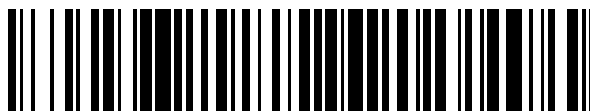


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 232**

51 Int. Cl.:

C07C 231/22 (2006.01)

C07C 233/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2008** **E 08869959 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2240433**

54 Título: **Formas polimórficas de fosfato de oseltamivir**

30 Prioridad:

04.01.2008 EP 08150057

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.06.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BUBENDORF, ANDRÉ;
GOLDBACH, PIERRE;
GRASSMANN, OLAF;
HENNIG, MICHAEL;
SAUER, INES y
TRUSSARDI, RENÉ**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 408 232 T3

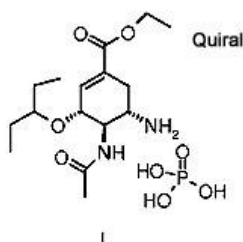
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formas polimórficas de fosfato de oseltamivir

- 5 La presente invención se refiere a la forma polimórfica C del fosfato de oseltamivir, especialmente al fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-encarboxílico, el cual es un potente inhibidor de la neuraminidasa vírica.

10 Fosfato de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico de fórmula (I):



15 que se da a conocer en J.C. Rohloff *et al.*, J. Org. Chem. 63:4545-4550, 1990 y el documento WO n° 98/07685, que presenta una potente actividad inhibidora de la neuraminidasa vírica. Se ha utilizado como ingrediente activo del Tamiflu (marca comercial registrada), que es un agente preventivo o terapéutico de la gripe.

20 La presente invención se basa en la forma cristalina C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico, el cual resulta adecuado para preparar una formulación farmacéutica.

25 Las formas cristalinas específicas de fosfato de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en la presente memoria se denominan "forma cristalina A", "forma cristalina B" y "forma cristalina C".

30 La forma cristalina A del compuesto de fórmula (I), que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que comprende por lo menos tres, preferentemente cinco, más preferentemente siete X-JZ / 3.10.2008 picos de difracción de rayos X (expresados en grados 2-theta) seleccionados de entre el grupo que consiste de aproximadamente 5,1, aproximadamente 12,4, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,3, aproximadamente 15,2, aproximadamente 16,1, aproximadamente 19,0, aproximadamente 19,3, aproximadamente 20,3, aproximadamente 20,6, aproximadamente 21,6, aproximadamente 24,4 y aproximadamente 26,3. El término "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2Theta de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2Theta).

35 Se llevó a cabo un análisis de estructura monocristalina de forma A. La Tabla 1 lista algunos datos de estructura cristalina. El patrón experimental de difracción de rayos X de los polvos recogido con la forma A corresponde al patrón teórico calculado a partir de los datos de estructura cristalina. La configuración absoluta de las moléculas se determinó a partir de datos de estructura monocristalina. El empaquetamiento cristalino de la forma A muestra enlaces de hidrógeno del grupo amino protonado con tres moléculas de fosfato. El oxígeno de la amida acepta un hidrógeno de otra molécula de fosfato. En consecuencia, también la molécula de fosfato forma enlaces de hidrógeno con cuatro moléculas diferentes de la molécula activa. Resulta un patrón de enlaces de hidrógeno de columnas fuertemente unidas en paralelo al eje c cristalográfico. En la figura 8 se muestra un gráfico elipsoidal térmico de la estructura cristalina.

45 Tabla 1: datos de la estructura cristalina de la forma A

forma	---	A
sistema cristalino	---	ortorrómbico
grupo espacial	---	P 2(1) 2(1) 2
hábito cristalino	---	aguja
dimensiones celda unitaria	[Å] [Å] [Å]	a=23,8 b=24,4 c=7,4
	[°]	$\alpha, \beta, \gamma = 90,0$
temperatura	[K]	89

volumen de celda	[Å ³]	4.289
moléculas en celda unitaria	---	8
densidad calculada	[g/cm ³]	1,27

Para el análisis de estructura monocristalina, se montó un monocristal en un lazo en un goniómetro y se analizó bajo condiciones ambientales. Alternativamente, el cristal se enfrió bajo un flujo de nitrógeno durante las mediciones. Los datos se recogieron en un sistema de difracción de placa de formación de imágenes STOE (IPDS) de STOE (Darmstadt). En este caso se utilizó radiación del Mo de 0,71 Å de longitud de onda para la recolección de los datos. Los datos se procesaron con el software del IPDS de STOE. Se resolvió la estructura cristalina y se refinó con software cristalográfico estándar. En este caso se utilizó el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe). Alternativamente, se utilizó radiación de sincrotrón para la recolección de los datos. Se montó un monocristal en un lazo y se enfrió a 100°K bajo un flujo de nitrógeno. Se recogieron los datos en el sistema de línea de luz X10SA de Swiss Light Source utilizando un detector MAR CCD225 con radiación de sincrotrón y los datos se procesaron con el programa XDS. Se resolvió la estructura cristalina y se refinó con software cristalográfico estándar. En este caso se utilizó el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

El ingrediente farmacéutico activo del medicamento disponible comercialmente Tamiflu presenta una forma cristalina A.

La forma cristalina B del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que comprende por lo menos tres, preferentemente cinco, más preferentemente siete picos de difracción de rayos X (expresados en grados 2-theta) seleccionados de entre el grupo que consiste de aproximadamente 5,3, aproximadamente 6,0, aproximadamente 7,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 12,8, aproximadamente 16,1, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,7, aproximadamente 21,4, aproximadamente 23,8 y aproximadamente 24,3. El término "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2Theta de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2Theta).

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina C del compuesto de fórmula (I), que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que comprende por lo menos dos, preferentemente tres picos de difracción de rayos X (expresados en grados 2-theta) seleccionados de entre el grupo que consiste de aproximadamente 4,5, aproximadamente 9,1 y aproximadamente 13,6.

