

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 755**

51 Int. Cl.:

A01N 57/00 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09839083 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2381786**

54 Título: **Solvato de dimetilsulfóxido de darunavir**

30 Prioridad:

29.01.2009 US 148055 P

16.09.2009 US 242818 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2015

73 Titular/es:

**MAPI PHARMA LIMITED (100.0%)
16 Einstein Street Weizmann Science Park P.O.
Box 4113
74140 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

MAROM, EHUD

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 532 755 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).

Solvato de dimetilsulfóxido de darunavir**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un solvato de dimetilsulfóxido de darunavir, composiciones farmacéuticas que lo comprenden, y el uso del mismo para tratar infecciones retrovirales.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El darunavir es un inhibidor de la proteasa de segunda generación usado para tratar la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La coadministración del darunavir con el fármaco antirretroviral ritonavir se aprobó por la FDA en el 2006 para el tratamiento de pacientes con VIH a los que ya se les ha administrado otros fármacos antirretrovirales.

El darunavir es denominado químicamente éster de [(1S,2R)-3-[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]- ácido carbámico (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b] furano-3-il, y está representado por la siguiente estructura química:

20

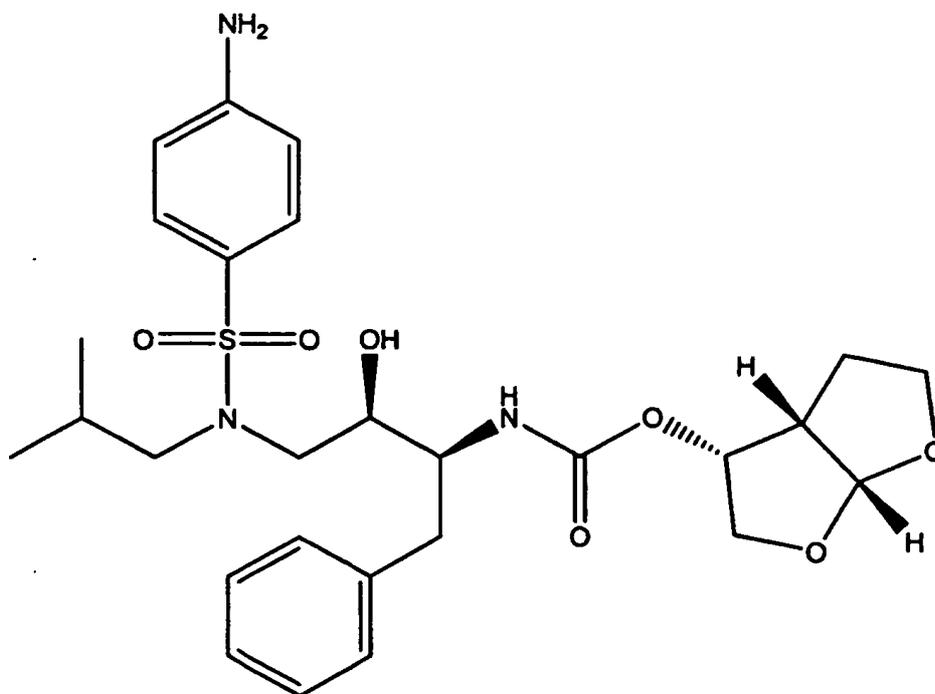
25

30

35

40

45



50

El darunavir y los procesos para su preparación se divulgan en la EP 715618, WO 99/67417, US 5.968.942, US 6.248.775 y en Bioorganic and Chemistry Letters, , 687-690, 1998.

55

Se describen varias formas pseudopolimórficas del darunavir en la US 2005/0250845 incluyendo el etanolato, hidrato, metanolato, acetato, diclorometanato, solvato de acetato de etilo, 1-metoxi-2-propanolato, anisolato, tetrahidrofuranato, isopropanolato y solvatos de mesilato del darunavir.

60

El etanolato de darunavir se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre comercial PREZISTA® por Tibotec. El PREZISTA® está disponible como un comprimido naranja, con forma ovalada, recubierto de película para la administración oral. El solvato de monoetanolato de darunavir es un polvo blanco a blanquecino con una solubilidad de aproximadamente 0,15 mg/mL en agua a 20° C.

65

Una nueva forma de un compuesto puede poseer propiedades físicas que difieren de, y son ventajosas sobre, las de otras formas cristalinas o amorfas. Estas incluyen, propiedades de envasado como volumen molar, densidad e higroscopicidad; propiedades termodinámicas como temperatura de fusión, presión de vapor y solubilidad; propiedades cinéticas como velocidad de disolución y estabilidad bajo varias condiciones de almacenamiento; propiedades superficiales como área de superficie, humectabilidad, tensión interfacial y forma; propiedades mecánicas como dureza, resistencia a la tracción, compactibilidad, manejo, flujo y mezcla; y

propiedades de filtración. Las variaciones en cualquiera de estas propiedades afectan al procesamiento químico y farmacéutico de un compuesto así como a su biodisponibilidad y pueden a menudo hacer a la nueva forma ventajosa para el uso médico.

5 Todavía existe una necesidad insatisfecha para formas en estado sólido adicionales del darunavir que tengan buenas propiedades fisicoquímicas, biodisponibilidad deseable y parámetros farmacéuticos ventajosos.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir, composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto, un método para su preparación y uso del mismo para tratar infecciones retrovirales, y en particular, infección por VIH.

15 La presente invención se basa en parte en el inesperado descubrimiento de que la nueva forma de solvato divulgada en la presente posee propiedades fisicoquímicas ventajosas que hacen su procesamiento como medicamentos beneficioso. La forma de la presente invención tiene buena biodisponibilidad así como características de estabilidad deseadas permitiendo su incorporación en una variedad de formulaciones diferentes particularmente adecuadas para la utilidad farmacéutica.

20 La presente divulgación proporciona un solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en los valores 2-theta de alrededor de 22.8 ± 0.1 y 16.4 ± 0.1 .

25 Además, la presente divulgación proporciona un solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en los valores 2-theta de alrededor de 22.8 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 y 20.9 ± 0.1 .

30 La presente divulgación proporciona además un solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir que tiene al menos 3 picos de difracción de rayos X seleccionados de alrededor de 6.9 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 y 23.2 ± 0.1 grados 2-theta.

35 La presente divulgación proporciona además un solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en los valores 2-theta de alrededor de 6.9 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 y 23.2 ± 0.1 .

La presente invención proporciona un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en los valores 2-theta de alrededor de 20.6 ± 0.1 y 21.2 ± 0.1 .

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en los valores 2-theta de alrededor de 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 y 23.0 ± 0.1 .

45 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir que tiene al menos 3 picos de difracción de rayos X seleccionados de alrededor de 7.1 ± 0.1 , 9.3 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 11.4 ± 0.1 , 13.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 27.1 ± 0.1 y 28.1 ± 0.1 grados 2-theta.

50 En realizaciones particulares, la presente invención proporciona un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en los valores 2-theta de alrededor de 7.1 ± 0.1 , 9.3 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 11.4 ± 0.1 , 13.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 27.1 ± 0.1 y 28.1 ± 0.1 .

55 La presente divulgación también proporciona una forma amorfa de darunavir que tiene un espectro IR con picos característicos en alrededor de 1454 y 1369 cm^{-1} .

La forma amorfa de darunavir tiene un espectro IR con picos característicos en alrededor de 1454 , 1369 , 771 y 553 cm^{-1} .

60 En realizaciones específicas, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido.

65 En varias realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

como un ingrediente activo un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de la presente invención, y un portador farmacéuticamente activo para su uso en el tratamiento de infecciones retrovirales.

5 En realizaciones particulares, la infección retroviral es una infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

10 En otras realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención se co-administra en combinación con otro fármaco antirretroviral. Una realización ejemplar y no limitativa es la coadministración con ritonavir.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de la proteasa de retrovirus que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad efectiva de una composición que comprende cualquiera de las formas de darunavir de la presente invención.

15 En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona el uso de un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de la presente invención para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteasa de retrovirus.

20 En realizaciones particulares, el uso divulgado en la presente está designado para inhibir la actividad de la proteasa del VIH.

En realizaciones específicas, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un humano.

25 Realizaciones adicionales y el alcance completo de aplicabilidad de la presente invención resultarán evidentes de la descripción detallada dada en los sucesivos. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan solamente a modo de ilustración, ya que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica de esta descripción detallada.

30 BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X característico del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir.

35 La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X característico del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir en comparación con el etanolato API de darunavir.

La Figura 3 es un análisis termogravimétrico (TGA) característico del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir.

40 La Figura 4 es un espectro IR característicos del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir (**4a**) en comparación con el etanolato API de darunavir (**4b**).

45 La Figura 5 es un espectro Raman característico del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir.

La Figura 6 es una micrografía de luz polarizada del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir.

50 La Figura 7 es un gráfico isotérmico de la sorción de vapor dinámica (DVS) del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir. La sorción se representa por diamantes y la desorción se representa por cuadrados.

55 La Figura 8 son cromatogramas de HPLC del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir (**panel A**), el solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir (**Panel B**), el darunavir amorfo de la presente invención (**panel C**), y la suspensión de etanolato API de darunavir (**Panel D**) en tampón de pH 1.2. El **panel E** es un cromatograma de la solución estándar de Etanolato API de darunavir (STD).

La Figura 9 es un patrón de difracción de rayos X característico del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir.

60 La Figura 10 son patrones de difracción de rayos X característicos del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir (**paneles B-D**) en comparación con el Etanolato API de darunavir (**panel F**) y la forma amorfa de darunavir (**paneles A y E**).

65 La Figura 11 es un análisis termogravimétrico (TGA) característico del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir.

La Figura 12 es un espectro IR característico del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir.

La Figura 14 es un gráfico isotérmico de la sorción de vapor dinámica (DVS) del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir. La sorción se representa por diamantes y la desorción se representa por cuadrados.

La Figura 15 es un espectro IR característico del darunavir amorfo de la presente invención.

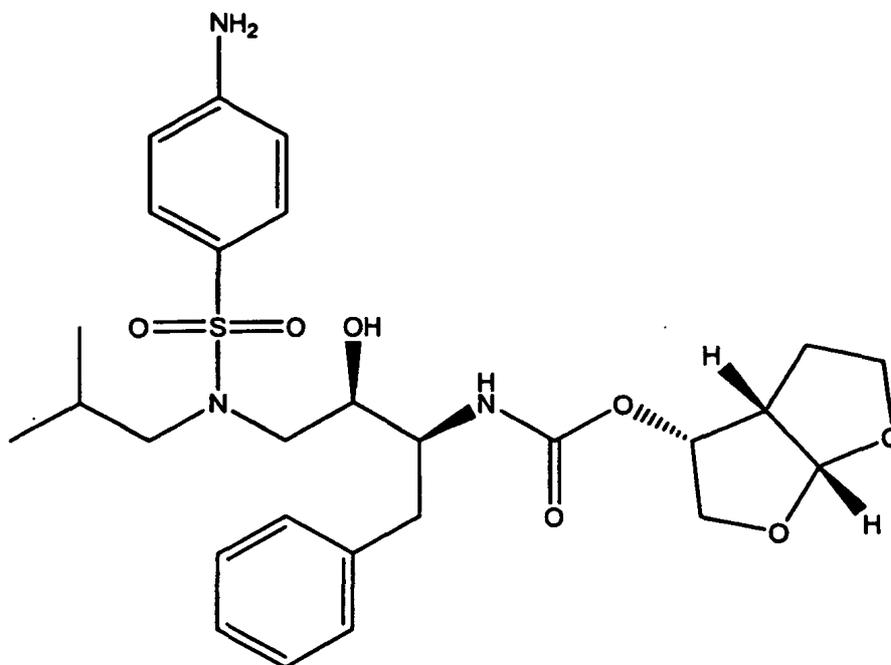
La Figura 16 es un espectro Raman característico del darunavir amorfo de la presente invención.

La Figura 17 es un gráfico isotérmico de la sorción de vapor dinámica (DVS) del darunavir amorfo de la presente invención. La sorción se representa por diamantes y la desorción se representa por cuadrados.

La Figura 18 es un gráfico isotérmico de la sorción de vapor dinámica (DVS) del Etanolato API de darunavir. La sorción se representa por diamantes y la desorción se representa por cuadrados.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de éster de [(1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-ácido carbámico (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b] furano-3-il que tiene la fórmula estructural:



La presente invención está además dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden el mencionado solvato de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable y su uso para tratar infecciones retrovirales.

Los polimorfos son dos o más fases de estado sólido del mismo compuesto químico que poseen diferente disposición y/o conformación de las moléculas. Los pseudopolimorfos son polimorfos que incorporan uno o más solventes en la estructura. Diferentes polimorfos o pseudopolimorfos de un compuesto farmacéutico activo pueden mostrar diferentes propiedades físicas y químicas como color, estabilidad, procesamiento, disolución e incluso biodisponibilidad.

