

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 370**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 307/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2003 E 03753571 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 1567529**

54 Título: **Formas pseudopolimórficas de un inhibidor de la proteasa de VIH**

30 Prioridad:

16.05.2002 EP 02076929

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

24.09.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**VERMEERSCH, HANS WIM PIETER;
THONÉ, DANIEL JOSEPH CHRISTIAAN;
JANSSENS, LUC DONNÉ MARIE-LOUISE y
WIGERINCK, PIET BERT PAUL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 498 370 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 pseudopolimórficas de un inhibidor de la proteasa de VIH

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a nuevas formas pseudopolimórficas de (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilo, a un método para su preparación, así como a su uso como un medicamento.

Antecedentes de la invención

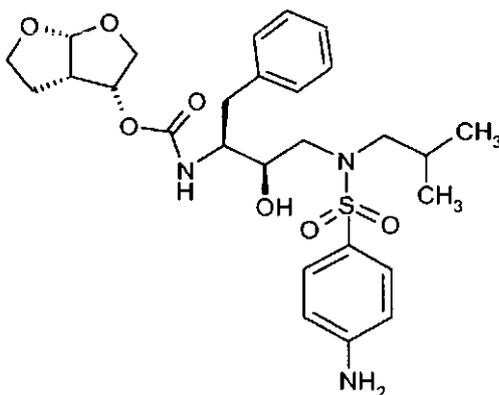
10 Las proteasas codificadas por virus, que son esenciales para la replicación vírica, son necesarias para el procesamiento de precursores de proteínas víricas. La interferencia con el procesamiento de precursores de proteínas inhibe la formación de viriones infecciosos. En consecuencia, los inhibidores de proteasas víricas se pueden usar para prevenir o tratar infecciones víricas crónicas y agudas.

El documento WO-A-99/67417 describe un ensayo para medir la actividad anti-VIH de compuestos. El documento WO-A-95/06030 describe hidroxietilaminosulfonamidas como inhibidores de la proteasa retrovítica.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 687 (1998) compara un inhibidor de la proteasa del VIH con su derivado 4-metoxi.

15 (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilo tiene actividad inhibidora de la proteasa del VIH, y es particularmente muy adecuado para inhibir los virus VIH-1 y VIH-2.

La estructura de (1S,2R)-3-[[[4-amino-fenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilo se muestra a continuación:



Fórmula (X)

El compuesto de fórmula (X) y los procedimientos para su preparación se describen en los documentos EP 715618, WO 99/67417, US 6.248.775, y en Bioorganic and Chemistry Letters, Vol. 8, p. 687-690, 1998, "Potent HIV protease inhibitors incorporating high-affinity P₂-igands and (R)-(hydroxyethylamino)sulfonamide isostere".

25 Los fármacos utilizados en la preparación de formulaciones farmacéuticas para uso comercial deben satisfacer ciertos estándares, incluyendo GMP (Buenas Prácticas de Fabricación) y las guías de ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización). Tales estándares incluyen requisitos técnicos que engloban un intervalo heterogéneo y amplio de parámetros físicos, químicos y farmacéuticos. Es esta variedad de parámetros a considerar lo que hace a las formulaciones farmacéuticas una disciplina técnica compleja.

30 Por ejemplo, y como ejemplo, un fármaco utilizado para la preparación de formulaciones farmacéuticas debería satisfacer una pureza aceptable. Hay normas establecidas que definen los límites y cuantificación de impurezas en nuevas sustancias farmacéuticas producidas mediante síntesis química, es decir, las impurezas reales y potenciales que surgen muy probablemente durante la síntesis, purificación y almacenamiento de la nueva sustancia farmacéutica. Las normas están instituidas para la cantidad de productos de degradación permitidos de la sustancia farmacéutica, o productos de reacción de la sustancia farmacéutica con un excipiente y/o recipiente/sistema de cierre inmediato.

35 La estabilidad es también un parámetro considerado a la hora de crear formulaciones farmacéuticas. Una buena estabilidad asegurará que la integridad química deseada de la sustancia farmacéutica se mantenga durante el período de caducidad de la formulación farmacéutica, que es el marco de tiempo a lo largo del cual se puede confiar que un producto retenga sus características de calidad cuando se almacena en condiciones de almacenamiento

esperadas o dirigidas. Durante este período, el fármaco se puede administrar con poco o ningún riesgo, ya que la presencia de productos de degradación potencialmente peligrosos no plantea consecuencias perjudiciales a la salud del receptor, ni el contenido más bajo del ingrediente activo podría provocar una medicación insuficiente.

5 Factores diferentes, tales como radiación de luz, temperatura, oxígeno, humedad, sensibilidad al pH en disoluciones, pueden influir en la estabilidad y determinar las condiciones de almacenamiento y el período de caducidad.

10 La biodisponibilidad es también un parámetro a considerar en el diseño del suministro de fármacos de formulaciones farmacéuticamente aceptables. La biodisponibilidad está relacionada con la cantidad y velocidad a la que la forma intacta de un fármaco particular aparece en la circulación sistémica tras la administración del fármaco. La biodisponibilidad mostrada por un fármaco es así de importancia a la hora de determinar si se logra una concentración terapéuticamente eficaz en el sitio o sitios de acción del fármaco.

Factores fisicoquímicos y la formulación farmacotécnica pueden tener repercusiones en la biodisponibilidad del fármaco. Como tal, varias propiedades del fármaco, tales como constante de disociación, velocidad de disolución, solubilidad, forma polimórfica, tamaño de partículas, se han de considerar cuando se mejora la biodisponibilidad.

15 Acta Pharm. Jugosl. 40, 71 (1990) compila un listado de las diversas sustancias farmacéuticas que se ha informado que tienen polimorfismo cristalino.

20 Int. J. Pharm. 129, 147 (1996) discute la construcción e interpretación de diagramas de energía/temperatura para los fármacos nimodipina y acetaminofeno para mostrar la aplicación práctica de los diagramas de energía/temperatura como un instrumento en estudios de preformulación de sustancias farmacéuticas polimórficas. Thermodhim. Acta 248, 1 (1995) enseña que el análisis térmico y los métodos calorimétricos son útiles para la caracterización de polimorfismos y solvatos.

También es importante establecer que la formulación farmacéutica seleccionada es capaz de fabricarse; más adecuadamente, de fabricarse a gran escala.

25 A la vista de los diversos y muchos requisitos técnicos, y sus parámetros influyentes, no es obvio predecir qué formulaciones farmacéuticas serán aceptables. Como tal, se encontró inesperadamente que ciertas modificaciones del estado sólido del compuesto de fórmula (X) influyeron positivamente en su aplicabilidad en formulaciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a formas pseudopolimórficas del compuesto de fórmula (X) para la preparación de formulaciones farmacéuticas. Tales formas pseudopolimórficas contribuyen a formulaciones farmacéuticas en estabilidad y biodisponibilidad mejoradas. Se pueden fabricar en pureza elevada suficiente para ser aceptables para uso farmacéutico; más particularmente, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteasa del VIH en mamíferos.

35 En un primer aspecto, la presente invención proporciona pseudopolimorfos de (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil]-(isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxi-propilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo.

Los pseudopolimorfos preferidos son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidrato y etanolato.

Los pseudopolimorfos particulares son Forma A (etanolato) y Forma B (hidrato) del compuesto de fórmula (X).

40 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar pseudopolimorfos. Los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) se preparan combinando el compuesto de fórmula (X) con un disolvente orgánico, agua, o mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, y aplicando cualquier técnica adecuada para inducir cristalización, para obtener los pseudopolimorfos deseados.

45 En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de los pseudopolimorfos presentes, en la fabricación de formulaciones farmacéuticas para inhibir la actividad de la proteasa del VIH en mamíferos. En relación con el campo terapéutico, una realización preferida de esta invención se refiere al uso de formas pseudopolimórficas farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (X) para el tratamiento de una enfermedad vírica del VIH en un mamífero que lo necesite, método el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una forma pseudopolimórfica farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (X).

Los siguientes dibujos proporcionan información adicional sobre las características de los pseudopolimorfos según la presente invención.

50 Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1, FIGURA 2 y FIGURA 3 son los patrones de difracción de rayos X de polvo de la Forma A (1:1).

La FIGURA 4 representa la Forma A (1:1) en tres dimensiones con los átomos identificados.

La FIGURA 5 es una comparación de los espectros de Raman de las Formas A, B, D, E, F, H, (1:1) y la forma amorfa en la región de estiramiento de carbonilo de 1800-100 cm^{-1} y la región 3300-2000 cm^{-1} .

5 La FIGURA 6 es una comparación de los espectros de Raman expandidos de las Formas A, B, D, E, F, H, (1:1) y la forma amorfa en la región de estiramiento de carbonilo de 600-0 cm^{-1} .

La FIGURA 7 es una comparación de los espectros de Raman expandidos de las Formas A, B, D, E, F, H, (1:1) y la forma amorfa en la región de estiramiento de carbonilo de 1400-800 cm^{-1} .

10 En las Figuras 5, 6 y 7, P1 corresponde a la Forma A, P18 corresponde a la Forma B, P19 corresponde a la forma amorfa, P25 corresponde a la Forma E, P27 corresponde a la Forma F, P50 corresponde a la Forma D, P68 corresponde a la Forma H, P69 corresponde a la Forma C, P72 corresponde a la Forma I, y P81 corresponde a la Forma G.

La FIGURA 8 es el termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de la Forma A (1:1).

La FIGURA 9 es el espectro de infrarrojos (IR) que refleja los modos vibracionales de la estructura molecular de la Forma A como producto cristalino.

15 La FIGURA 10 es el espectro de IR que refleja los modos vibracionales de la estructura molecular de la Forma B como producto cristalino.

FIGURA 11: Espectro de IR de las formas A, B, y forma amorfa, en el intervalo espectral 4000 a 400 cm^{-1} .

FIGURA 12: Espectro de IR de las formas A, B, y forma amorfa, en el intervalo espectral 3750 a 2650 cm^{-1} .

FIGURA 13: Espectro de IR de las formas A, B, y forma amorfa, en el intervalo espectral 1760 a 1580 cm^{-1} .

20 FIGURA 14: Espectro de IR de las formas A, B, y forma amorfa, en el intervalo espectral 980 a 720 cm^{-1} .

En las figuras 11, 12, 13 y 14, la curva A corresponde a la Forma A, la curva B corresponde a la Forma B, y la curva C corresponde a la forma amorfa.

FIGURA 15: Curvas termográficas de DSC de la Forma A (curva D), Forma A tras la adsorción/desorción (ADS/DES) (curva E), y Forma A después de ensayos de hidratación de ADS/DES (curva F).

25 FIGURA 16: Curvas termogravimétricas (TG) de la Forma A (Curva D), Forma A después de ADS/DES (curva E), y Forma A después de ensayos de hidratación de ADS/DES (curva F).

FIGURA 17: Curva TG de la Forma A a 25°C en una atmósfera de nitrógeno seco en función del tiempo.

FIGURA 18: Curvas de ADS/DES de la Forma A.

FIGURA 19: Curvas de ADS/DES del ensayo de hidratación de la Forma A.

30 FIGURA 20: Curvas de ADS/DES de la Forma B.

FIGURA 21: Espectro de IR de la Forma K.

FIGURA 22: Espectro de Raman de la Forma K.

FIGURA 23: Curva de DSC de la Forma K.

FIGURA 24: Curva TG de la Forma K.

35 FIGURA 25: Isoterma de ADS/DES de la Forma K, lote 1.

FIGURA 26: Isoterma de ADS/DES de la Forma K, lote 2.

Descripción detallada

40 El término "polimorfismo" se refiere a la capacidad de una estructura química para aparecer en diferentes formas, y se sabe que aparecen muchos compuestos orgánicos, incluyendo fármacos. Como tal, "formas polimórficas" o "polimorfismos" incluyen sustancias farmacéuticas que aparecen en forma amorfa, en forma cristalina, en forma anhidra, en diversos grados de hidratación o solvatación, con moléculas de disolvente atrapadas, así como sustancias que varían en dureza, forma y tamaño del cristal. Los diferentes polimorfos varían en propiedades físicas tales como solubilidad, disolución, estabilidad del estado sólido, así como comportamiento de procesamiento en términos de fluidez y compactación del polvo durante la formación de comprimidos.

La expresión "forma amorfa" se define como una forma en la que no existe un orden tridimensional de largo alcance. En la forma amorfa, la posición de las moléculas con respecto unas de las otras es esencialmente al azar, es decir, sin disposición regular de las moléculas en una estructura de red cristalina.

5 El término "cristalina" se define como una forma en la que la posición de las moléculas, unas con respecto a las otras, está organizada según una estructura de red cristalina tridimensional.

La expresión "forma anhidra" se refiere a una forma particular esencialmente libre de agua. "Hidratación" se refiere al proceso de añadir moléculas de agua a una sustancia que aparece en una forma particular, y los "hidratos" son sustancias que se forman añadiendo moléculas de agua. "Solvatar" se refiere al proceso de incorporar moléculas de un disolvente en una sustancia que aparece en una forma cristalina. Por lo tanto, el término "solvato" se define como
10 una forma cristalina que contiene cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Puesto que el agua es un disolvente, los solvatos también incluyen hidratos. El término "pseudopolimorfo" se aplica a formas cristalinas polimórficas que tienen moléculas de disolvente incorporadas en sus estructuras de redes cristalinas. El término pseudopolimorfismo se usa frecuentemente para designar solvatos (Byrn, Pfeiffer, Stowell, (1999) Solid-state Chemistry of Drugs, 2ª Ed., publicado por SSCI, Inc).

15 La presente invención proporciona pseudopolimorfos de (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil)sulfonyl](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo.

Los ejemplos de pseudopolimorfos son solvatos de alcoholes, más en particular, solvatos de alcoholes de C₁-C₄; solvatos de hidratos; solvatos de alcanos, más en particular, solvatos de cloroalcanos de C₁-C₄; solvatos de cetonas, más en particular, solvatos de cetonas de C₁-C₅; solvatos de éteres, más en particular solvatos de éteres de C₁-C₄; solvatos de cicloéteres; solvatos de ésteres, más en particular solvatos de ésteres de C₁-C₅; o solvatos sulfónicos, más en particular solvatos sulfónicos de C₁-C₄, del compuesto de fórmula (X). La expresión "alcohol de C₁-C₄" define hidrocarburos saturados e insaturados de cadena lineal y/o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con al menos un grupo hidroxilo, y opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1-metoxi-2-propanol y similares. La expresión "cloroalcano de C₁-C₄" define hidrocarburos saturados e insaturados de cadena lineal y/o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con al menos un átomo de cloro, tales como, por ejemplo, diclorometano. La expresión "cetona de C₁-C₅" define disolventes de la fórmula general R'-C(=O)-R, en la que R y R' pueden ser iguales o diferentes y son metilo o etilo, tales como, acetona y similares. La expresión "éter de C₁-C₄" define disolventes de la fórmula general R'-O-R, en la que R y R' pueden ser iguales o diferentes y son un grupo fenilo, metilo o etilo, tales como anisol y similares. La expresión "cicloéter" define hidrocarburos monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen uno o dos átomos anulares de oxígeno, tales como tetrahydrofurano y similares. La expresión "éster de C₁-C₅" define disolventes de la fórmula general R'-O-C(=O)-R, en la que R y R' pueden ser iguales o diferentes y son metilo o etilo, tales como acetato de etilo y similares. La expresión "disolvente sulfónico de C₁-C₄" define disolventes de la fórmula general R-SO₃H, en la que R puede ser un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como mesilato, etanosulfonato, butanosulfonato, 2-metil-1-propanosulfonato, y similares.
20
25
30
35

Los pseudopolimorfos de la presente invención, que son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidratos, solvatos de alcohol, tales como etanolato, son formas preferidas.

Varios pseudopolimorfos se ejemplifican en esta solicitud, e incluyen Forma A (etanolato), Forma B (hidrato), Forma C (metanolato), Forma D (acetonato), Forma E (diclorometanato), Forma F (solvato de acetato de etilo), Forma G (1-metoxi-2-propanolato), Forma H (anisolato), Forma I (tetrahydrofuranato), Forma J (isopropanolato), o Forma K (mesilato) del compuesto de fórmula (X).
40

Los solvatos pueden aparecer en diferentes relaciones de solvatación. El contenido de disolvente del cristal puede variar en diferentes relaciones, dependiendo de las condiciones aplicadas. Las formas cristalinas de solvatos del compuesto de fórmula (X) pueden comprender hasta 5 moléculas de disolvente por molécula de compuesto de fórmula (X), que aparecen en diferentes estados solvatados, incluyendo, entre otros, hemisolvato, monosolvato, disolvato, cristales de trisolvato, cristales de solvatos intermedios, y sus mezclas. Convenientemente, la relación de compuesto de fórmula (X) al disolvente puede oscilar entre (5:1) y (1:5). En particular, la relación puede oscilar desde alrededor de 0,2 hasta alrededor de 3 moléculas de disolvente por 1 molécula de compuesto de fórmula (X), más en particular, la relación puede oscilar desde alrededor de 1 hasta alrededor de 2 moléculas de disolvente por 1 molécula de compuesto de fórmula (X), preferiblemente la relación es 1 molécula de disolvente por 1 molécula de compuesto de fórmula (X).
45
50

Los solvatos también pueden aparecer en diferentes niveles de hidratación. Como tales, las formas cristalinas de solvatos de compuesto de fórmula (X) pueden comprender además, en ciertas circunstancias, moléculas de agua parcial o completamente en las estructuras cristalinas. En consecuencia, la expresión "Forma A" se usará aquí para referirse a las formas de etanolato del compuesto de fórmula (X) que comprenden hasta 5 moléculas de disolvente por 1 molécula de compuesto de fórmula (X), cristales de solvatos intermedios, y las mezclas de los mismos; y opcionalmente que comprenden moléculas de agua adicionales, parcial o completamente en las estructuras del cristal. Lo mismo se aplica para la Forma B a la Forma K. En el caso en que sea necesario señalar una "Forma A" particular, la relación de solvatación seguirá a la "Forma A"; por ejemplo, una molécula de etanol por una molécula
55

de compuesto (X) se señala como Forma A (1:1).

La difracción de rayos X de polvo es una técnica para caracterizar formas polimórficas que incluyen pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X), y para diferenciar formas de cristales de solvatos de otras formas cristalinas y no cristalinas del compuesto de fórmula (X). Como tales, se recogieron espectros de difracción de rayos X de polvo en un difractómetro de polvo Phillips PW 1050/80, modelo Bragg-Brentano. Los polvos de Forma A (1:1), alrededor de 200 mg cada muestra, se empaquetaron en tubos capilares de vidrio de 0,5 mm y se analizaron según un método estándar en la técnica. El generador de rayos X se hizo funcionar a 45 kV y 32 mA, usando la línea de cobre $K\alpha$ como la fuente de radiación. No hubo rotación de la muestra a lo largo del eje chi, y los datos se recogieron entre un tamaño de etapa 2-theta de 4 y 60°. La Forma A (1:1) tiene las posiciones de ángulo dos-theta características de los picos como se muestran en las FIG. 1, 2 y 3 a: $7,04^\circ \pm 0,5^\circ$, $9,24^\circ \pm 0,5^\circ$, $9,96^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,66^\circ \pm 0,5^\circ$, $11,30^\circ \pm 0,5^\circ$, $12,82^\circ \pm 0,5^\circ$, $13,80^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,56^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,66^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,30^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,28^\circ \pm 0,5^\circ$, $19,10^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,00^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,50^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,22^\circ \pm 0,5^\circ$, $22,68^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,08^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,66^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,08^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,58^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,28^\circ \pm 0,5^\circ$, $27,18^\circ \pm 0,5^\circ$, $28,22^\circ \pm 0,5^\circ$, $30,20^\circ \pm 0,5^\circ$, $31,34^\circ \pm 0,5^\circ$, $32,68^\circ \pm 0,5^\circ$, $33,82^\circ \pm 0,5^\circ$, $39,18^\circ \pm 0,5^\circ$, $41,20^\circ \pm 0,5^\circ$, $42,06^\circ \pm 0,5^\circ$, y $48,74^\circ \pm 0,5^\circ$.