El término "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2Theta de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2Theta).

Una forma amorfa del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que no presenta pico de difracción de Bragg. Esta forma amorfa también se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que comprende uno o más halos amorfos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina C indicada anteriormente del compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a la forma cristalina C indicada anteriormente del compuesto de fórmula (I) para la utilización como sustancia terapéuticamente activa, especialmente como sustancia terapéuticamente activa para la inhibición de los virus influenza, en particular para la inhibición selectiva de neuraminidasas víricas o bacterianas.

La presente invención se refiere además a la utilización de la forma cristalina C indicada anteriormente del compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos para la inhibición de los virus influenza, en particular la inhibición selectiva de las neuraminidasas víricas o bacterianas.

A menos que se indique lo contrario, las definiciones siguientes se proporcionan a fin de ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

Las expresiones "formas amorfas" o "amorfo" se refieren a un material que no muestra un pico de difracción de Bragg. El patrón de XRPD de un material amorfo se caracteriza además por uno o más halos amorfos.

La ley de Bragg describe la difracción del material cristalino con la ecuación:

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

en la que d=distancia perpendicular entre parejas de planos contiguos en un cristal (espaciado d), θ =ángulo de Bragg, λ =longitud de onda y n=número entero.

En el caso de que se satisfaga la ley de Bragg, los haces reflejados se encuentran en la misma fase e interfieren constructivamente de manera que se observan *picos de difracción de Bragg* en el patrón de difracción de rayos X. En ángulos de incidencia diferentes del ángulo de Bragg, los haces reflejados no están en fase y se produce interferencia destructiva o se cancelan. El material amorfo no satisface la ley de Bragg y no se observan *picos de difracción de Bragg* en el patrón de difracción de rayos X.

Un "halo amorfo" es un máximo de difracción de forma aproximadamente de campana en el patrón de difracción de rayos X de los polvos de una sustancia amorfa. El FWHM de un halo amorfo es en principio mayor que el FWHM de un pico de material cristalino.

"FWHM" se refiere a la anchura total a la mitad del máximo, que es una anchura de un pico que aparece en un patrón de XRPD a media altura del mismo.

La "forma A" se utiliza en la presente memoria como abreviatura para la forma cristalina A del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La "forma B" se utiliza en la presente memoria como abreviatura para la forma cristalina B del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La "forma C" se utiliza en la presente memoria como abreviatura para la forma cristalina C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

"IR" se utiliza en la presente memoria como acrónimo de espectroscopía de infrarrojos. Se registraron los espectros de IR como una película de una suspensión en Nujol de aproximadamente 5 mg de muestra y una cantidad reducida de Nujol entre dos placas de cloruro sódico, con un espectrómetro de FTIR en transmitancia. El espectrómetro es un Nicolet™ 20SXB o equivalente (resolución de 2 cm^{-1} , 32 ó más barridos coañadidos, detector de MCT).

"XRPD" se utiliza en la presente memoria como acrónimo de difracción de rayos X de los polvos. Se registraron patrones de difracción de rayos X bajo condiciones ambientales de geometría de transmisión utilizando un difractómetro STOE STADI P (fuente de radiación K_{α} de Cu, monocromador primario, detector sensible a la posición, intervalo angular de 3° a 42° 2Theta, tiempo total de medición: aproximadamente 60 minutos). Las muestras se prepararon y se analizaron sin procesamiento posterior (por ejemplo trituración o tamizado) de la sustancia.

Las expresiones "excipiente" y "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refieren a ingredientes farmacéuticamente aceptables inactivos que no están destinados, al contrario que las sustancias farmacéuticas, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. Debe entenderse que los excipientes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, diluyentes, surfactantes, agentes humectantes, ligantes, lubricantes, agentes desintegrantes, portadores, rellenos, etc., son de grado farmacéuticamente aceptable.

Las expresiones "sustancia o sustancias farmacéuticas farmacéuticamente activos" y "sustancia o sustancias farmacéuticas" se utilizan intercambiabilmente para referirse a un principio farmacéuticamente activo que está destinado al tratamiento y/o prevención de enfermedades.

El término "micronización" se refiere al procedimiento en el que el tamaño de partícula de una única sustancia farmacéutica se reduce con ayuda de un molino adecuado, por ejemplo un molino de chorro de aire.

La "comicronización" se refiere a que una mezcla que comprende por lo menos una sustancia farmacéutica y por lo menos un excipiente se microniza en un molino adecuado para obtener un tamaño de partícula reducido de la sustancia farmacéutica.

La figura 1 muestra un patrón de XRPD (difracción de rayos X de los polvos) de forma A del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La figura 2 muestra un espectro de IR (espectroscopía de infrarrojos) de la forma A del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La figura 3 muestra un patrón de XRPD (difracción de rayos X de los polvos) de la forma B del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La figura 4 muestra un espectro de IR (espectroscopía de infrarrojos) de la forma B del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La figura 5.1 muestra un patrón de XRPD (difracción de rayos X de los polvos) de la forma C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

Figura 5.2: patrón de XRPD (difracción de rayos X de los polvos) reescalado de la figura 5.1.

La figura 6 muestra un espectro de IR (espectroscopía de infrarrojos) de una forma amorfa del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La figura 7 muestra un patrón de XRPD (difracción de rayos X de los polvos) de una forma amorfa del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La figura 8 muestra un gráfico elipsoidal térmico de la estructura cristalina de forma A.

Las formas cristalinas y formas amorfas pueden prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos generales de preparación descritos posteriormente.

Procedimientos generales de preparación

Preparación de forma A del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La forma A puede formarse mediante la transformación de fase espontánea o mediada por solución con siembra o tras la cristalización espontánea o con siembra en solventes orgánicos tales como metanol, etanol, acetonitrilo, isopropanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetona, alcohol bencílico, metilciclohexano y otros, y posteriormente la mezcla de los mismos u otros solventes de baja polaridad. Tras el secado se obtiene la forma A. La accesibilidad puede verse influida por el perfil de impurezas del compuesto y la elección de solvente.