Una propiedad física importante de un compuesto usado como un ingrediente activo de un medicamento es la estabilidad en condiciones ambientales, especialmente a la humedad, y bajo condiciones de almacenamiento. La identificación y caracterización de varios polimorfos y pseudopolimorfos de un compuesto farmacéuticamente activo es por lo tanto de gran importancia para obtener medicamentos con las propiedades deseadas incluyendo una velocidad de disolución específica, propiedad de molienda, densidad aparente, estabilidad térmica o vida útil. Las formas de darunavir de la presente invención poseen características mejoradas de higroscopicidad, densidad aparente y solubilidad en medios acuosos. Además, el solvato de darunavir de la presente invención tiene estabilidad química y en estado sólido mejorada. Por lo tanto, esta forma puede ser más estable cuando se

almacena durante periodos prolongados de tiempo.

La presente divulgación se refiere a solvatos de tetrahidrofurano cristalinos de darunavir que tienen cualquier estequiometría de 0,5 de tetrahidrofurano a 5,0 moléculas de tetrahidrofurano por molécula de darunavir. Estequiometrías ejemplares son hemisolvatos, monosolvatos, disolvatos o trisolvatos.

Se proporciona en la presente un solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir que está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X único que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta en alrededor de 22.8 ± 0.1 y 16.4 ± 0.1 . Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene picos característicos adicionales expresados en grados 2-theta en alrededor de 22.4 ± 0.1 y 20.9 ± 0.1 . Más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene picos característicos adicionales expresados en grados 2-theta en alrededor de 11.0 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 y 20.2 ± 0.1 . Más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene picos característicos expresados en grados 2-theta en alrededor de 6.9 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 y 23.2 ± 0.1 .

La forma cristalina del solvato de tetrahidrofurano de darunavir puede estar caracterizada adicionalmente por su punto de fusión y usando varias técnicas incluyendo absorción infrarroja, espectrometría Raman, NMR en estado sólido y análisis térmico (por ejemplo, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)).

Específicamente, el solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir está caracterizado por TGA teniendo aproximadamente un 9-11% de pérdida de peso a un intervalo de temperatura de temperatura ambiente (RT) a 200°C sustancialmente atribuida a la liberación del solvato. La forma está caracterizada adicionalmente por espectroscopia infrarroja teniendo picos característicos y sus intensidades¹ relativas en los siguientes números de onda: 3437m, 3348s, 3253m, 3062vw, 3030vw, 2961m, 2901w, 2872w, 1704vs, 1646w, 1596vs, 1548m, 1503m, 1455w, 1368w, 1342m, 1317s, 1263s, 1244m, 1227w, 1185w, 1153vs, 1090m, 1044m, 1021m, 988m, 944m, 910w, 885vw, 862vw, 839w, 767m, 741m, 698w, 673m, 632w, 581m, 554s, y 502vw cm^{-1} . La presente invención se refiere a solvatos de dimetilsulfóxido cristalinos de darunavir que tienen estequiometría de 0,5 de dimetilsulfóxido a 5,0 moléculas de

¹vs= muy fuerte, s= fuerte, m= medio, w= débil, vw= muy débil, br= amplia. dimetilsulfóxido por molécula de darunavir. Las estequiometrías particulares son hemisolvatos, monosolvatos, disolvatos o trisolvatos.

Se proporciona en la presente un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir que está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta en alrededor de 20.6 ± 0.1 y 21.2 ± 0.1 . Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene picos característicos adicionales expresados en grados 2-theta en alrededor de 16.6 ± 0.1 y 23.0 ± 0.1 . Más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene picos característicos adicionales expresados en grados 2-theta en alrededor de 18.5 ± 0.1 y 17.3 ± 0.1 . Más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X tiene picos característicos expresados en grados 2-theta en alrededor de 7.1 ± 0.1 , 9.3 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 11.4 ± 0.1 , 13.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 27.1 ± 0.1 y 28.1 ± 0.1 .

Adicionalmente, la forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir está caracterizada por una pérdida de peso de alrededor del 10-12% a un intervalo de temperatura de RT a 230°C atribuido sustancialmente a la liberación del solvato. La forma está además caracterizada por una espectroscopia infrarroja con picos característicos y sus intensidades² relativas en 3407br, 3342s, 3250m, 3062vw, 3026vw, 2962m, 2901w, 2872w, 1704vs, 1646w, 1596vs, 1546m, 1500m, 1467w, 1454w, 1372w, 1340m, 1311s, 1263s, 1244m, 1227w, 1183w, 1155vs, 1091m, 1043m, 1023m, 988m, 947m, 891w, 862vw, 842w, 769m, 744m, 700w, 671m, 554s, y 502vw cm^{-1} .

La presente divulgación se refiere además a darunavir amorfo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene un único pico amplio expresado entre 10 y 25 [2θ]. El darunavir amorfo de la presente invención está además caracterizado por picos IR y sus intensidades² relativas en los siguientes números de onda: 3466br, 3386s, 3250m, 3066vw, 3026vw, 2960m, 2901w, 2872w, 1706vs, 1633m, 1597vs, 1537m, 1503m, 1454w, 1369w, 1315s, 1260m, 1149vs, 1091s, 1041m, 1017m, 937w, 885vw, 833w, 771m, 702m, 673m, 632w, y 553s cm^{-1} .

El solvato de darunavir de la presente invención así como el solvato de THF divulgado en la presente y la forma amorfa pueden ser preparador por una variedad de métodos, incluyendo por ejemplo, cristalización/precipitación o recristalización de un solvente adecuado, sublimación, ²vs= muy fuerte, s= fuerte, m= medio, w= débil, vw= muy débil, br= amplia. crecimiento de una fusión, transformación en estado sólido de otra fase, cristalización/precipitación de un fluido supercrítico, y pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas de un mezcla de solvente incluyen, por ejemplo, evaporación del solvente, disminuir la temperatura de la mezcla de solvente, sembrar de cristales una mezcla de solvente supersaturado de la molécula y/o sal, secar por congelación la mezcla de solvente, y la adición de antisolvente (contrasolventes) a la mezcla de solvente. El término "antisolvente" como se usa en la presente se refiere a un solvente en el que el compuesto tiene solubilidad baja.

Los solventes y anti-solventes adecuados para preparar cristales incluyen solventes polares y no polares. La elección del solvente o solventes depende típicamente de uno o más factores, incluyendo solubilidad del compuesto en dicho solvente, técnica de cristalización, y presión de vapor del solvente. Se pueden emplear combinaciones de solventes, por ejemplo, el compuesto puede ser solubilizado en un primer solvente seguido por la adición de un antisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para inducir la cristalización. Los solventes adecuados incluyen, pero no están limitados a, solventes polares apróticos y solventes polares próticos, y mezclas de los mismos. Ejemplos particulares de solventes polares apróticos incluyen, pero no están limitados a, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, acetona, dimetilformamida, y dimetilsulfóxido.

Se pueden añadir cristales de siembra a la mezcla de cristalización para promover la cristalización como se conoce en la técnica. Alternativamente, las formas cristalinas se pueden obtener por técnicas de destilación o adición de solvente como las conocidas por los expertos en la técnica. Los solventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de los solventes descritos en la presente, incluyendo solventes polares próticos, como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol), solventes polares apróticos (incluyendo los enumerados anteriormente), y también cetonas (por ejemplo, acetonas, metil etil cetona y metil isobutil cetona).

Los procesos ejemplares usados para preparar cada una de las formas de darunavir pseudopolimórficas de la presente invención se proporcionan en la presente.

Los métodos para la "cristalización de solución" incluyen, pero no están limitados a, un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (método de difusión, método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de agente de fusión, y así sucesivamente. La solución puede ser una solución supersaturada, opcionalmente calentada a temperaturas por debajo del punto de ebullición del solvente. La recuperación de las formas de estado sólido se puede hacer por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

En particular, la forma de darunavir de la presente invención se puede preparar por el método de suspensión como es bien conocido en la técnica. Las suspensiones del ingrediente activo en solventes diferentes o mezcla de solventes se preparan y agitan durante intervalos largos (típicamente 24 horas).

La forma de darunavir de la presente invención puede prepararse usando precipitación lenta de soluciones saturadas en diferentes solventes o mezcla de solventes a los que se les permite evaporar a temperatura ambiente. Alternativamente las soluciones saturadas pueden calentarse después de su enfriamiento para inducir la precipitación como es conocido en la técnica.

Están abarcados por la presente invención métodos de precipitación de antisolvente donde el antisolvente se añade a la solución saturada del ingrediente activo en diferentes solventes o mezcla de solventes para inducir la precipitación.

Dentro del ámbito de la presente invención hay técnicas de alta presión donde el ingrediente activo es comprimido usando varias fuerzas como es conocido en la técnica.

La forma nueva de darunavir es útil como farmacéutico para inhibir infecciones retrovirales. La presente invención proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que comprenden el mencionado solvato divulgado en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. El estado sólido de la presente invención puede ser administrado con seguridad oralmente o no oralmente (por ejemplo, tópico, rectal). Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos de película), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas, comprimidos de disolución oral, y preparaciones de liberación sostenida como es bien conocido en la técnica).

Los portadores farmacológicamente aceptables que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen varios portadores orgánicos o inorgánicos incluyendo, pero no limitado a, excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden además incluir aditivos como, pero no limitado a, conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes de acidificación, agentes burbujeantes y aromatizantes.

Los excipientes adecuados incluyen por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero y óxido de titanio. Los lubricantes adecuados incluyen por ejemplo estearato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico. Los aglutinantes adecuados incluyen por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma Arábiga, gelatina, pululano e hidroxipropil celulosa de baja sustitución. Los disgregantes adecuados incluyen por ejemplo povidona reticulada (cualquier homopolímero reticulado de 1-etenil-2-pirrolidinona incluyendo polivinilpirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona), carmelosa de sodio reticulada, carmelosa de calcio, sodio de almidón de carboximetil, hidroxipropil celulosa de baja sustitución,

almidón de maíz y similares. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen por ejemplo derivados de celulosa como hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa y carboximetil celulosa de sodio, poliácido de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares. Las sales inorgánicas básicas adecuadas incluyen por ejemplo sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Las realizaciones particulares incluyen las sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Las sales inorgánicas básicas de sodio incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, hidrogenofosfato de disodio, etc. Las sales inorgánicas básicas de potasio incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio, etc. Las sales inorgánicas básicas de magnesio incluyen, por ejemplo, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética, aluminahidroxidomagnesio y similares. Las sales inorgánicas básicas de calcio incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc.

Los conservantes adecuados incluyen por ejemplo benzoato de sodio, ácido benzoico, y ácido sórbico. Los antioxidantes adecuados incluyen por ejemplo sulfitos, ácido ascórbico y a-tocoferol. Los agentes colorantes adecuados incluyen por ejemplo colorantes alimentarios como Color Alimentario Amarillo N° 5, Color Alimentario Rojo N° 2 y color Alimentario Azul N° 2 y similares. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen por ejemplo sacarina sódica, glicirretinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina. Los agentes de acidificación adecuados incluyen por ejemplo ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico y ácido málico. Los agentes burbujeantes adecuados incluyen por ejemplo bicarbonato sódico. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen sustancias sintéticas o sustancias de origen natural, incluyendo por ejemplo limón, lima, naranja, mentol y fresa.

La forma sólida de la presente invención es particularmente adecuada para la administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares. Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más excipientes como se conoce en la técnica. Específicamente, los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla de ingrediente activo de polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser opcionalmente obtenidas o preparadas con recubrimientos y capas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica. También pueden ser formuladas para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros y similares. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

La presente invención proporciona un método para el uso en inhibir la actividad de la proteasa de retrovirus que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad efectiva de una composición que comprende cualquiera de las formas de darunavir de la presente invención.

"Una cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente se refiere a una cantidad de un agente que es efectiva, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto para proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto. En una realización, el beneficio terapéutico es inhibir la actividad de la proteasa del retrovirus, o para prolongar la supervivencia de un sujeto con dicha infección viral más allá de la esperada en ausencia de dicho tratamiento. En realizaciones adicionales, las formas de darunavir de la presente invención se usan para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades causadas por retrovirus como infecciones por VIH, por ejemplo, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Complejo Relacionado con el SIDA (ARC).

La presente invención proporciona además la administración del mencionado solvato de darunavir en terapia de combinación con de 1 a 3 otros ingredientes activos. Dichos "otros ingredientes activos", de acuerdo con los principios de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, otros fármacos antirretrovirales (por ejemplo, (Etravirine, Raltegravir, Rifabutin). En realizaciones específicas, la presente invención proporciona la co-administración de darunavir con ritonavir.

Se contempla además que la terapia de combinación incluya los dos o más ingredientes activos dentro de una única composición farmacéutica así como los dos o más ingredientes activos en dos composiciones farmacéuticas separadas administradas al mismo sujeto simultáneamente o en un intervalo de tiempo determinado por el experto en la técnica.

