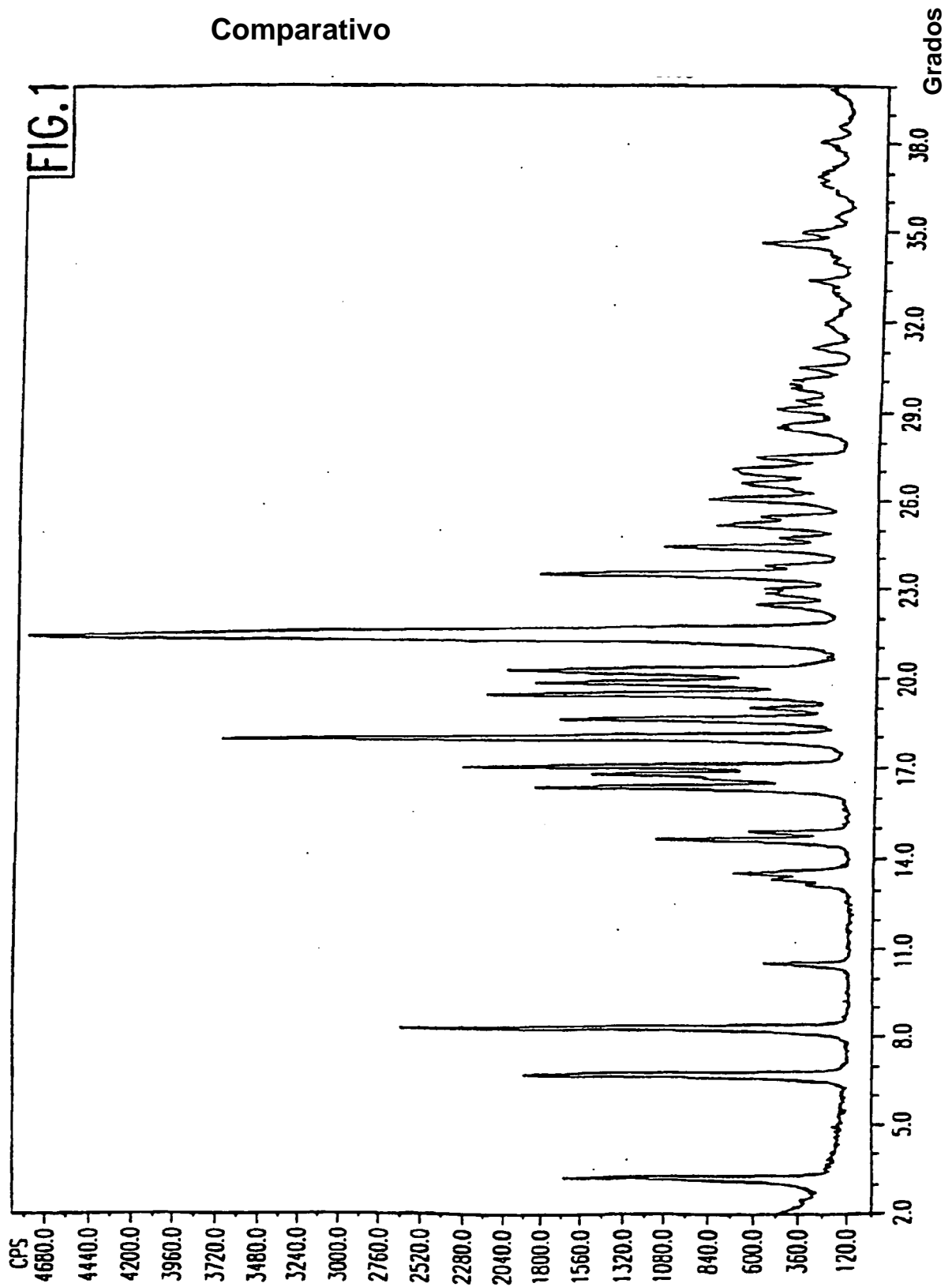
5 Se realizó el análisis de resonancia magnética nuclear en estado sólido de las muestras del modo siguiente. Se usó un instrumento Bruker AMX-400 MHz con los siguientes parámetros: CP-MAS (spinning de ángulo mágico de polarización cruzada); la frecuencia de espectrómetro para ^{13}C era de 100,627952576 MHz; la secuencia de pulsos era cp2lev; el tiempo de contacto era de 2,5 milisegundos; la temperatura era de $27,0^\circ\text{C}$; la velocidad de espín era de 7.000 Hz; el retardo de relajación era de 6,000 seg.; la amplitud del primer pulso era de 3,8 microsegundos; la amplitud del 2º pulso era de 8,6 microsegundos; el tiempo de adquisición era de 0,034 segundos; la amplitud de barrido era de 30303,0 Hz; 2.000 barridos.

