

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 090**

51 Int. Cl.:

C07D 265/18 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2008** **E 08879085 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2367804**

54 Título: **Procedimiento para preparar un polimorfo de efavirenz**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2014

73 Titular/es:

HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad
Andhrapradesh
Hyderabad 500 018, IN

72 Inventor/es:

PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
RAJI REDDY, RAPOLU;
MURALIDHARA REDDY, DASARI y
SUBASH CHANDER REDDY, KESIREDDY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 090 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

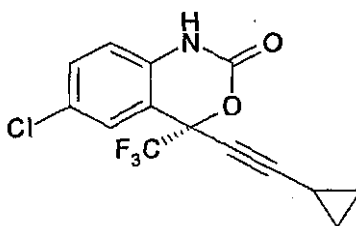
Procedimiento para preparar un polimorfo de efavirenz

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz, y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

Antecedentes de la invención

Los productos farmacéuticos con inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH (incluyendo sus variantes resistentes) se describen en la patente de EE.UU. nº 5.519.021. Un compuesto especialmente importante entre los descritos es el efavirenz, (4S)-6-cloro-4-(ciclopropiletil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. El efavirenz tiene la siguiente fórmula estructural:



Este compuesto se usa para preparar un medicamento que tiene actividad de inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 que es útil en la prevención o tratamiento de la infección por el VIH y el tratamiento del SIDA. Efavirenz se vende en el comercio como SUSTIVA® por Bristol Myers Squibb.

La publicación de solicitud de patente WO nº 98/33782 describe 3 formas cristalinas, la forma I (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a 6,1, 6,4, 10,4, 10,9, 12,3, 13,2, 14,2, 15,2, 16,9, 18,4, 19,2, 20,1, 21,2, 22,3, 23,0, 24,9, 25,9, 26,3, 27,2, 28,1, 28,6, 29,1, 29,5, 30,7, 32,4 y 38,3 grados), la forma II (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a 3,6, 6,3, 11,1, 12,8, 13,3, 14,3, 16,1, 16,9, 18,5, 19,2, 19,6, 20,6, 21,3, 22,6, 23,2, 24,4, 24,9, 26,0, 26,8, 27,6, 28,4, 29,2, 29,6, 30,6, 31,9 y 33,8 grados) y la forma III (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a 7,2, 10,9, 13,7, 14,5, 16,7, 19,1, 19,6, 20,8, 21,7, 22,3, 22,8, 23,2, 23,9, 24,5, 24,9, 25,8, 27,0, 27,6, 29,3, 30,3, 30,7, 31,3, 33,4, 38,4 y 39,2 grados) del efavirenz.

La publicación de solicitud de patente WO nº 99/64405 describe 5 formas cristalinas, la forma 1 (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a aproximadamente 6,0, 6,3, 10,3, 10,8, 14,1, 16,8, 20,0, 20,5, 21,1 y 24,8 grados), la forma 2 (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a aproximadamente 6,8, 9,2, 12,3, 16,2, 21,4, 22,7, 24,1 y 28,0 grados), la forma 3 (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a aproximadamente 7,1, 7,3, 11,0, 13,8, 20,9, 23,3, 27,9 y 33,5 grados), la forma 4 (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a aproximadamente 3,6, 6,3, 9,7, 11,0, 12,7, 13,2, 16,1, 19,2, 19,5, 20,6 y 24,3 grados) y la forma 5 (caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo que tiene picos expresados como 2θ a aproximadamente 10,2, 11,4, 11,6, 12,6, 19,1, 20,6, 21,3, 22,8, 24,8, 27,4, 28,2 y 31,6 grados), del efavirenz.

La publicación de solicitud de patente WO nº 2006/018853 describe la forma cristalina H1 y amorfa del efavirenz.

La publicación de solicitud de patente WO nº 2006/040643 describe las formas cristalinas del efavirenz forma alfa, forma beta, forma gamma, forma gamma 1, forma gamma 2, forma omega, forma delta, forma N, forma O y forma P.

La publicación de solicitud de patente WO nº WO2008/108630 describe las formas cristalinas del efavirenz forma ULT-1 y forma ULT-2.

La forma cristalina H1 conocida descrita en el documento WO 2006/018853 se ha encontrado que es higroscópica en el almacenamiento de más larga duración. Así, por ejemplo, el contenido de agua de la forma cristalina H1 descrita en el documento WO 2006/018853 aumenta en 2,37% en 6 meses, estudiado a la temperatura de 25°C, con humedad relativa de 60%.

Los autores de la invención han encontrado que cuando la forma cristalina H1 se prepara en condiciones controladas, el producto obtenido no es higroscópico. La naturaleza no higroscópica de la forma H1 obtenida por el procedimiento de la presente invención se presenta por el hecho de que no hay cambio sustancial del contenido de agua, incluso en el almacenamiento de más larga duración y durante las preparaciones farmacéuticas. Así, por ejemplo, el contenido de agua de la forma cristalina H1 producida de acuerdo con la presente invención aumenta en 0,2% en 6 meses a la temperatura de 25°C, con humedad relativa de 60%.