Los principios de la presente invención se demuestran por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

60 EJEMPLOS

Ejemplo de Referencia 1: Preparación del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir

65 El solvato de tetrahidrofurano de Darunavir se preparó disolviendo alrededor de 1g de etanolato de

Darunavir en 5ml de un solvente de tetrahidrofurano. Se permitió después que el solvente evaporase a temperatura ambiente (aproximadamente 25° C) hasta que se formaron cristales.

5 Alternativamente, el solvato de tetrahidrofurano de darunavir se preparó disolviendo Etanolato de Darunavir en un solvente de tetrahidrofurano, seguido por la adición del isopropanol (IPA) antisolvente para inducir la precipitación de los cristales.

10 Alternativamente, el solvato de tetrahidrofurano de darunavir se preparó disolviendo etanolato de Darunavir en tetrahidrofurano (THF): acetato de isopropilo (iPrOAc) a una proporción de 1:2 o tetrahidrofurano (THF): metil terc-butil éter (MTBE) a una proporción de 1:2, calentando la mezcla a 60° C, seguido por enfriamiento usando un baño de hielo para inducir la cristalización.

Ejemplo de Referencia 2: Caracterización del solvato de tetrahidrofurano cristalino de darunavir

15 Esta forma polimórfica mostro un pico endotérmico en Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC; Mettler Toledo DSC 1; 10° C/min) a ~95° C. la difracción de polvo de rayos X (XRPD; D/MAX 2200, CuK α , 40kV, 40mA, DivSlit 1grado, DivH.L.Slit 10mm, SctSlit 1grado, RecSlit 0.3mm, 10grado/min) muestra picos característicos únicos (Figura 1; Tabla 1). El patrón de difracción de rayos X del solvato de tetrahidrofurano de darunavir tiene una huella
20 única que difiere del patrón de difracción de rayos X del etanolato API de darunavir (Figura 2). El XRPS y el espectro de DSC permanecieron inalterados incluso después del almacenamiento a 25° C durante 2 semanas, indicando así la estabilidad del cristal.

Tabla 1: picos de difracción de rayos X del solvato de tetrahidrofurano de darunavir

2-theta	Espaciado d [Å]	Anchura y altura media	Intensidad Relativa* (%)
6.898	12.8032	0.213	39.7
9.142	9.6656	0.153	26.8
10.340	8.5484	0.338	19.9
10.980	8.0518	0.253	51.8
13.579	5.5155	0.223	38.2
16.060	5.5143	0.377	32.3
16.398	5.4013	0.232	98.9
17.123	5.1744	0.174	54.1
18.380	4.8231	0.440	35.8
19.824	4.4749	0.512	26.8
20.221	4.3879	0.337	52.8
20.920	4.2428	0.411	54.2
22.381	3.9691	0.563	86.4
22.801	3.8970	0.325	100.0
23.160	3.8374	0.427	33.0
27.740	3.2133	0.528	19.2
28.041	3.1795	0.528	18.9

* las intensidades relativas pueden variar entre las muestras.

60 El análisis termogravimétrico (TGA; Mettler Toledo TGA/DSC 1100, 10°C/min) mostró una pérdida de peso de aproximadamente el 1,3% a temperatura de 60-100° C y otra pérdida de peso de aproximadamente el 8,5% a temperaturas de 100-190° C (Figura 3). la espectroscopia infrarroja (IR) reveló diferencias significativas entre la forma del solvato de tetrahidrofurano y la forma de etanolato conocida, particularmente en la región de alcohol (3100-3400 cm⁻¹; Figura 4A y 4B respectivamente). El espectro Raman se muestra en la Figura 5. Los picos Raman
65 característicos del solvato de tetrahidrofurano de darunavir aparecen en alrededor de 62, 171, 283, 555, 636, 672, 760, 824, 1004, 1091, 1155, 1376, 1448, 1596, 1647, 2871, 2937, 2974, y 3064 cm⁻¹. Las diferencias en los

espectros Raman entre la forma de solvato de tetrahidrofurano y la forma de etanolato conocida de darunavir aparecen al menos en los siguientes números de onda (cm^{-1}): 2871, 1647, 1376 y 1155. La microscopía de luz polarizada de los cristales reveló pequeñas placas birrefringentes (Nikon LV100POL equipada con CCD de 5 megapíxeles, Lentes físicas 50x; Figura 6). La densidad aparente del solvato de tetrahidrofurano de darunavir de la presente invención es de 0.431 ± 0.007 g/ml.

Alrededor de 10mg de la forma del solvato de tetrahidrofurano se usaron para probar la higroscopicidad (DVS) del 0% al 90% de acuerdo con los detalles de la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros para mediciones de higroscopicidad sorción de vapor dinámica; DVS)

Número de etapa	Tipo de etapa	dm/dt (%/min)	PP de partida (%)	PP de parada (%)	Temp (°C)
1	dm/dt	0.002	10	0.0	25.0
2	dm/dt	0.002	10.0	10.0	25.0
3	dm/dt	0.002	20.0	20.0	25.0
4	dm/dt	0.002	30.0	30.0	25.0
5	dm/dt	0.002	40.0	40.0	25.0
6	dm/dt	0.002	50.0	50.0	25.0
7	dm/dt	0.002	50.0	60.0	25.0
8	dm/dt	0.002	70.0	70.0	25.0
9	dm/dt	0.002	80.0	80.0	25.0
10	dm/dt	0.002	90.0	90.0	25.0
11	dm/dt	0.002	80.0	80.0	25.0
12	dm/dt	0.002	70.0	70.0	25.0
13	dm/dt	0.002	60.0	50.0	25.0
14	dm/dt	0.002	50.0	50.0	25.0
15	dm/dt	0.002	40.0	40.0	25.0
16	dm/dt	0.002	30.0	30.0	25.0
17	dm/dt	0.002	20.0	20.0	25.0
18	dm/dt	0.002	10.0	10.0	25.0
19	dm/dt	0.002	0.0	0.0	25.0

Se descubrió que la forma de solvato de tetrahidrofurano era ligeramente higroscópica (1.366% de ganancia de peso del 0% al 90%; Figura 7).

El solvato de tetrahidrofurano de darunavir se evaluó adicionalmente para su estabilidad química. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Específicamente, se pesaron con precisión alrededor de 3 mg del compuesto en un vial de vidrio transparente y se almacenaron bajo las siguientes condiciones: 40°C, 60°C, 40°C/RH 75%, 60°C/RH 75%, y luz (25°C), durante 2 semanas. Se usó una muestra almacenada a -20° C como control. Se descubrió un ligero aumento en las Sustancias Relacionadas Totales (TRS) a 40° C que fue más significativa a 60° C y 60° C/75%RH. Por el contrario, no se observó aumento cuando el solvato de tetrahidrofurano se almacenó bajo exposición a la luz a 25° C, tanto al final de la 1ª y 2ª semana. Adicionalmente, no se observó cambio alguno en la apariencia física al final de la 1ª y 2ª semana para las muestras almacenadas a 40°C, 40°C/RH 75% y 25 °C bajo luz. Las muestras que se almacenaron a 60° C y 60° C/75%RH se encontraron pegadas al vial de vidrio.

Tabla 3: Estabilidad sólida de solvato de tetrahidrofurano de darunavir a 40°C, 60°C, 40°C/75%RH, 60°C/75%RH y bajo exposición a luz durante 7 días y 14 días

Condición	Tiempo	Número de la muestra	Peso (mg)	Apariencia	TRS%	Resto%
-20°C	7d	1	2.446	Sin cambio	3.54	-
		2	2.547	Sin cambio	3.52	
	14d	1	1.935	Sin cambio	3.44	-
		2	3.040	Sin cambio	3.53	
40°C	7d	1	2.469	Sin cambio	4.11	99.83
		2	2.775	Sin cambio	4.02	
	14d	1	2.628	Sin cambio	4.08	99.64
		2	3.422	Sin cambio	4.15	
60°C	7d	1	2.903	Pegada	6.25	97.24
		2	2.222	Pegada	5.70	
	14d	1	3.166	Pegada	8.88	94.12
		2	2.512	Pegada	9.37	
40°C/75%RH	7d	1	2.532	Sin cambio	2.84	100.77
		2	2.824	Sin cambio	3.17	
	14d	1	2.227	Sin cambio	2.82	101.52
		2	2.681	Sin cambio	2.65	
60°C/75%RH	7d	1	2.479	Pegada	5.05	97.84
		2	2.650	Pegada	4.17	
	14d	1	2.869	Pegada	4.34	98.59
		2	2.856	Pegada	5.19	
light	7d	1	0.002	Sin cambio	3.56	100.02
		2	2.859	Sin cambio	3.64	
	14d	1	2.345	Sin cambio	3.63	100.78
		2	3.012	Sin cambio	3.57	

Se midió la solubilidad acuosa del solvato de tetrahidrofurano de darunavir. Específicamente, se pesaron con precisión alrededor de 10 mg del compuesto en un vial de vidrio transparente seguido por la adición de 2,5 ml de tampón (a diferente pH) al vial. El vial se montó después en un Thermomixer y se mantuvo en agitación durante 24 horas a 25°C. La solución se filtró a través de un filtro PTFE de 0,45µm. Se comprobaron el valor del pH y la concentración del filtrado por medidor de pH y HPLC (Agilent 1200; Columna: Zorbax SB C18, 4,6mmx150 mm ID x 5µm; Perfil de fase móvil: t=0 agua 70, ACN 30, t=15,20 agua 0, ACN 100; Temperatura de columna 30°C; Tasa móvil 1,0mL/min; Longitud de onda del detector 265 nm. El tiempo de retención típico del Darunavir es 7,7 min), respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 4 y la Figura 8 panel B.

Tabla 4: Resultados de solubilidad del solvato de tetrahidrofurano de darunavir en tampones acuosos

Medio de prueba	Solubilidad (mg/ml)	Apariencia	pH Final
agua	0.27	Muchas partículas	5.664
pH 1.2	1.47*	Muchas partículas	1.197
pH 4.5	0.27	Muchas partículas	4.508
pH 6.8	0.24	Muchas partículas	6.789

(continuada)

Medio de prueba	Solubilidad (mg/ml)	Apariencia	pH Final
pH 7.4	0.23	Muchas partículas	7.431
*degradado			

Ejemplo 3: Preparación del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir

El solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención se preparó disolviendo etanolato de Darunavir en dimetilsulfóxido a 60° C seguido por enfriamiento usando un baño de hielo para inducir la cristalización.

Alternativamente, el solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención se preparó disolviendo alrededor de 1g de etanolato de Darunavir en 2.5 ml de dimetilsulfóxido a 80° C. Se añadió después agua (10 ml) para inducir la cristalización.

Alternativamente, el solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención se preparó disolviendo etanolato de Darunavir en dimetilsulfóxido seguido por la adición del isopropanol (IPA)antisolvente para inducir la precipitación de los cristales.

Alternativamente, el solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención se preparó disolviendo etanolato de Darunavir en cualquiera de las siguientes mezclas de solventes: dimetilsulfóxido (DMSO): metanol (MeOH) en una proporción de 1:10, dimetilsulfóxido (DMSO): tolueno en una proporción de 1:10 o dimetilsulfóxido (DMSO): etanol (EtOH) en una proporción de 01:10 a 60° C. Se permitió después que las mezclas evaporasen hasta que se formaron los cristales.

Ejemplo 4: Caracterización del solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir

El solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir mostró un pico endotérmico a -115° C usando Calorimetría Diferencial de Barrido. La difracción de polvo de rayos X del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención se presenta en la figura 9 y la Tabla 5. El patrón de difracción de rayos X muestra una huella única (Figura 10, paneles B, C y D) que difiere del patrón de difracción de la forma cristalina de etanolato conocida (Figura 10, panel F). El XRPD y el espectro DSC permanecieron inalterados incluso después de almacenamiento a 25° C durante 2 semanas indicando la estabilidad del cristal.