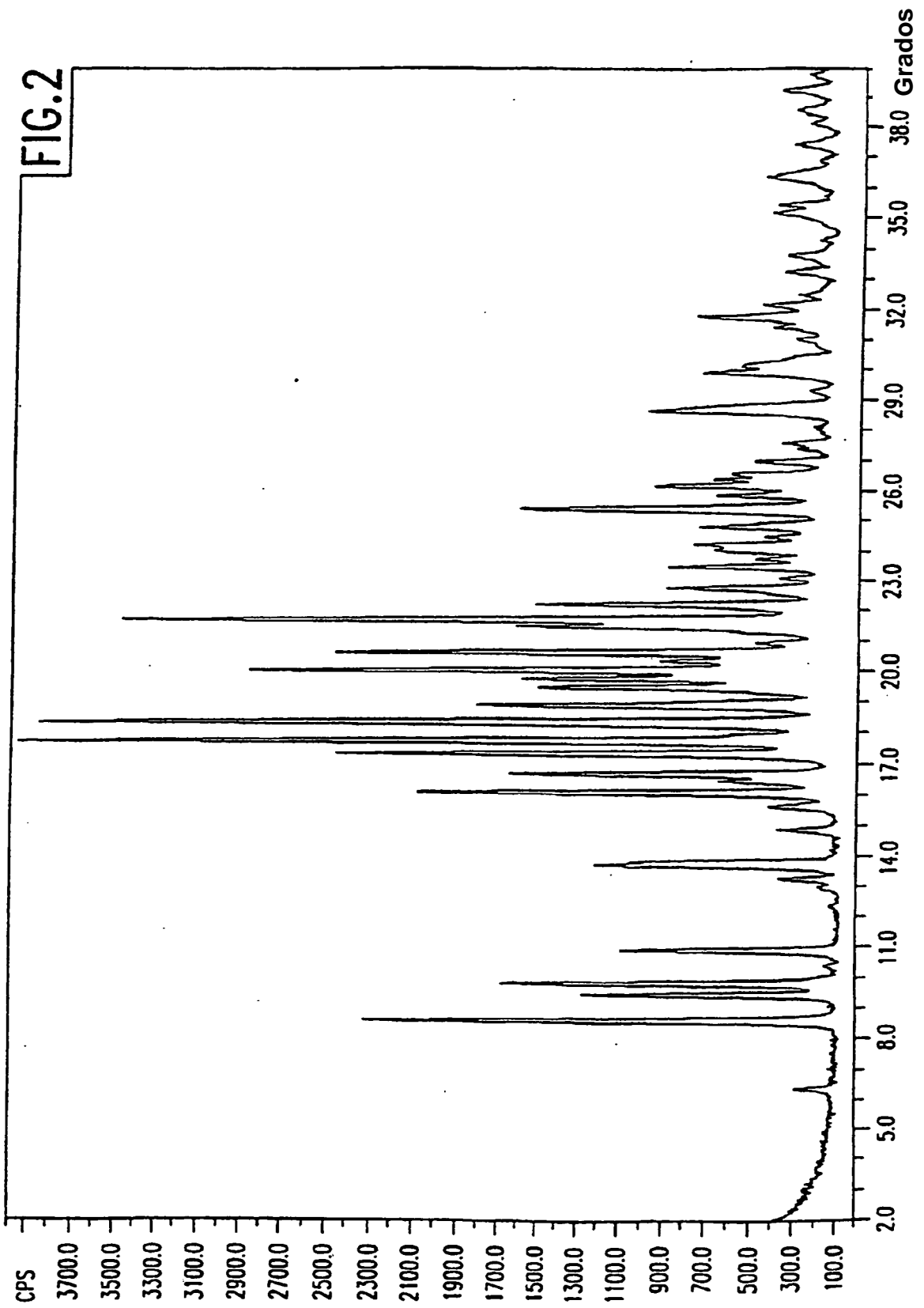
15 Se realizó el análisis infrarrojo cercano FT de las muestras del modo siguiente. Se analizaron las muestras con polvos netos no diluidos contenidos en un vial de vidrio transparente de 1 dram. Se usó un espectrómetro Nicolet Magna System 750 FT-IR con un accesorio de sonda de fibra óptica de infrarrojo cercano Nicolet SabIR con los siguientes parámetros: la fuente era luz blanca; el detector era PbS; el divisor de haz era CaF_2 ; el espaciamiento de muestras era de 1,0000; los bits de digitizador eran 20; la velocidad especular era de 0,3165; la apertura era de 50,00; la ganancia de muestra era de 1,0; el filtro de alto pase era de 200,0000; el filtro de bajo pase era de 11000,0000; el número de barridos de muestra era de 64; la duración de recogida era de 75,9 segundos; la resolución era de 8,000; el número de puntos de barrido era de 8.480; el número de puntos FFT era de 8.192; la frecuencia de láser era de $15798,0\text{ cm}^{-1}$; la posición del pico de interferograma era 4096; la apodización era Happ-Genzel; el número de barridos de fondo era de 64 y la ganancia de fondo era de 1,0.

25 Se realizó el análisis infrarrojo medio FT de las muestras del modo siguiente. Se analizaron las muestras como polvos netos no diluidos. Se usó un espectrómetro Nicolet Magna System 750 FT-IR con un accesorio de microanálisis de vídeo Spectra-Tech InspectIR y un cristal de reflectancia total atenuada de Germanio (Ge ATR) con los siguientes parámetros: la fuente era el infrarrojo; el detector era MCT/A; el divisor de haz era KBr; el espaciamiento de muestras era de 2,0000; los bits de digitizador eran 20; la velocidad especular era de 1,8988; la apertura era de 100,00; la ganancia de muestra era de 1,0; el filtro de alto pase era 200,0000; el filtro de bajo pase era de 20000,0000; el número de barrido de muestra era de 128; la duración de recogida era de 79,9 segundos; la resolución era de 4,000; el número de puntos de barrido era de 8.480; el número de puntos FFT era de 8.192; la frecuencia de láser era de $15798,0\text{ cm}^{-1}$; la posición del pico de interferograma era 4096; la apodización era triangular; el número de barridos de fondo era de 128 y la ganancia de fondo era de 1,0.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene ritonavir, **caracterizado por** emplear dicho método ritonavir cristalino en Forma II, donde dicho ritonavir cristalino en Forma II tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X del polvo a valores de dos theta de $8,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $9,88^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,11^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,70^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,36^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,78^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,40^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,93^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,07^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,65^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $21,71^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $25,38^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, cuyo procedimiento consiste en:
añadir dicho ritonavir cristalino en Forma II a un recipiente y
mezclar el ritonavir e ingredientes adicionales en dicho recipiente.
- 15 3. El procedimiento según la reivindicación 1-2, donde dicho recipiente es un tanque de mezcla.
4. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, donde dicha composición farmacéutica es una solución.
- 20 5. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, donde dicho ritonavir cristalino en Forma II tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X del polvo a valores de dos theta de $8,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $9,51^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $9,88^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $10,97^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $13,74^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,11^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,70^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,36^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,78^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,40^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,93^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $19,52^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $19,80^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,07^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,65^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $21,49^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $21,71^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $22,23^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $25,38^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $26,15^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $28,62^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
- 25 6. La composición farmacéutica preparada mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5.
