

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 464**

51 Int. Cl.:

C07C 50/14 (2006.01)

C07C 46/10 (2006.01)

C07C 50/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07805631 .4**

96 Fecha de presentación: **26.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2160376**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2010**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de atovaquona**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**HETERO DRUGS LIMITED (100.0%)
HETERO HOUSE 8-3-166/7/1 ERRAGADDA
HYDERABAD 500 018 ANDHRAPRADES, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
RAJI REDDY, RAPOLU;
MURALIDHARA REDDY, DASARI y
VSV PRASAD, VALIVARTHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 392 464 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

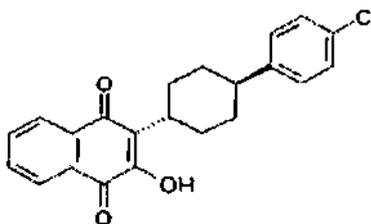
Nuevas formas cristalinas de atovaquona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina nueva y estable de la atovaquona, a un proceso para su preparación y a las composiciones farmacéuticas de la misma.

Antecedentes de la invención

10 Los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 4.981.874 y 5.053.432 así como el documento de Patente WO2006/008752 desvelan derivados de 2-sustituido-3-hidroxi-1,4-naftoquinona, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas en los que están presentes y el uso de los mismos en la quimioterapia de infecciones protozoarias humanas y animales. Estos compuestos son activos frente al parásito de la malaria humana *Plasmodium falciparum* y también frente a la especie de Eimeria tales como *E. tenella* y *E. acervulinam* que son los organismos causantes de la *coccidiosis*. Estos compuestos son útiles para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades protozoarias incluyendo malaria, *theileriosis* y *coccidiosis*. Un compuesto especialmente importante entre los desvelados es la atovaquona, químicamente trans-2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil]-3-hidroxi-1,4-naftoquinona, que exhibe una buena actividad y utilidad en el tratamiento y/o la profilaxis de las infecciones por *Pneumocystis carinii* (por ejemplo neumonía por *P. carinii*) en mamíferos (incluyendo los seres humanos). La atovaquona se representa mediante la siguiente estructura:



20 Se define polimorfismo como "la capacidad de una sustancia para existir en forma de dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. De esta manera, en sentido estricto, los polimorfos son formas cristalinas diferentes de la misma sustancia pura en la que las moléculas tienen diferentes disposiciones y/o diferentes configuraciones de las moléculas". Los diferentes polimorfos pueden diferir en sus propiedades físicas tales como punto de fusión, solubilidad, patrones de difracción de rayos X, etc. Aunque estas diferencias desaparecen una vez se ha disuelto el compuesto, pueden influir de forma apreciable en las propiedades farmacéuticamente pertinentes de la forma sólida, tales como las propiedades de manipulación, velocidad de disolución y estabilidad. Tales propiedades pueden influir de forma significativa en el procesamiento, periodo de caducidad, y aceptación comercial de un polimorfo. Por lo tanto, es importante investigar todas las formas sólidas de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, disolución y propiedades de flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden diferenciar en el laboratorio por métodos analíticos tales como difracción de rayos X (XRD), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y espectrometría infrarroja (IR).

El medio de disolución y el modo de cristalización desempeñan un papel muy importante en la obtención de una forma cristalina sobre otra.

35 La atovaquona puede existir en diferentes formas cristalinas, que difieren unas de otras en términos de estabilidad, propiedades físicas, datos espectrales y métodos de preparación.

El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.981.874 (al que se hace referencia en lo sucesivo en el presente documento como patente '874) no hace ninguna referencia a la existencia de formas polimórficas específicas de la atovaquona. En esta patente, se desvela que el compuesto se aísla de acuerdo con técnicas convencionales; de forma más precisa, de acuerdo con las realizaciones ejemplificadas, el producto se obtiene después de recristalización en acetonitrilo (p.f. 216°- 219 °C).

45 El documento de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2006/0241311 A1 (al que se hace referencia en lo sucesivo en el presente documento como solicitud de patente '311) describió tres formas cristalinas de la atovaquona (Forma I, Forma II y Forma III), caracterizándolas mediante difracción de rayos X de polvo (P-XRD) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). La solicitud de patente '311 describe de forma adicional que los procedimientos sintéticos descritos y ejemplificados en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.981.874 producen la forma cristalina de la atovaquona designada en el presente documento como Forma I, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos expresados como 2θ a aproximadamente 7,2, 11,04, 11,77, 19,34, 21,14, 24,61, 25,28 y 28,4 ± 0,2 grados, y por un termograma de DSC que presenta una endoterma pequeña a 197 °C seguida por una endoterma pronunciada a 222 °C.

La solicitud de patente '311 describió de forma adicional un procedimiento para la preparación de la Forma I de la atovaquona, que comprende la disolución de la atovaquona en bruto en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno, y cloruro de etileno a una temperatura elevada para formar una solución; la adición de un antidisolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y un disolvente de hidrocarburo alifático como n-pentano, n-hexano, n-heptano a la solución hasta que se observa turbidez; la agitación de la solución mientras se enfría; y la recolección del precipitado sólido.