En otro conjunto de experimentos analíticos, se aplicó la difracción individual de rayos X a la Forma A (1:1), que dio como resultado la siguiente configuración cristalina, enunciada en la tabla a continuación.

Tabla 1

Datos del cristal	
Forma del cristal	Prisma
Dimensiones del cristal	0,56 x 0,38 x 0,24 mm
Color del cristal	Incoloro
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ ortorrómbico
Temperatura	293K
Constantes de la celda	a = 9.9882(6) Å
	b = 16.1697(8) Å
	c = 19.0284(9) Å
	alfa (α) = 90°
	beta (β) = 90°
	gamma (γ) = 90°
Volumen	3158,7(3) Å ³
Moléculas/cela unidad (Z)	4
Densidad, en Mg/m ³	1,248
μ (coeficiente de absorción lineal)	1,340 mm ⁻¹
F(000)	1272
Medidas de la intensidad	
Difractómetro	Siemens P4
Radiación	Cu K α (λ = 1.54184 Å)
Temperatura	ambiente
2 θ _{max}	138,14°
Corrección	Empírica vía barridos Ψ
Número de reflexiones medidas	Total: 3912

Solución de la estructura y refinamiento	
Número de observaciones	3467 [$F^2 > 2 \sigma(F^2)$]
Residual (R)	0,0446

La estructura tridimensional resultante de la Forma A (1:1) se representa en la Figura 4.

La Tabla 2 muestra las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de los desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma A (1:1). Los átomos se numeran como se muestra en la Figura 4. Las coordenadas fraccionarias x, y y z indican la posición de los átomos con respecto al origen de la celda unidad. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

5

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O1	7778(3)	2944(2)	9946(1)	70(1)
C2	7171(4)	3513(2)	9487(2)	64(1)
C3	6831(3)	3046(2)	8823(2)	52(1)
C3A	7953(3)	2411(2)	8793(2)	55(1)
C4	7527(4)	1533(2)	8708(2)	65(1)
C5	7425(5)	1241(2)	9457(2)	70(1)
O6	8501(3)	1642(2)	9809(1)	76(1)
C6A	8582(4)	2416(2)	9534(2)	62(1)
O7	5533(2)	2702(1)	8945(1)	51(1)
O8	5168(2)	2636(1)	7768(1)	53(1)
C9	4791(3)	2534(1)	8368(1)	42(1)
N10	3590(2)	2256(1)	8562(1)	43(1)
C11	2638(3)	1916(2)	8068(2)	44(1)
C12	2223(3)	1071(2)	8310(2)	58(1)
C13	3381(3)	501(2)	8387(2)	56(1)
C14	3937(4)	340(2)	9038(2)	67(1)
C15	4989(5)	-200(2)	9111(3)	80(1)
C16	5494(5)	-581(3)	8530(3)	96(2)
C17	4975(6)	-413(3)	7881(3)	98(2)
C18	3926(5)	126(2)	7810(2)	78(1)
C19	1423(3)	2464(2)	7976(2)	45(1)
O20	494(2)	2112(1)	7502(1)	61(1)
C21	1829(3)	3307(2)	7740(2)	48(1)
N22	699(3)	3880(1)	7721(1)	49(1)
C23	521(4)	4312(2)	7048(2)	58(1)
C24	-61(4)	3785(2)	6473(2)	67(1)

ES 2 498 370 T3

	x	y	z	U(eq)
C25	-1453(5)	3497(3)	6654(2)	86(2)
C26	-47(7)	4247(3)	5779(2)	102(2)
S27	510(1)	4414(1)	8440(1)	50(1)
O28	572(3)	3860(1)	9015(1)	61(1)
O29	-693(2)	4873(1)	8345(1)	65(1)
C30	1854(3)	5080(2)	8509(2)	50(1)
C31	1803(3)	5825(2)	8159(2)	54(1)
C32	2871(4)	6341(2)	8195(2)	56(1)
C33	4033(4)	6133(2)	8564(2)	55(1)
C34	4063(4)	5385(2)	8909(2)	59(1)
C35	2998(4)	4869(2)	8883(2)	56(1)
N36	5076(3)	6667(2)	8596(2)	72(1)
C37	1920(10)	2231(7)	5258(4)	232(6)
C38	1310(10)	1590(6)	5564(4)	191(5)
O39	1768(4)	1393(2)	6249(2)	94(1)

La Tabla 3 muestra los parámetros de los desplazamientos anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma A (1:1). El exponente del factor del desplazamiento anisotrópico adopta la fórmula: $-2\pi^2[h^2 a^* 2U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	65(2)	89(2)	55(1)	-4(1)	-12(1)	-3(1)
C2	53(2)	68(2)	71(2)	-7(2)	-8(2)	-11(2)
C3	38(2)	63(2)	55(2)	4(1)	-2(1)	-12(1)
C3A	37(2)	78(2)	49(1)	9(1)	1(1)	-3(2)
C4	61(2)	74(2)	61(2)	-4(2)	-6(2)	10(2)
C5	72(3)	67(2)	71(2)	8(2)	-11(2)	-7(2)
O6	78(2)	80(2)	70(1)	16(1)	-21(1)	-8(2)
C6A	47(2)	80(2)	59(2)	5(2)	-6(2)	-7(2)
O7	34(1)	69(1)	50(1)	0(1)	-1(1)	-9(1)
O8	42(1)	68(1)	50(1)	3(1)	2(1)	-12(1)
C9	35(2)	41(1)	49(1)	1(1)	-3(1)	3(1)
N10	31(1)	50(1)	49(1)	-1(1)	1(1)	-2(1)
C11	32(2)	41(1)	57(1)	-4(1)	0(1)	-2(1)
C12	44(2)	42(1)	87(2)	2(1)	2(2)	-4(1)
C13	50(2)	39(1)	78(2)	0(1)	8(2)	0(1)
C14	64(2)	56(2)	80(2)	0(2)	5(2)	9(2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C15	68(3)	72(2)	100(3)	18(2)	7(2)	12(2)
C16	77(3)	68(2)	143(4)	26(3)	34(3)	28(2)
C17	114(4)	72(2)	109(3)	-6(2)	32(3)	38(3)
C18	89(3)	60(2)	85(2)	-4(2)	10(2)	10(2)
C19	30(2)	44(1)	61(1)	-3(1)	-5(1)	-5(1)
O20	44(1)	56(1)	83(1)	-6(1)	-18(1)	-6(1)
C21	36(2)	42(1)	64(2)	2(1)	-4(1)	-1(1)
N22	42(1)	47(1)	57(1)	1(1)	0(1)	3(1)
C23	59(2)	50(1)	64(2)	7(1)	-8(2)	1(2)
C24	79(3)	59(2)	62(2)	1(1)	-11(2)	6(2)
C25	75(3)	83(2)	101(3)	6(2)	-30(3)	-5(2)
C26	143(5)	99(3)	65(2)	14(2)	-15(3)	-6(3)
S27	44(1)	47(1)	61(1)	2(1)	2(1)	1(1)
O28	64(2)	58(1)	61(1)	9(1)	3(1)	-7(1)
O29	46(1)	58(1)	92(2)	-4(1)	6(1)	10(1)
C30	50(2)	46(1)	54(1)	2(1)	1(1)	1(1)
C31	50(2)	48(1)	64(2)	6(1)	-4(2)	6(1)
C32	59(2)	45(1)	65(2)	4(1)	2(2)	1(1)
C33	57(2)	55(2)	52(1)	-4(1)	1(1)	-3(1)
C34	56(2)	63(2)	59(2)	6(1)	-13(2)	-3(2)
C35	63(2)	52(1)	53(1)	5(1)	-8(2)	-2(2)
N36	67(2)	70(2)	80(2)	4(2)	-5(2)	-19(2)
C37	290(10)	260(10)	145(7)	68(7)	67(8)	120(10)
C38	280(10)	187(7)	104(4)	1(5)	-53(6)	-80(10)
O39	99(2)	91(2)	93(2)	1(2)	-13(2)	-28(2)

La espectroscopía de Raman se ha usado ampliamente para elucidar estructuras moleculares, cristalinidad y polimorfismo. Los modos de Raman de baja frecuencia son particularmente útiles para distinguir diferentes empaquetamientos moleculares en el cristal. Como tales, se registraron espectros de Raman en un espectrómetro de Bruker FT-Raman RFS100 equipado con un tubo fotomultiplicador y detectores de múltiples canales ópticos. Las muestras se colocaron en tubos capilares de cuarzo, y se excitaron mediante un láser de ion de argón. La potencia del láser de las muestras se ajustó a alrededor de 100 mW, y la resolución espectral fue alrededor de 2 cm^{-1} . Se encontró que las Formas A, B, D, E, F, y H, (1:1) y la forma amorfa tienen los espectros de Raman que aparecen en las Figuras 5, 6 y 7.

5

Además, las Formas A y B se caracterizaron usando un accesorio μ ATR (Reflectancia Total Micro-Atenuada) (Harrick Split-Pea con cristal de Si). Los espectros de infrarrojos se obtuvieron con un espectrofotómetro de Nicolet Magna 560 FTIR, un separador de haces de Ge en KBr, y un detector de DTGS con una ventana de KBr. Los espectros se midieron a una resolución de 1 cm^{-1} y 32 barridos cada uno, en un intervalo de longitudes de onda de 4000 a 400 cm^{-1} , y aplicación de corrección de línea base. Los números de onda para la Forma A obtenida se muestran en la siguiente Tabla 4.

15

ES 2 498 370 T3

Tabla 4

Números de ondas (cm ⁻¹) e intensidades relativas de las bandas de absorción (¹)
3454w, 3429w, 3354w, 3301w, 3255w, 3089w, 3060w, 3041w, 3028w
2964w, 2905w, 2875w, 2856w, 2722vw, 2684vw, 2644vw, 2603vw, 2234vw
1704s, 1646w, 1595s, 1550m, 1503m, 1466w, 1453w, 1444w, 1413w
1373w, 1367w, 1340w, 1324m, 1314m, 1306m, 1290w, 1266m, 1244m, 1229m
1187w, 1146s, 1124m, 1104m, 1090m, 1076m, 1052m, 1042s, 1038m, 1024s
987s, 971m, 944m, 909w, 890w, 876w, 841m, 792w, 768s, 742s, 732w, 697m, 674s, 645w, 630m
598w, 593w, 574m, 564s, 553vs, 538m, 533m, 531m, 526m, 508m, 501m, 491m, 471m, 458w, 445w, 442w, 436w, 428w, 418w
vs = muy fuerte, s = fuerte, m = medio, w = débil, vw = muy débil, br = ancho

El espectro de IR en la Figura 9 refleja los modos vibracionales de la estructura molecular como un producto cristalino.

- 5 Los números de onda obtenidos para la Forma B se muestran en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

Números de ondas (cm ⁻¹) e intensidades relativas de las bandas de absorción (¹)
3614w, 3361m, 3291m, 3088w, 3061w, 3043w, 3028w
2967w, 2905w, 2872w, 2222vw
1703s, 1631w, 1595s, 1553m, 1502w, 1467w, 1453w, 1444w, 1436w
1388vw, 1374vw, 1366w, 1355vw, 1340w, 1308m, 1291w, 1267m, 1245m
1187w, 1148s, 1125m, 1105m, 1091m, 1077m, 1052m, 1044m, 1025s
990m, 972w, 944m, 912w, 891w, 876vw, 862w, 843w, 836w, 792w, 769m, 757w, 743m, 717w, 699m, 672m
598w, 591w, 585w, 576m, 566m, 553vs, 536m, 509w, 502m, 484w, 471w, 432vw, 425w, 418w
(1) vs = muy fuerte, s = fuerte, m = medio, w = débil, vw = muy débil, br = ancho

El espectro de IR en la Figura 10 refleja los modos vibracionales de la estructura molecular de la Forma B como un producto cristalino.

- 10 Siguiendo el mismo método analítico de IR, la Forma B y la forma amorfa se caracterizaron y compararon con la Forma A, como se muestra en las Figuras 11 a 14. Los espectros de IR de las diferentes formas físicas mostraron diferencias espectrales distintas, y las más relevantes son aquellas en la Tabla 6:

Tabla 6

Números de ondas (cm ⁻¹) e intensidades relativas de las bandas de absorción (¹)		
Forma A	Forma B	Forma amorfa
3454m, 3429m, 3353m, 3255m, 3089w, 3060m, 3041w, 3028w	3615m, 3356m, 3291m, 3089m, 3061m, 3043w, 3027w	3462m, 3362m, 3249m, 3062m, 3026m
2963m, 2905m, 2869m, 2856m	2966m, 2905m, 2873m	2959m, 2871m
1704s, 1646m, 1596s, 1549s, 1503s	1703s, 1630m, 1595s, 1552s, 1502m	1704s, 1628s, 1596s, 1525s, 1502s

Números de ondas (cm ⁻¹) e intensidades relativas de las bandas de absorción (¹)		
1306s, 1266s, 1244s	1308s, 1267s, 1245s	1312s, 1259s
1146s, 1104s, 1090s, 1076s, 1052s, 1042s, 1038s, 1023s	1148s, 1105s, 1090s, 1077s, 1052s, 1044s, 1024s	1143s, 1090s, 1014s
987s, 971s, 954s, 945s, 912m, 909m, 891s, 876s, 841s, 827s	989s, 972s, 944s, 925m, 915m, 912s, 891s, 862s, 843s	960s, 953s, 950s, 944s, 937s, 922s, 832s
792m, 768s, 742s, 697s, 674s	792s, 769s, 744s, 699s, 672s	750br, 702s, 672s
⁽¹⁾ s = fuerte, m = medio, w = débil, vw = muy débil, br = ancho		

Las Formas A, B y forma amorfa físicas se identifican mediante interpretación espectral, centrada en las bandas de absorción específicas para cada forma. Las diferencias espectrales únicas y específicas entre las formas se observan en 3 intervalos espectrales: de 3750 a 2650 cm⁻¹ (intervalo 1), de 1760 a 1580 cm⁻¹ (intervalo 2) y de 980 a 720 cm⁻¹ (intervalo 3).

Intervalo 1 (de 3750 a 2650 cm⁻¹)

Figura 11: La Forma A muestra una banda doble con máximos de absorción a 3454 cm⁻¹ y 3429 cm⁻¹. La Forma B muestra una única banda de absorción a 3615 cm⁻¹, y la forma amorfa muestra una única banda de absorción a 3362 cm⁻¹.

Intervalo 2 (de 1760 a 1580 cm⁻¹)

Figura 12: La Forma A muestra una única banda de absorción a 1646 cm⁻¹, la Forma B muestra una única banda de absorción a 1630 cm⁻¹, y la forma amorfa muestra una única banda de absorción a 1628 cm⁻¹ con una intensidad claramente mayor en comparación con la banda de la Forma B. Adicionalmente, la forma amorfa muestra una banda ancha, menos intensa, a 1704 cm⁻¹, en comparación con ambas bandas de las formas A y B a alrededor de 1704 cm⁻¹.

Intervalo 3 (de 980 a 720 cm⁻¹)

Figura 13: La Forma A muestra un conjunto distinto de 5 bandas de absorción a 911, 890, 876, 862 y 841 cm⁻¹. La Forma B muestra un conjunto similar, pero la banda de 876 cm⁻¹ no está. La forma amorfa muestra una única banda ancha a alrededor de 750 cm⁻¹, ambas formas A y B muestran dos máximos a alrededor de 768 cm⁻¹ y 743 cm⁻¹.

La termomicroscopía es otra técnica útil en el estudio de la cinética del estado sólido. La cinética de los procesos de nucleación de disoluciones o fundidos, incluyendo el análisis de la velocidad de nucleación, se puede cuantificar. El método más simple y más ampliamente usado es la determinación del punto de fusión. Como tal, se usó un controlador de Mettler modelo FP 82 con etapa de calentamiento en un microscopio Leitz. Se colocaron unas pocas partículas de la Forma A sobre un portaobjetos de vidrio y se observaron mientras se calentaban a 10°C por minuto. Se encontró que el intervalo de fusión para la Forma A (1:1) estaba entre 90° y 110°C.

En otro medio de caracterización, la solubilidad de la Forma A (1:1) fue también objeto de estudio. Su solubilidad en diferentes disolventes a aproximadamente 23°C se determinó que era la siguiente:

Tabla 7: Solubilidad aproximada para la Forma A (1:1), en mg/ml

Disolvente	Solubilidad aproximada Forma A (mg/ml)
Acetona	106 - 211
Diclorometano	105 - 209
1-Metoxi-2-propanol	160 - 213
Etilmetilcetona	102 - 204
Acetato de etilo	71 - 107
Etanol absoluto	< 3,4
Heptano	< 3,4

Disolvente	Solubilidad aproximada Forma A (mg/ml)
Agua	< 3,5
Éter isopropílico	< 3,4
Metacianato	> 200
Metanol	< 3,4
2-Propanol	< 3,4
Tetrahidrofurano	102 - 203
Tolueno	< 3,5

Se llevaron a cabo otras investigaciones de solubilidad en función del pH. Como tal, se midieron las solubilidades acuosas de la Forma A (1:1) en disolventes con pH diferente. Un exceso del soluto se equilibró con el disolvente a 20°C durante al menos 24 horas. Después de eliminar el compuesto sin disolver, la concentración en disolución se determinó usando espectrometría de UV.

5

Tabla 8: Solubilidad para la Forma A (1:1) en función del pH

Disolvente	Solubilidad (mg / 100 ml de disolución)	
Agua	16	(pH 5,9)
Tampón pH 2 (citrato/HCl)	18	(pH 2,0)
Tampón pH 3 (citrato/HCl)	10	(pH 3,0)
Tampón pH 4 (citrato/HCl)	9	(pH 4,0)
0,01N HCl	18	(pH 2,1)
0,1N HCl	83	(pH 1,1)
1,0N HCl	620	(pH 0,2)

Se midió la solubilidad de la Forma A (1:1) en función de HP β CD (hidroxipropil- β -ciclodextrina). Un exceso de producto se equilibró con el disolvente durante 2 días a 20°C. Después de eliminar el compuesto sin disolver, la concentración en disolución se determinó usando espectrometría de UV.

10

Tabla 9: Solubilidad para la Forma A (1:1) en función de HP β CD

Disolvente	Solubilidad en mg/ml de disolución	
Agua	0,16	(pH=5,9)
5% HP β CD en agua	2,4	(pH=5,8)
10% HP β CD en agua	6,5	(pH=6,0)
20% HP β CD en agua	17	(pH=6,0)
40% HP β CD en agua	40	(pH=5,9)

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar pseudopolimorfos. Los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) se preparan combinando el compuesto de fórmula (X) con un disolvente orgánico, o agua, o mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, aplicando cualquier técnica adecuada para inducir cristalización, y aislando los pseudopolimorfos deseados.

15

Por técnicas para inducir cristalización se ha de entender aquellos procedimientos para la producción de cristales, que incluyen, entre otros, disolver o dispersar el compuesto de fórmula (X) en un medio disolvente, llevar la

disolución o dispersión del compuesto de fórmula (X) y el disolvente o disolventes hasta una concentración deseada, llevar la mencionada disolución o dispersión hasta una temperatura deseada, efectuar cualquier presión adecuada, eliminar y/o separar cualquier material o impurezas indeseadas, secar los cristales formados para obtener los pseudopolimorfos en un estado sólido, si se desea tal estado.

5 Llevar la disolución o dispersión de compuesto de fórmula (X) y disolventes hasta una concentración deseada no implica necesariamente un incremento en la concentración del compuesto de fórmula (X). En ciertos casos, sería preferible una disminución o ningún cambio en la concentración. Por llevar la mencionada disolución o dispersión hasta una temperatura deseada, se entenderá los actos de calentar, enfriar o dejar a temperatura ambiente.