Por lo tanto, según el objeto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz, y preparaciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz.

Descripción detallada de la invención

- 5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar la forma no higroscópica H1 del efavirenz, que comprende:
- a) precipitación a partir de una disolución de efavirenz en un disolvente alcohólico C₁-C₆, cetónico C₃-C₈, o una mezcla de los mismos, usando agua como disolvente de precipitación, aproximadamente a menos de 15°C, recolección del sólido precipitado; y
- 10 b) secado al aire del sólido recogido para obtener la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz
- en donde el secado al aire se lleva a cabo a aproximadamente 25°C-35°C con una humedad relativa de 40-80%, durante 14-25 horas.
- El disolvente alcohólico preferido se selecciona de alcohol isopropílico, etanol, n-propanol, n-butanol y metanol, el disolvente alcohólico más preferido es alcohol isopropílico.
- 15 El disolvente cetónico preferido se selecciona de acetona, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, *terc*-butilmetilcetona y dietilcetona, el disolvente cetónico más preferido es acetona.
- Preferiblemente, la precipitación se lleva a cabo a aproximadamente 0°C-10°C y más preferiblemente a aproximadamente 0°C-5°C.
- El sólido precipitado se puede recoger por filtración o centrifugación.
- 20 La forma cristalina H1 obtenida de acuerdo con la presente invención típicamente tiene un contenido de agua de 2,5-8% en peso del producto obtenido, más preferiblemente 3-7% en peso, todavía más preferiblemente 4-6% en peso, determinado por el método de Karl Fisher.
- La forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz anterior es útil para preparar medicamentos que tienen actividad de inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1, que son útiles en la prevención o tratamiento de la infección por el VIH y el tratamiento del SIDA. La forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz se puede usar en composiciones farmacéuticas en general en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en formas farmacéuticas orales sólidas.
- 25

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma no higroscópica H1 del efavirenz.

- 30 El espectro de difracción de rayos X de polvo se midió en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS D8 Advance que tiene una radiación de cobre K α .
- Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar la presente invención y no deben considerarse limitaciones de su alcance.

Ejemplos

- 35 Ejemplo 1
- Se disolvió efavirenz (10 g) en acetona (40 ml) a 25°C-30°C, se añadió agua (410 ml) durante 45 min a 0°C-5°C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después el sólido separado se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó a 25°C-30°C a una humedad relativa de 50-60% durante 15 h para obtener 8,2 g de la forma no higroscópica H1 del efavirenz.
- 40 Ejemplo 2
- Se disolvió efavirenz (90 kg) en acetona (360 l) a 25°C-30°C, se añadió agua (4100 l) durante 1 h 30 min a 0°C-5°C y se agitó durante 2 h 30 min a la misma temperatura. Después el sólido separado se filtró, se lavó con mezcla de acetona (10 l) y agua (100 l) y se secó a 25°C-30°C a una humedad relativa inferior a 65% durante 18 h para obtener 75 kg de la forma no higroscópica H1 del efavirenz.
- 45 Ejemplo 3
- Se disolvió efavirenz amorfo (5 g) en alcohol isopropílico (25 ml) a 25°C-30°C, se añadió agua (170 ml) durante 30 min a 5°C-10°C y se agitó durante 1 h 30 min a la misma temperatura. Después el sólido separado se filtró, se lavó con agua (30 ml) y se secó a 25°C-30°C a una humedad relativa de 45-55% durante 20 h para obtener 4,3 g de la

forma no higroscópica H1 del efavirenz.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar la forma no higroscópica H1 del efavirenz, que comprende:

a. precipitación a partir de una disolución de efavirenz en un disolvente alcohólico C₁-C₆, cetónico C₃-C₈, o una mezcla de los mismos, usando agua como disolvente de precipitación, a menos de 15°C, recolección del sólido precipitado; y

b. secado al aire del sólido recogido para obtener la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz

en donde el secado al aire se lleva a cabo a 25°C-35°C con una humedad relativa de 40-80%, durante 14-25 horas.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente alcohólico se selecciona de alcohol isopropílico, etanol, n-propanol, n-butanol y metanol.

3.- El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el disolvente alcohólico es alcohol isopropílico.

4.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente cetónico se selecciona de acetona, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, *terc*-butilmetilcetona y dietilcetona.

5.- El procedimiento según la reivindicación 4, en donde el disolvente cetónico es acetona.

6.- El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la precipitación en la etapa (a) se lleva a cabo a 0°C-10°C.

7.- El procedimiento según la reivindicación 6, en donde la precipitación se lleva a cabo a 0°C-5°C.

8.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9.- La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica de la forma cristalina no higroscópica H1 del efavirenz es una forma de dosificación oral sólida.

Fig. 1/1