La cristalización de la atovaquona utilizando acetonitrilo con volúmenes relativamente bajos, es decir, acetonitrilo en una cantidad inferior a 70 ml por gramo de atovaquona proporciona la Forma I de la atovaquona como se describe en la solicitud de patente '311. Los inventores han llevado a cabo la etapa de recristalización utilizando el disolvente acetonitrilo como se describe en el ejemplo 1 de la patente '874 y han descubierto sorprendentemente que se obtiene una nueva forma cristalina de la atovaquona, designada como forma A, en lugar de la Forma I (como se describe en la solicitud de patente '311) cuando se utilizan volúmenes relativamente altos de acetonitrilo como disolvente en el procedimiento de recristalización, es decir, acetonitrilo en una cantidad de aproximadamente al menos 70 ml por gramo de atovaquona.

De acuerdo con la solicitud de patente '311, la Forma cristalina II de la atovaquona (caracterizada por, un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos expresados como 2θ a aproximadamente 7,02, 9,68, 10,68, 11,70, 14,25, 14,83, 18,60, 19,29, 23,32 y $24,54 \pm 0,2$ grados, y un termograma de DSC que presenta una endoterma pequeña a 179 °C seguida de una endoterma pronunciada a 222 °C) se puede preparar mediante la disolución de la Forma I de la atovaquona en un disolvente de éter cíclico, preferentemente 1,4-dioxano, a una temperatura elevada para formar una solución; el enfriamiento de la solución a una temperatura entre 0 °C y 30 °C para precipitar la atovaquona; y la recolección del producto precipitado por succión.

De acuerdo con la solicitud de patente '311, la Forma cristalina III de la atovaquona (caracterizada por, un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos expresados como 2θ a aproximadamente 6,99, 9,65, 12,67, 20,07, 20,65, 20,99, 21,88, 22,10 y $25,56 \pm 0,2$ grados, y un termograma de DSC que presenta una endoterma pronunciada a 222 °C) se pueden preparar mediante i) la disolución de la Forma I de la atovaquona en un disolvente de éter, preferentemente diisopropil éter, a una temperatura elevada para formar una solución; el enfriamiento de la solución a una temperatura entre 0 °C y 30 °C para precipitar la atovaquona; y la recolección del producto precipitado por succión; o ii) la disolución de la Forma I de la atovaquona en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en un disolvente clorado como cloroformo y un disolvente de cetona como acetona a una temperatura elevada para formar una solución; la adición de un antidisolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol, hasta que se obtiene una turbidez en la disolución; la agitación de la solución mientras se enfría; y la recolección del precipitado sólido.

Los inventores han descubierto dos nuevas y altamente estables formas cristalinas de la atovaquona, designadas como "forma A" y "forma B", que difieren de cada una de las formas de la técnica anterior (Forma I, Forma II y Forma III), en su estabilidad, en sus propiedades físicas, en sus características espectrales y en su modo de preparación. Las nuevas formas cristalinas son estables en el tiempo y tienen buenas propiedades de flujo y por lo tanto, las nuevas formas cristalinas son adecuadas para la formulación de la atovaquona.

El procedimiento descrito en la técnica anterior produce partículas de atovaquona que tienen un área superficial específica por debajo de $0,6 \text{ m}^2/\text{g}$ como se mide por B.E.T. (Brunauer-Emmett-Teller) y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 - 30 μm que resulta igualmente en unas malas propiedades de flujo.

El área superficial específica de un ingrediente farmacéutico activo se puede ver afectada por diversos factores. Existe una conexión general entre el Área Superficial Específica y la Distribución del Tamaño de Partícula; cuanto mayor es la Distribución del Tamaño de Partícula, mayor es el Área Superficial Específica. El área superficial disponible para la disolución de un fármaco está correlacionada con la velocidad de disolución y la solubilidad, de modo que una mayor área superficial mejora la solubilidad de un fármaco y mejora la velocidad de disolución de un fármaco, pudiendo mejorar por lo tanto su biodisponibilidad y potencialmente su perfil de toxicidad.

La atovaquona es una sustancia cristalina de color amarillo, soluble en cloroformo, pero prácticamente insoluble en agua. La falta de solubilidad de la atovaquona crea un problema, dado que la biodisponibilidad de un ingrediente activo insoluble en agua es normalmente mala. De esta manera, existe una necesidad en la técnica para preparar ingredientes farmacéuticamente activos tales como la atovaquona con una elevada área superficial para obtener formulaciones con una mayor biodisponibilidad, y compensar cualquier pérdida de área superficial antes de la formulación.

De acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1 (c) de la patente '874, se suspende 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil-3-cloro-1,4-naftoquinona en metanol a ebullición y se añade gota a gota una solución de hidróxido potásico en agua durante 15 minutos, la mezcla se calienta a reflujo hasta que se forma una solución de color rojo oscuro, a continuación (después de aproximadamente 6 horas) se añade cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado gota a gota, se enfría y se filtra la mezcla, y el residuo sólido se lava minuciosamente con agua. Los lavados acuosos se volvieron a acidificar y filtrar y los residuos sólidos combinados se recristalizaron en acetonitrilo para obtener 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil-3-hidroxi-1,4-naftoquinona en forma del isómero trans, es decir, atovaquona.