10 Las técnicas usadas para obtener una concentración deseada son aquellas habituales en la técnica, por ejemplo evaporación mediante destilación atmosférica, destilación a vacío, destilación fraccionada, destilación azeotrópica, evaporación de película, otras técnicas bien conocidas en la técnica, y sus combinaciones. Un procedimiento opcional para obtener una concentración deseada podría implicar asimismo la saturación de la disolución del compuesto de fórmula (X) y del disolvente, por ejemplo añadiendo un volumen suficiente de un no disolvente a la disolución para alcanzar el punto de saturación. Otras técnicas adecuadas para saturar la disolución incluyen, a 15 título de ejemplo, la introducción de compuesto de fórmula (X) adicional a la disolución y/o la evaporación de una porción del disolvente a partir de la disolución. Como se cita aquí, disolución saturada engloba disoluciones en sus puntos de saturación o que exceden sus puntos de saturación, es decir, sobresaturadas.

20 La eliminación y/o la separación de cualquier material o impurezas indeseadas se puede realizar mediante purificación, filtración, lavado, precipitación, o técnicas similares. La separación, por ejemplo, se podría llevar a cabo mediante técnicas de separación sólido-líquido conocidas. Los procedimientos de filtración conocidos por los expertos en la técnica se pueden usar igualmente en el presente procedimiento. Las filtraciones se pueden llevar a cabo, entre otros métodos, mediante centrifugación, o usando un filtro de tipo Buchner, un filtro de Rosenmund o placas, o una prensa de bastidor. Preferiblemente, la filtración en línea o filtración de seguridad se puede intercalar ventajosamente en los procedimientos descritos anteriormente, a fin de incrementar la pureza de la forma 25 pseudopolimórfica resultante. Adicionalmente, también se pueden emplear agentes de filtración, tales como gel de sílice, Arbocel®, diatomita dicalita, o similar, para separar impurezas de los cristales de interés.

30 Los cristales obtenidos también se pueden secar, y tal procedimiento de secado se puede usar opcionalmente en las diferentes pasadas de cristalización, si se aplica más de una pasada de cristalización. Los procedimientos de secado incluyen todas las técnicas conocidas por aquellos de pericia en la técnica, tales como calentamiento, aplicación de vacío, aire o gas circulante, adición de un secante, liofilización, secado por pulverización, evaporación, o similar, o cualquier combinación de los mismos.

35 Los procedimientos para la cristalización de pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) abarcan múltiples combinaciones de técnicas y sus variaciones. Como tales, y a título de ejemplo, la cristalización de pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) se puede ejecutar disolviendo o dispersando el compuesto de fórmula (X) a una temperatura adecuada en el disolvente, con lo que se evapora una porción del mencionado disolvente, incrementando la concentración del compuesto de fórmula (X) en la mencionada disolución o dispersión, enfriando la mencionada mezcla, y opcionalmente lavando y/o filtrando y secando los cristales del solvato 40 resultantes del compuesto de fórmula (X). Opcionalmente, los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto de fórmula (X) en un medio disolvente, enfriando dicha disolución de dispersión y filtrando y secando subsiguientemente el pseudopolimorfo obtenido. Otro ejemplo de preparación de solvatos del compuesto de fórmula (X) podría ser saturando el compuesto de fórmula (X) en el medio disolvente, y opcionalmente filtrando, lavando y secando los cristales obtenidos.

45 La formación de cristales puede implicar asimismo más de un procedimiento de cristalización. En ciertos casos, ventajosamente se pueden llevar a cabo una, dos o más etapas de cristalización extra por diferentes razones, tales como para incrementar la calidad del solvato resultante. Por ejemplo, los pseudopolimorfos de la presente invención se podrían preparar también añadiendo un disolvente a un material base de partida inicial del compuesto de fórmula (X), agitando la disolución a una temperatura fija hasta que las sustancias se disolviesen completamente, concentrando la disolución mediante destilación a vacío, y enfriando. Tendría lugar una primera cristalización, y los cristales formados se lavarían nuevamente con un disolvente, seguido de la disolución del compuesto de fórmula (X) 50 con el disolvente para formar el pseudopolimorfo deseado. Se produciría la recristalización de la mezcla de reacción, seguido de una etapa de enfriamiento a partir del reflujo. El pseudopolimorfo formado se filtraría opcionalmente y se dejaría secar.

55 Disolviendo o dispersando el compuesto de fórmula (X) en el disolvente orgánico, en agua o en una mezcla de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, se pueden obtener diferentes grados de dispersión, tales como suspensiones, emulsiones, lechadas o mezclas; o preferiblemente se pueden obtener disoluciones homogéneas de una sola fase.

Opcionalmente, el medio disolvente puede contener aditivos, por ejemplo uno o más agentes dispersantes, tensioactivos u otros aditivos, o mezclas de los mismos del tipo normalmente usado en la preparación de suspensiones cristalinas y que están bien documentados en la bibliografía. Los aditivos se pueden usar

ventajosamente para modificar la forma del cristal al incrementar la lenidad y disminuyendo el área superficial.

El medio disolvente que contiene la disolución se puede agitar opcionalmente durante un cierto período de tiempo, o se puede agitar vigorosamente usando, por ejemplo, una mezcladora u homogeneizadora de alto cizallamiento, o una combinación de estas, para generar el tamaño de gotita deseado para el compuesto orgánico.

5 Los ejemplos de disolventes orgánicos útiles para la presente invención incluyen alcoholes de C₁-C₄ tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1-metoxi-2-propanol, y similares; cloroalcanos de C₁-C₄, tales como diclorometano; cetonas de C₁-C₄ tales como acetona; éteres de C₁-C₄ tales como anisol, y similares; cicloéteres tales como tetrahidrofurano; ésteres de C₁-C₄ tales como acetato de etilo; sulfonatos de C₁-C₄ tales como mesilato, etanosulfonato, butanosulfonato, 2-metil-1-propanosulfonato; y similares.

10 Los ejemplos de mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua incluyen mezclas de agua con todos los disolventes orgánicos enumerados anteriormente, con la condición de que sean miscibles en agua, por ejemplo etanol/agua, por ejemplo en una relación 50/50.

15 Los disolventes preferidos son aquellos disolventes farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, los disolventes farmacéuticamente no aceptables también pueden encontrar su uso en la preparación de pseudopolimorfos farmacéuticamente aceptables.

En un método preferido, el disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable, puesto que da como resultado un pseudopolimorfo farmacéuticamente aceptable. En un método más preferido, el disolvente es etanol.

20 En una realización particular, los pseudopolimorfos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (X) se pueden preparar partiendo de formas pseudopolimórficas del compuesto de fórmula (X), que pueden no ser necesariamente farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la Forma A se puede preparar partiendo de la Forma J. Los pseudopolimorfos también se pueden preparar partiendo de la forma amorfa.

En las mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, la cantidad de agua puede variar de alrededor de 5% en volumen a alrededor de 95% en volumen, preferiblemente de alrededor de 25% a alrededor de 75% en volumen, más preferiblemente de alrededor de 40% a alrededor de 60% en volumen.

25 También se debería observar que la calidad del disolvente orgánico seleccionado (absoluto, desnaturalizado, u otro) también influye en la calidad resultante del pseudopolimorfo.

30 El control de la temperatura de precipitación y de la siembra se puede usar adicionalmente para mejorar la reproducibilidad del procedimiento de cristalización, la distribución de tamaños de partículas, y la forma del producto. Como tal, la cristalización se puede efectuar sin sembrar con cristales del compuesto de la fórmula (X), o preferiblemente en presencia de cristales del compuesto de la fórmula (X), que se introducen en la disolución mediante siembra. La siembra se puede efectuar también varias veces a diversas temperaturas. La cantidad del material de siembra depende de la cantidad de la disolución, y se puede determinar fácilmente por una persona experta en la técnica.

35 El tiempo para la cristalización en cada etapa de cristalización dependerá de las condiciones aplicadas, de las técnicas empleadas y/o de los disolventes usados.

40 La ruptura de las partículas grandes o agregados de partículas tras la conversión del cristal se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un tamaño de partículas deseado y homogéneo. En consecuencia, las formas de cristal de solvato del compuesto de fórmula (X) se muelen opcionalmente tras sufrir la conversión. Molienda o trituración se refiere a romper físicamente las partículas grandes o agregados de partículas usando métodos y aparatos bien conocidos en la técnica para la reducción del tamaño de partículas de los polvos. Los tamaños de partículas resultantes pueden oscilar desde milímetros hasta nanómetros, produciendo por ejemplo nanocristales, microcristales.

El rendimiento del procedimiento de preparación de los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) puede ser 10% o más, y un rendimiento más preferido variaría de 40% a 100%.

45 De forma interesante, el rendimiento varía entre 70% y 100%.

De forma adecuada, los pseudopolimorfos de la presente invención tienen una pureza mayor que 90 por ciento. Más adecuadamente, los presentes pseudopolimorfos tienen una pureza mayor que 95 por ciento. Incluso más adecuadamente, los presentes pseudopolimorfos tienen una pureza mayor que 99 por ciento.

50 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un pseudopolimorfo del compuesto de fórmula (X), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de formas pseudopolimórficas farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (X), preferiblemente Forma A, en la fabricación de un medicamento para tratar

enfermedades provocadas por retrovirus, tales como infecciones por VIH, por ejemplo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y complejo relacionado con SIDA (ARC).

5 En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una infección retroviral, por ejemplo una infección por VIH, en un mamífero tal como un ser humano, que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad antirretroviral eficaz de una forma pseudopolimórfica farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (X), preferiblemente la Forma A.

10 La presente invención también se refiere a un método en el que el tratamiento de una infección viral por VIH comprende la reducción de la carga del VIH. La presente invención también se refiere a un método en el que el tratamiento de dicha infección viral por VIH comprende el incremento del recuento de células CD4+. La presente invención se refiere igualmente a un método en el que el tratamiento de dicha infección viral por VIH comprende inhibir la actividad de la proteasa del VIH en un mamífero.

15 Las formas pseudopolimórficas farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (X), preferiblemente la Forma A, también denominadas aquí como los ingredientes farmacéuticos activos, se pueden administrar mediante cualquier vía apropiada a la afección a tratar, preferiblemente oral. Sin embargo, se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con el estado del receptor.

Para cada una de las utilidades e indicaciones señaladas anteriormente, la cantidad requerida del ingrediente activo dependerá de un número de factores que incluyen la gravedad de la afección a tratar y la identidad del receptor, y finalmente estará a la discreción del médico o veterinario. La dosis deseada puede presentarse preferiblemente como una, dos, tres o cuatro o más subdosis, administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

20 Para una forma de administración oral, los pseudopolimorfos de la presente invención se mezclan con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y se llevan por medios de los métodos habituales a las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábica, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa, o almidón, en particular almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo tanto como gránulos secos y gránulos húmedos. Los excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, disoluciones azucaradas, o sus mezclas. Los polietilenglicoles y polipropilenglicoles son también útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración.

30 Para la administración subcutánea o intravenosa, los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X), si se desea con las sustancias habituales para los mismos tales como solubilizantes, emulsionantes o auxiliares adicionales, se llevan a disolución, suspensión o emulsión. Los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina fisiológica, o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, además también de disoluciones azucaradas tales como disoluciones de glucosa o de manitol, o como alternativa, mezclas de los diversos disolventes mencionados.

35 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones de los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, así como un propelente. Tal preparación contiene habitualmente el compuesto activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 50%, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

40 Los pseudopolimorfos de la presente invención también se pueden presentar en una formulación que comprende partículas del tamaño micrométrico, nanométrico o picométrico del pseudopolimorfo del compuesto de fórmula (X), formulación la cual puede contener otros agentes farmacéuticos y opcionalmente se puede convertir en forma sólida.

45 Puede ser conveniente formular los presentes pseudopolimorfos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido sobre la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño medio eficaz de partículas menor que 1000 nm. Se cree que los modificadores de la superficie útiles incluyen aquellos que se adhieren físicamente a la superficie del agente antirretroviral pero no se unen químicamente al agente antirretroviral.

50 Puede ser conveniente además almacenar los pseudopolimorfos del compuesto de fórmula (X) en materiales de envasado que son protectores frente a peligros mecánicos, medioambientales, biológicos o químicos, o a la degradación. El acondicionamiento de las sustancias farmacéuticas se puede lograr empleando materiales de envasado impermeables a la humedad, tales como bolsas herméticas al vapor cerradas. El acondicionamiento de los productos farmacéuticos, tales como comprimidos, cápsulas, se puede lograr empleando, por ejemplo, blísteres de aluminio.

Se debería entender que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las

formulaciones de esta invención incluyen otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o agentes que enmascaran el sabor.

Los siguientes ejemplos están destinados solamente para ilustración.

5 Ejemplo 1

La síntesis a escala industrial de la Forma A (1:1) se llevó a cabo usando las siguientes etapas. En primer lugar, se preparó una disolución con isopropanol y (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo. La disolución se concentró mediante destilación a vacío a 70°C y una presión de 200-500 mar, y se enfrió desde una T > 35° hasta una T entre 15° y 20°C durante alrededor de 10 horas. Los cristales formados se lavaron nuevamente con 13 litros de isopropanol, y se filtraron. Se llevó a cabo una recristalización subsiguiente en etanol/agua (90 litros/90 litros). Esto fue seguido de una nueva etapa de disolución, pero con 60 litros de etanol en su lugar. Se produjo la recristalización de la mezcla de reacción en etanol, seguido de una etapa de enfriamiento desde reflujo hasta -15°C aproximadamente y durante 10 horas. El etanolato formado se filtró y se dejó secar a alrededor de 50°C y alrededor de 7 mbares. El rendimiento de este procedimiento fue al menos 75%.

Ejemplo 2

En otro ejemplo, se preparó una mezcla de la Forma D y Forma B. Se usó acetona como disolvente durante el procedimiento de cristalización, para formar la Forma D. El procedimiento de cristalización comprendió entonces la etapa de agitar el compuesto de partida inicial (10 g) en 70 ml de acetona. La disolución se puso a reflujo subsiguientemente hasta que el compuesto se disolvió completamente. Se añadieron 40 ml de agua, y la disolución se enfrió subsiguientemente de forma lenta hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Los cristales formados se filtraron y se secaron en el horno de vacío a 50°C. Resultaron 7,6 g de producto a partir de la cristalización, siendo el rendimiento de este procedimiento de alrededor de 75%.

Ejemplo 3

En otro ejemplo, se prepararon cristales de la Forma J. Se usó isopropanol como disolvente durante el procedimiento de cristalización para formar la Forma J. El procedimiento de cristalización comprendió entonces la etapa de disolvente en material de partida inicial en el disolvente caliente. La disolución se enfrió subsiguientemente hasta la temperatura ambiente. Los cristales formados se filtraron y se secaron en el horno de vacío a 50°C. Los cristales contenían alrededor de 50% en moles de isopropanol.

30 Ejemplo 4

En este ejemplo, se calcularon las pérdidas de masa para diferentes pseudopolimorfos en experimentos termogravimétricos (TG). La termogravimetría es una técnica que mide el cambio de masa de una muestra a medida que se calienta, se enfría o se mantiene a temperatura constante. Se colocaron aproximadamente 2 a 5 mg de una muestra sobre una bandeja, y se insertaron en un horno de TG, modelo Netzsch Thermo-Microbalance TG 209, acoplado a un espectrómetro de Bruker FTIR vector 22. Las muestras se calentaron en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min., hasta una temperatura final de 250°C. El límite de detección de disolventes residuales estaba en el orden de 0,1% para la pérdida por etapas de disolventes distintos a lo largo de un intervalo estrecho de temperaturas (unos pocos grados Celsius).

Se obtuvieron los siguientes datos de TG:

40 Forma A: se observó una pérdida de peso de 4,2% en el intervalo de temperatura de 25-138°C (etanol + un poco de agua) y de 6,9% (etanol + CO₂) en el intervalo de temperatura de 25-200°C. La velocidad de pérdida de etanol fue mínima a 120°C. La pérdida de CO₂ fue debida a degradación química, y fue visible a alrededor de 190°C.

45 Forma B: se observó una pérdida de peso de 3,4% en el intervalo de temperatura de 25-78°C (agua) y de 5,1% en el intervalo de temperatura de 25-110°C (etanol + agua para T > 78°C). A partir de 110-200°C se perdieron otros 1,1% en peso (etanol).

Forma C: se observó una pérdida de peso de 2,1% en el intervalo de temperatura de 25-83°C (agua + metanol) y de 4,2% en el intervalo de temperatura de 25-105°C (metanol para T > 83°C, etapa distinta). Desde 105-200°C, se perdieron otros 2,1% en peso (metanol). No se observó etanol en la fase gaseosa.

50 Forma D: se observó una pérdida de peso de 0,1% en el intervalo de temperatura de 25-50°C, de 4,2% en el intervalo de temperatura de 25-108°C (acetona + etanol para T > 50°C), de 8,2% en el intervalo de temperatura de 25-157°C (acetona + etanol para T > 108°C), y de 10,5% en el intervalo de temperatura de 25-240°C (acetona + etanol para T > 157°C).

Forma E: se observó una pérdida de peso de 0,2% en el intervalo de temperatura de 25-75°C (agua), de

1,8% en el intervalo de temperatura de 25-108°C (diclorometano + etanol para T > 75°C), de 6,8% en el intervalo de temperatura de 25-157°C (diclorometano + etanol para T > 108°C), y de 8,8% en el intervalo de temperatura de 25-240°C (diclorometano + etanol para T > 157°C).

5 Forma F: se observó una pérdida de peso de 0,1% en el intervalo de temperatura de 25-50°C (probablemente agua), de 1,7% en el intervalo de temperatura de 25-108°C (acetato de etilo + etanol para T > 50°C), de 6,6% en el intervalo de temperatura de 25-157°C (acetato de etilo + etanol para T > 108°C), y de 9% en el intervalo de temperatura de 25-240°C (acetato de etilo + etanol para T > 157°C).

10 Forma G: se observó una pérdida de peso de 0,0% en el intervalo de temperatura de 25-50°C, de 3,7% en el intervalo de temperatura de 25-108°C (1-metoxi-2-propanol + etanol para T > 50°C, etapa distinta), de 8% en el intervalo de temperatura de 25-157°C (1-metoxi-2-propanol + etanol para T > 108°C), y de 12,5% en el intervalo de temperatura de 25-240°C (1-metoxi-2-propanol + etanol para T > 157°C).

Forma H: se observó una pérdida de peso de 0,8% en el intervalo de temperatura de 25-100°C (anisol + un poco de etanol) y de 8,8% en el intervalo de temperatura de 25-200°C (anisol + etanol para T > 100°C).

15 Forma I: se observó una pérdida de peso de 0,3% en el intervalo de temperatura de 25-89°C (agua) y de 11,0% en el intervalo de temperatura de 25-200°C (tetrahidrofurano para T > 89°C). No se observó etanol en la fase gaseosa.

La Tabla 10 muestra las pérdidas de masa esperadas aproximadas para diferentes Formas en experimentos termogravimétricos (TG).

Pérdida de masa en % (M + x.LM = 100%)					
Pseudopolimorfo	BP[°C]	Hemisolvato	Monosolvato	Disolvato	Trisolvato
Forma D	56	5,0	9,6	17,5	24,1
Forma H	152	9,0	16,5	28,3	37,2
Forma E	40	7,2	13,4	23,7	31,8
Forma G	119	7,6	14,1	24,8	33,1
Forma F	76	7,4	13,9	24,3	32,6
Forma A	78	4,0	7,8	14,4	20,2
Forma B	100	1,6	3,2	6,2	9,0
Forma C	65	2,8	5,5	10,5	14,9
Forma I	66	6,2	11,6	20,8	28,3

20 En otro conjunto de métodos termogravimétricos, la Forma A, la Forma A después de la adsorción/desorción, y la Forma A después de ensayos de hidratación de adsorción/desorción, se transfirieron todas ellas a una bandeja de aluminio para muestras. La curva TG se registró en un termogravímetro TA Instrument Hi-Res TGA 2950 en las siguientes condiciones:

- temperatura inicial: temperatura ambiente
- velocidad de calentamiento: 20°C/min.
- factor de resolución: 4
- condición final: 300°C o <80[% (p/p)]

Las curvas TG de las muestras se recogen en la Figura 16.