Tabla 5: picos de difracción de rayos X de solvato de dimetilsulfóxido de darunavir

2-theta	Espaciado d [Å]	Anchura y altura media	Intensidad Relativa* (%)
7.080	12.4755	0.277	29.5
9.318	9.4832	0.247	16.2
10.640	8.3078	0.461	26.3
11.361	7.7826	0.277	22.5
13.878	6.3759	0.332	34.9
16.640	5.3232	0.281	53.7
17.340	5.1101	0.214	37.6
18.500	4.7922	0.543	39.2
20.060	4.4228	0.535	27.2
20.580	4.3123	0.326	100.0
21.200	4.1874	0.310	68.7
22.999	3.8638	0.594	60.7
27.060	3.2925	0.254	25.7
28.140	3.1685	0.456	24.1
* Las intensidades relativas pueden variar entre muestras			

El análisis termogravimétrico del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir mostró una pérdida de peso de aproximadamente el 11% en un intervalo de temperatura de RT-230° C sustancialmente atribuido a la liberación de moléculas del solvato (Figura 11). La Figura 12 muestra el espectro infrarrojo (IR) del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención que tiene diferencias significativas de otras formas conocidas de darunavir, particularmente en la región de alcohol (3100-3400 cm⁻¹). El espectro Raman se muestra en la Figura 13. Los picos Raman característicos del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención aparecen en alrededor de 108, 172, 284, 333, 391, 555, 673, 707, 768, 824, 954, 1004, 1031, 1081, 1155, 1184, 1208, 1291, 1341, 1375, 1414, 1459, 1595, 1649, 1700, 2871, 2915, 2937, 2962, 2989, 3064, y 3340 cm⁻¹. Las diferencias en la intensidad Raman entre el forma de solvato de dimetilsulfóxido de la presente invención y la forma de etanolato conocida de darunavir aparecen al menos en los siguientes números de onda (cm⁻¹): 3340, 2915, 2871, 1700, 1649, 1414, 1375, 1341, 1291, 1208, 1184, 1031, 954, 707, 391, 333, y 108. La densidad aparente del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención es de 0.472±0.008 g/ml, aproximadamente un 26% más denso cuando se compara con la densidad aparente (0.374 ± 0.009 g/mL) de la forma de etanolato conocida.

Se usaron alrededor de mg de la forma de solvato de dimetilsulfóxido de la presente invención para probar la higroscopicidad (DSV) del % al 90% de acuerdo con los detalles de la Tabla 2 anterior. Se descubrió que la forma de solvato de dimetilsulfóxido de la presente invención era sólo ligeramente higroscópica (0,9431% de ganancia de peso del 0% al 90%; Figura 14).

El solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención se evaluó adicionalmente para su estabilidad química. Los resultados se resumen en la Tabla 6. Específicamente, se pesaron con precisión alrededor de 3 mg del compuesto en un vial de vidrio transparente de 20 ml y se almacenaron bajo las siguientes condiciones: 40°C, 60°C, 40°C/RH 75%, 60°C/RH 75%, y luz (25°C) durante 2 semanas. Se usó una muestra almacenada a -20° C como control. No se observó caída significativa en los valores de recuperación o aumento en TRS a 40° C, 40° C/75%RH y bajo exposición a luz a 25° C, mientras que se descubrió un ligero aumento a 60° C y 60° C/75%RH. La extensión de la degradación del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir fue menor del 50% en comparación con la forma de etanolato conocida, bajo las condiciones de prueba aceleradas (60° C y 60° C/75%RH). Adicionalmente, no se observó cambio en la apariencia física al final de la 1ª y 2ª semana para las muestras almacenadas a 40° C, 40° C/RH 75% y 25° C bajo luz.

Tabla 6: Estabilidad sólida del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir a 40°C, 60°C, 40°C/75%RH, 60°C/75%RH y bajo exposición a luz durante 7 días y 14 días

Condición	Tiempo	Número de la muestra	Peso (mg)	Apariencia	TRS%	Resto%
-20°C	7d	1	2.881	Sin cambio	1.22	-
		2	2.684	Sin cambio	1.22	
	14d	1	1.932	Sin cambio	1.22	-
		2	3.244	Sin cambio	1.27	
40°C	7d	1	2.226	Sin cambio	1.21	99.21
		2	2.853	Sin cambio	1.21	
	14d	1	3.557	Sin cambio	1.27	100.19
		2	2.825	Sin cambio	1.27	
60°C	7d	1	2.957	Pegado	1.43	99.95
		2	2.767	Pegado	1.29	
	14d	1	2.755	Pegado	2.07	99.91
		2	3.175	Pegado	2.12	
40°C/75%RH	7d	1	2.534	Sin cambio	1.22	99.54
		2	2.786	Sin cambio	1.24	
	14d	1	2.639	Sin cambio	1.23	100.31
		2	2.640	Sin cambio	1.27	

(continuada)

Condición	Tiempo	Número de la muestra	Peso (mg)	Apariencia	TRS%	Resto%
50°C/75%RH	7d	1	2.129	Pegado	2.09	99.01
		2	2.791	Pegado	2.08	
	14d	1	3.352	Pegado	2.04	99.85
		2	2.341	Pegado	1.91	
luz	7d	1	2.228	Sin cambio	1.29	99.59
		2	2.615	Sin cambio	1.19	
	14d	1	3.633	Sin cambio	1.22	100.12
		2	2.724	Sin cambio	1.21	

Se midió la solubilidad acuosa del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir de la presente invención. Específicamente, se pesaron con precisión alrededor de 10 mg del compuesto en un vial de vidrio transparente seguido por la adición de 2,5 ml de tampón (a pH diferente) al vial. El vial fue después montado en un Thermomixer y se mantuvo en agitación durante 24 horas a 25° C. La solución se filtró a través de un filtro PTFE de 0,45 µm. El valor de pH y la concentración del filtrado se comprobaron por medidor de pH y HPLC, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 7 y la figura 8 panel A.

Tabla 7: Resultados de solubilidad del solvato de dimetilsulfóxido de darunavir en tampones acuosos

Medio de prueba	Solubilidad (mg/ml)	Apariencia	pH final
agua	0.23	Muchas partículas	6.001
pH 1.2	1.36*	Muchas partículas	1.236
pH 4.5	0.22	Muchas partículas	4.486
pH 6.8	0.21	Muchas partículas	6.785
pH 7.4	0.20	Muchas partículas	7.437
*degradado			

Ejemplo de Referencia 5: Preparación de darunavir amorfo

La forma de darunavir amorfo se preparó por precipitación lenta de una solución saturada usando los siguientes sistemas de solventes: metil isobutil cetona (MIBK), acetato de isopropilo (iPrOAc), acetonitrilo (ACN), diclorometano (DCM), acetato de etilo (EtOAc) húmedo y anhidro, y en las siguientes mezclas de solventes: ACN: Acetona (1:1), a 60° C con ACN: Tolueno (1:6), DCM: MeOH (1:6), Acetona: MeOH (1:6), ACN:MTBE (1:9), Acetona: MTBE (1:9), 2 -MeTHF: MeOH (1 8), THF: MeOH (1:9).

Alternativamente, la forma amorfa se preparó en los siguientes sistemas solvente / antisolvente: metil etil cetona (MEK) / metil terc-butil éter (MTBE), CH₂Cl₂/Tolueno, acetonitrilo (ACN) / H₂O, 2-MeTHF / IPA y MIBK/Tolueno.

Alternativamente, la forma amorfa se preparó disolviendo alrededor de 1g de etanolato de Darunavir en 1,5 ml de CH₂Cl₂. El CH₂Cl₂ fue después evaporado bajo condiciones ambientales hasta que se formó un precipitado.

Ejemplo de Referencia 6: Caracterización de darunavir amorfo

El darunavir amorfo mostró un pico de difracción de rayos X amplio entre 10 y 25 [2θ] característico de un polvo amorfo (figura 10, paneles A y E). El XRPD permaneció inalterado incluso después de almacenamiento a 25° C durante 2 semanas indicando la estabilidad de la forma amorfa. El espectro IR de la forma amorfa se muestra en la Figura 15. Las diferencias espectrales únicas y específicas entre la forma amorfa de la US 2005/0250845 y la forma amorfa de la presente invención aparecen en 2 regiones espectrales: 1500-1320 cm⁻¹ (en lo sucesivo región 1) y 800-500 cm⁻¹ (en lo sucesivo región 2).

Específicamente, mientras que la forma amorfa de la US 2005/0250845 no muestra picos en la región 1, la presente forma amorfa está caracterizada por dos bandas de absorción únicas en 1454 y 1369 cm^{-1} . Adicionalmente, la forma amorfa de la US 2005/0250845 muestra 3 bandas de absorción en 750, 702 y 672 cm^{-1} en la región 2. La presente forma amorfa muestra 2 picos adicionales en esta región, en 771 y 553 cm^{-1} . El espectro Raman se muestra en la Figura 16. Los picos Raman característicos del presente darunavir amorfo aparecen en alrededor de 61, 285, 553, 622, 673, 767, 841, 1004, 1091, 1145, 1459, 1597, 2931, 2966, y 3063 cm^{-1} . Las diferencias en la intensidad Raman entre la presente forma amorfa y la forma de etanolato conocida de darunavir aparece en los siguientes números de onda (cm^{-1}): 841, 622 y 61. La densidad aparente del presente darunavir amorfo es de 0.445 ± 0.012 g/ml.

Se usaron alrededor de 10 mg del presente darunavir amorfo para probar la higroscopicidad (DVS) del 0% al 90% de acuerdo con los detalles de la Tabla 2 anterior. Se descubrió que la presente forma amorfa era higroscópica (2,617% de ganancia de peso del 0% al 90%); Figura 17).

La presente forma de darunavir amorfa fue evaluada adicionalmente para su estabilidad química. Los resultados se resumen en la Tabla 8. Específicamente, se pesaron con precisión alrededor de 3 mg del compuesto en un vial de vidrio transparente de 20 ml y se almacenaron bajo las siguientes condiciones: 40°C, 60°C, 40°C/RH 75%, 60°C/RH 75%, y luz (25° C) durante 2 semanas. Se usó una muestra almacenada a -20° C como control. Se encontró un ligero aumento en el TRS a 40° C, 40 °C/75%RH, 60 °C y 60 °C/75%RH, mientras que no se observó aumento para la forma amorfa que se almacenó bajo exposición a luz a 25° C, tanto al final de la 1ª y 2ª semanas. Adicionalmente, no se observó cambio alguno en la apariencia física al final de la 1ª y 2ª semana para las muestras almacenadas a 40°C, 40°C/RH 75% y 25° C bajo luz.

Tabla 8: Estabilidad sólida del darunavir amorfo a 40° C, 60° C, 40°C/75%RH, 60°C/75%RH y bajo exposición a luz durante 7 días y 14 días

Condición	Tiempo	Número de muestra	Peso (mg)	Apariencia	TRS%	Resto%
-20°C	7d	1	2.496	Sin cambio	2.05	-
		2	2.210	Sin cambio	2.05	
	14d	1	2.812	Sin cambio	2.07	-
		2	3.434	Sin cambio	2.08	
40°C	7d	1	3.025	Sin cambio	3.03	97.22
		2	2.861	Sin cambio	3.07	
	14d	1	2.780	Sin cambio	3.35	97.40
		2	2.991	Sin cambio	3.36	
60°C	7d	1	2.775	Pegado	3.97	96.60
		2	2.780	Pegado	3.95	
	14d	1	2.884	Pegado	4.04	96.08
		2	2.575	Pegado	4.00	
40°C/75%RH	7d	1	2.726	Sin cambio	3.12	96.36
		2	2.681	Sin cambio	3.29	
	14d	1	2.385	Sin cambio	3.64	97.10
		2	2.887	Sin cambio	3.78	
60°C/75%RH	7d	1	2.644	Pegado	4.17	94.64
		2	2.660	Pegado	4.62	
	14d	1	3.272	Pegado	3.97	96.62
		2	2.765	Pegado	4.01	
light	7d	1	2.575	Sin cambio	2.04	99.11
		2	2.797	Sin cambio	2.07	
	14d	1	2.924	Sin cambio	2.06	100.88
		2	2.580	Sin cambio	2.06	

se midió la solubilidad acuosa del presente darunavir amorfo. Específicamente, se pesaron con precisión alrededor de 10 mg del compuesto en un vial de vidrio transparente de 4 ml seguido por la adición de 2,5 ml de tampón (a diferente pH) al vial. El vial se montó después en un Thermomixer y se mantuvo en agitación durante 24 horas a 25° C. La solución se filtró a través de un filtro PTFE de 0,45 µm. El valor de pH y la concentración del filtrado se comprobaron por medidor de pH y HPLC, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 9 y en la Figura 8 panel C.

Tabla 9: Resultados de solubilidad de darunavir acuoso en tampones acuosos

Medio de prueba	Solubilidad (mg/ml)	Apariencia	pH final
agua	0.27	Muchas partículas	5.765
pH 1.2	1.73*	Muchas partículas	1.226
pH 4.5	0.27	Muchas partículas	4.534
pH 6.8	0.24	Muchas partículas	6.790
pH 7.4	0.23	Muchas partículas	0.428
*degradado			

Ejemplo 7: Higroscopicidad

La higroscopicidad de la forma del Darunavir de la presente invención se comparó con las higroscopicidades del etanolato API de darunavir y del THF de darunavir. Mientras que los solvatos de tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido de la presente invención eran sólo ligeramente higroscópicas (1,366% y 0,9431% de ganancia de peso del 0% al 90%, respectivamente), el etanolato (API) de darunavir fue higroscópico con un 2,180% de ganancia de peso del 0% al 90% (Figura 18). Adicionalmente, el etanolato de darunavir perdió las moléculas de etanol del solvato durante la medición de la desorción.

Por lo tanto, el solvato de tetrahidrofurano y el solvato de dimetilsulfóxido de la presente invención pueden poseer más estabilidad a largo plazo en ambientes húmedos y son por lo tanto más ventajosos para su uso en la industria farmacéutica en comparación con el etanolato de darunavir.