- 30 7. Uso de ritonavir cristalino en Forma II para preparar un medicamento, donde dicho ritonavir cristalino en Forma II tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X del polvo a valores de dos theta de $8,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $9,88^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,11^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,70^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,36^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,78^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,40^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,93^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,07^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,65^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $21,71^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $25,38^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
- 35 8. Uso de ritonavir cristalino en Forma II para preparar un medicamento para inhibir la proteasa del VIH, donde dicho ritonavir cristalino en Forma II tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X del polvo a valores de dos theta de $8,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $9,88^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,11^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,70^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,36^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,78^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,40^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $18,93^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,07^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $20,65^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $21,71^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $25,38^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.





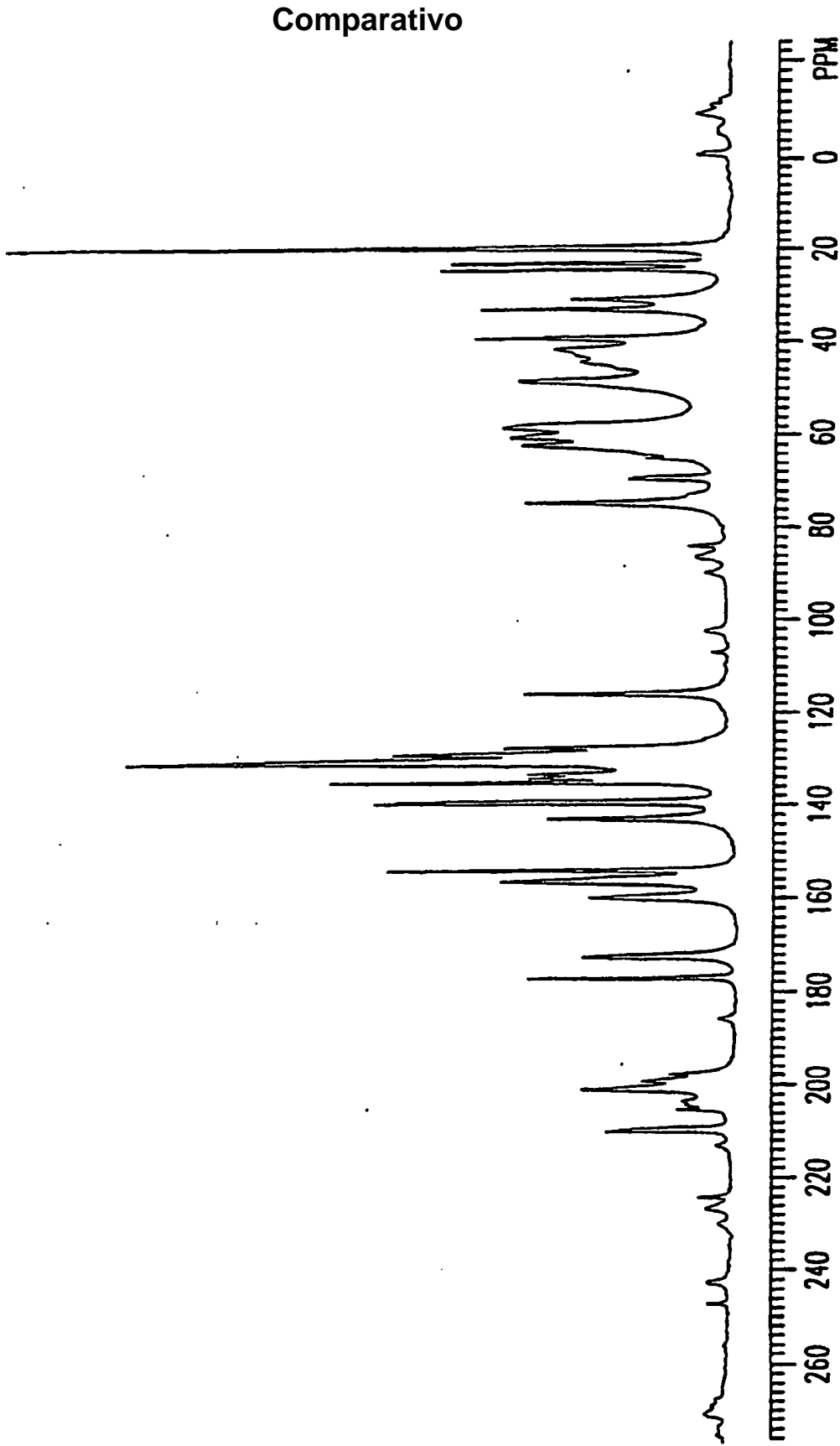


FIG. 3

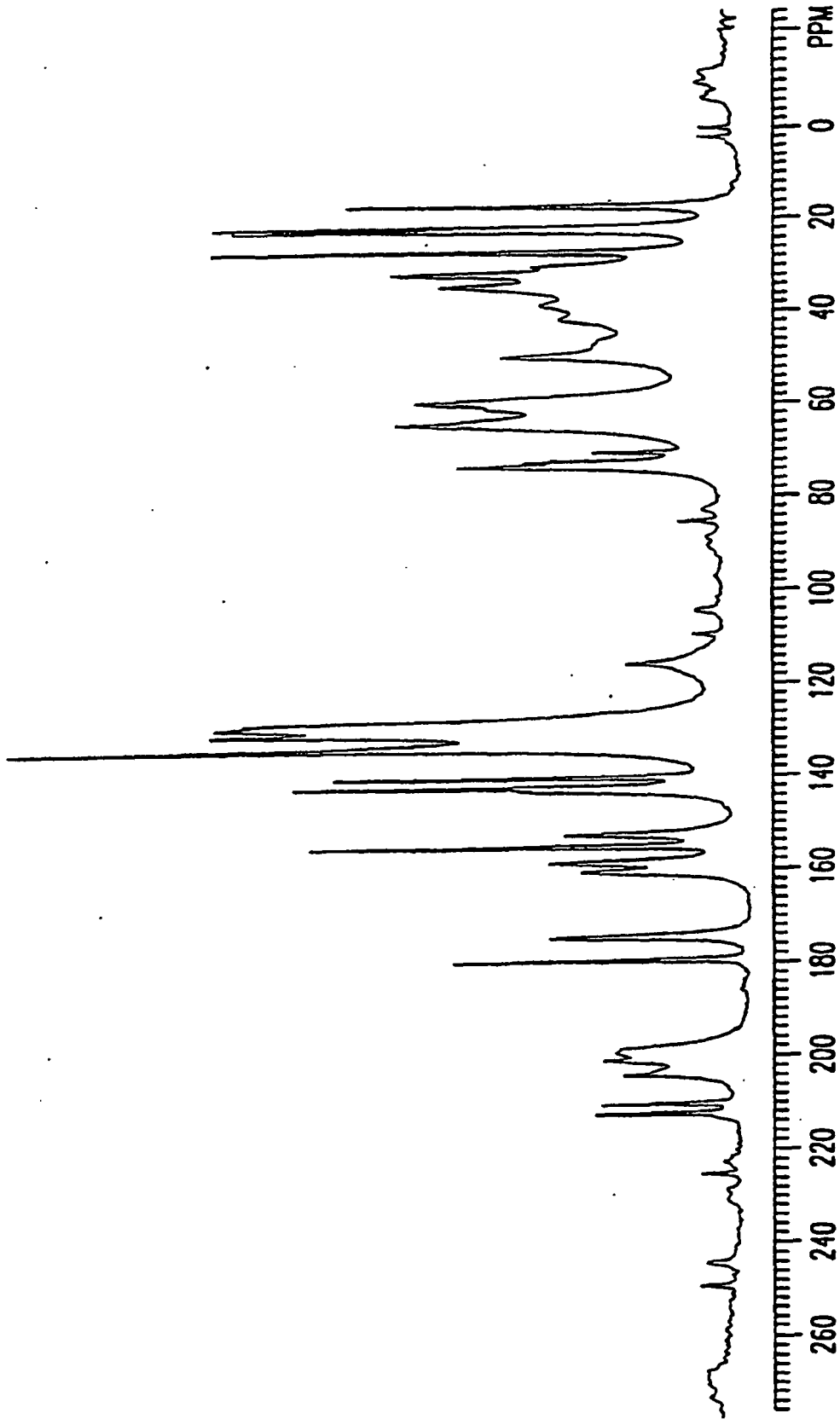


FIG. 4

Comparativo

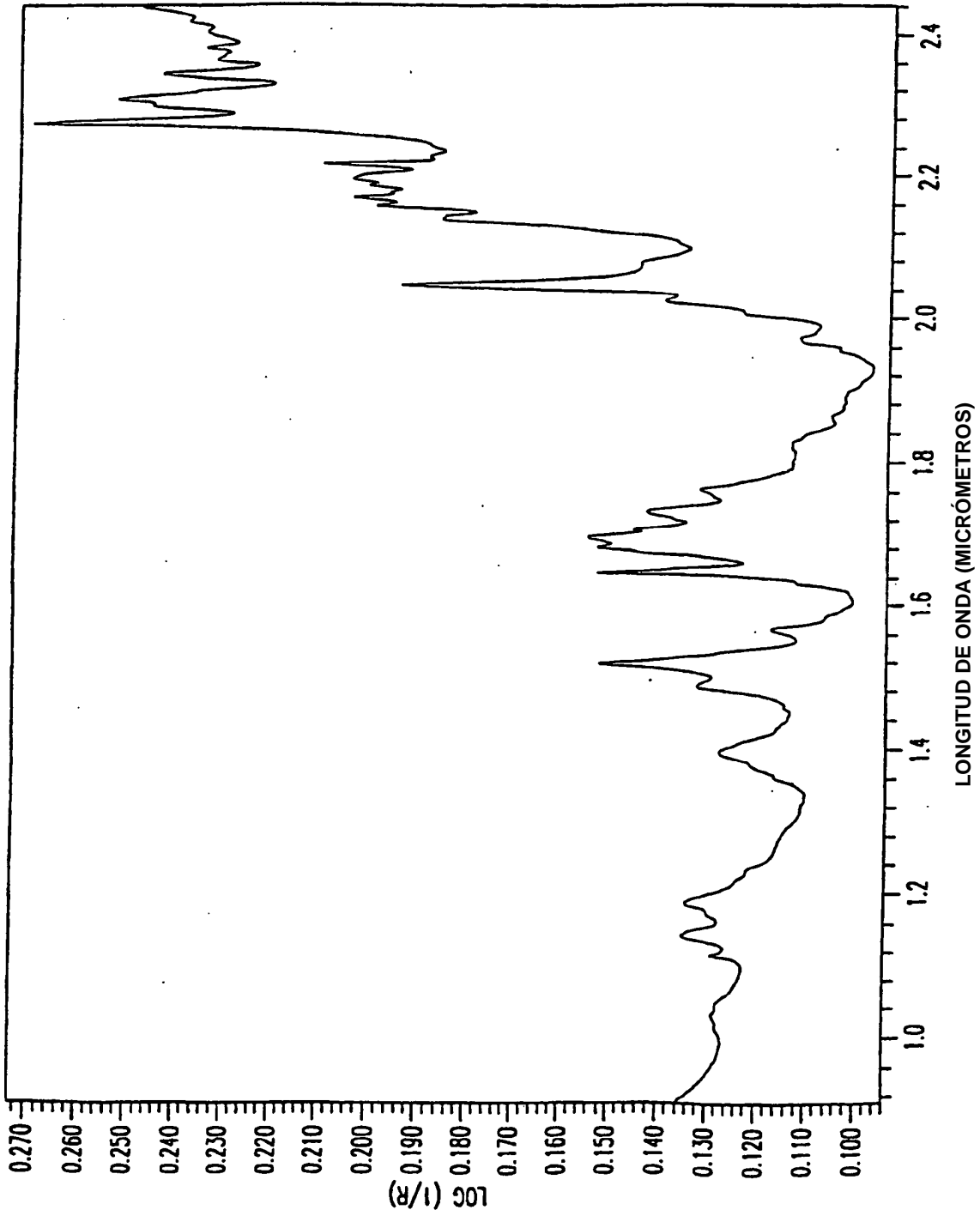


FIG. 5

FIG. 6

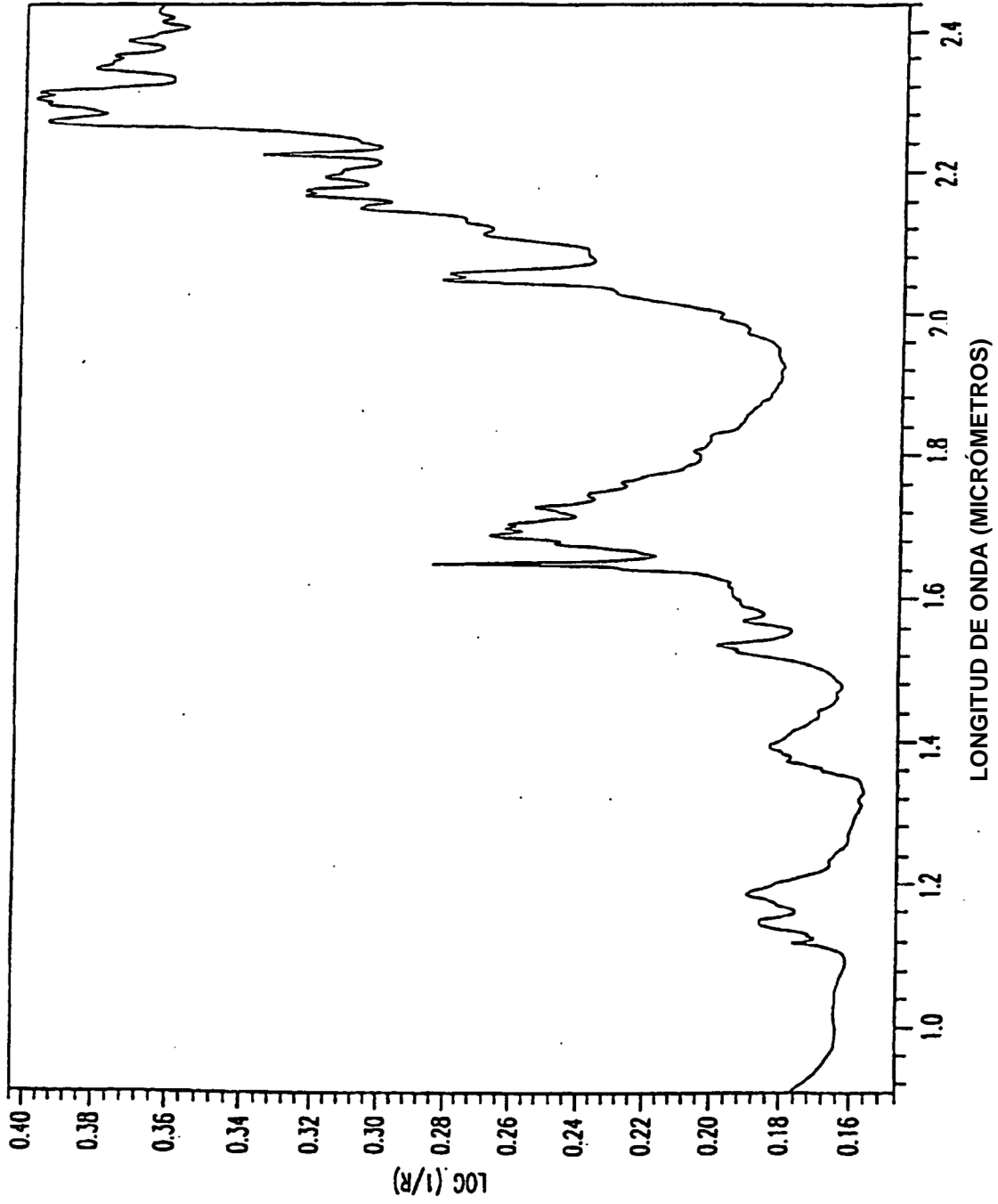


FIG. 7

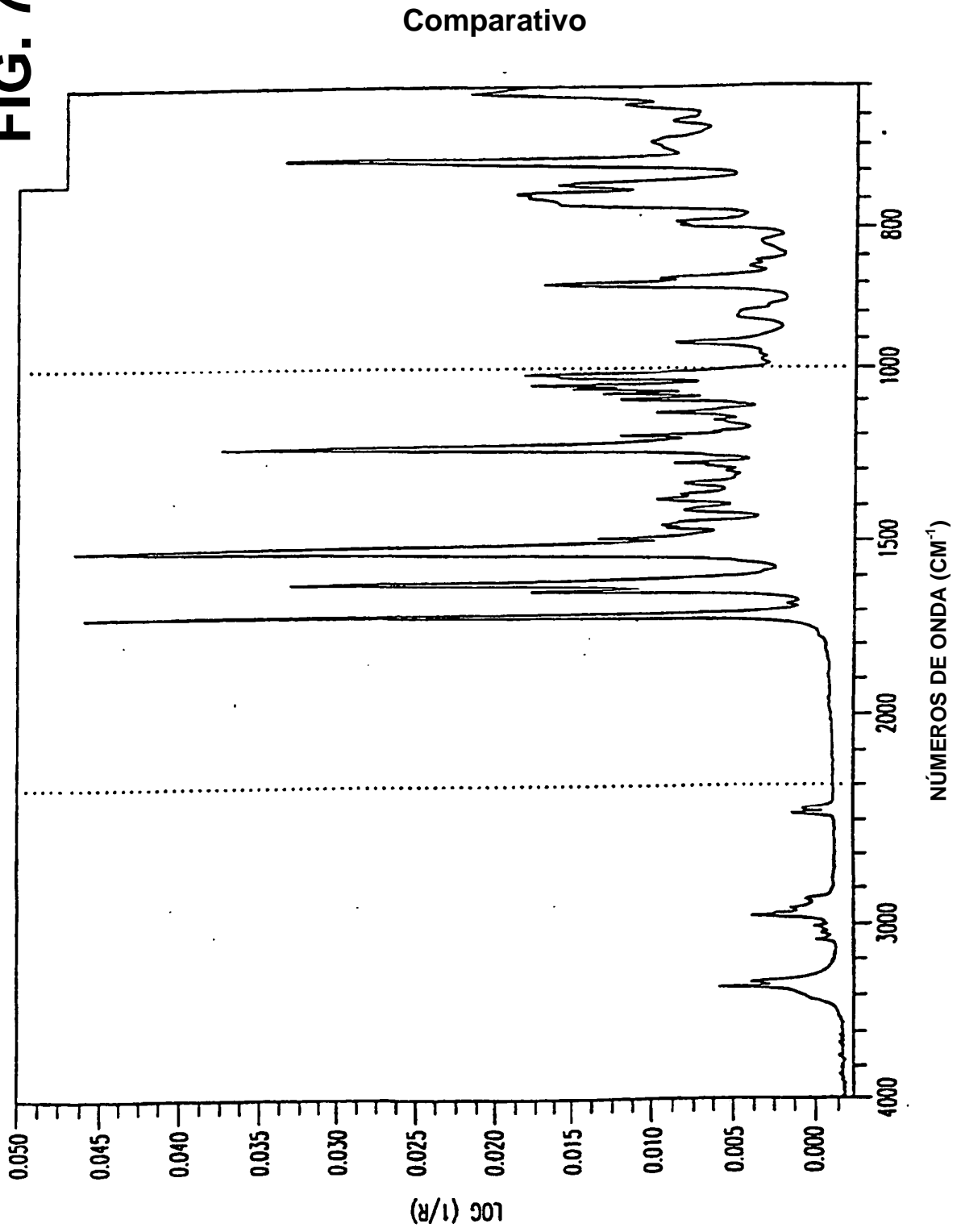


FIG. 8