Los inventores han repetido el procedimiento sintético de la atovaquona como se describe en la patente '874 y descubrieron que se obtenía una cantidad de impurezas relativamente grande junto con la atovaquona. Entre estas impurezas, se identificó y aisló una impureza isómera, concretamente cis-2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil-3-hidroxi-1,4-naftoquinona. En un proceso específico, los inventores han descubierto que la atovaquona preparada mediante el procedimiento anterior contenía aproximadamente más de un 1% de la impureza isómera cis a 0,61 RRT (tiempo de retención relativo) medido mediante HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento), de modo que se requieren tres o más purificaciones adicionales para reducir el contenido de las impurezas, y por lo tanto el rendimiento de producto será muy bajo.

Los presentes inventores han llevado a cabo una experimentación exhaustiva para descubrir la forma de eliminar la impureza cis. Como resultado, se ha descubierto que la impureza cis formada en la reacción anterior es debida a una sobreexposición, es decir, aproximadamente 6 horas, de la reacción de hidrólisis anterior de la 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil-3-cloro-1,4-naftoquinona con hidróxido potásico a la temperatura a reflujo. El porcentaje de la impureza cis se eleva a medida que aumenta el tiempo de reacción de la reacción anterior. Los inventores mantuvieron adicionalmente la reacción de hidrólisis anterior hasta 96 horas y analizaron el contenido de impurezas mediante HPLC en diferentes intervalos de tiempo, y los resultados obtenidos son los que siguen:

Tiempo que Reacción	% del Área de Atovaquona	Impureza Cis	
		% del Área	RRT (min) con respecto a la Atovaquona
Después de 46 horas	78,93	17,33	0,61
Después de 74 horas	26,88	57,18	0,61
Después de 96 horas	8,70	66,78	0,61

Sin embargo, todavía queda la necesidad de un procedimiento mejorado y comercialmente viable para la preparación de atovaquona pura que solvante los problemas mencionados anteriormente asociados con los procedimientos descritos en la técnica anterior, que sea adecuado para la producción a gran escala, en términos de simplicidad, rendimiento químico y pureza del producto.

Los inventores han descubierto que la formación de la impureza cis en la preparación de atovaquona se puede reducir o evitar reduciendo el tiempo de reacción de la reacción anterior a la temperatura de reflujo por debajo de 3 horas para obtener atovaquona con una alta pureza y con un rendimiento elevado.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar formas cristalinas de la atovaquona estables y nuevas, un procedimiento para prepararlas y una composición farmacéutica que comprenda las mismas.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una nueva forma cristalina de la atovaquona, designada como forma A de la atovaquona, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos expresados como posiciones del ángulo 2θ a aproximadamente 7,3, 10,0, 14,4, 15,1, 18,8, 20,4, 22,2, 23,6 y $24,6 \pm 0,2$ grados. El espectro típico de difracción de rayos X de polvo de la forma A de la atovaquona se muestra en la figura 1.

El termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma A de la atovaquona, que se muestra en la figura 2, muestra una endoterma pronunciada característica a 221 °C.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina A de la atovaquona, que comprende:

- a) calentar a reflujo la atovaquona en acetonitrilo en una cantidad de al menos 70 ml por gramo de atovaquona hasta que se forme una solución clara;
- b) enfriar la solución formada en la etapa (a) a 0 - 30 °C; y
- c) recoger los cristales de la forma A de la atovaquona de la solución obtenida en la etapa (b).

En la etapa (a) se usa el acetonitrilo preferentemente en una cantidad de 75 a 200 ml por gramo de atovaquona, se usa más preferentemente de 75 a 150 ml por gramo de atovaquona, y se usa todavía más preferentemente de 75 a 120 ml por gramo de atovaquona.

La solución formada en la etapa (a) se enfría preferentemente a 10 - 30 °C, más preferentemente a 15 - 30 °C y todavía más preferentemente a 20 - 30 °C.

La solución en la etapa (b) se agita preferentemente al menos durante 30 minutos, se agita más preferentemente al menos durante 1 hora y se agita todavía más preferentemente de 1 hora a 4 horas.

La solución en la etapa (b) se siembra opcionalmente con la forma cristalina A de la atovaquona. Los cristales de la forma A de la atovaquona formados en la etapa (c) se recogen por filtración o centrifugación.

5 La atovaquona utilizada como material de partida se puede utilizar en forma de un residuo o en forma cristalina, obtenida mediante los procedimientos descritos en la técnica, por ejemplo mediante el procedimiento descrito en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.981.874.

La nueva forma cristalina se puede producir de forma consistentemente reproducible mediante procedimientos simples. La nueva forma cristalina se obtiene polimórficamente pura con ninguna o baja contaminación con otras formas cristalinas.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de la atovaquona y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica preferente de la forma cristalina A de la atovaquona se selecciona entre una forma de dosificación oral sólida y una suspensión oral.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de la forma cristalina A de la atovaquona con proguanil y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un espectro típico de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina A de la atovaquona.