La Tabla 11 muestra pérdidas de masas para las formas ensayadas:

Forma A	TG (% de cambio de peso)	
	Más de 80°C	>80°C

Forma A	TG (% de cambio de peso)	
	Más de 80°C	>80°C
Forma A	0,3	7,1
Forma A después de ADS/DES	2,9	4,0
Forma A después de ensayo de hidratación de A/D	5,4	0,5

La pérdida de peso a las temperaturas hasta 80°C es debida principalmente a la evaporación del disolvente (agua) presente en la muestra. La pérdida de peso a temperaturas por encima de 80°C es debida principalmente a la evaporación del disolvente (etanolato) presente en la muestra.

5 En la Figura 17 se recoge una curva TG de la forma A a 25°C en una atmósfera de nitrógeno seco en función del tiempo. La pérdida de peso a 25°C después de 10 horas fue alrededor de 0,6%. Esto fue debido a la evaporación del disolvente.

Ejemplo 5

10 En otro ejemplo, también se llevaron a cabo medidas de calorimetría de barrido diferencial (DSC). Para tal fin, se usó un sistema de análisis térmico Perkin Elmer DSC 204. Se pesaron exactamente de 2 a 5 mg de muestra de Forma A en una bandeja de DSC.

15 Los experimentos se realizaron en una bandeja abierta. La muestra se equilibró hasta aproximadamente 30°C y después se calentó a una velocidad de 10°C por minuto, hasta una temperatura final de 200°C. El dato de DSC se obtuvo siguiendo un método estándar en la técnica. La Forma A se caracterizó mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC), en la que mostró una fuerte endotermia en el intervalo 80-119°C, mostrando un pico a alrededor de 105,6°C, con un comienzo de delta H = -98,33 J/g. En consecuencia, la Forma A de cristal de solvato de etanol del compuesto de fórmula (X) (1:1) mostró el patrón termográfico que aparece en la FIGURA 8.

20 En otro conjunto de medidas de DSC, se examinaron la Forma A, la Forma A tras adsorción/desorción, y la Forma A tras ensayos de hidratación de adsorción/desorción. Se transfirieron alrededor de 3 mg de las muestras a una bandeja de muestras Perkin Elmer de aluminio perforada de 30 µl. La bandeja de muestras se cerró con una cubierta apropiada, y la curva de DSC se registró en un Perkin Elmer Pyris DSC, en las siguientes condiciones:

- temperatura inicial: 25°C
- velocidad de calentamiento: 10°C/min.
- temperatura final: 150C
- 25 ▪ caudal de nitrógeno: 30 ml/min.

30 La Forma A mostró una señal endotérmica a alrededor de 104,6°C y un calor de fusión de 95,8 J/g provocado por la evaporación del etanolato y la fusión del producto. La Forma A tras ADS/DES mostró una señal endotérmica ancha debido a una mezcla de Forma A de etanolato y Forma B hidratada. La Forma A tras ensayo de hidratación de ADS/DES mostró una señal endotérmica a alrededor de 73,5°C y un calor de fusión de 126 J/g provocado por la evaporación de agua y la fusión del producto. Las curvas termográficas se representan en la FIGURA 15.

Ejemplo 6

En otro ejemplo, se realizaron estudios de estabilidad de la Forma A en tres condiciones diferentes. Incluyeron condiciones de 25°C y 60% de RH, 40°C y 75% de RH, y 50°C. Estos estudios revelaron que a la estabilidad a largo plazo a 25°C y 60% de RH, la cantidad de etanol y agua es estable.

35 La Tabla 12 muestra el estudio de estabilidad para la Forma A. Estabilidad a largo plazo a 25°C/60% de RH (humedad relativa), con botellas de vidrio marrón como recipiente de muestras

Ensayo	Datos de liberación	0 mes	1 meses	3 meses
Disolvente residual: % (p/p) etanol	7,5	7,6	7,6	7,1
% (p/p) Agua	0,10	0,27	0,26	0,55

ES 2 498 370 T3

Ensayos	Observación	Especificación	Datos de liberación	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses
	%(p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
	%(p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Agua (KF)	%(p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,34	0,32	0,46
Difracción de rayos X de polvo		Sólo para información	C	C	-	-	-
C: cristal							

Tabla 14: Estabilidad acelerada a 40°C/75% de RH

Ensayos	Observación	Especificación	Datos de liberación	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses
DSC del polimorfismo	°C (comienzo)	Sólo para información	97,3	97,3	97,5	98,0	97,8
	°C may	Sólo para información	104	104,2	103,4	1039	104,3
Disolventes residuales	%(p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,73	6,32	6,50
	%(p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
	%(p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Agua (KF)	%(p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,37	0,34	0,42
Difracción de rayos X de polvo		Sólo para información	C	C	-	-	-

La Forma A mostró estabilidad química y cristalográfica en las condiciones mencionadas en las tablas 13 y 14.

5 **Ejemplo 9**

Se estudió la estabilidad de la Forma A tras el almacenamiento del compuesto en un recipiente de muestras con una cubierta interna hecha solamente de LD-PE (sellado de cuerda), y una cubierta externa hecha de una bolsa Vapor Loc (LPS) selladas térmicamente. Se llevó a cabo un estudio de estabilidad a largo plazo a 25°C/60% de RH, y un estudio de estabilidad acelerada a 40°C/75% de RH, durante un período de 6 meses, y las muestras se analizaron en diferentes puntos de tiempo como se muestra en las siguientes tablas.

10

Tabla 15: Estabilidad a largo plazo a 25°C/60% de RH

Ensayos	Observaciones	Especificaciones	Datos de liberación	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses
DSC del polimorfismo	°C (comienzo)	Sólo para información	97,3	97,3	96,3	96,2	98,5
	°C may	Sólo para	104	104,2	103,1	103,8	103,9

Ensayos	Observaciones	Especificaciones	Datos de liberación	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses
		información					
Disolventes residuales	%(p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,42	6,35	6,52
	%(p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,06	0,05	0,05
	%(p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Agua (KF)	%(p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,32	0,38	0,49
Difracción de rayos X de polvo		Sólo para información	C	C	-	-	-

Tabla 16: Estabilidad acelerada a 40°C/75% de RH

Ensayos	Observaciones	Especificaciones	Datos de liberación	0 mes	1 mes	3 meses	6 meses
DSC del polimorfismo	°C (comienzo)	Sólo para información	97,3	97,3	97,8	97,5	97,9
	°C may	Sólo para información	104	104,2	103,4	103,7	104,0
Disolventes residuales	%(p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,35	6,31	6,30
	%(p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,06	0,05	0,05
	%(p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	%(p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Agua (KF)	%(p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,31	0,36	0,51
Difracción de rayos X de polvo		Sólo para información	C	C	-	-	-

La Forma A mostró estabilidad química y cristalográfica en las condiciones mencionadas en las tablas 15 y 16.

5 **Ejemplo 10**

Para los fines del ensayo de estabilidad química, la Forma A se almacenó durante un período de 1, 4 y 8 semanas en diferentes condiciones. Estas condiciones fueron 40°C/75% de RH, 50°C, RT/<5% de RH, RT/56% de RH, RT/75% de RH y luz 0,3 da ICH. El compuesto se analizó después del almacenamiento, mediante HPLC y mediante inspección visual. El método de HPLC usado en este estudio fue el método 909 de HPLC. Los resultados de los ensayos se dan en la siguiente tabla.

Tabla 17

Condiciones	HPLC Suma de impurezas			Aspecto		
	1 semana	4 semanas	8 semanas	1 semana	4 semanas	8 semanas
Referencia	1,07	-	-	ligeramente amarillo	-	-

Condiciones	HPLC Suma de impurezas			Aspecto		
	1 semana	4 semanas	8 semanas	1 semana	4 semanas	8 semanas
Luz 0,3da ICH	1,01	-	-	ligeramente amarillo	-	-
40°C / 75% de RH	1,03	0,98	0,99	ligeramente amarillo	ligeramente amarillo	ligeramente amarillo
50°C	1,05	1,08	1,06	ligeramente amarillo	ligeramente amarillo	ligeramente amarillo
RT / <5% de RH	-	1,02	1,04	-	ligeramente amarillo	ligeramente amarillo
RT / 56% de RH	-	1,02	0,99	-	ligeramente amarillo	ligeramente amarillo
RT / 75% de RH	-	1,00	1,01	-	ligeramente- vellow	ligeramente amarillo

Se concluyó que la Forma A es químicamente estable tras el almacenamiento en todas las condiciones investigadas.

Ejemplo 11

5 Se caracterizaron diferentes fracciones de la Forma B con termogravimetría (TG), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y espectroscopía de infrarrojos (IR). Los resultados de los ensayos se dan a conocer en la siguiente tabla.

Tabla 18

Fracciones	TG % de cambio de peso	IR	DSC	
	<100°C		Max (°C)	Extra (°C)
Forma B fracción 1	5,65	Hidrato, Ref	69,1	-
después de ADS/DES	4,30	± Hidrato, Ref, + amorfo	-	-
Forma B fracción 2	5,91	-Hidrato, Ref	75,6	-
después de 5d 40°C / 75% de RH	3,56	-Hidrato, Ref	74,1	-
Forma B fracción 3	3,13	± Hidrato, Ref, + amorfo	77,0	67,8
después de 5d 40°C / 75% de RH	2,33	± Hidrato, Ref, + amorfo	77,4	62,8
-hidrato, Ref: idéntico con la referencia				

Ejemplo 12

10 Se investigó la adsorción y desorción de agua a 25°C en diferentes condiciones de humedad relativa sobre 38 mg de Forma B. Se registró el cambio de peso como función de la humedad relativa. Los resultados se presentan en la Figura 20. En la etapa de secado, se registró una pérdida de peso de alrededor de 5,6% para la Forma B. El producto seco obtenido fue higroscópico, adsorbió hasta 6,8% de agua a una humedad relativa elevada. Después del ciclo de desorción, permaneció en la muestra alrededor de 1,2% de agua. El producto obtenido tras ADS/DES fue una mezcla de producto hidratado y amorfo.

15 Ejemplo 13

Se midieron las solubilidades acuosas de la Forma B en disolventes con diferente pH. Un exceso del soluto se equilibró con el disolvente a 20°C durante al menos 24 horas. Tras eliminar el compuesto sin disolver, se determinó la concentración en disolución usando espectrometría UV.

Tabla 19

Disolvente	Solubilidad (mg / 100 ml de disolución)	
Agua	10	(pH 5,1)
Tampón pH 2 (citrato/HCl)	23	(pH 2,0)
Tampón pH 3 (citrato/HCl)	13	(pH 3,0)
Tampón pH 4 (citrato/HCl)	12	(pH 4,0)
0,01N HCl	18	(pH 2,1)
0,1N HCl	150	(pH 1,1)
1,0N HCl	510	(pH 0,14)

Ejemplo 14

5

Se estudió la estabilidad de la estructura de cristal de la Forma B tras almacenar el compuesto durante un período de dos semanas a temperatura ambiente (RT) a <5%, 56% y 75% de humedad relativa (RH), 50°C y 40°C/75% de RH. Las muestras se analizaron con termogravimetría (TG), calorimetría de barrido diferencial (DSC), espectroscopía infrarroja (IR) y difracción de rayos X (XRD). Los resultados de los ensayos se dan a conocer en la siguiente tabla.

Tabla 20

Condición	TG		IR	XRD	DSC	Aspecto
	<100°C	<225°C			Max (°C)	
0 día	5,65	0,16	Ref,	Ref,	69,1	ligeramente amarillo-naranja
después de ADS/DES	4,30	0,18	≠Ref	-	-	ligeramente amarillo-naranja
RT/<5% de RH	0,32	0,07	≠Ref	≠Ref	71,2	ligeramente amarillo-naranja
RT/56% de RH	5,71	0,25	~Ref	~Ref	71,0	ligeramente amarillo-naranja
RT/75% de RH	6,20	0,10	~Ref	~Ref	71,5	ligeramente amarillo-naranja
50°C	0,23	0,06	≠Ref	≠Ref	76,4	ligeramente amarillo-naranja
40°C 75% de RH	5,77	0,07	~Ref	±Ref	70,4	ligeramente amarillo-naranja
~ Ref: idéntico con la referencia						
± Ref: similar con la referencia						
≠ Ref: diferente con la referencia						

10

Ejemplo 15

15

En el programa del ensayo de estabilidad química, la Forma B se almacenó durante un período de 1, 4 y 9 semanas en diferentes condiciones. Estas condiciones fueron 40°C/75% de RH, 50°C, RT/<5% de RH, RT/56% de RH, RT/75% de RH y luz 0,3 da ICH. El compuesto se analizó mediante HPLC y mediante inspección visual tras el almacenamiento. El método de HPLC usado en este estudio fue el método 909 de HPLC. Los resultados de los ensayos se dan a conocer en la siguiente tabla, a partir de la cual se concluye que la Forma B es químicamente estable.

Tabla 21

Condición	HPLC Suma de impurezas			Aspecto		
	1 semana	4 semanas	9 semanas	1 semana	4 semanas	9 semanas

Condición	HPLC Suma de impurezas			Aspecto		
	1 semana	4 semanas	9 semanas	1 semana	4 semanas	9 semanas
Referencia	1,35	-	-	ligeramente amarillo-naranja	-	-
Luz 0,3da ICH	1,30	-	-	naranja claro	-	-
40°C / 75% de RH	1,43	1,38	1,41	ligeramente amarillo-naranja	naranja	naranja claro
50°C	1,46	1,50	1,46	ligeramente amarillo-naranja	naranja claro	naranja claro
RT / <50% de RH	-	1,48	1,37	-	naranja claro	naranja claro
RT / 56% de RH	-	1,11	1,35	-	ligeramente amarillo-naranja	naranja claro
RT / 75% de RH	-	1,34	1,29	-	naranja claro	naranja claro

Ejemplo 16

La Forma K se preparó añadiendo ácido metanosulfónico puro a una disolución de Forma A en THF a r.t. La Forma K se mezcló subsiguientemente con haluro de metal alcalino y se prensó en un pelete (Ph. Eur.) y se analizó mediante espectrometría infrarroja (IR) en las siguientes condiciones:

5

- aparato: espectrofotómetro Nicolet Magna 560 FTIR
- número de barridos: 32
- resolución: 1 cm⁻¹
- intervalo de longitudes de onda: 4000 a 400 cm⁻¹

10

- corrección de la línea base: sí
- detector: DTGS con ventanas de KBr
- divisor de haces: Ge en KBr
- haluro de metal alcalino: KBr (bromuro de potasio)

15

El espectro de IR de la Forma K, como se muestra en la Figura 21, refleja los modos vibracionales de la estructura molecular del solvato de mesilato como un producto cristalino.

Tabla 22

Números de ondas (cm ⁻¹) e intensidades relativas de las bandas de absorción (¹)
3362m, 3064w
2985m, 2964m, 2906m, 2873m, 2632w, 2585w
1687s, 1627w, 1601w
1554m, 1495m, 1480w, 1470w, 1452w, 1443w, 1421w
1383w, 1373w, 1369w, 1345m, 1324m, 1314m, 1299w, 1268m, 1245m, 1221m, 1202s
1190s, 1166vs, 1122m, 1091m, 1077m, 1051s, 1043s, 1023m, 1002m
992m, 969w, 943w, 912w, 888w, 867vw, 836w, 813vw
773m, 754w, 743m, 711w, 700m, 658m, 634w
581w, 556m, 505w, 472vw, 452vw, 435vw, 417vw

Números de ondas (cm^{-1}) e intensidades relativas de las bandas de absorción ⁽¹⁾
⁽¹⁾ vs = muy fuerte, s = fuerte, m = medio, w = débil, vw = muy débil, br = ancho

Ejemplo 17

La Forma K se transfirió a una celda capilar de vidrio y se analizó mediante espectrometría de Raman en las siguientes condiciones:

- 5
 - modo de Raman: Raman no dispersante
 - aparato: módulo Nicolet FT-Raman
 - número de barridos: 64
 - resolución: 4 cm^{-1}
 - intervalo de longitudes de onda: $3700 \text{ a } 100 \text{ cm}^{-1}$
- 10
 - láser: Nd:YV04
 - frecuencia del láser: 1064 cm^{-1}
 - detector: InGaAs
 - separador de haces: CaF_2
 - geometría de la muestra: reflectante 180°
- 15
 - polarización: no

El espectro de Raman de la Forma K, como se muestra en la Figura 22, refleja los modos vibracionales de la estructura molecular del mesilato como un producto cristalino.

Tabla 23

Números de ondas (cm^{-1}) e intensidades relativas de las bandas de absorción ⁽¹⁾
3080m, 3068m, 3059m, 3043w, 3022w, 3006m
2989s, 2978s, 2962s, 2933vs, 2906m, 2871m
1685vw, 1628w, 1603s, 1585w, 1495w, 1479w, 1466w, 1450m, 1423w
1381w, 1346w, 1336w, 1313w, 1290w, 1271w, 1244w, 1230w, 1209m
1190w, 1182m, 1163vs, 1122w, 1105w, 1090m, 1049vs, 1032w, 1003s
968w, 955w, 941w, 914w, 897w, 877w, 866w, 845w, 823m, 814m
783m, 771m, 742w, 658w, 634m, 621w
577w, 561m, 534w, 524w, 497w, 451w, 436w
337w, 308w, 287m, 247w, 206w, 162m, 129m
⁽¹⁾ vs = muy fuerte, s = fuerte, m = medio, w = débil, vw = muy débil

Ejemplo 18

Se transfirieron alrededor de 3 mg de Forma K a una bandeja de muestras de aluminio estándar TA-Instrument. La bandeja de muestras se cerró con la cubierta apropiada, y la curva de DSC se registró en un TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de refrigeración RCS, en las siguientes condiciones:

- 20
 - temperatura inicial: 25°C
- 25
 - velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

- temperatura final: 200°C
- caudal de nitrógeno: 50 ml/min.

5 La curva de DSC, como se representa en la Figura 23, muestra la fusión con descomposición de un producto cristalino. La fusión de la forma K se produce a 158,4°C. Debido a la descomposición, el cálculo del calor de fusión sólo se puede usar para indicar la propiedad cristalina del producto.

Ejemplo 19

La Forma K se transfirió a una bandeja de muestras de aluminio. La curva TG se registró en un termogravímetro TA Hi-Res TGA 2950 en las siguientes condiciones:

- 10 ▪ temperatura inicial: temperatura ambiente
- velocidad de calentamiento: 20°C/min.
- factor de resolución: 4
- condición final: 300°C o <80[% (p/p)]

15 La curva TG se muestra en la Figura 24. La pérdida de peso de alrededor de 0,2% hasta 60°C fue debida a la evaporación del disolvente. La pérdida de peso a temperaturas por encima de 140°C fue debida a la evaporación y descomposición del producto.

Ejemplo 20

Adsorción-desorción

Se transfirieron alrededor de 21 mg de la Forma K a un analizador de sorción de vapor VTI modelo SGA100, y se registró el cambio de peso con respecto a la humedad atmosférica en las siguientes condiciones:

20	temperatura de secado:	40°C
	equilibrio:	≤ 0,05% en 5 min. o 60 min.
	intervalo de datos:	0,05% o 2,0 min.
	temperatura:	25°C
25	primer ciclo	adsorción de RH (%): 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95
		desorción de RH (%): 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5
	segundo ciclo	adsorción de RH (%): 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95
30		desorción de RH (%): 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5

La isoterma de adsorción-desorción se muestra en la Figura 25. La Forma K es higroscópica. En la etapa de secado inicial, se registró una pérdida de peso de 0,3%, comparable con el resultado de TG. La Forma K adsorbió hasta 1,5% de agua a una humedad relativa elevada. El producto se secó completamente durante el ciclo de desorción.

35 Se investigó un estudio diferente de la adsorción y desorción de agua por la Forma K a 25°C a diferentes condiciones de humedad relativa sobre una cantidad de alrededor de 18 mg del solvato de mesilato. Se registró el cambio de peso en función de la humedad relativa. El resultado se presenta en la Figura 26.