Aunque la presente invención se ha descrito particularmente, las personas expertas en la técnica apreciarán que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones. Por lo tanto, la invención no debe interpretarse como limitada a las realizaciones descritas particulares, y el alcance y concepto de la invención se entenderán más fácilmente con referencia a las reivindicaciones siguientes.

Reivindicaciones

- 5 **1.** Un solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en valores 2-theta de alrededor de 20.6 ± 0.1 y 21.2 ± 0.1 .
- 10 **2.** El solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en valores 2-theta de alrededor de 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 y 23.0 ± 0.1 ; o que tiene al menos 3 picos de difracción de rayos X seleccionados de alrededor de 7.1 ± 0.1 , 9.3 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 11.4 ± 0.1 , 13.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 27.1 ± 0.1 y 28.1 ± 0.1 grados 2-theta; o que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos de difracción en valores 2-theta de alrededor de 7.1 ± 0.1 , 9.3 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 11.4 ± 0.1 , 13.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.6 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 27.1 ± 0.1 y 28.1 ± 0.1 .
- 15 **3.** Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo el solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 **4.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 en la forma de un comprimido.
- 5.** El solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso como un medicamento.
- 25 **6.** El solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso en el tratamiento de infecciones retrovirales.
- 7.** El solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la infección retroviral es una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- 30 **8.** El solvato de dimetilsulfóxido cristalino de darunavir para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 coadministrado en combinación con al menos otro fármaco retroviral, preferiblemente en donde el al menos otro fármaco retroviral es ritonavir.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