20 La Figura 2 muestra un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma cristalina A de la atovaquona.

La Figura 3 muestra un espectro típico de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina B de la atovaquona (no está de acuerdo con la presente invención).

La Figura 4 muestra un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma cristalina B de la atovaquona (no está de acuerdo con la presente invención).

25 La Figura 5 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina 1 de la atovaquona obtenida de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos de referencia 2 y 3.

La Figura 6 muestra un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma cristalina 1 de la atovaquona obtenida de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos de referencia 2 y 3.

30 El espectro de difracción de rayos X de polvo se midió en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS D8 Advance utilizando la radiación k_{α} del cobre. Se niveló cuidadosamente aproximadamente 1 g de muestra en el portamuestras y se realizó un barrido de 2 a 50 grados 2θ , a 0,03 grados 2θ por etapa con un período de etapa de 0,5 segundos. La muestra se colocó simplemente en el portamuestras. La muestra se hizo girar a 30 rpm con un voltaje de 40 kV y 35 mA.

35 Las medidas por DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) se llevaron a cabo con un instrumento DSC Q10 (TA Instruments, Inc.). Se colocaron aproximadamente 3 mg de polvo en un contenedor abierto de aluminio y se cubrió con una tapa de aluminio. La muestra cubierta se coloca a continuación en la celda de DSC frente a un contenedor de aluminio vacío (que se usa como referencia) y se realizó un barrido de la muestra a 10 °C/min de 50 °C a 250 °C.

Se proporciona continuación del procedimiento de HPLC utilizado en la presente memoria descriptiva:

Columna:	SPHERISORB ODS-2 150 x 4,6 mm 5 μ
Caudal:	1 ml/min
Temperatura:	Ambiente
Detector:	220 nm
Fase móvil:	H ₂ O:CH ₃ OH:CH ₃ CN:H ₃ PO ₄ (300:175:525:5)
Preparación de la muestra:	CH ₃ CN:H ₂ O (80:20)
Concentración final:	0,5 mg/ml
Volumen de inyección:	20 μ l

40 Los siguientes ejemplos se ofrecen con el propósito de ilustrar la presente invención y no se deberían considerar como una limitación del ámbito o del ánimo de la presente invención.

Ejemplos de referencia**Ejemplo de referencia 1**

5 Se añade 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil-3-cloro-1,4-naftoquinona (20 g) en metanol (400 ml) a 25 - 30 °C, se calienta la mezcla a la temperatura a reflujo y a continuación se añade lentamente una solución de hidróxido potásico (20 g) en agua (200 ml) durante 30 minutos a reflujo. La masa de reacción se agita durante 6 horas a reflujo, se añade lentamente ácido clorhídrico (72 ml) a la masa resultante durante 15 a 20 minutos y a continuación se enfría a 25 - 30 °C. La masa resultante se enfría de forma adicional a 0 °C y a continuación se agita durante 1 hora a 0 - 5 °C. El sólido se filtra, se lava con agua y a continuación se seca el material a 50 - 60 °C para proporcionar 18,1 g de atovaquona [Pureza por HPLC: 96,3%; Contenido de impureza cis: 1,24% (a 0,61 RRT)].

10 Ejemplo de referencia 2

15 Se añade atovaquona (5 g, obtenida mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 del documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.981.874) en acetonitrilo (50 ml) a 25 - 30 °C y a continuación la mezcla se agita durante el 4 horas a 25 - 30 °C (no se observa una solución clara). El material se filtra, se lava con acetonitrilo (10 ml) y se seca a 50 - 55 °C durante 8 horas para proporcionar 3,5 g de la Forma I de la atovaquona (Área Superficial Específica: 0,54 m²/g).

Ejemplo de referencia 3

20 Se añade atovaquona (5 g, obtenida mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 del documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.981.874) en acetonitrilo (250 ml) a 25 - 30 °C, la mezcla se calienta a reflujo con agitación (no se observa una solución clara), la masa de reacción se enfría a 25 - 30 °C y a continuación se agita durante 3 horas. Se filtra el material y a continuación se seca a 50 - 55 °C durante 8 horas para obtener 4 g de la Forma I de la atovaquona (Área Superficial Específica: 0,54 m²/g).

Ejemplos**Ejemplo 1**

25 Se añade atovaquona (5 g) en acetonitrilo (375 ml) a 25 - 30 °C, la mezcla se calienta a reflujo con agitación (se observa una solución clara), la solución se enfría lentamente a 25 - 30 °C y a continuación se agita durante 3 horas. El material se filtra y se seca a 50 - 55 °C durante 8 horas para proporcionar 4,1 g de la forma cristalina A de la atovaquona (Área Superficial Específica: 0,76 m²/g).

Ejemplo 2

30 Se añade atovaquona (5 g) en acetonitrilo (500 ml) a 25 - 30 °C, la mezcla se calienta a reflujo con agitación (se observa una solución clara), la solución se enfría lentamente a 25 - 30 °C y a continuación se agita durante 3 horas. El material se filtra y se seca a 50 - 55 °C durante 8 horas para proporcionar 3,2 g de la forma cristalina A de la atovaquona (Área Superficial Específica: 0,76 m²/g).