Preparación de forma B del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La forma B puede formarse mediante la adición de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico al ácido fosfórico y enfriamiento de la solución sobresaturada de 50°C a -40°C a la máxima velocidad posible (sin siembra).

Preparación de forma C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La forma cristalina C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico puede formarse mediante un método que comprende las etapas siguientes: etapa a) disolución del compuesto de fórmula (I) en agua y ajuste del pH a 4,0; etapa b) esterilización mediante filtración de la solución a través de una membrana esterilizada de 0,22 µm; etapa c) rellenado de vial despirogenado estéril con la solución y cierre del vial con un tapón estéril; etapa d) liofilización de la solución en un liofilizador esterilizado por vapor.

Una formulación farmacéutica inyectable puede comprender una cantidad farmacéuticamente efectiva de forma C cristalina de compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Preparación de la forma amorfa del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico.

La evaporación de una solución de fosfato de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en solventes orgánicos tales como diclorometano, acetato de etilo u otros conduce a un estado sólido amorfo, habitualmente en forma de una espuma.

Inesperadamente también puede obtenerse una forma amorfa del fosfato de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico mediante micronización de una muestra inicialmente cristalina de fosfato de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en un molino de bolas de ágata.

Alternativamente, la forma amorfa se obtiene mediante secado por pulverización de una solución de fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en solventes orgánicos tales como etanol.

La forma cristalina C de la presente invención puede utilizarse como medicamento, por ejemplo en forma de

preparación farmacéutica para la administración entérica, parenteral o tópica. Puede administrarse, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones para inyección o soluciones para infusión; o tópicamente, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. Resulta preferente la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que resulte familiar para cualquier experto en la materia, opcionalmente combinando las formas cristalinas indicadas o la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o lípidos terapéuticamente compatibles inertes, no tóxicos adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales portadores adecuados no sólo son materiales portadores inorgánicos sino también materiales portadores orgánicos. De esta manera, puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como materiales portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, pueden no resultar necesarios portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa y azúcar invertido. Son materiales portadores adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos pueden utilizarse los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizadores, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes habituales.

La dosis de las formas cristalinas indicadas o de la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) pueden variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad que debe controlarse, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y, evidentemente, se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Para los pacientes adultos, se considera una dosis diaria de entre aproximadamente 1 y 1.000 mg, especialmente de entre aproximadamente 1 y 100 mg. Dependiendo de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, las formas cristalinas o las formas amorfas podrían administrarse con una o varias unidades de dosis diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosis.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen entre aproximadamente 1 y 500 mg, preferentemente entre 1 y 100 mg, de la forma o formas cristalinas o de las formas amorfas del compuesto de fórmula (I).

Con el fin de preparar las preparaciones farmacéuticas, las cuales contienen la forma o formas cristalinas o las formas amorfas del compuesto de fórmula (I), estos materiales con frecuencia se micronizan. La micronización es un procedimiento utilizado comúnmente y bien conocido de la industria farmacéutica para reducir el tamaño de partícula de las sustancias farmacéuticas. El motivo para utilizar la micronización habitualmente es incrementar la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica o para mejorar globalmente su procesabilidad técnica.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Preparación de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I)

Se calentaron bajo reflujo 0,2 g de fosfato de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en la cantidad de solvente indicada en la Tabla 1 hasta la disolución. A continuación, se dejó enfriar lentamente la solución en un baño de aceite y después se introdujo en una nevera a aproximadamente 4°C durante la noche. Todas las muestras se secaron al vacío a temperatura ambiente.

Los cristales obtenidos se analizaron y no mostraban diferencias significativas entre muestras y con la sustancia de referencia.

Tabla 1 Condiciones experimentales de cristalización de la forma A de fórmula (I)

Solvente (incl. intervalo de temperaturas)	Volumen de solvente
Etanol (78°C a TA)	6,7 ml

Etanol/acetona (59°C a TA)	16 ml/72 ml
Isopropanol (83°C a TA)	32,5 ml
Etanol/acetato de etilo (77°C a 4°C)	25 ml/40 ml
Metanol/acetonitrilo (80°C a 4°C)	16 ml/60 ml
Metanol/acetona (36°C a 4°C)	2 ml/7 ml
Dimetil-formamida (125°C a TA)	1 ml
Alcohol bencílico/metil-ciclohexano (120°C a 4°C)	1 ml/5 ml
Etanol (60°C a TA)	7 ml
Metanol/acetona (50°C a TA)	2 ml/7 ml

Caracterización de la forma cristalina A

La forma A puede caracterizarse mediante:

- un patrón de difracción de rayos X de los polvos obtenido con una radiación K α de Cu que presenta picos característicos expresados en grados 2Theta en aproximadamente: 5,1, 12,4, 13,0, 14,3, 15,2, 16,1, 19,0, 19,3, 20,3, 20,6, 21,6, 24,4 y 26,3. El término "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2Theta de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2Theta).
- un espectro de infrarrojos que presenta bandas estrechas en aproximadamente: 3352, 3162, 1724, 1663, 1623, 1551, 1376, 1337, 1263, 1173, 1132, 1071, 1027, 953, 880, 854, 731 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los números de onda de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Preparación de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (I)

Se mezclaron 16,9 g de ácido fosfórico con 700 ml de etanol en un reactor de vidrio de 1.000 ml purgado con nitrógeno y dotado de un agitador mecánico y se calentaron a una temperatura de entre 50°C y 55°C. Se añadió una solución de 45,8 g de etil-éster de ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en 250 ml de etanol a la solución de ácido fosfórico en los 3 a 5 minutos posteriores bajo agitación. La solución transparente resultante se enfrió a -40°C dentro de la hora posterior sin siembra. La suspensión de cristal obtenida se agitó lentamente a -40°C durante la noche. Se filtró la suspensión y se lavó con 240 ml de acetona y 300 ml de n-heptano. A continuación, se secó el cristal al vacío bajo una temperatura máxima de 50°C. Se obtuvieron 53 g de la forma cristalina blanca B fina, correspondiente a un rendimiento de 88,6%.