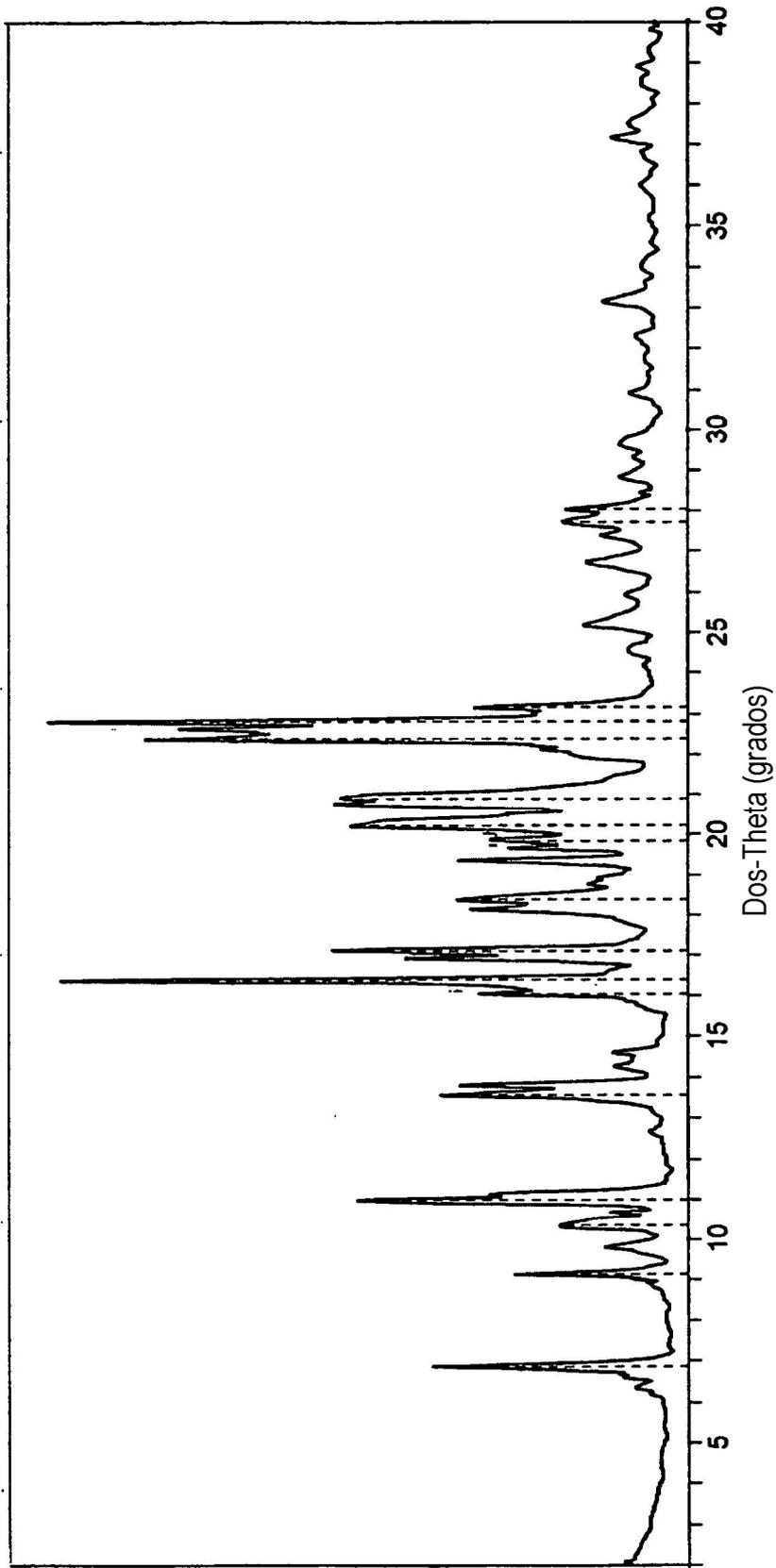


Figura 1

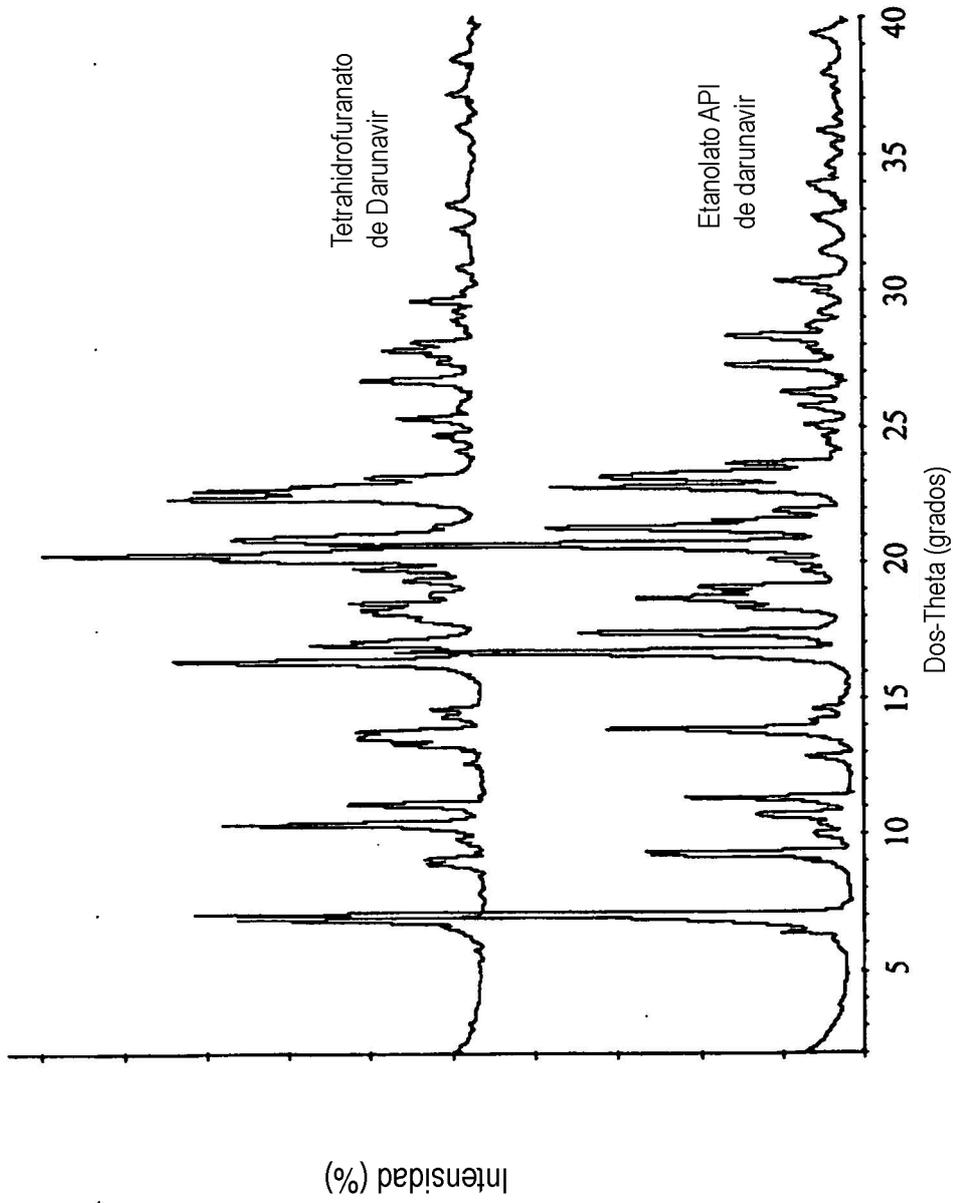


Figura 2

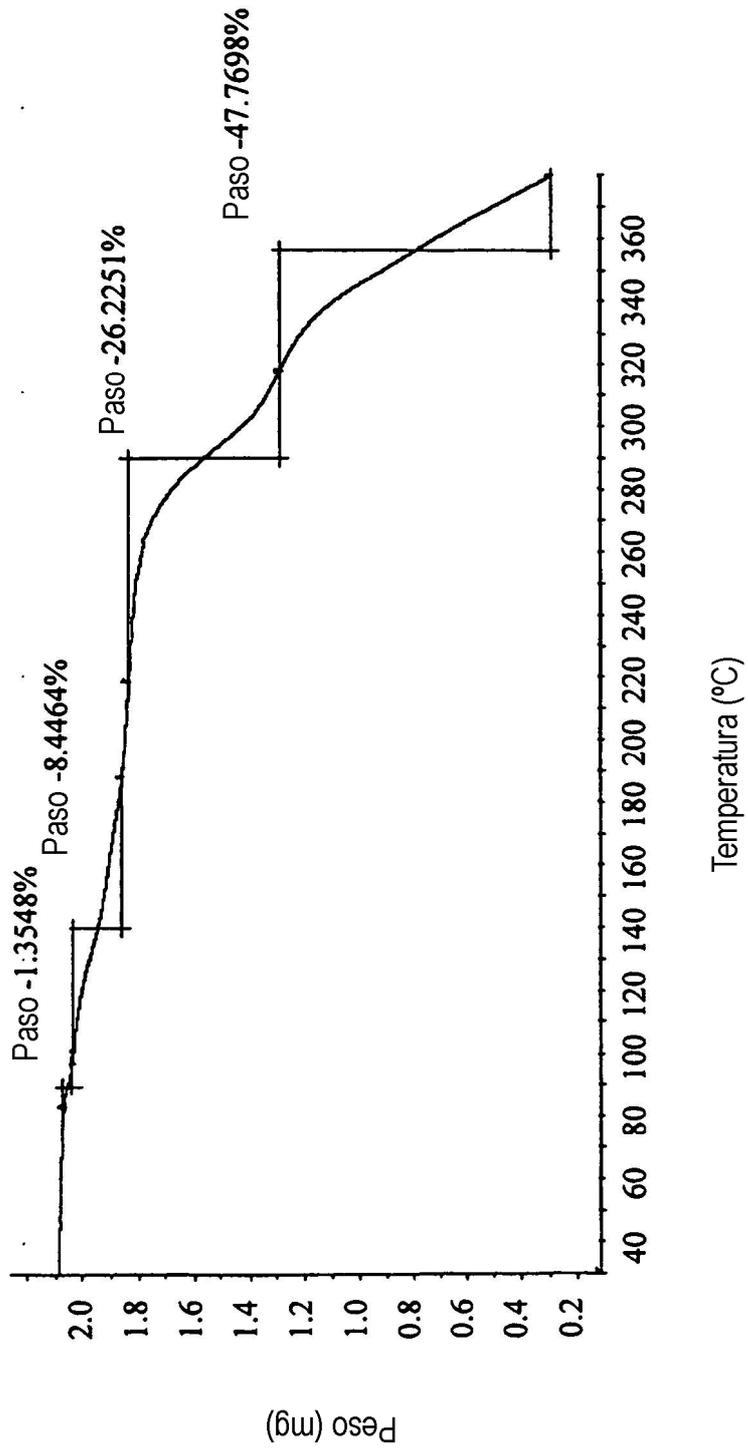


Figura 3

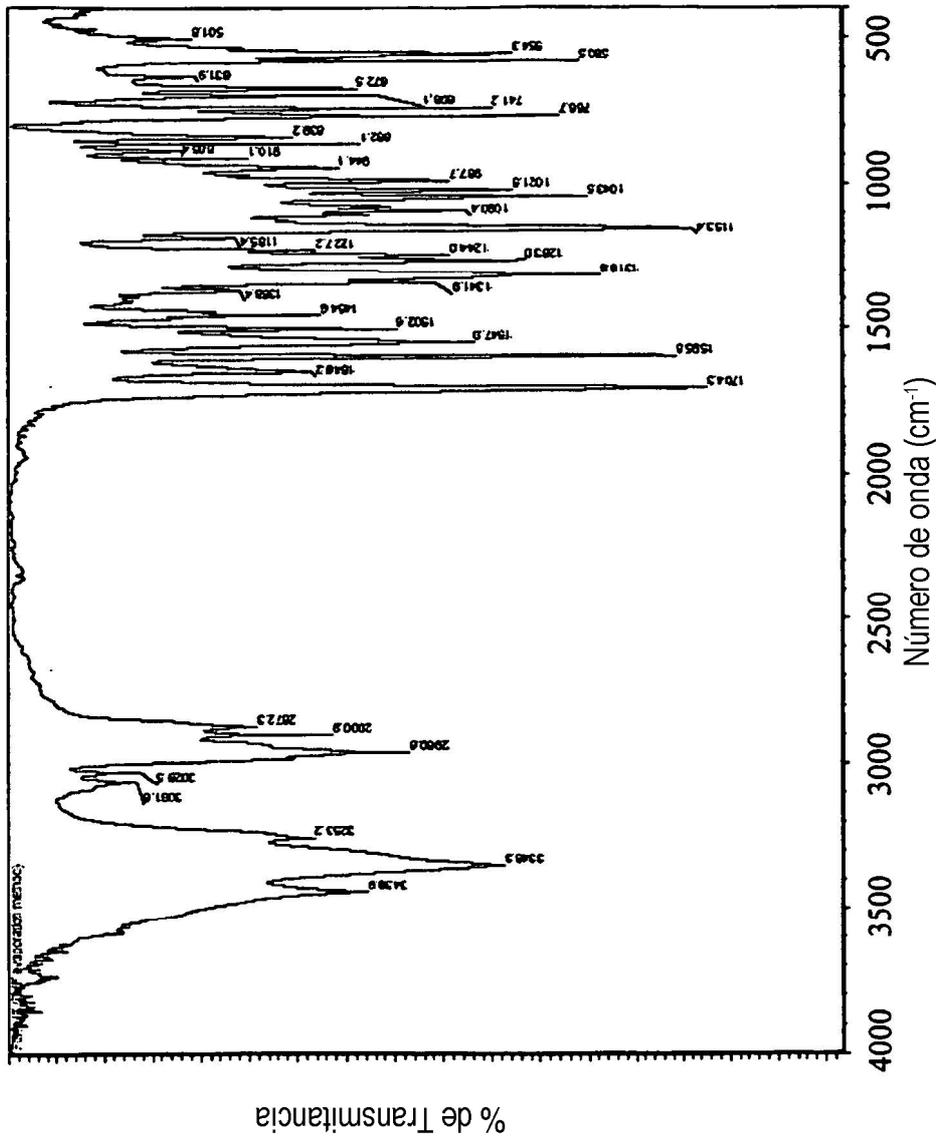


Figura 4A

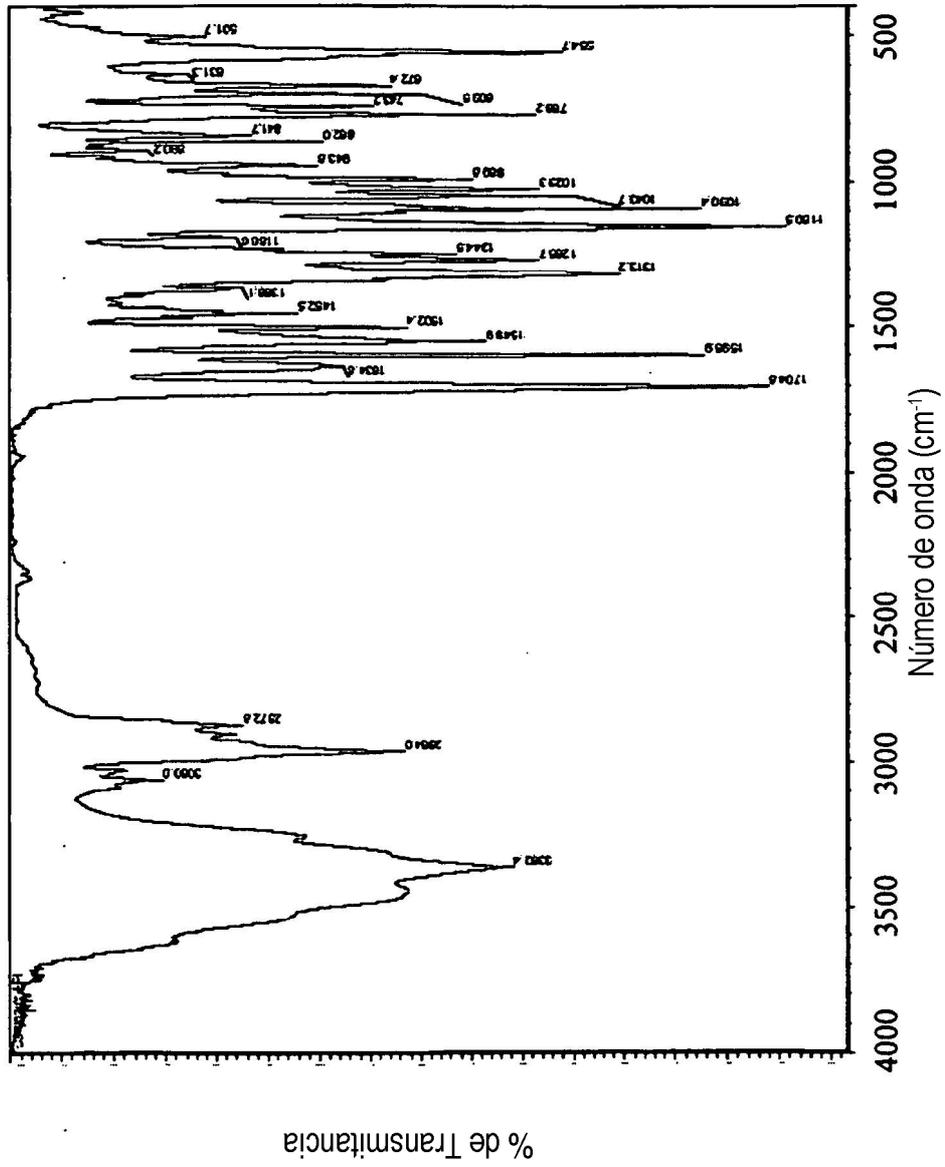