Ejemplo 3 (no está de acuerdo con la presente invención)

35 Se disuelve atovaquona (5 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 25 - 30 °C y a continuación se agita durante 5 minutos. La solución se somete a un secado por pulverización a aproximadamente 50 °C durante 5 horas para proporcionar 1,8 g de la forma cristalina B de la atovaquona (Área Superficial Específica 2,84 m²/g).

Ejemplo 4 (no está de acuerdo con la presente invención)

40 Se disuelve atovaquona (5 g) en cloroformo (200 ml) a 25 - 30 °C y a continuación se agita durante 5 minutos. La solución se somete a un secado por pulverización a aproximadamente 50 °C durante 5 horas para proporcionar 2 g de la forma cristalina B de la atovaquona (Área Superficial Específica 3,12 m²/g).

Ejemplo 5

45 Se añade 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil-3-cloro-1,4-naftoquinona (20 g) en metanol (400 ml) a 25 - 30 °C, la mezcla se calienta a reflujo y a continuación se añade lentamente una solución de hidróxido potásico (20 g) en agua (200 ml) durante 30 minutos a reflujo. La masa de reacción se agita durante 2 horas a reflujo, se añade lentamente ácido clorhídrico (72 ml) a la masa resultante durante 15 a 20 minutos a reflujo y a continuación se enfría a 25 - 30 °C. La masa resultante se enfría de forma adicional a 0 °C y a continuación se agita durante 1 hora a 0 - 5 °C. El sólido se filtra, se lava con agua y a continuación se seca el material a 50 - 60 °C para proporcionar 18,2 g de atovaquona en bruto [Pureza por HPLC: 98%; Contenido de impureza cis: 0,04% (a 0,61 RRT)]. La atovaquona en bruto se 50
recristaliza de forma adicional en acetonitrilo de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1 para proporcionar 16,5 g de atovaquona pura (Pureza por HPLC: 99,92%; Contenido de impureza cis: No detectado).

REIVINDICACIONES

1. Un forma cristalina A de la atovaquona, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos expresados como posiciones del ángulo 2θ a 7,3, 10,0, 14,4, 15,1, 18,8, 20,4, 22,2, 23,6 y $24,6 \pm 0,2$ grados.
- 5 2. Un procedimiento para la preparación de la forma A de atovaquona como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:
 - a) calentar la atovaquona en acetonitrilo en una cantidad de al menos 70 ml por gramos de atovaquona hasta que se forme una solución clara;
 - b) enfriar la solución formada en la etapa (a) de 0 a 30 °C ; y
 - 10 c) recoger los cristales de la forma A de la atovaquona de la solución obtenida en la etapa (b).
3. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 2, en el que se usa el acetonitrilo de la etapa (a) en una cantidad de 75 a 200 ml por gramo de atovaquona.
4. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 3, en el que se usa el acetonitrilo en una cantidad de 75 a 150 ml por gramo de atovaquona.
- 15 5. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 4, en el que se usa el acetonitrilo en una cantidad de 75 a 120 ml por gramo de atovaquona.
6. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 2, en el que la solución formada en la etapa (a) se enfría de 10 a 30 °C.
7. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 6, en el que la solución se enfría de 15 a 30 °C.
- 20 8. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 7, en el que la solución se enfría de 20 a 30 °C.
9. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 2, en el que la solución de la etapa (b) se agita al menos durante 30 minutos.
10. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 9, en el que la solución se agita al menos durante 1 hora.
- 25 11. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 10, en el que la solución se agita de 1 hora a 4 horas.
12. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de la atovaquona de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. La composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 12, en la que la composición farmacéutica comprende una combinación de la forma cristalina A de la atovaquona con proguanil y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