Caracterización de la forma cristalina B

La forma B puede caracterizarse mediante:

- un patrón de difracción de rayos X de los polvos obtenido con una radiación K α de Cu que presenta picos característicos expresados en grados 2Theta en aproximadamente: 5,3, 6,0, 7,4, 12,1, 12,8, 13,6, 16,1, 18,0, 18,7, 21,4, 23,8 y 24,3. El término "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2Theta de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2Theta).
- un espectro de infrarrojos que presenta bandas estrechas en aproximadamente: 3347, 3172, 2719, 1728, 1713, 1661, 1619, 1552, 1377, 1335, 1293, 1262, 1245, 1199, 1132, 1072, 1031, 968, 953, 938, 875, 851, 730 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que existe una incertidumbre en los números de onda de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 3

Preparación de la forma cristalina C del compuesto de fórmula (I)

La solución en bruto se preparó mediante disolución del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico en agua para inyección, seguido del ajuste del pH con ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N a pH 4,0.

Antes de la liofilización, la solución en bruto se esterilizó mediante filtración a través de una membrana esterilizada de 0,22 μm utilizando una presión de nitrógeno de aproximadamente 0,5 bar (máximo 0,7 bar). Se recogió el filtrado en un recipiente despirogenado estéril, por ejemplo consistente de vidrio de borosilicato.

Bajo condiciones asépticas, se rellenan viales despirogenados con la solución en bruto estéril, que seguidamente se taparon con tapones estériles en posición de liofilización y posteriormente se liofilizaron en un liofilizador esterilizado por vapor.

Tras la liofilización, el espacio de cabeza del vial se cubre con nitrógeno filtrado estéril, los viales se cierran totalmente con tapones y finalmente se sellan con tapones a presión de aluminio.

Se desarrolló el ciclo de liofilización siguiente.

	Temperatura de almacenamiento (°C)	Rampa de temperatura (°C/min)	Tiempo de la rampa (min)	Tiempo de retención (min)	Vacío (Pa)
Preenfriamiento	+5	0	-	60	-
Congelación/Recocido	-40	1	45	180	-
	-5	1	35	240	
	-40	1	30	120	
Secado primario	-5	0,5	70	1100	26,66 Pa (200mTorr)
	Secado secundario óptimo a -8°C, temperatura de producto				
Secado secundario	+30	0,5	54	300	13,33 Pa (100mTorr)
			234	2000	
Tiempo total del procedimiento	2.234 min = 37,2 h				

Caracterización de la forma cristalina C

La forma C puede caracterizarse mediante:

- un patrón de difracción de rayos X de los polvos obtenido con una radiación K α de Cu que presenta picos característicos expresados en grados 2Theta en aproximadamente: 4,5, 9,1 y 13,6. El término "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2Theta de $\pm 0,2$ (expresados en grados 2Theta).

Ejemplo 4

Forma cristalina C para la utilización en formulaciones farmacéuticas

60 mg	declarado	de relleno (incl. 10% de sobrellenado)
Forma C del compuesto de fórmula (I):	60-100 -120	66 -110 -132 mg
HCl 0,1N a pH 4,0	c.s.	c.s.
Soluciones acuosas para inyección	hasta 1 ml	hasta 1,2 ml

Recipiente: viales de 3 ml de vidrio de plomo para tubos de 13 mm de tipo I

Cierre: tapón de caucho butilo (D777-1) laminado con FPE, con sello de presión de aluminio de 13 mm

El liofilizado se disolvió con 1,1 ml de agua estéril para inyección. La solución reconstituida contenía 60, 100 y 120 mg/ml.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

Preparación de la forma amorfa del compuesto de fórmula (I)

Una muestra cristalina del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico se molió durante 45 minutos en un molino de bolas de ágata y después se analizó.

Caracterización de la forma amorfa

La forma amorfa puede caracterizarse:

- 5
- por la falta de pico de difracción de Bragg en su patrón de XRPD.
 - por un espectro de infrarrojos que presenta bandas en aproximadamente: 3257, 3180, 3070, 2401, 1717, 1658, 1555, 1301, 1246, 1199, 1127, 1063, 1030, 943, 875, 735 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los números de onda de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que comprende por lo menos dos picos de difracción de rayos X (expresados en grados 2-theta) seleccionados de entre el grupo que consiste de $4,5 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$ y $13,6 \pm 0,2$.
5
2. Forma cristalina C según la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X de los polvos comprende tres picos de difracción de rayos X (expresados en grados 2-theta) seleccionados de entre el grupo que consiste de $4,5 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$ y $13,6 \pm 0,2$.
10
3. Forma cristalina según cualquiera la reivindicación 1 ó 2 para la utilización como sustancia terapéutica activa.
- 15 4. Forma cristalina según la reivindicación 1 ó 2 para la utilización como sustancia terapéutica activa para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se asocian a la neuraminidasa vírica.
5. Utilización de la forma cristalina según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se asocian a la neuraminidasa vírica.
20
6. Composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina según la reivindicación 1 ó 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Formulación farmacéutica inyectable que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de forma cristalina C según la reivindicación 1 ó 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
25
8. Formulación farmacéutica inyectable según la reivindicación 7, que contiene 60 a 120 mg de forma C de compuesto de fórmula (I), reconstituyendo dicha formulación en una solución acuosa que presenta un pH de entre 3,0 y 7,0.
30
9. Formulación farmacéutica inyectable según la reivindicación 8, presentando la solución acuosa un pH de entre 3,5 y 4,5.
10. Método para la preparación de la forma cristalina C del fosfato de etil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico, que comprende:
35
etapa a) disolución del compuesto de fórmula (I) en agua y ajuste del pH a 4,0; etapa b) esterilización mediante filtración de la solución a través de una membrana esterilizada de $0,22 \mu\text{m}$; etapa c) rellenado aséptico de vial despirogenado estéril con la solución y cierre del vial con un tapón estéril; etapa d) liofilización de la solución en un liofilizador esterilizado por vapor.
40