40 En la etapa de secado, se registra una pérdida de peso de alrededor de 0,6% para la Forma K. El producto seco obtenido es ligeramente higroscópico, adsorbió hasta 1,7% de agua a humedad relativa elevada. El producto se secó completamente durante el ciclo de desorción.

Ejemplo 21

Se midieron las solubilidades acuosas de la Forma K en disolventes con diferente pH. Un exceso del soluto de libró con el disolvente a 20°C durante al menos 48 horas. Después de eliminar el compuesto sin disolver, se determinó la concentración en disolución usando espectrometría de UV.

45

Tabla 24

Disolvente	Solubilidad (mg / 100 ml de disolución)	
Agua	19	(pH 3,3)
Tampón pH 2 (citrato/HCl)	21	(pH 2,0)
Tampón pH 3 (citrato/HCl)	12	(pH 3,0)
Tampón pH 4 (citrato/HCl)	11	(pH 4,0)
0,01 N HCl	24	(pH 2,0)
20% HP β CD en agua	2100	(pH 1,6)

Ejemplo 22

5

Se estudió la estabilidad de la estructura de cristal del lote 1 de la Forma K tras el almacenamiento del compuesto durante un período de cuatro semanas a temperatura ambiente (RT) a 75% de humedad relativa (RH), 50°C y 40°C/75% de RH. Se estudió la estabilidad de la estructura de cristal del lote 2 de la Forma K tras el almacenamiento del compuesto durante un período de cuatro semanas a temperatura ambiente (RT) a <5%, 56% y 75% de humedad relativa (RH), 50°C y 40°C/75% de RH. Las muestras se analizaron con termogravimetría (TG), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y espectroscopía infrarroja (IR). Los resultados de los ensayos se dan a conocer en la siguiente tabla.

10

Tabla 25

Compuesto	Condiciones	TG		IR	DSC		Aspecto
		<80°C	<125°C		Max (°C)	Extra (°C)	
Forma K Lote 1	0 días	0,47	0,15	Ref.	143,7	-	ligeramente naranja
	RT / 75% de RH	2,87	0,19	≠Ref.	146,6	64,3	ligeramente naranja
	50°C	0,32	0,14	~Ref.	140,6	45,6	naranja
	40°C / 75% de RH	1,48	3,71	-	-	-	aceite marrón
Forma K Lote 2	0 días	0,16	0,11	Ref.	155,8	-	ligeramente naranja
	RT/<5% de RH	0,00	0,03	~Ref.	156,9	-	ligeramente naranja
	RT/56% de RH	0,27	0,03	±Ref.	154,6	-	ligeramente naranja
	RT/75% de RH	1,82	0,07	≠Ref.	149,2	67,0	ligeramente naranja
	50°C	0,12	0,12	~Ref.	156,8	-	ligeramente naranja
	40°C/75% de RH	3,26	3,08	-	-	-	aceite marrón
~Ref: idéntico con la referencia							
±Ref: similar con la referencia							
≠Ref: diferente con la referencia							

Ejemplo 23

En el programa de ensayo de estabilidad química, el lote 1 de la Forma K se almacenó durante un período de 1 y 4 semanas en diferentes condiciones. Estas condiciones fueron 40°C/75% de RH, 50°C, RT/75% de RH y luz 0,3 da ICH. El lote 2 de la Forma K también se almacenó durante un período de 1 y 4 semanas en diferentes condiciones. Estas condiciones fueron 40°C/75% de RH, 50°C, RT/<5% de RH, RT/56% de RH, RT/75% de RH y luz 0,3 da ICH. El compuesto se analizó mediante HPLC y mediante inspección visual tras del almacenamiento. El método de HPLC usado en este estudio fue el método 909 de HPLC. Los resultados de los ensayos se dan a conocer en la siguiente tabla.

Tabla 26

Compuesto	Condiciones	HPLC Suma de impurezas		Aspecto	
		1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas
Forma K Lote 1	Referencia	3,57	-	ligeramente naranja	-
	Luz 0,3da ICH	2,93	-	ligeramente naranja	-
	40°C/75% de RH	5,36	>90*	ligeramente naranja	aceite marrón
	50°C	3,99	27,53	ligeramente naranja	naranja
	RT/75% de RH	-	3,61	-	ligeramente naranja
Forma K Lote 2	Referencia	1,50	-	ligeramente naranja	-
	Luz 0,3da ICH	1,17	-	ligeramente naranja	-
	40°C/75% de RH	1,75	>85*	ligeramente naranja	Aceite marrón
	50°C	1,46	1,25	ligeramente naranja	ligeramente naranja
	RT/<5% de RH	-	1,58	-	ligeramente naranja
	RT/56% de RH	-	1,45	-	ligeramente naranja
	RT/75% de RH	-	1,46	-	ligeramente naranja

Ejemplo 24

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, bienmascarado, de aumento de escala de múltiples dosis para examinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la Forma A tras la administración oral dos o tres veces al día, en sujetos sanos. Se ensayaron cuatro dosis de la Forma A (400 mg b.i.d., 800 mg b.i.d., 800 mg t.i.d., y 1200 mg t.i.d.) en 4 paneles de 9 sujetos sanos. Dentro de cada panel, se trataron 6 sujetos con la Forma A y 3 sujetos con placebo durante 13 días con una sola ingesta en la mañana del día 14. (b.i.d. = dos veces al día, t.i.d. = tres veces al día).

La Forma A se absorbió fácilmente, y los perfiles de concentración frente al tiempo de la Forma A tras la dosificación repetida fueron dependientes de la dosis administrada. Las concentraciones plasmáticas de estado estacionario se alcanzaron generalmente a los 3 días, aunque C_{0h} (conc. en el momento de la administración) y AUC_{24h} (área bajo la curva o biodisponibilidad) disminuyeron ligeramente con el tiempo a todos los niveles de dosis. AUC_{24h} y $C_{ss,av}$ (conc. a estado estacionario medio) fueron proporcionales a la dosis (dosis diaria) a 400 mg b.i.d., 800 mg t.i.d. y 1200 mg

ES 2 498 370 T3

t.i.d., pero fue más proporcional a la dosis a 800 mg b.i.d. C_{max} (conc. máxima) fue proporcional a la dosis con respecto a la dosis por ingesta. Se excretó menos de 2% de Forma A sin cambiar en la orina a todos los niveles de dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un pseudopolimorfo de etanolato de (1S,2R)-3-[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo.
- 5 2. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 1, en el que la relación de compuesto a etanol oscila entre (5:1) y (1:5).
3. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 1, en el que la relación de compuesto a etanol oscila entre (0,2:1) y (3:1).
4. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 1, en el que la relación de compuesto a etanol oscila entre (1:1) y (2:1).
- 10 5. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 4, en el que la relación de compuesto a etanol es alrededor de 1:1.
6. Un pseudopolimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente moléculas de agua.
7. Un procedimiento para preparar un pseudopolimorfo de etanolato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de combinar (1S,2R)-3-[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo con etanol, o mezclas de agua y etanol, e inducir la cristalización.
- 15 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho pseudopolimorfo de etanolato se prepara partiendo del pseudopolimorfo de isopropanolato de (1S,2R)-3-[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo.
- 20 9. Composición farmacéutica que comprende un pseudopolimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10. Uso de un pseudopolimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteasa del VIH en un mamífero.
- 25 11. Un pseudopolimorfo de hidrato de (1S,2R)-3-[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo.
12. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 11, en el que la relación de compuesto a agua oscila entre (5:1) y (1:5).
13. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 11, en el que la relación de compuesto a agua oscila entre (0,2:1) y (3:1).
- 30 14. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 11, en el que la relación de compuesto a agua oscila entre (1:1) y (2:1).
15. Un pseudopolimorfo según la reivindicación 14, en el que la relación de compuesto a agua es alrededor de 1:1.
16. Un procedimiento para preparar un pseudopolimorfo de hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que comprende las etapas de combinar (1S,2R)-3-[[4-aminofenil]sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo con agua, o mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, e inducir la cristalización.
- 35 17. Composición farmacéutica que comprende un pseudopolimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
18. Uso de un pseudopolimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteasa del VIH en un mamífero.
- 40