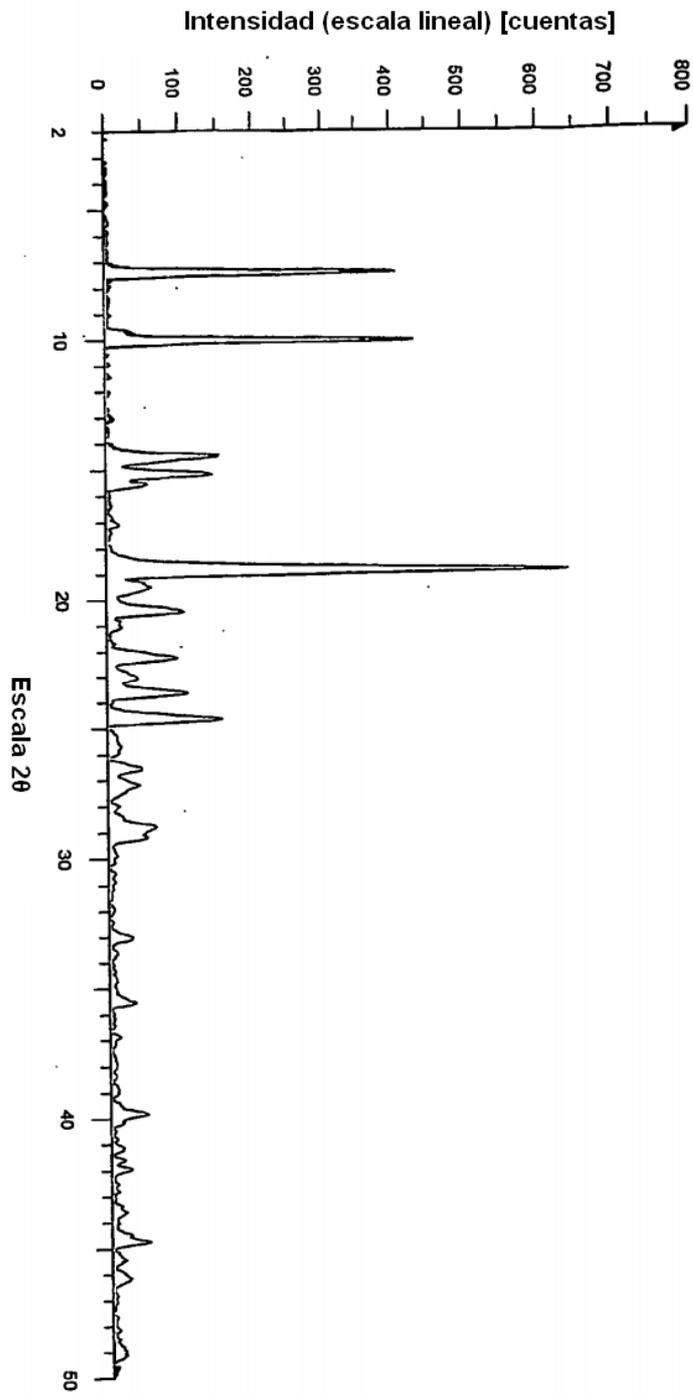


Figura 2

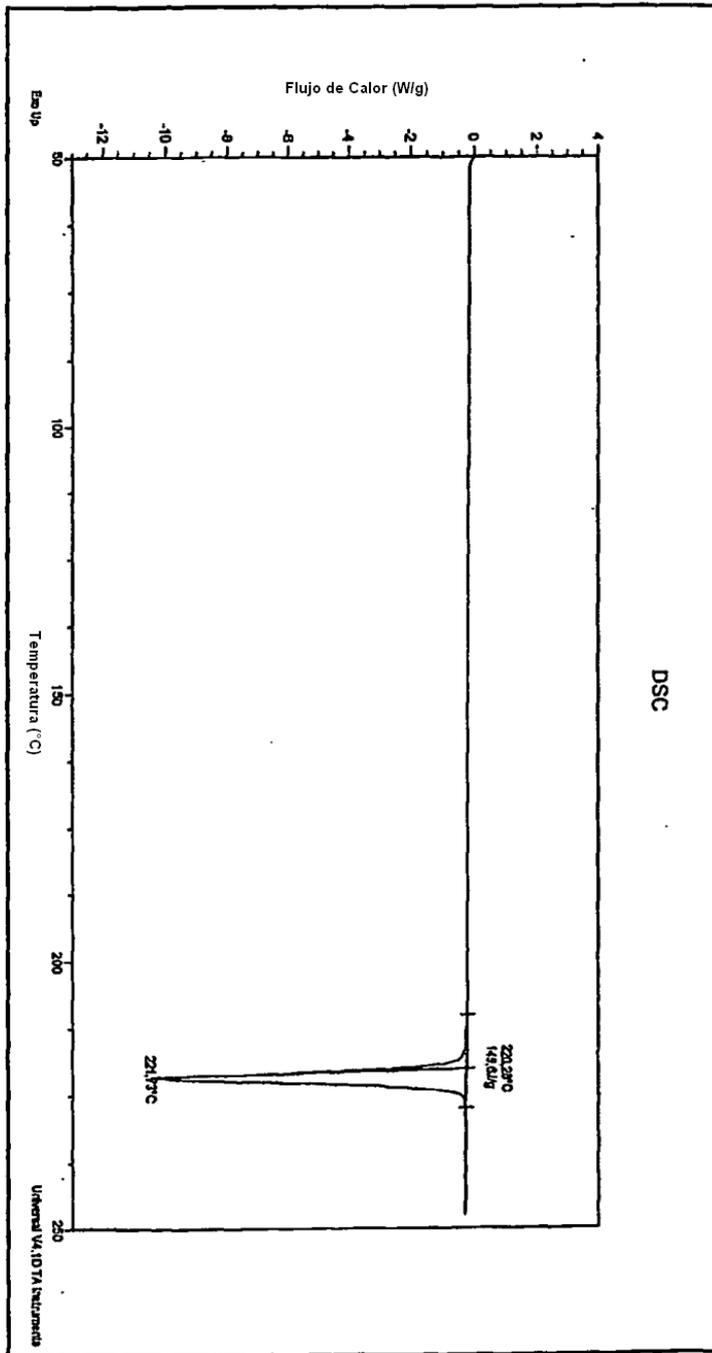