Figura 1

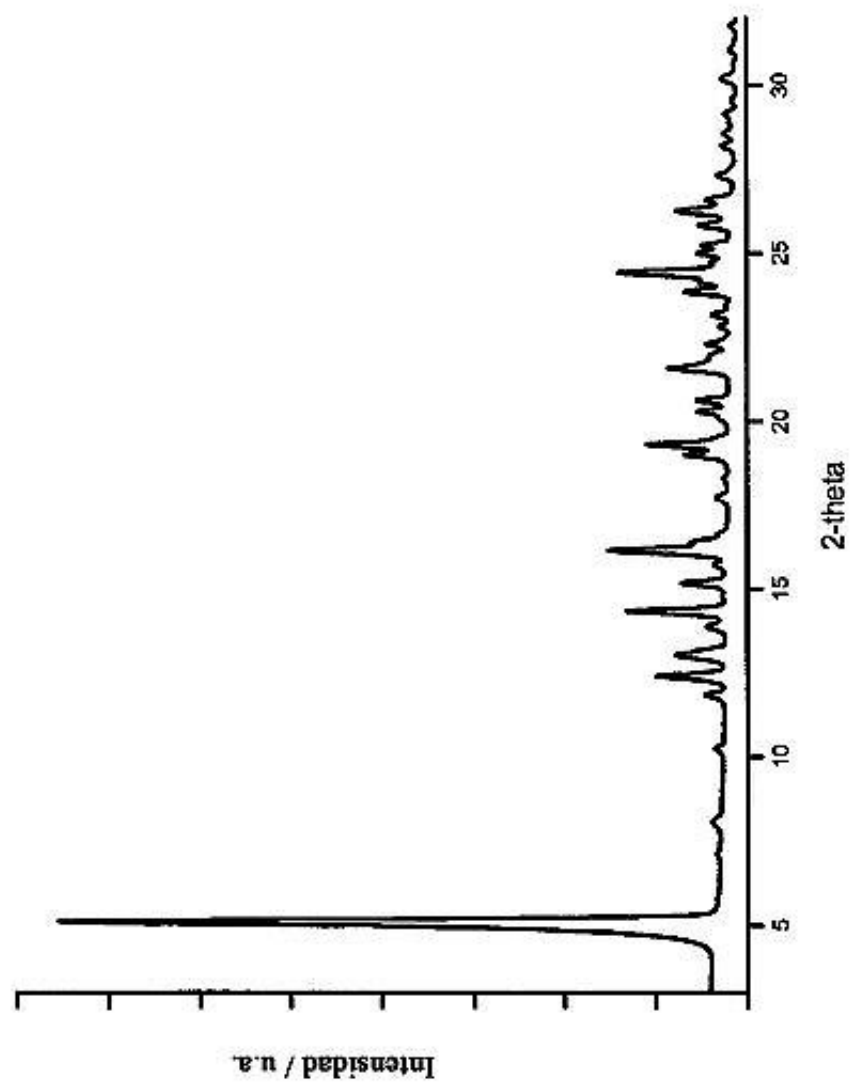


Figura 2

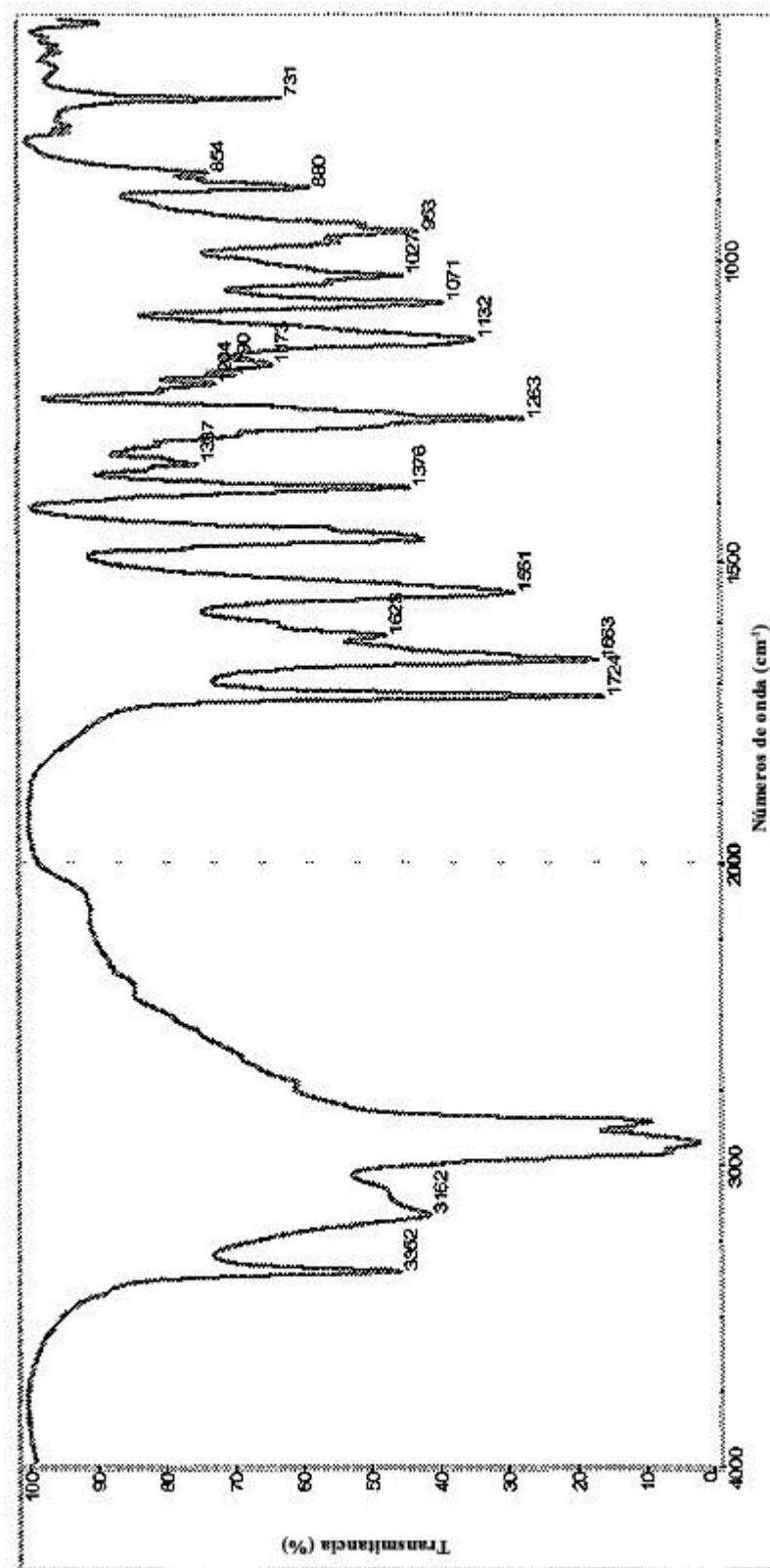