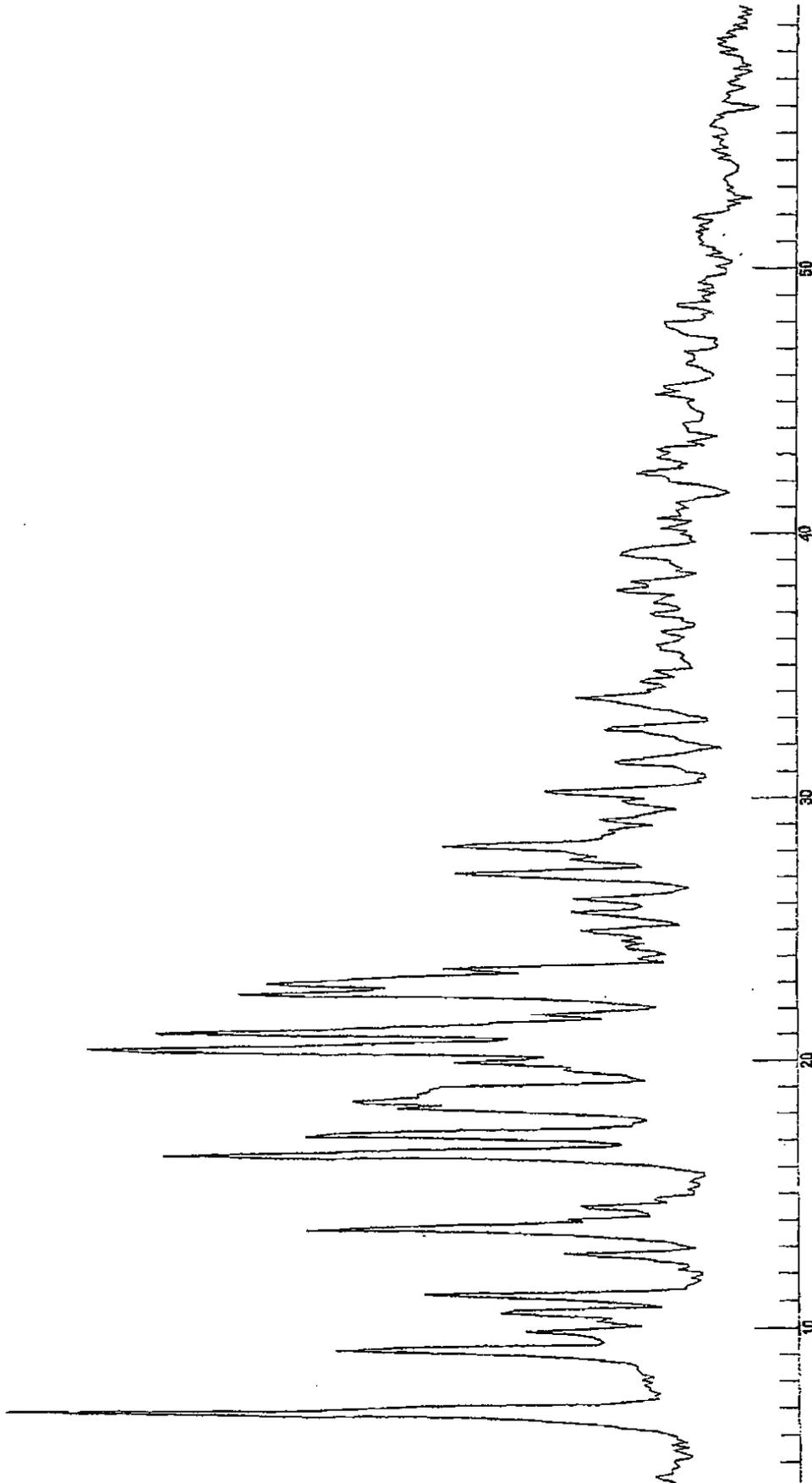


Figura 1

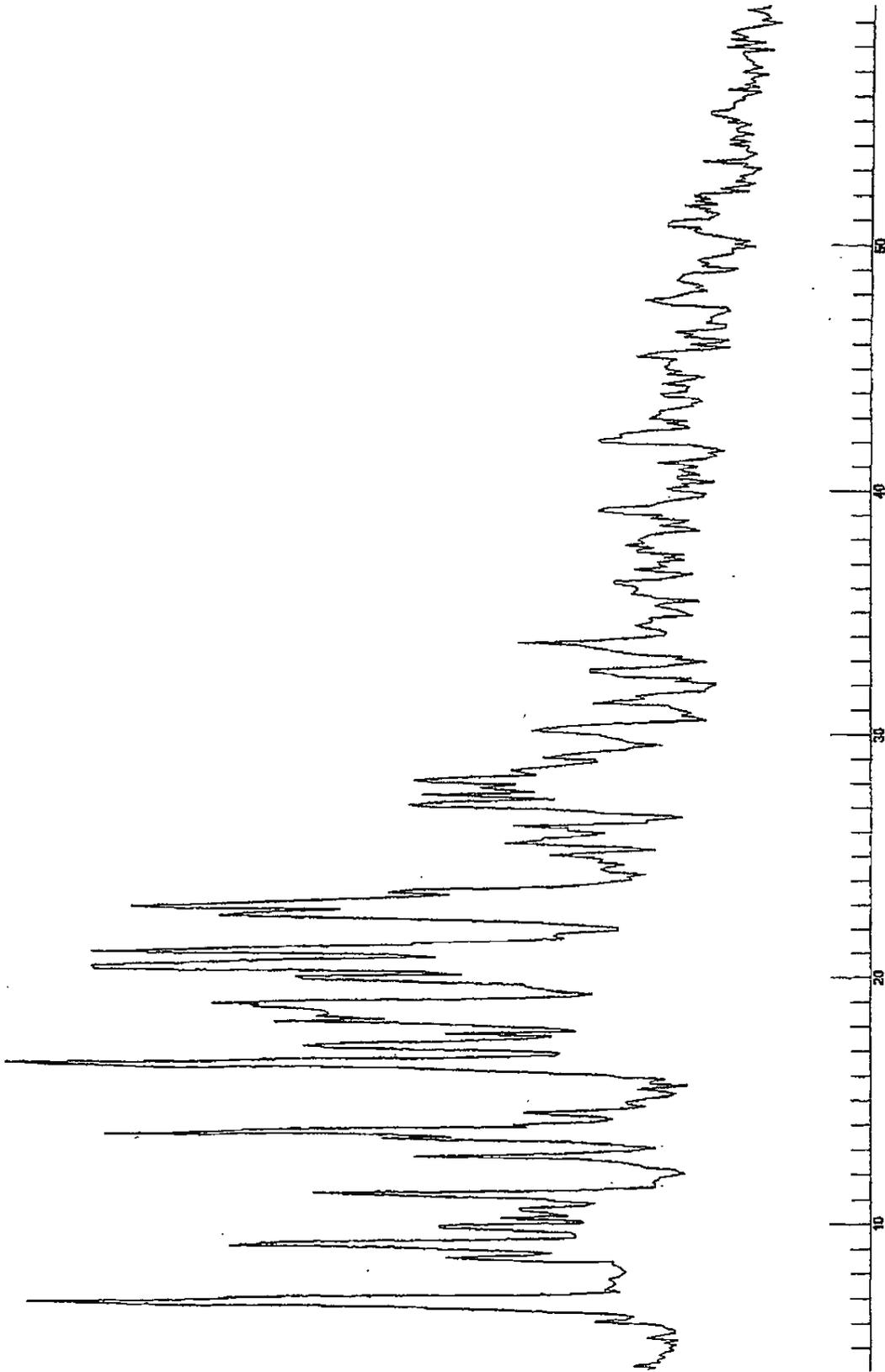


Figura 2

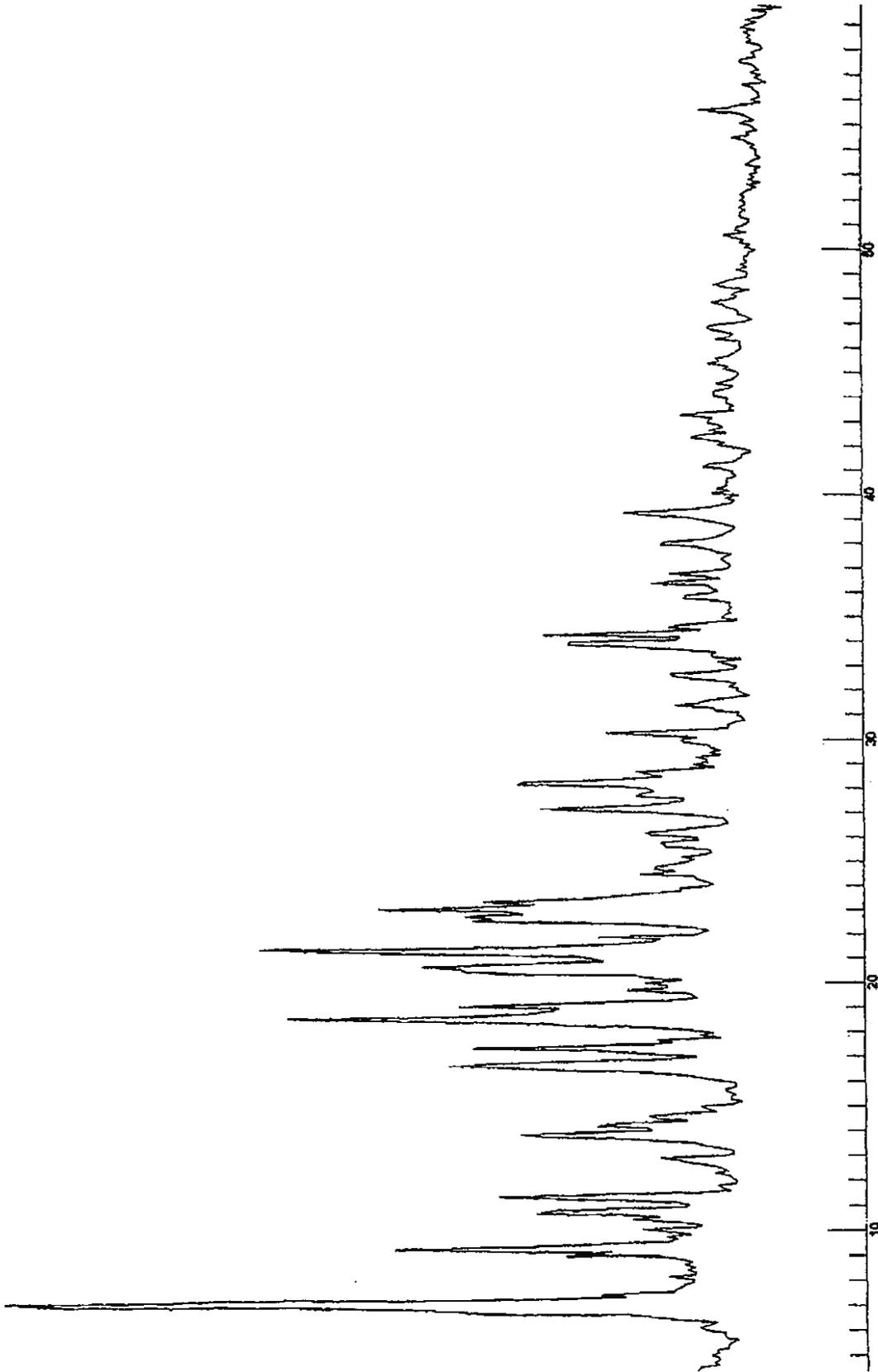


Figura 3

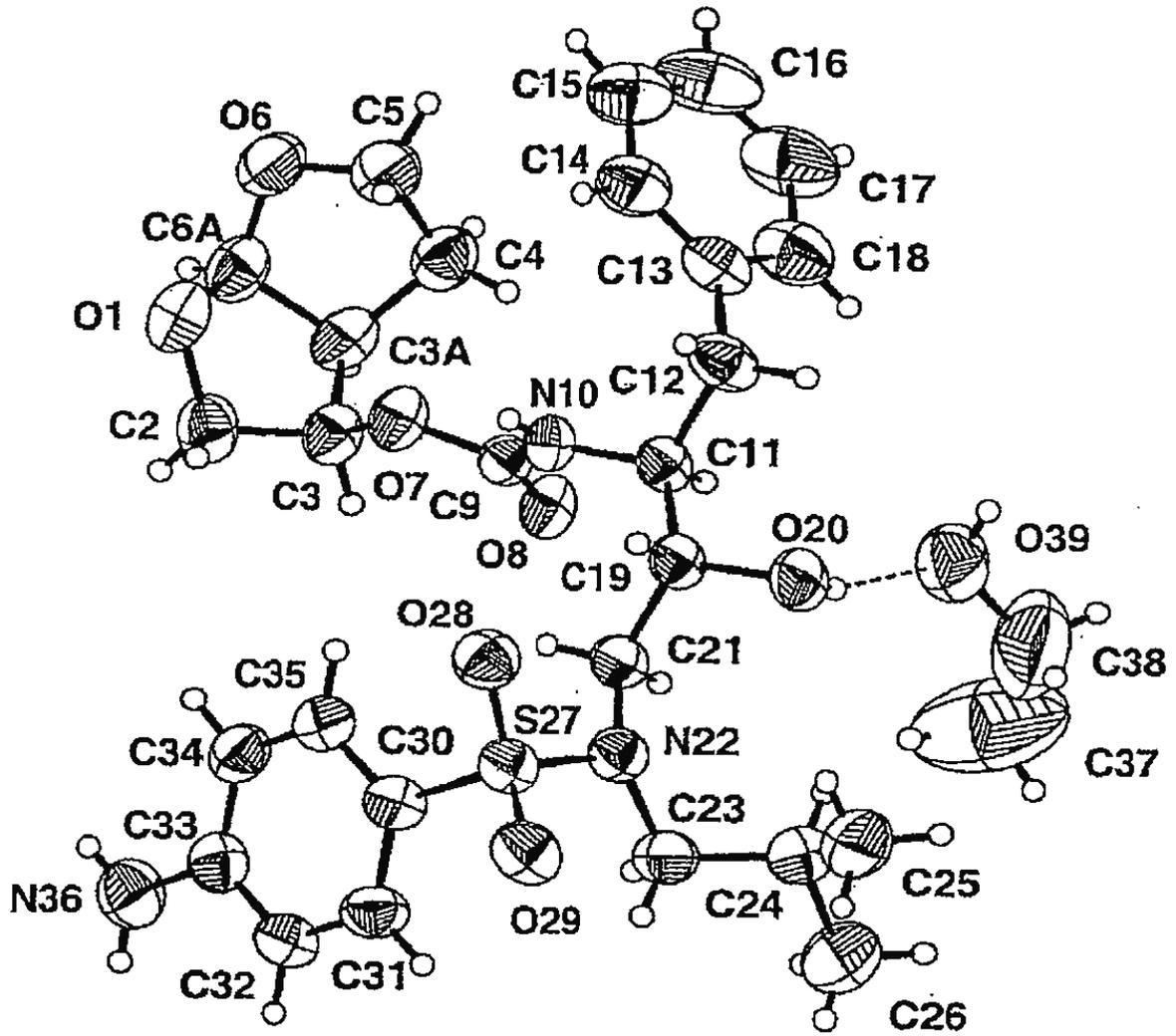


Figura 4

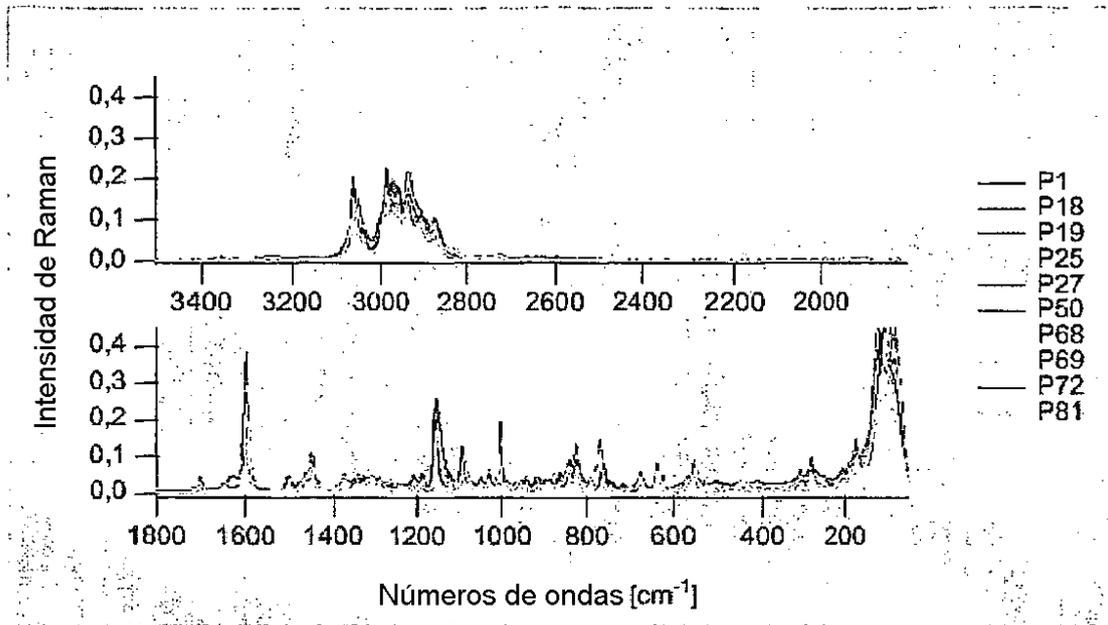


Figura 5

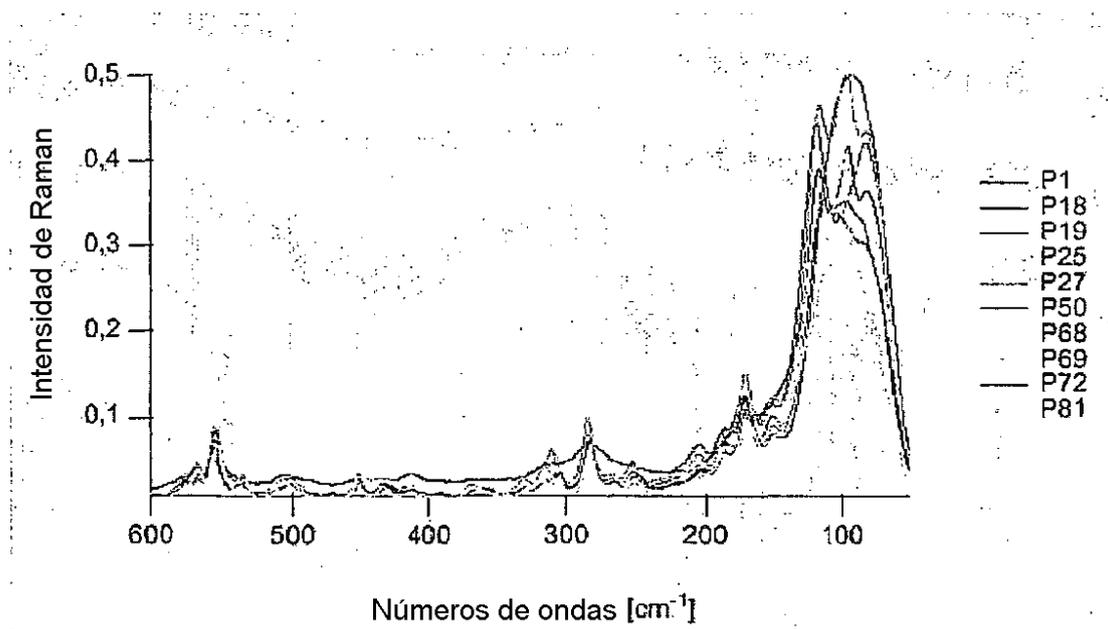


Figura 6

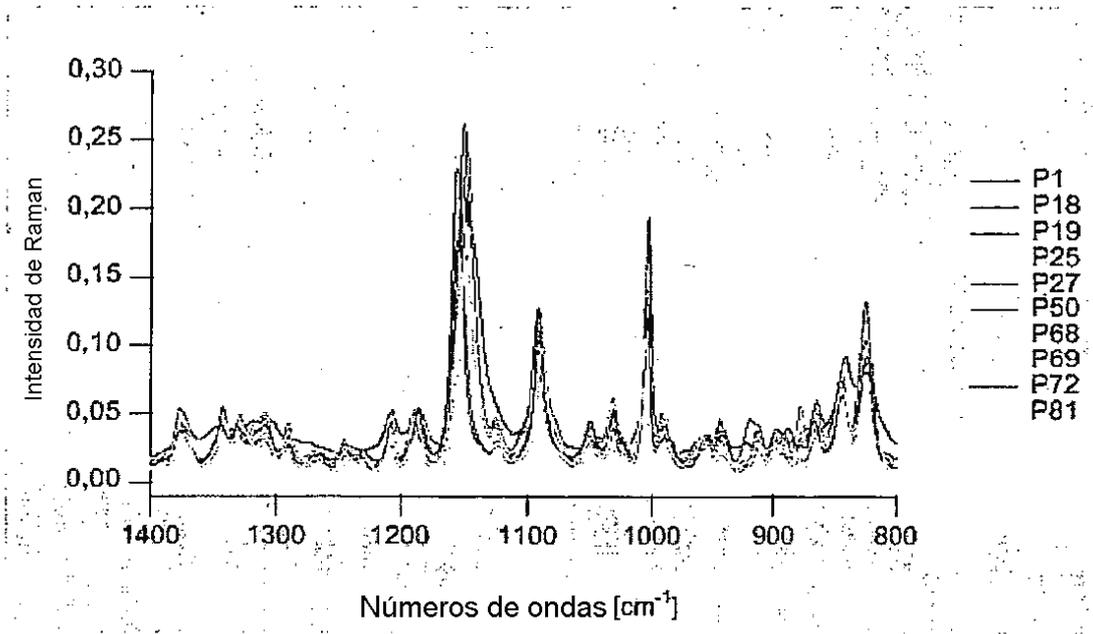


Figura 7

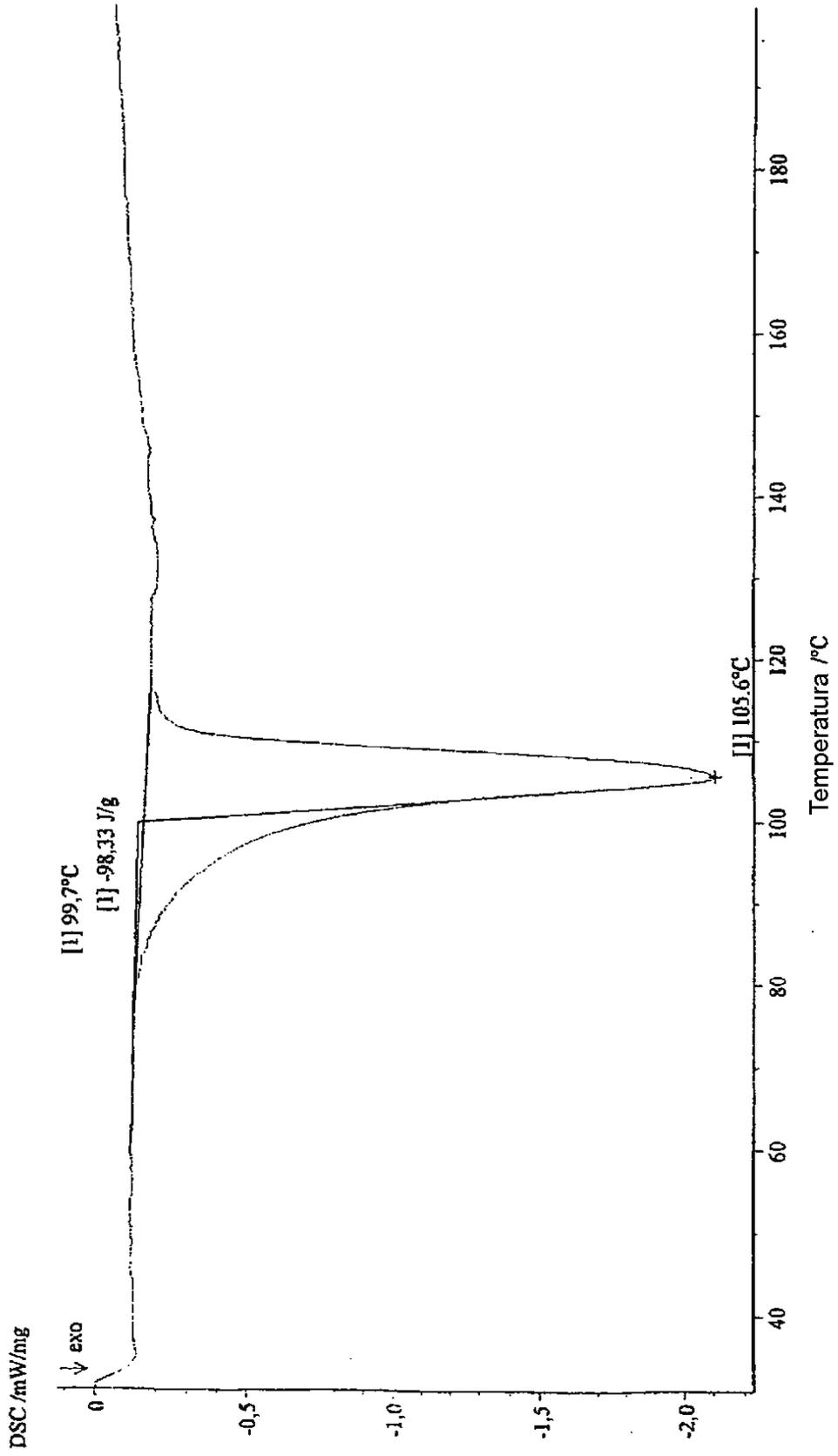


Figura 8

Figura 9