Figura 3

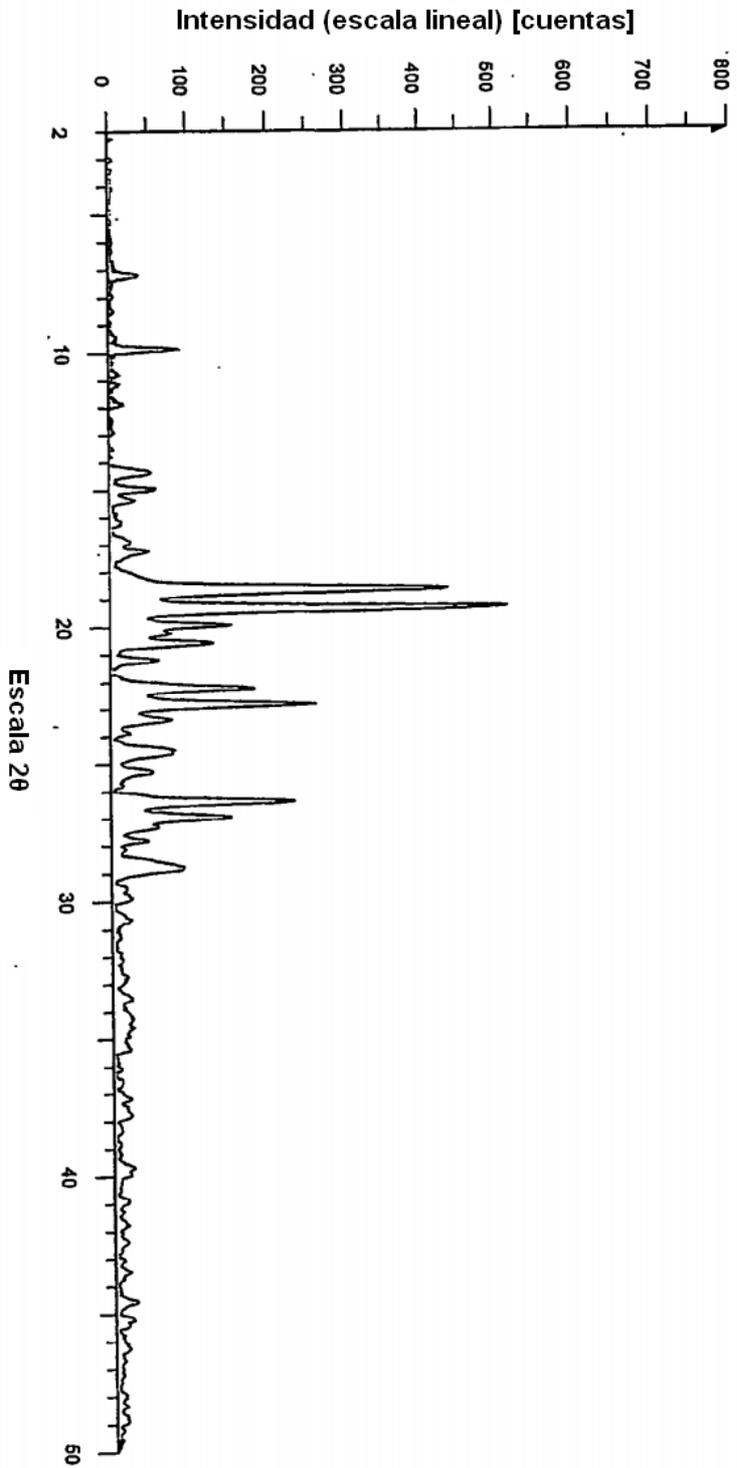


Figura 4