Figura 3

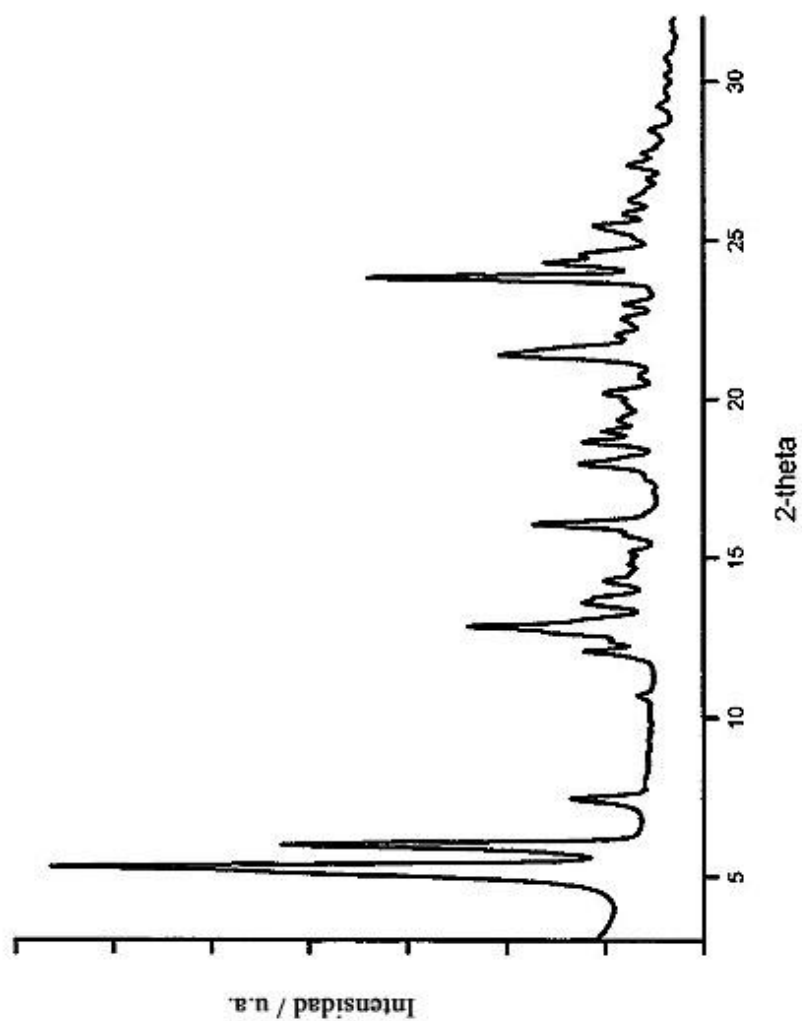


Figura 4

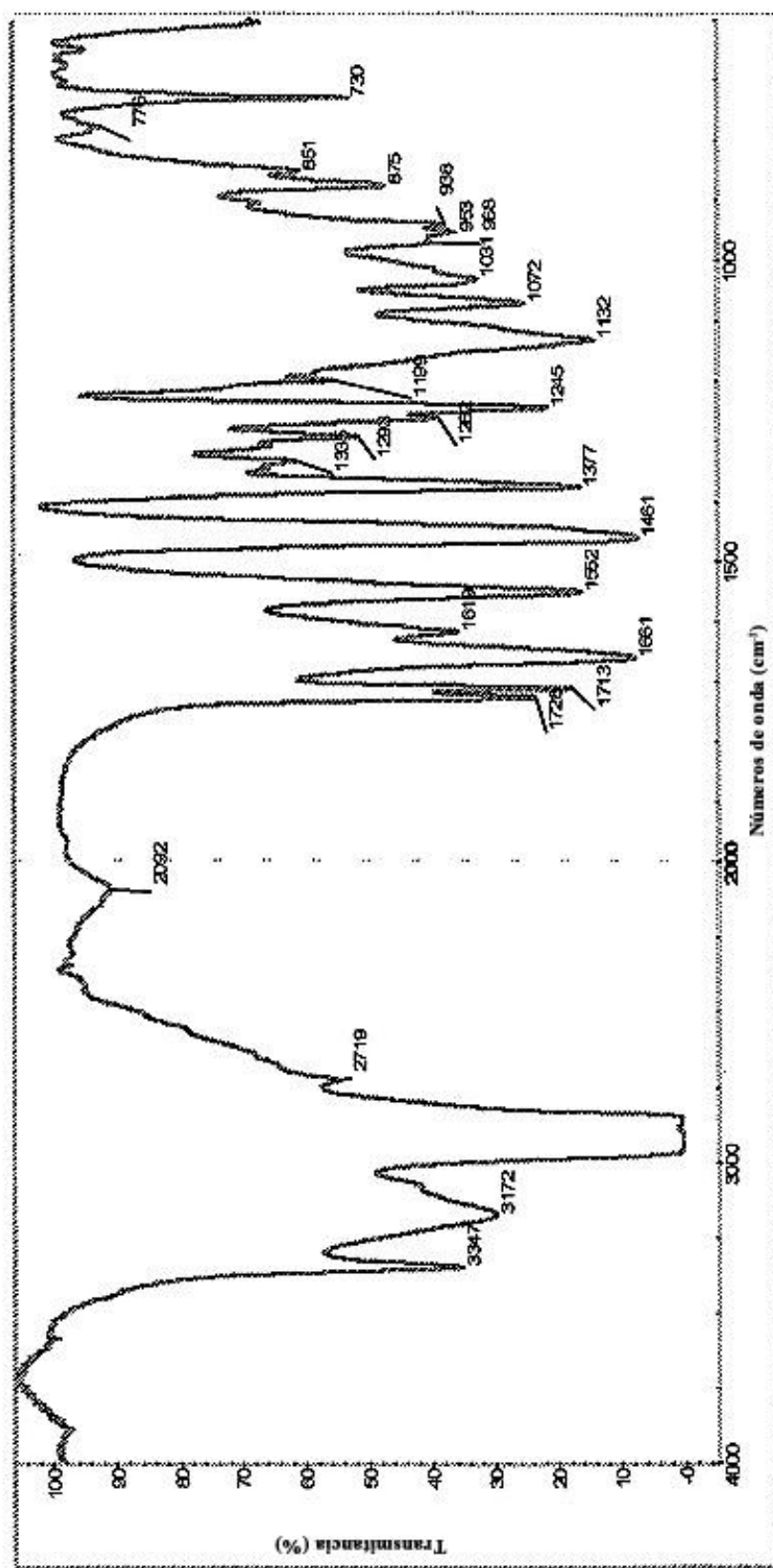


Figura 5.2