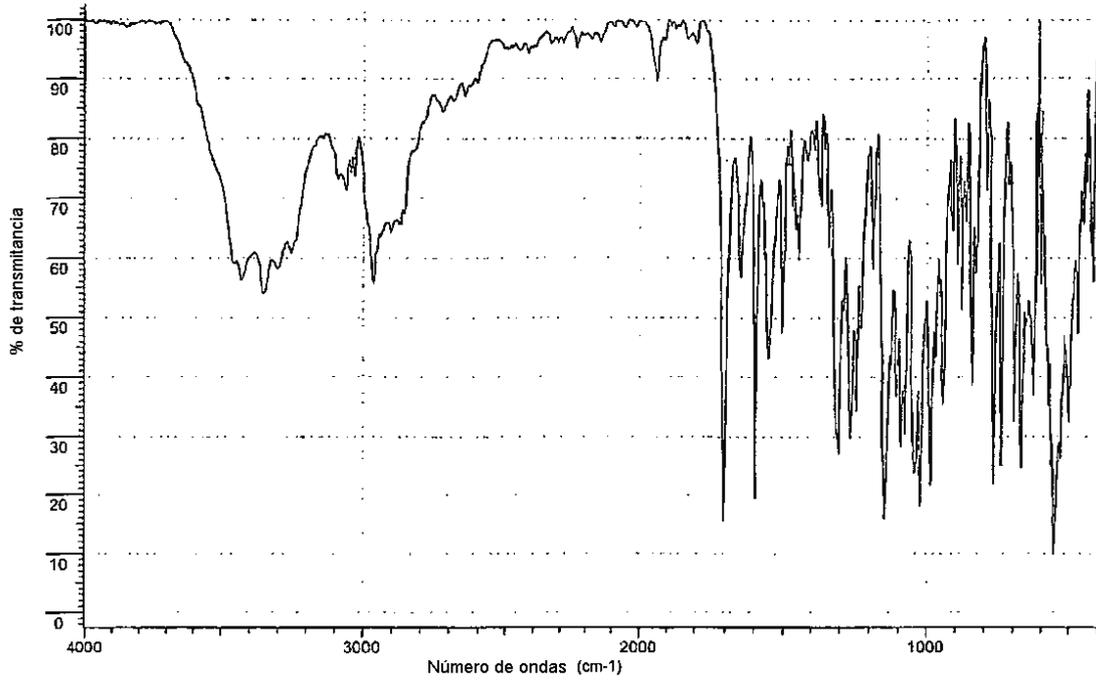


Figura 10

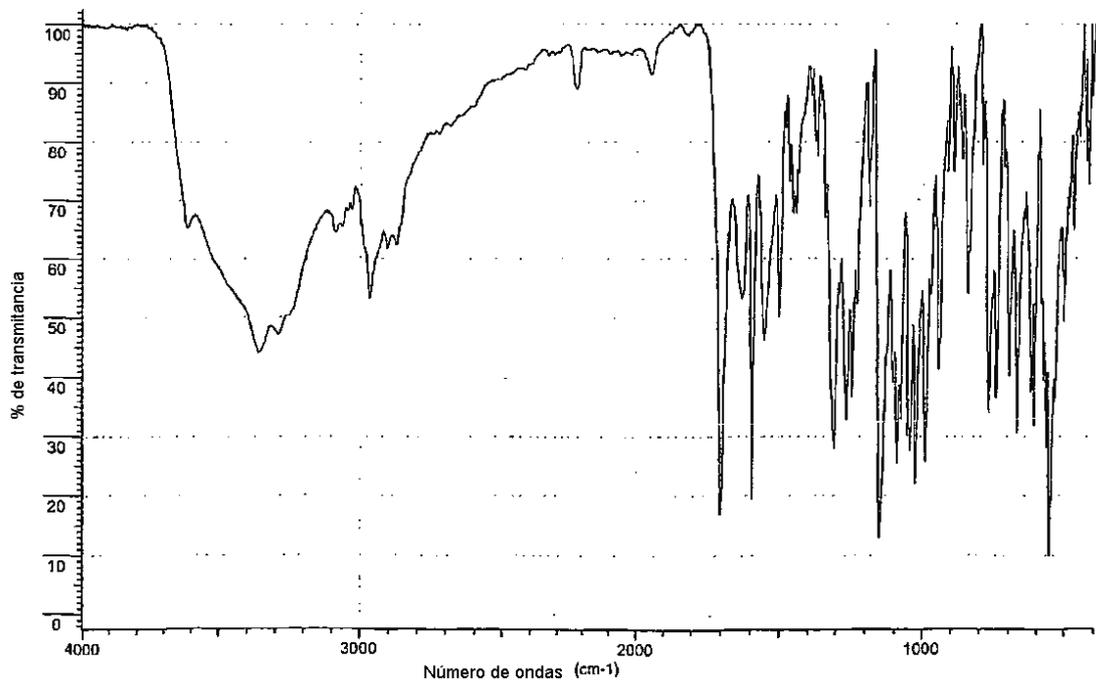


Figura 11

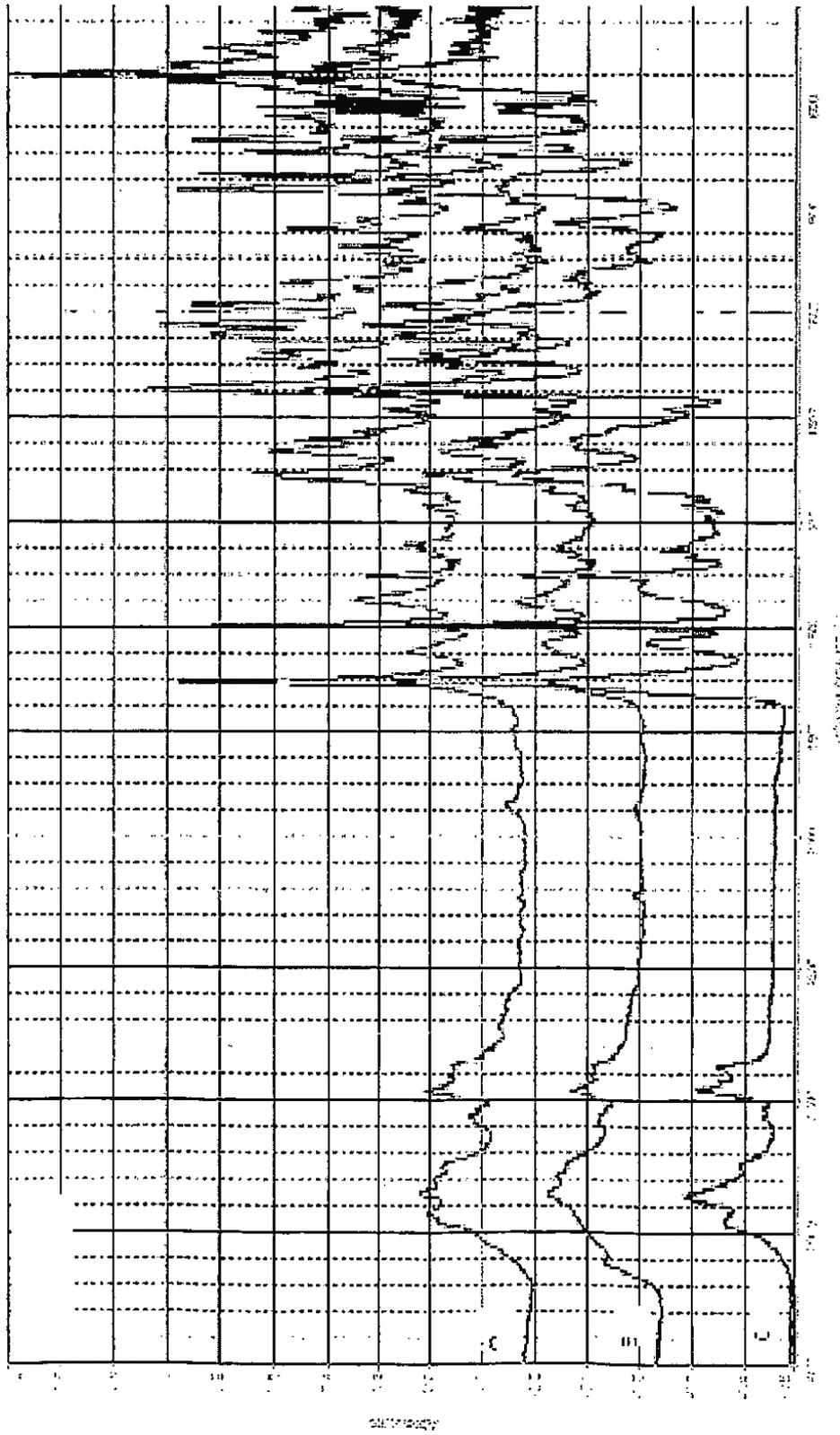


Figura 12

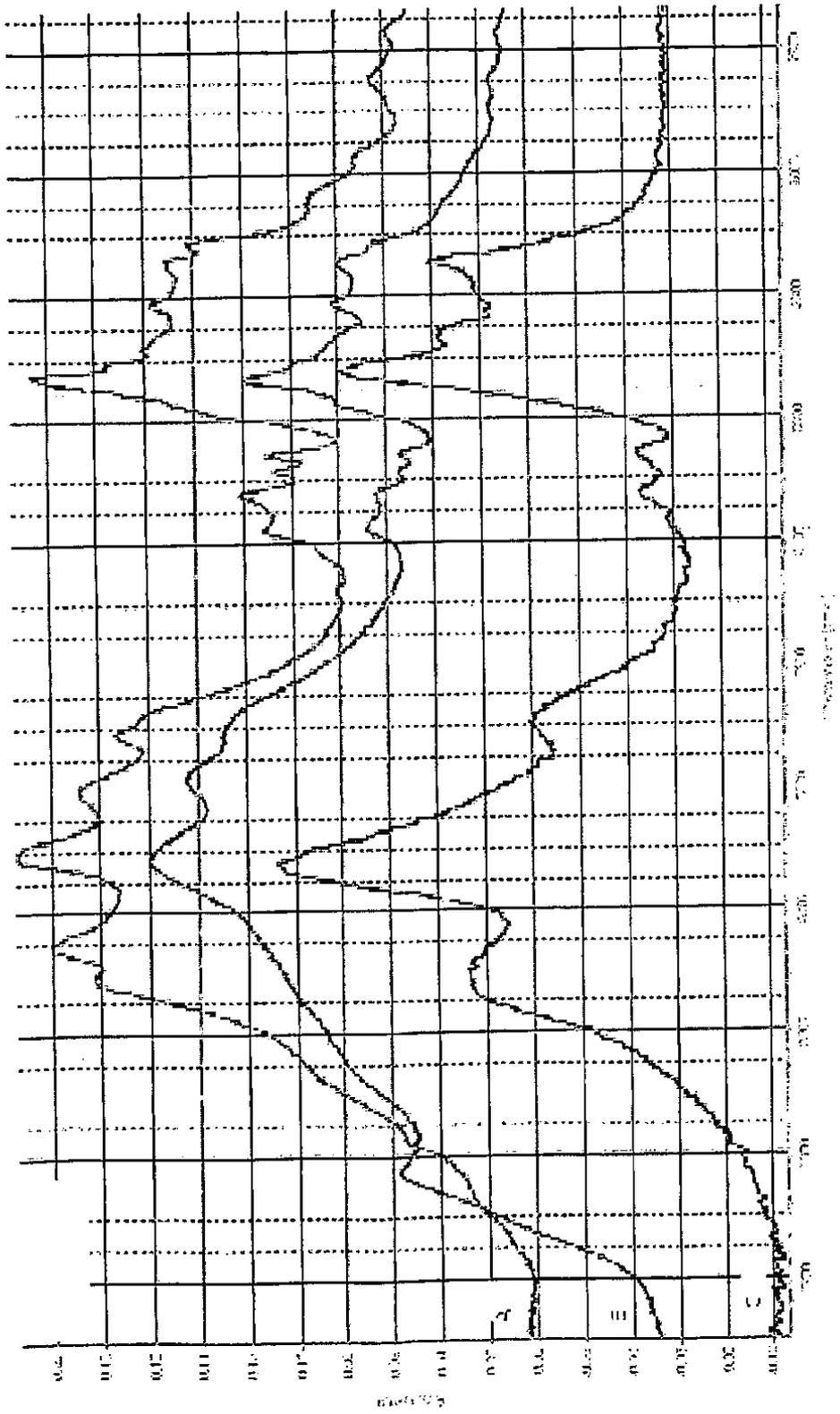


Figura 13

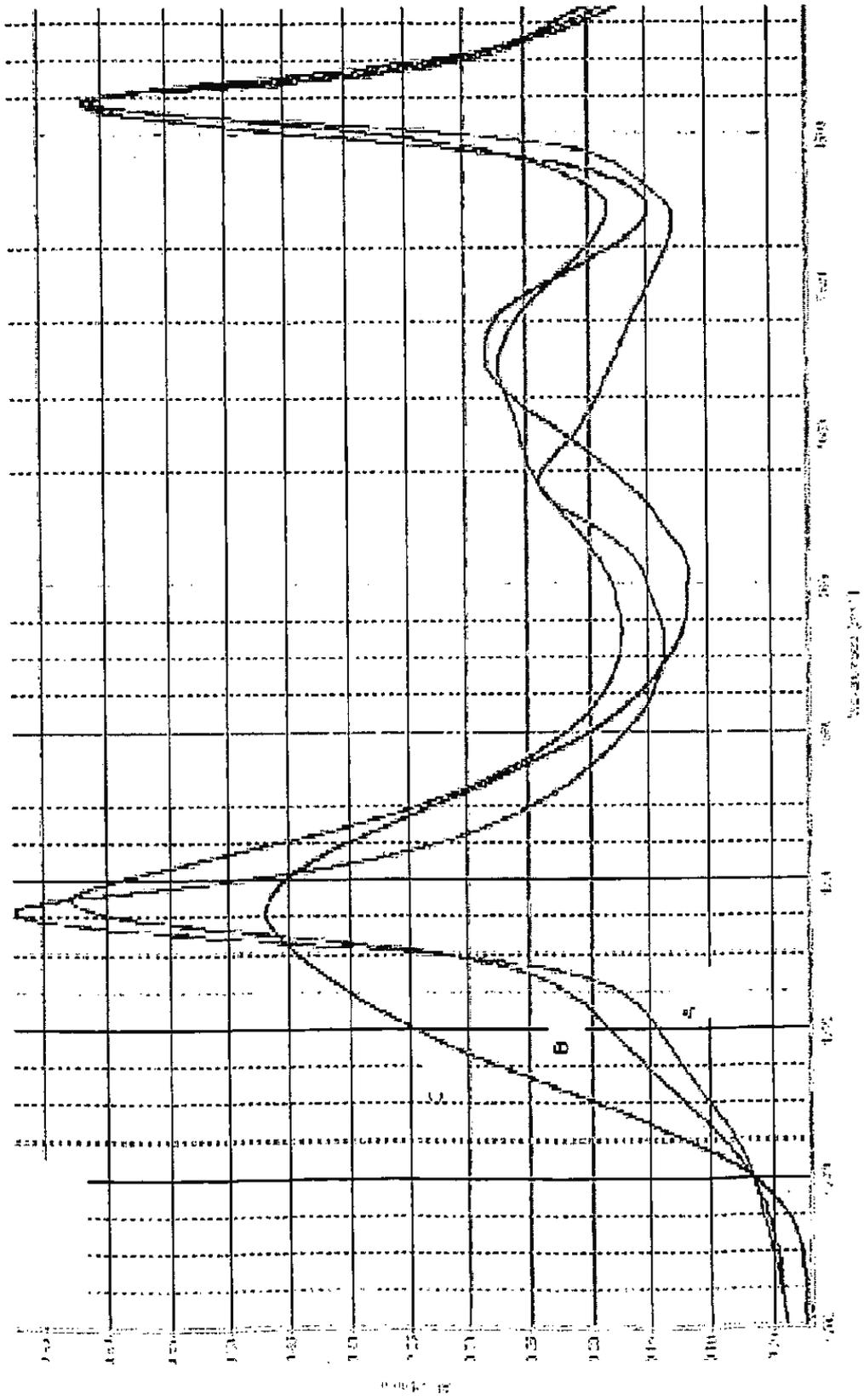


Figura 14

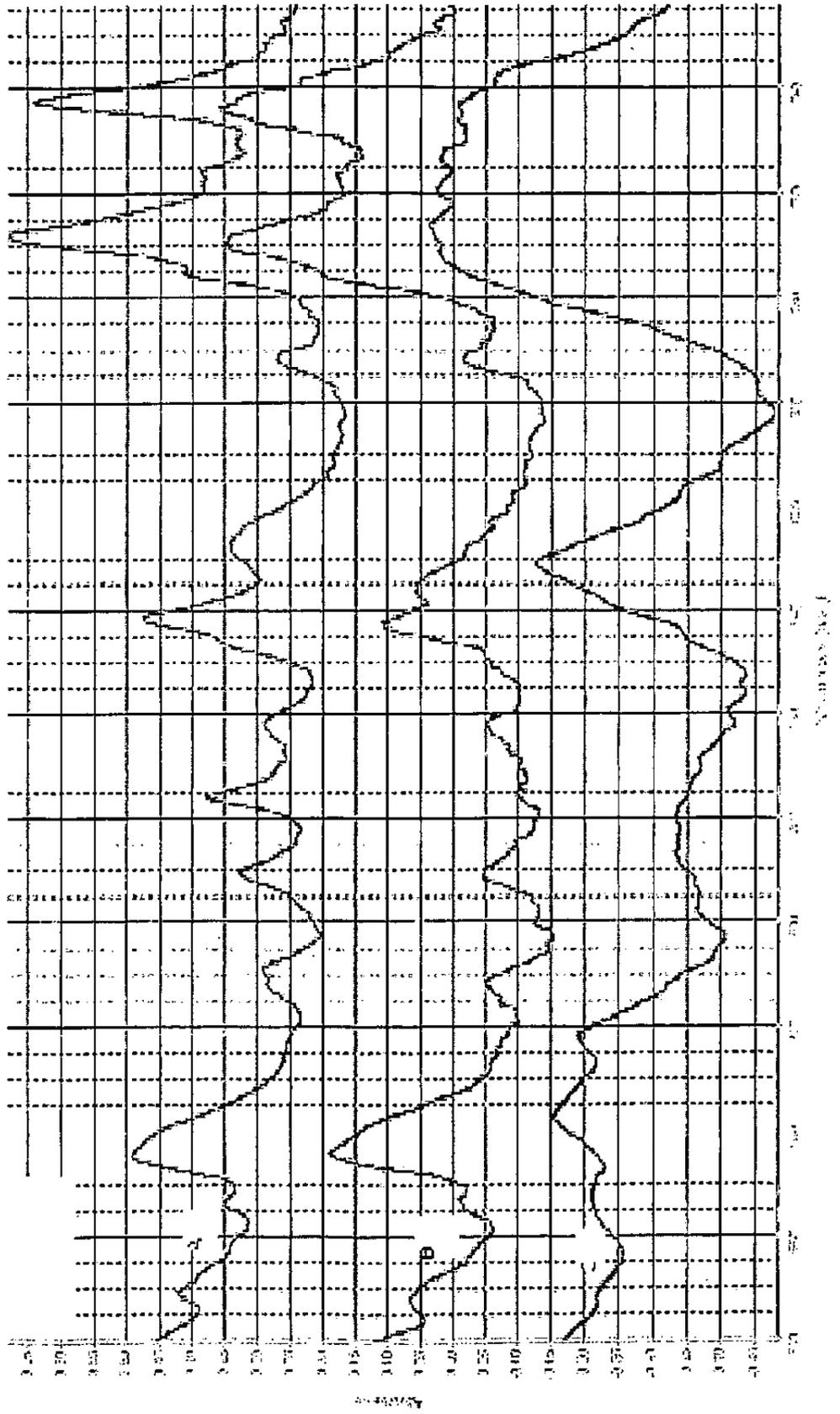


Figura 15

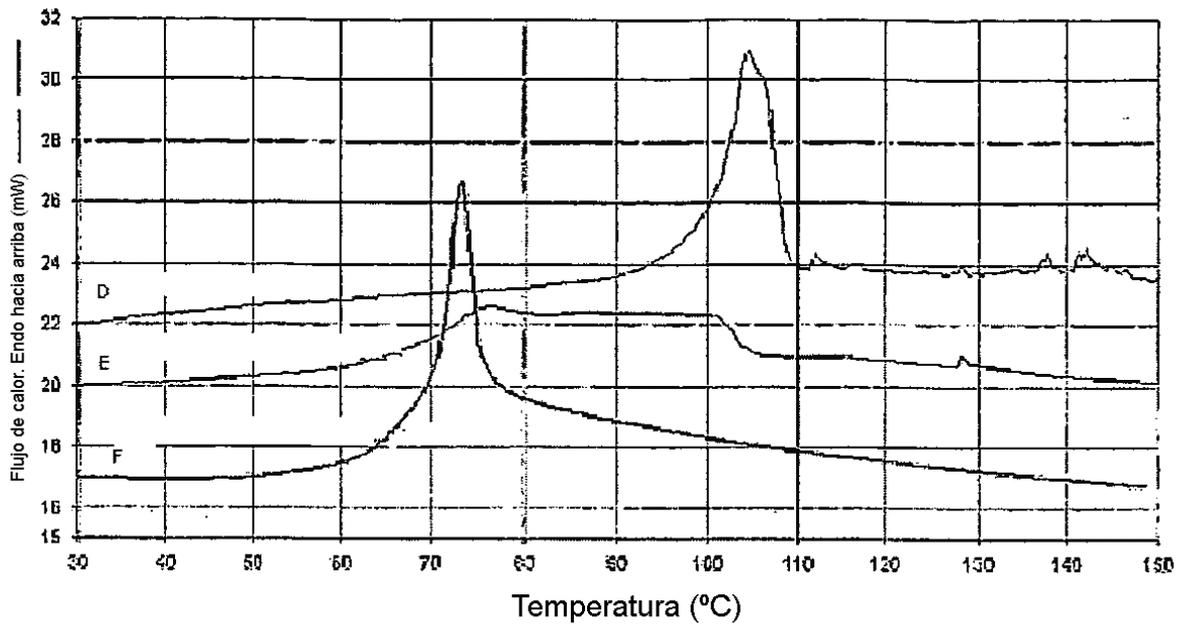


Figura 16

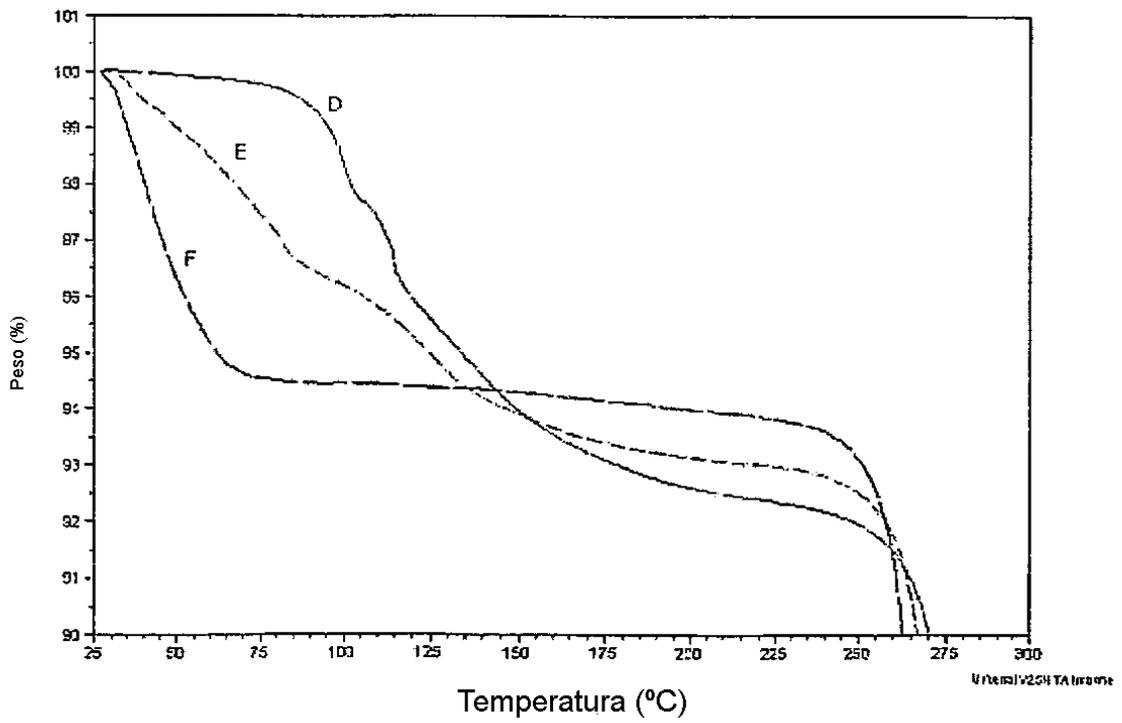


Figura 17

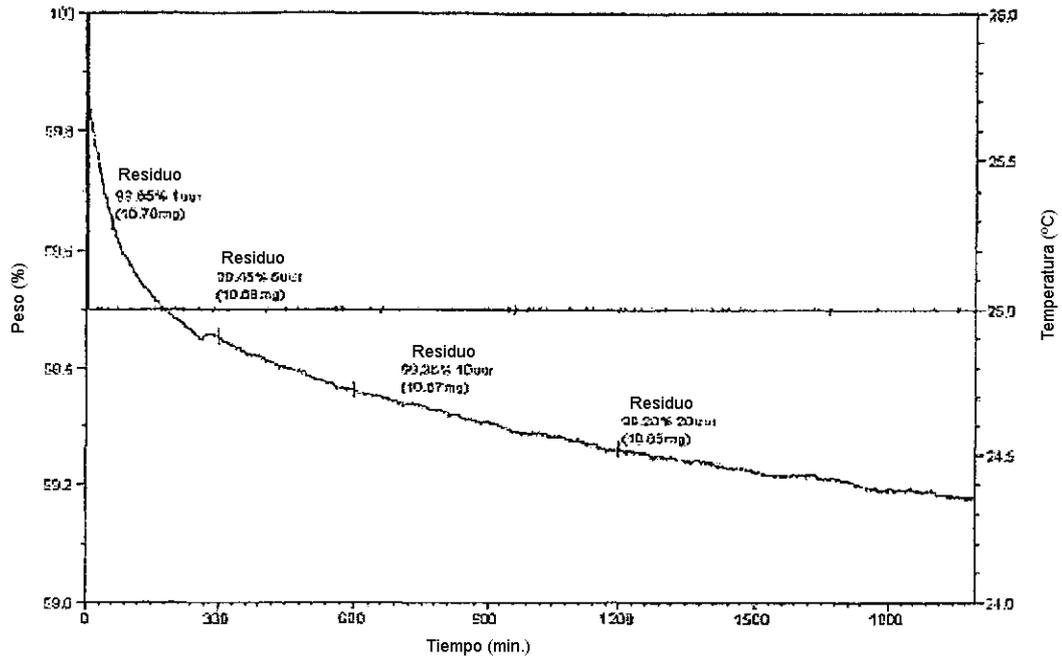