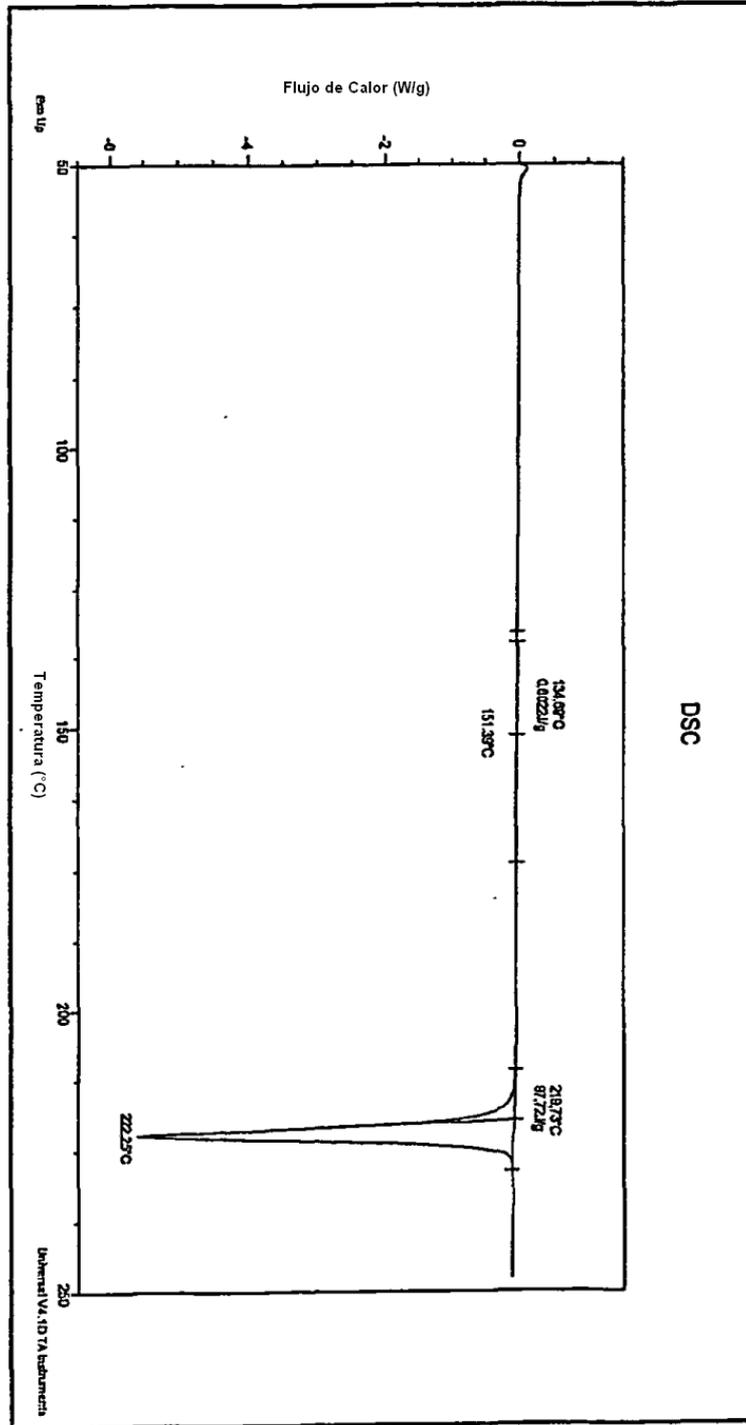


Figura 5

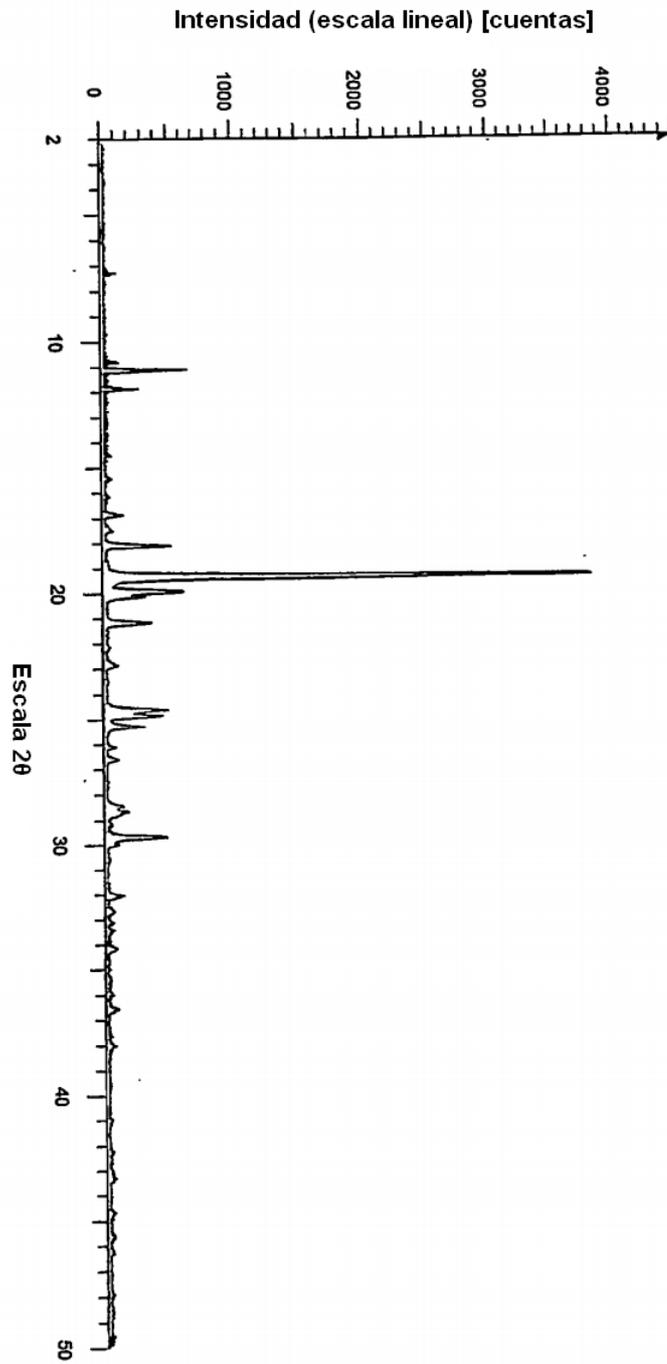


Figura 6