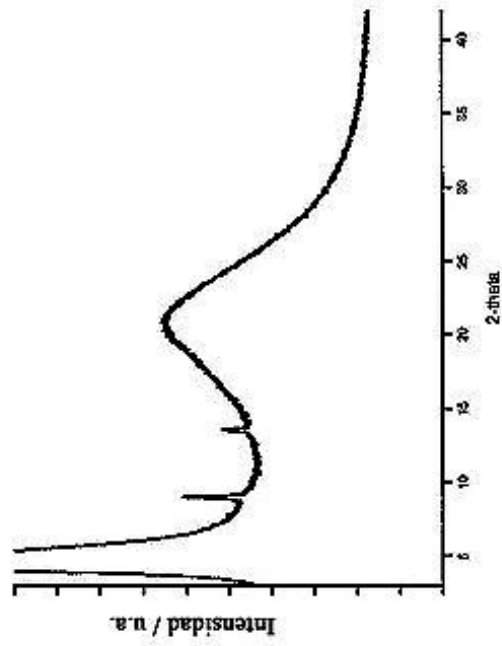


Figura 5.1

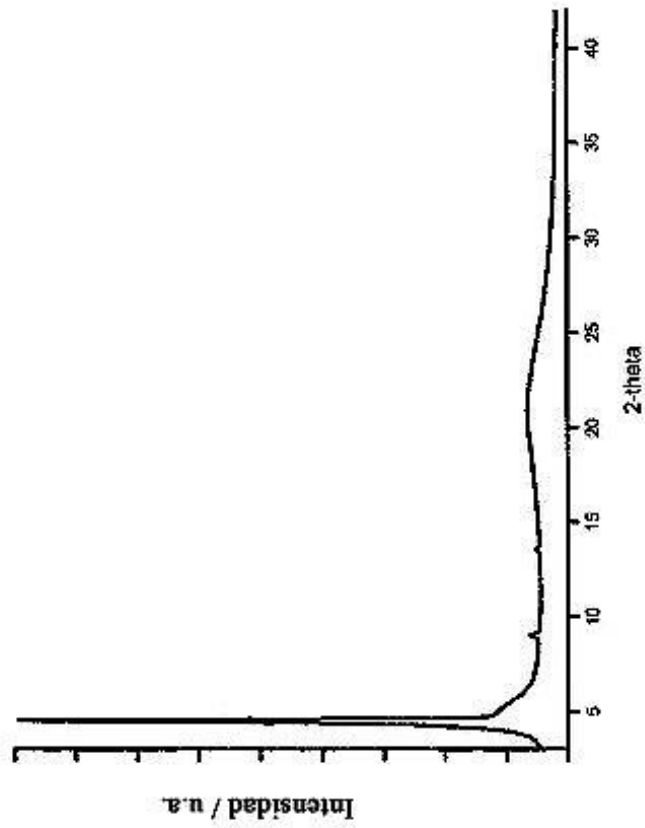


Figura 6