Figura 4B

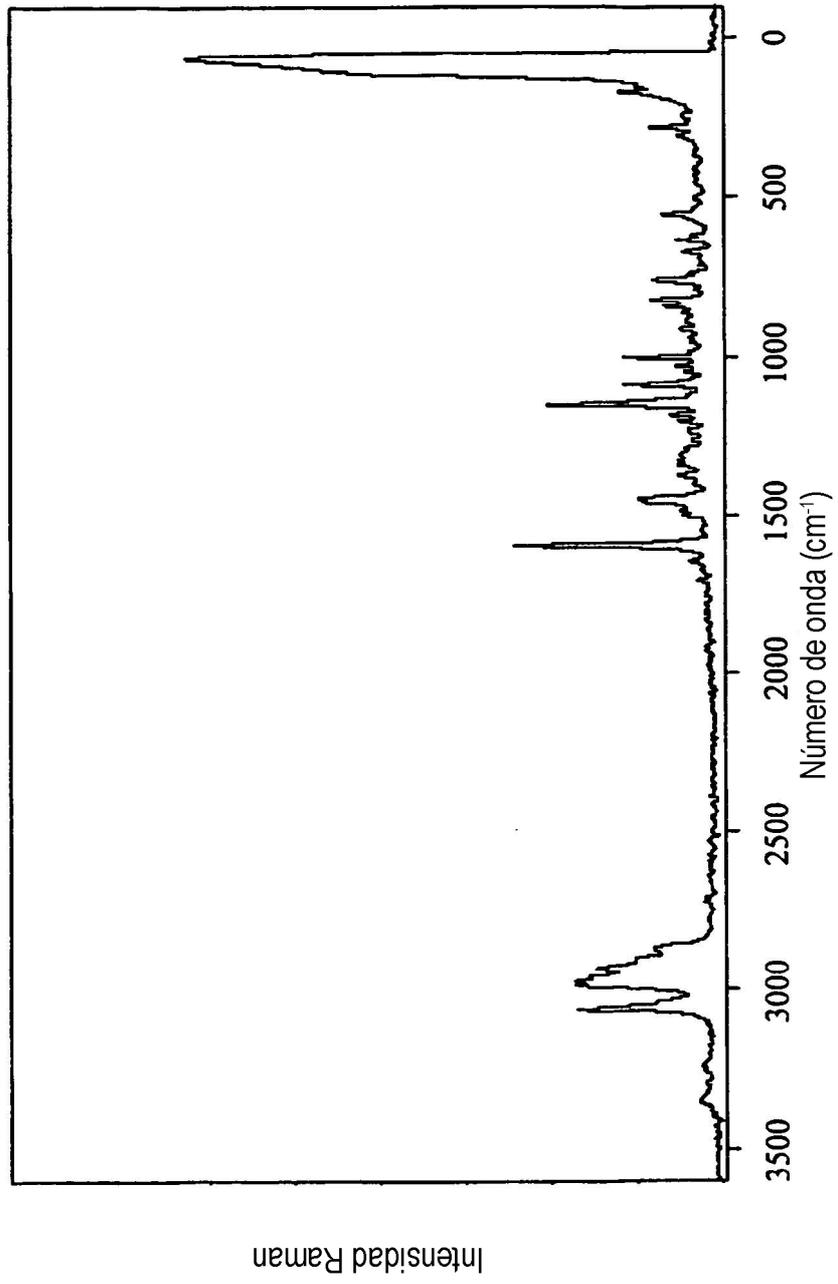


Figura 5



Figura 6

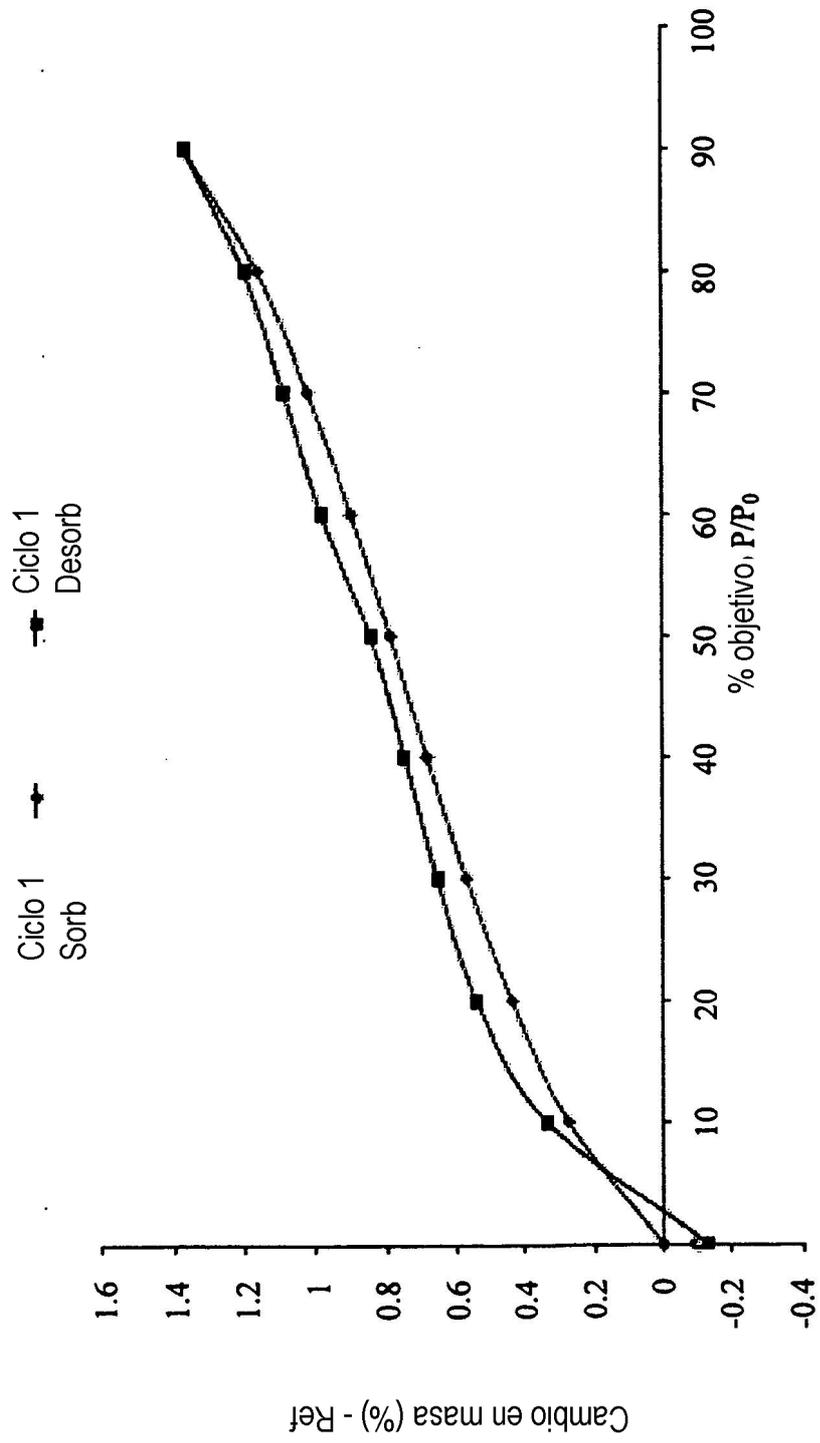


Figura 7

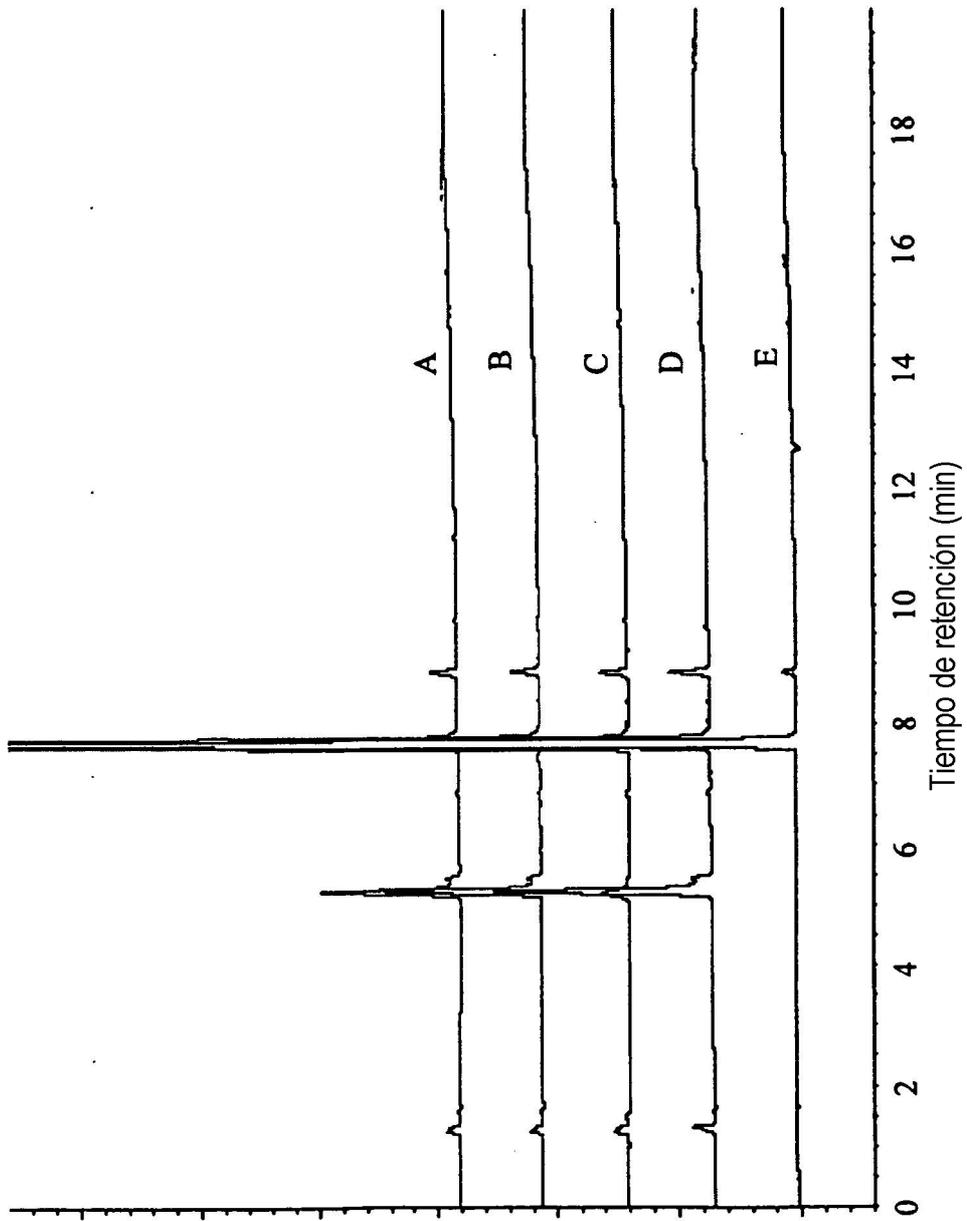


Figura 8

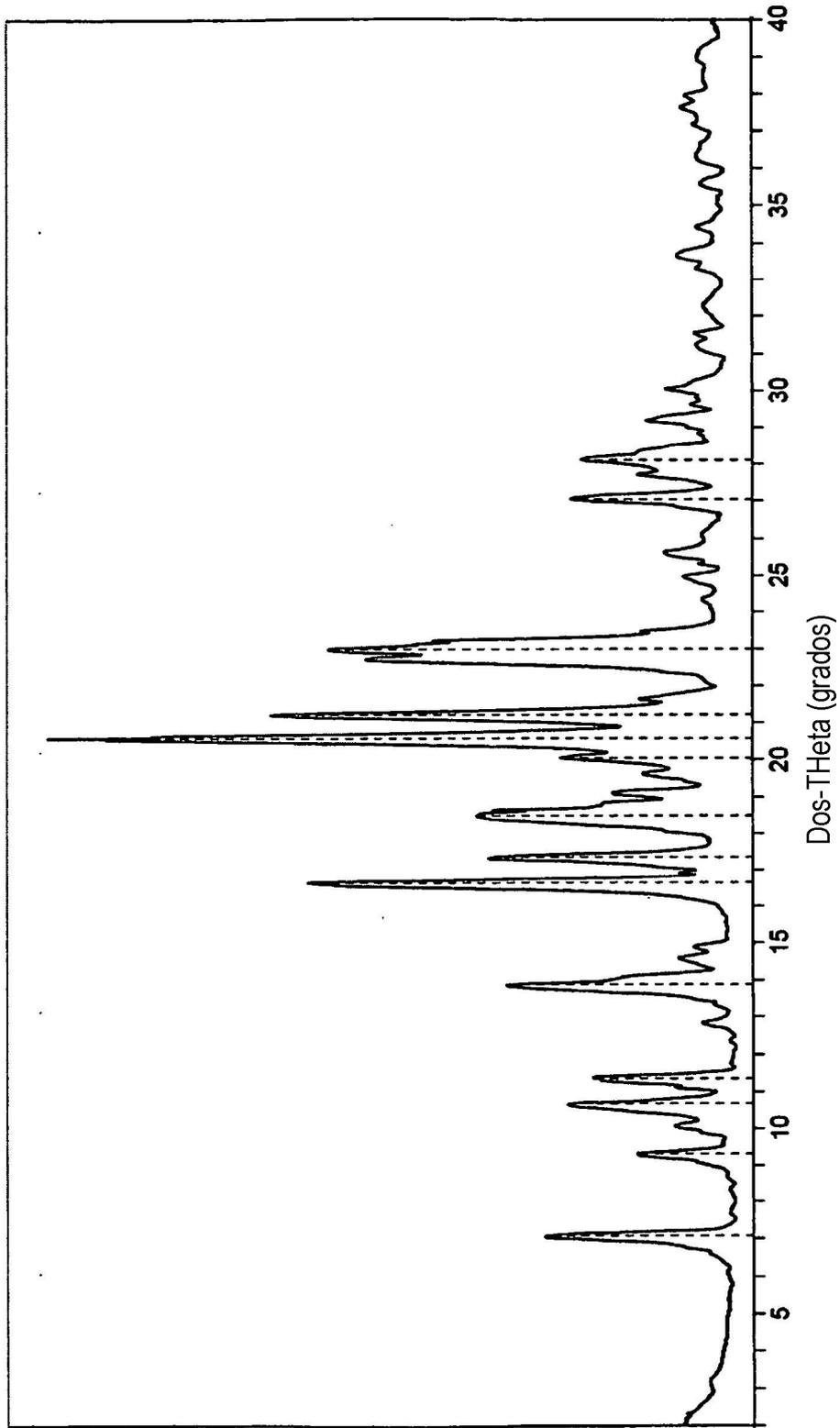


Figura 9