Figura 18

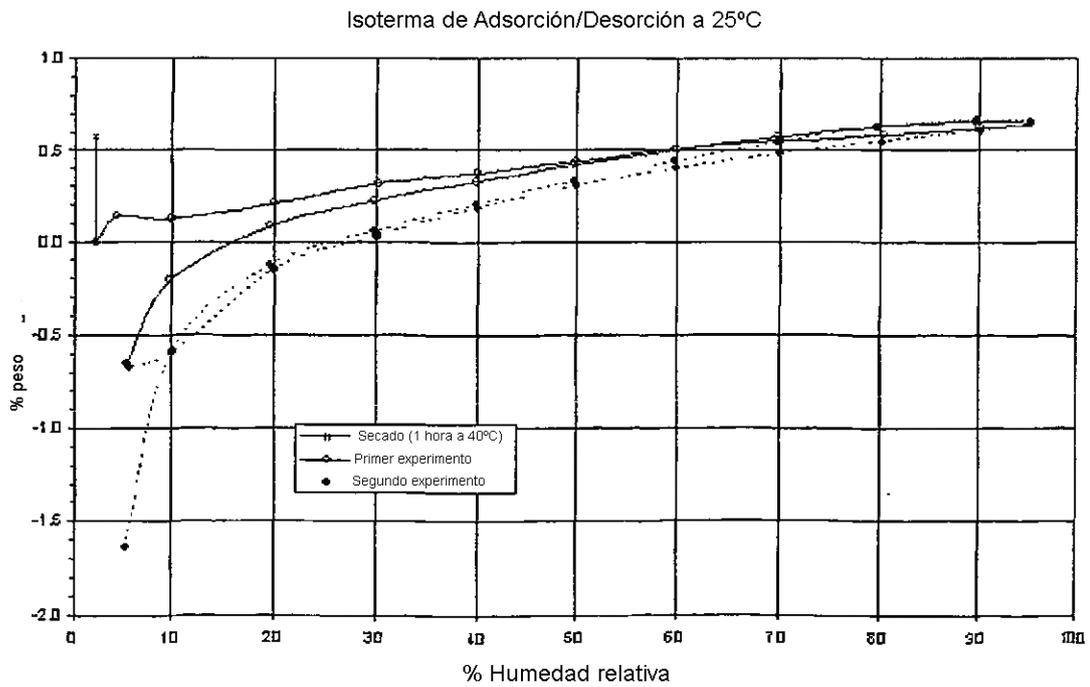


Figura 19

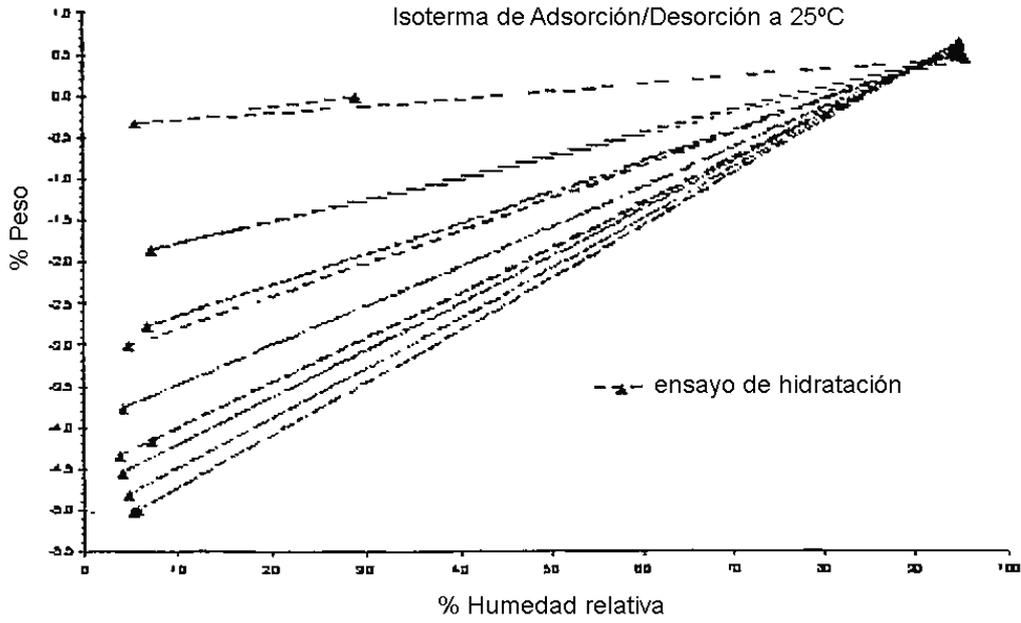


Figura 20

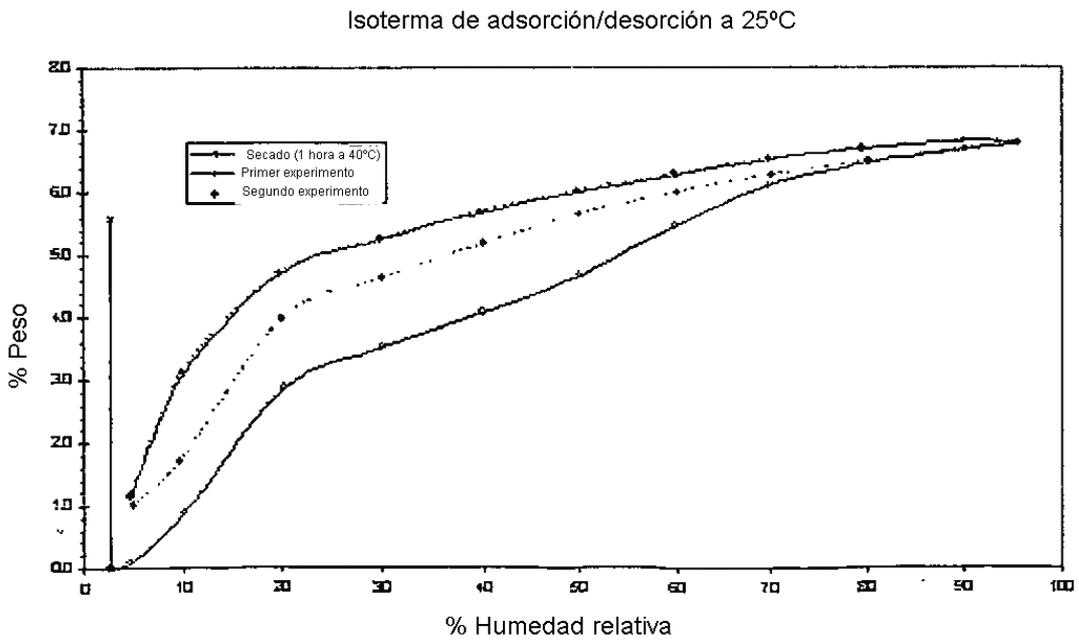


Figura 21

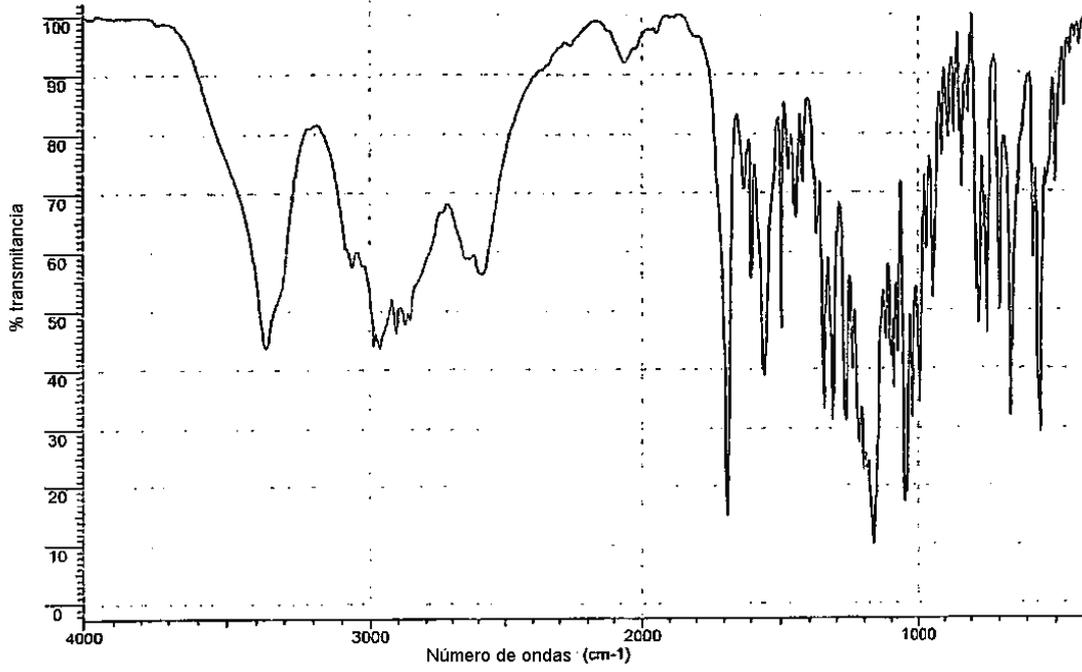


Figura 22

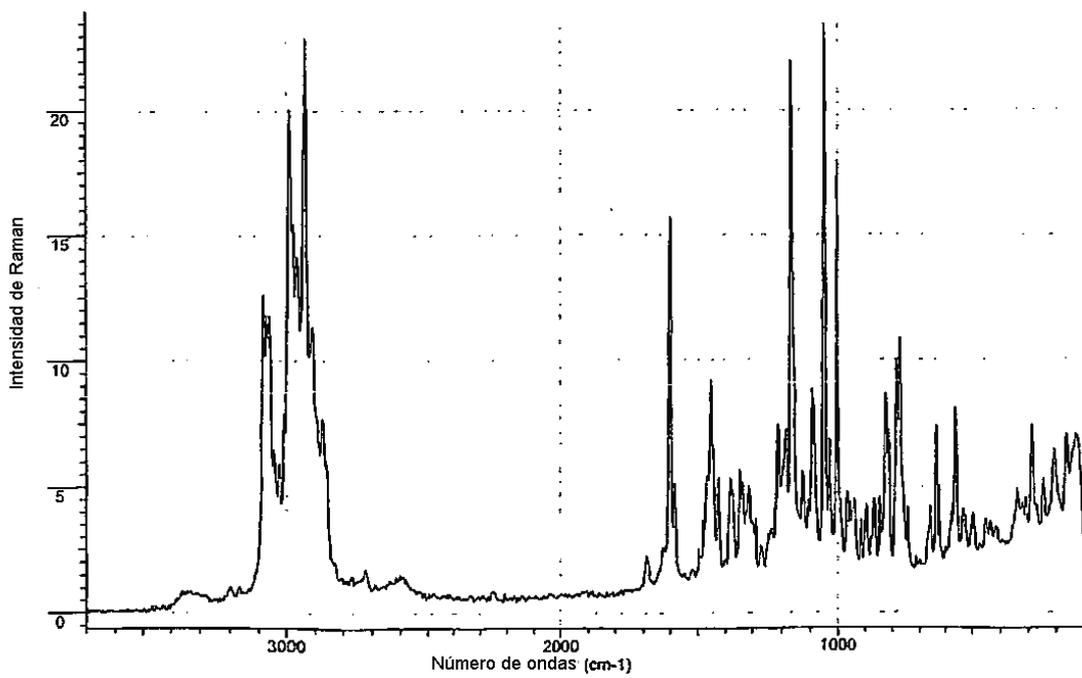


Figura 23

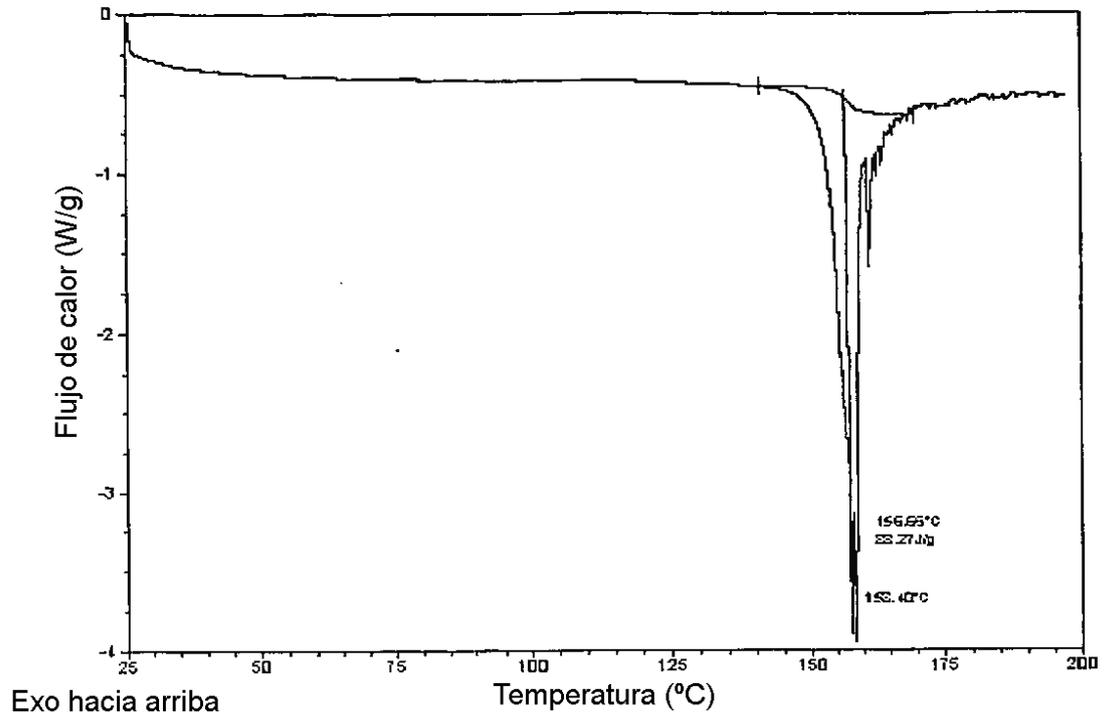


Figura 24

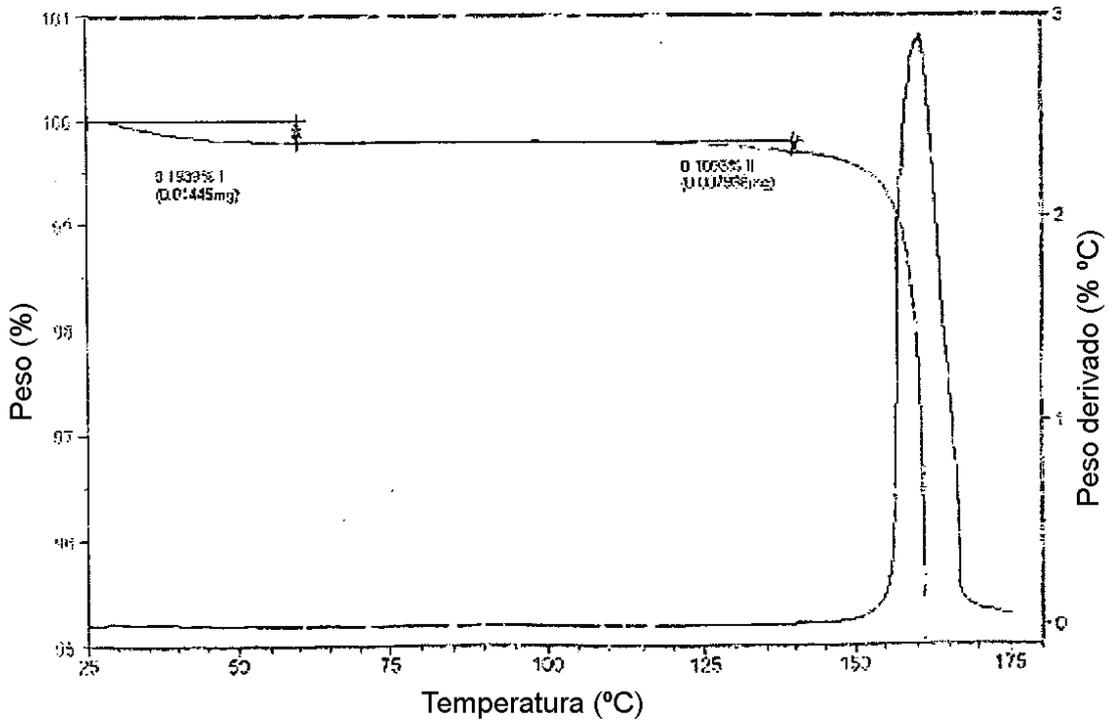


Figura 25

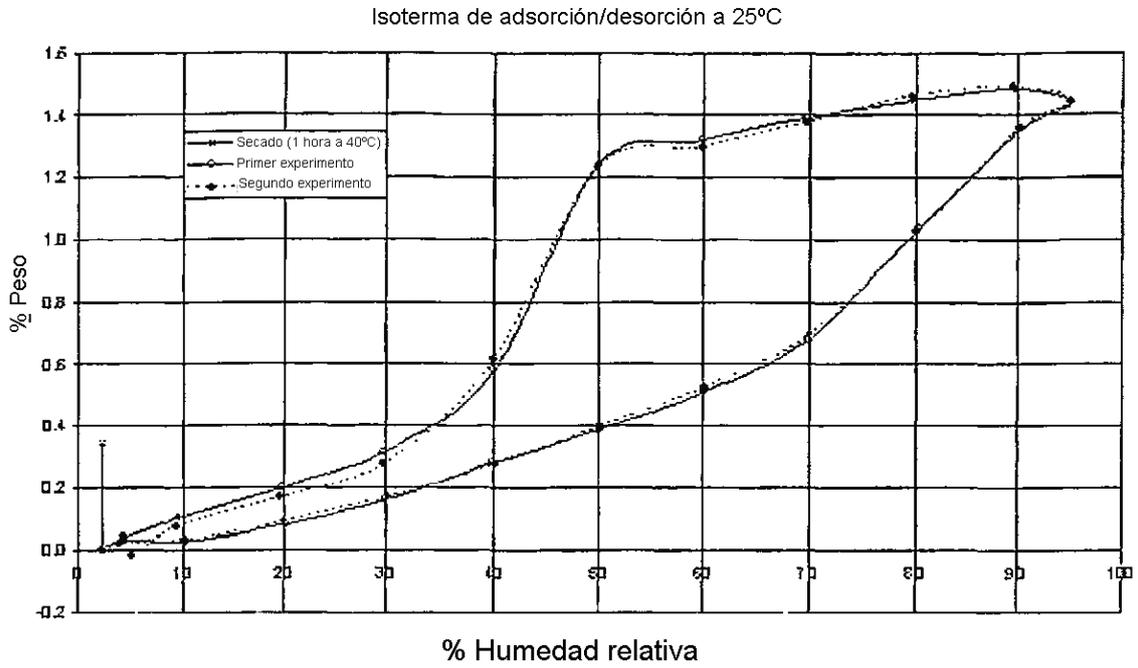


Figura 26