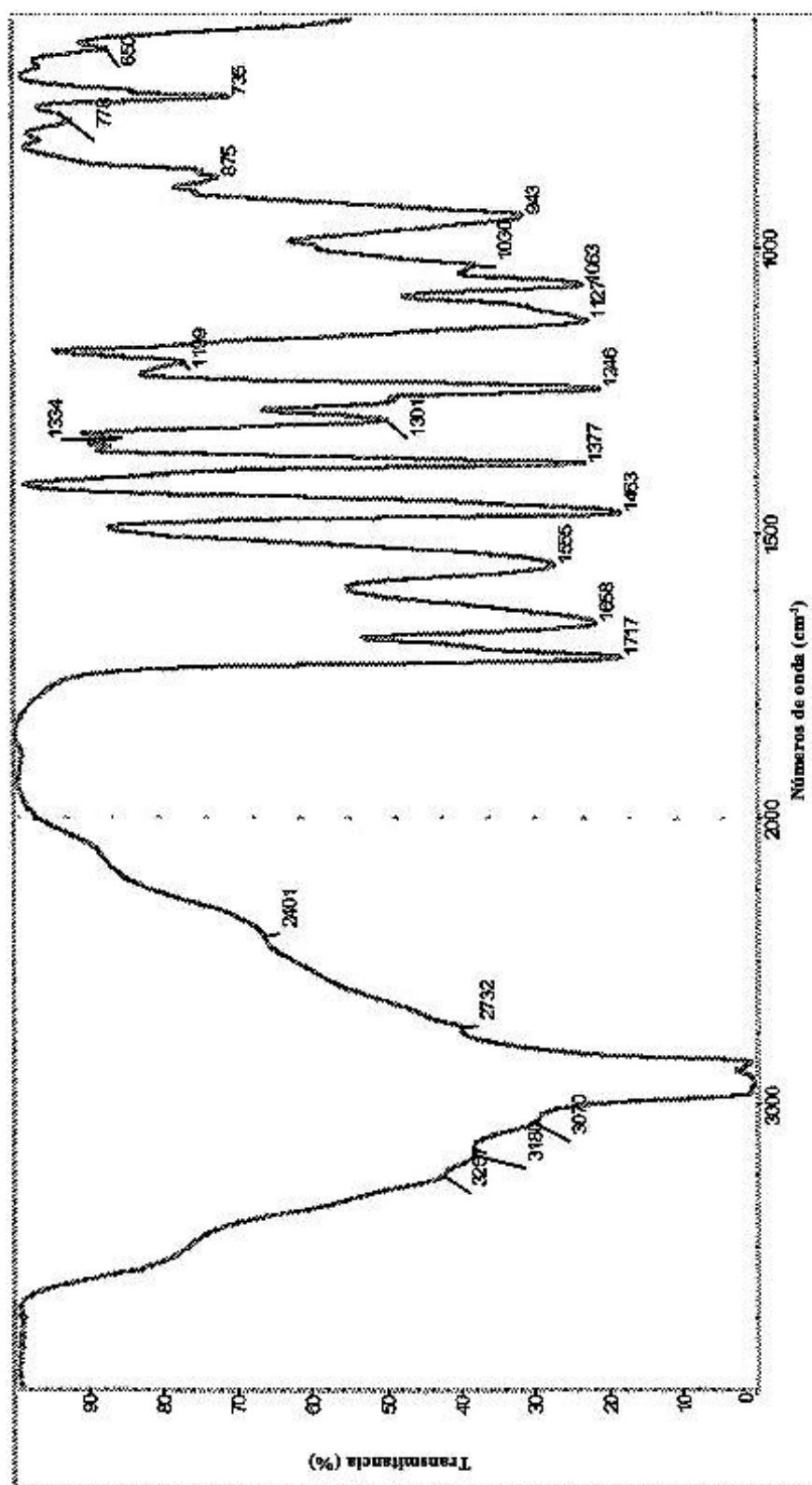


Figura 7

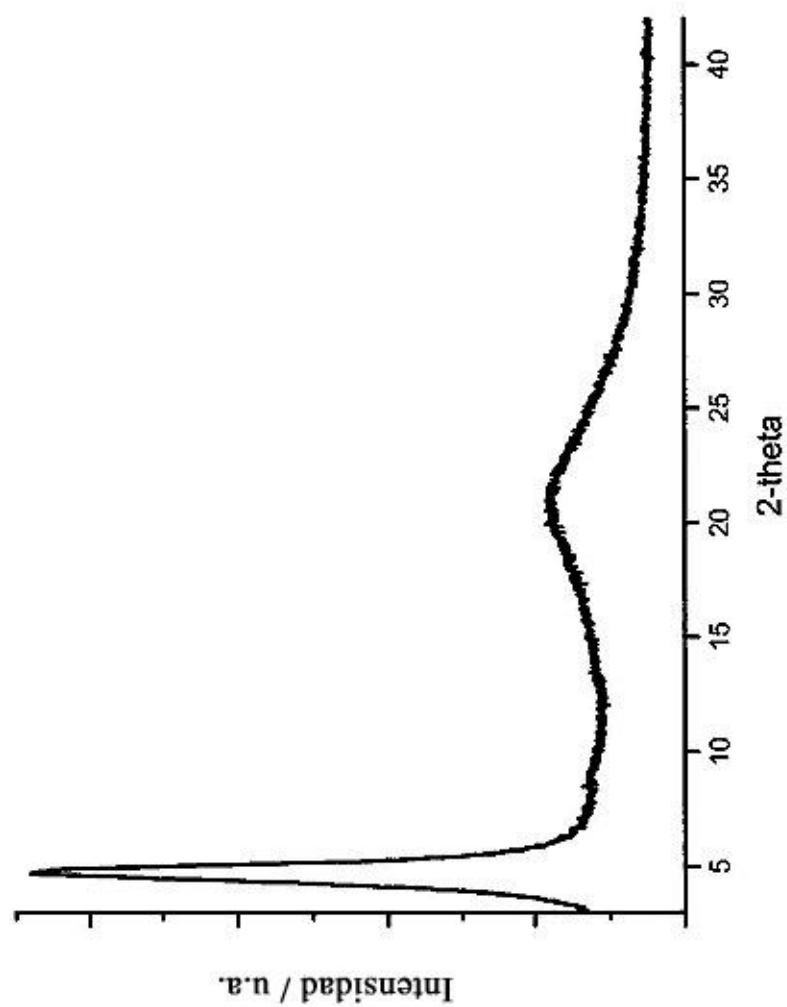


Figura 8