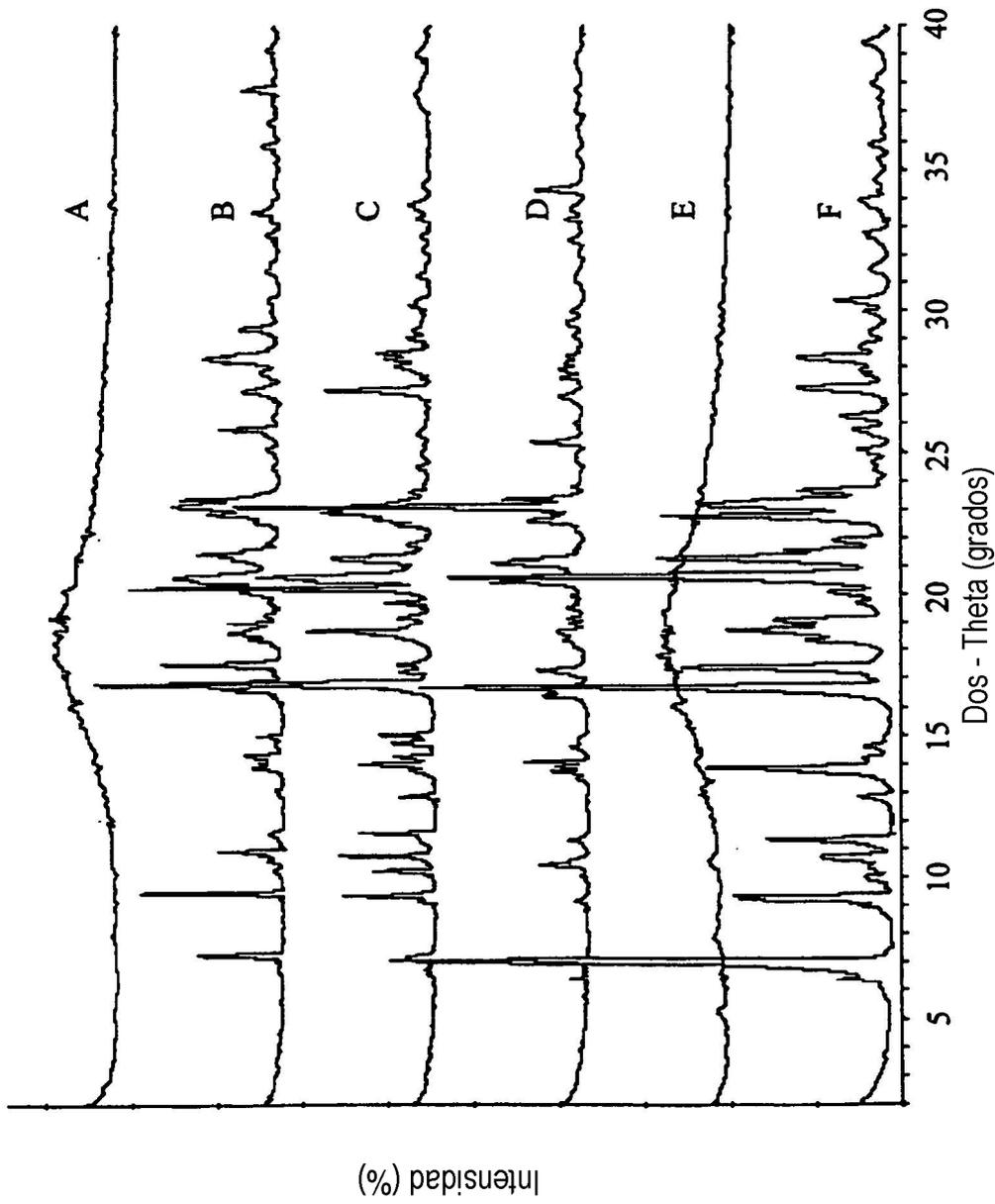


Figura 10

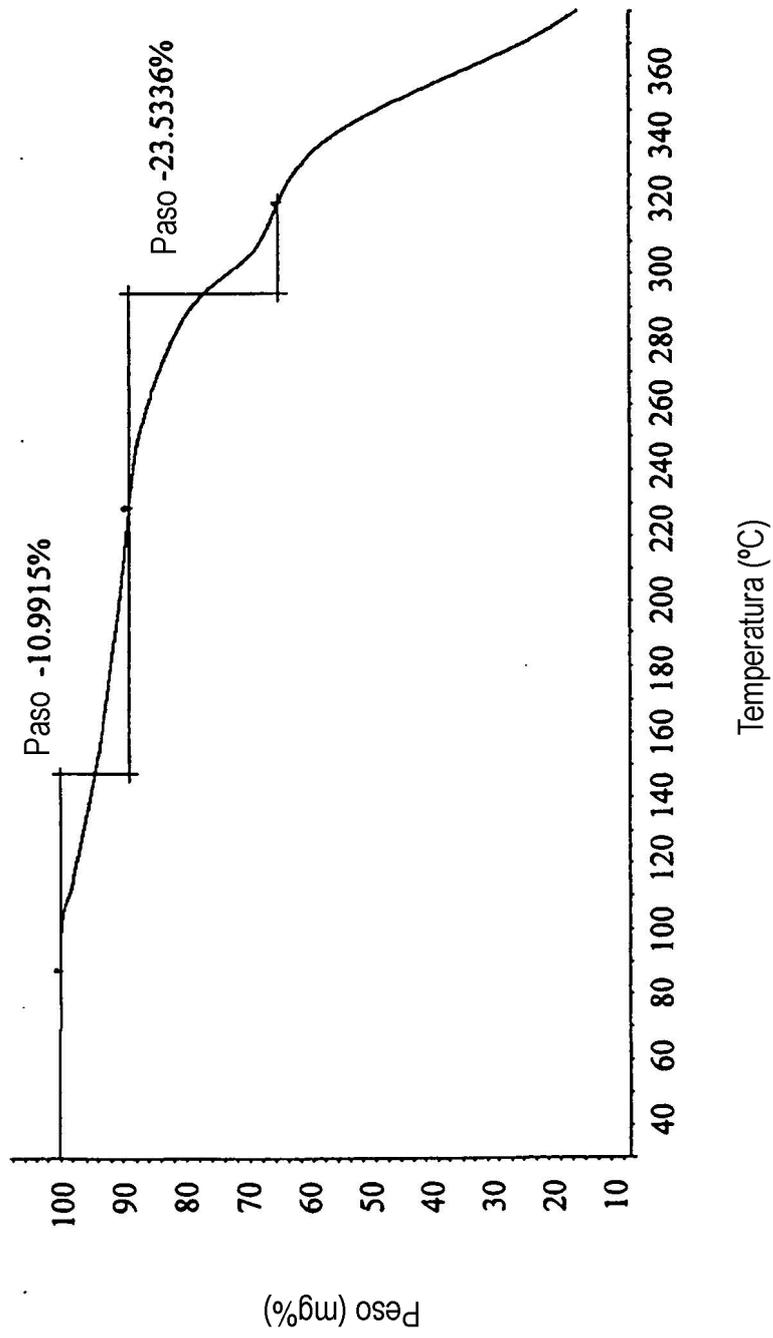


Figura 11

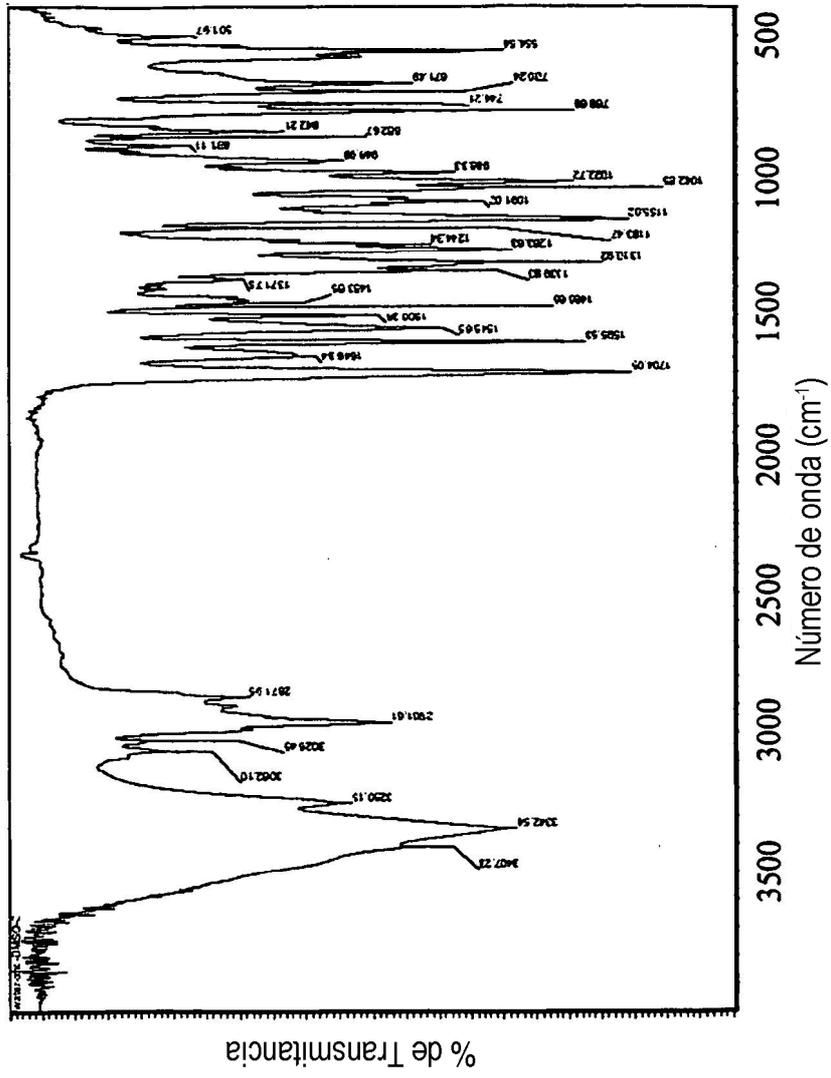


Figura 12

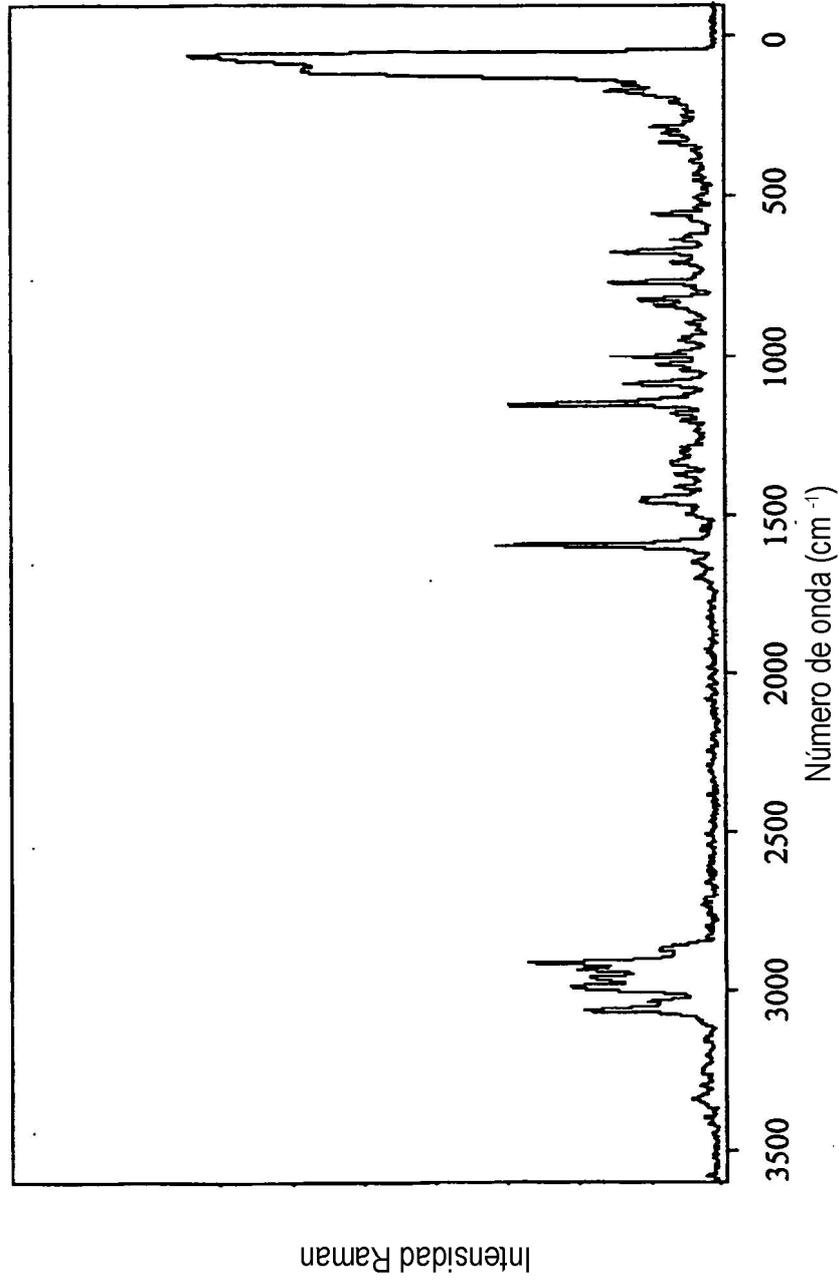


Figura 13

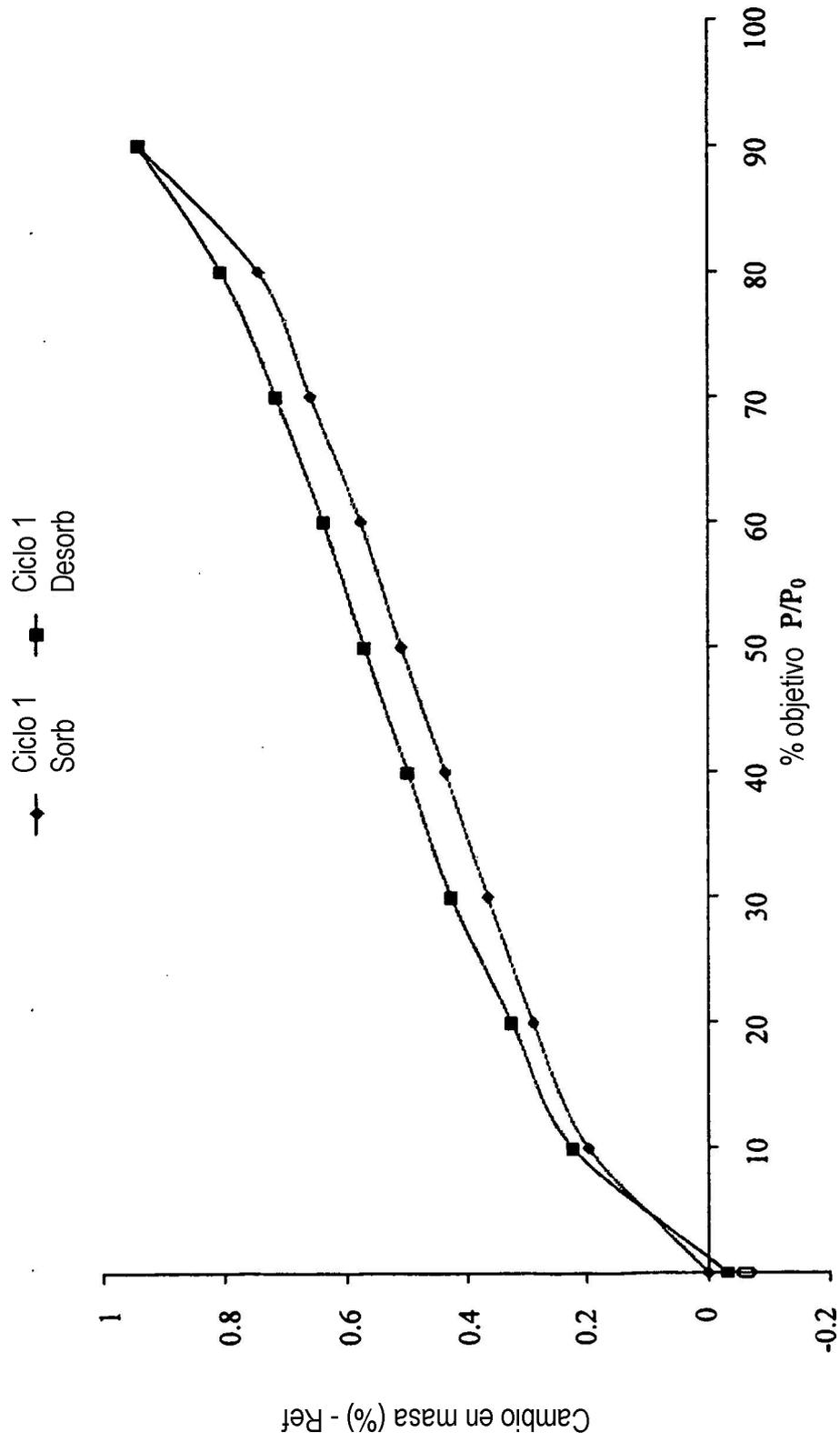


Figura 14

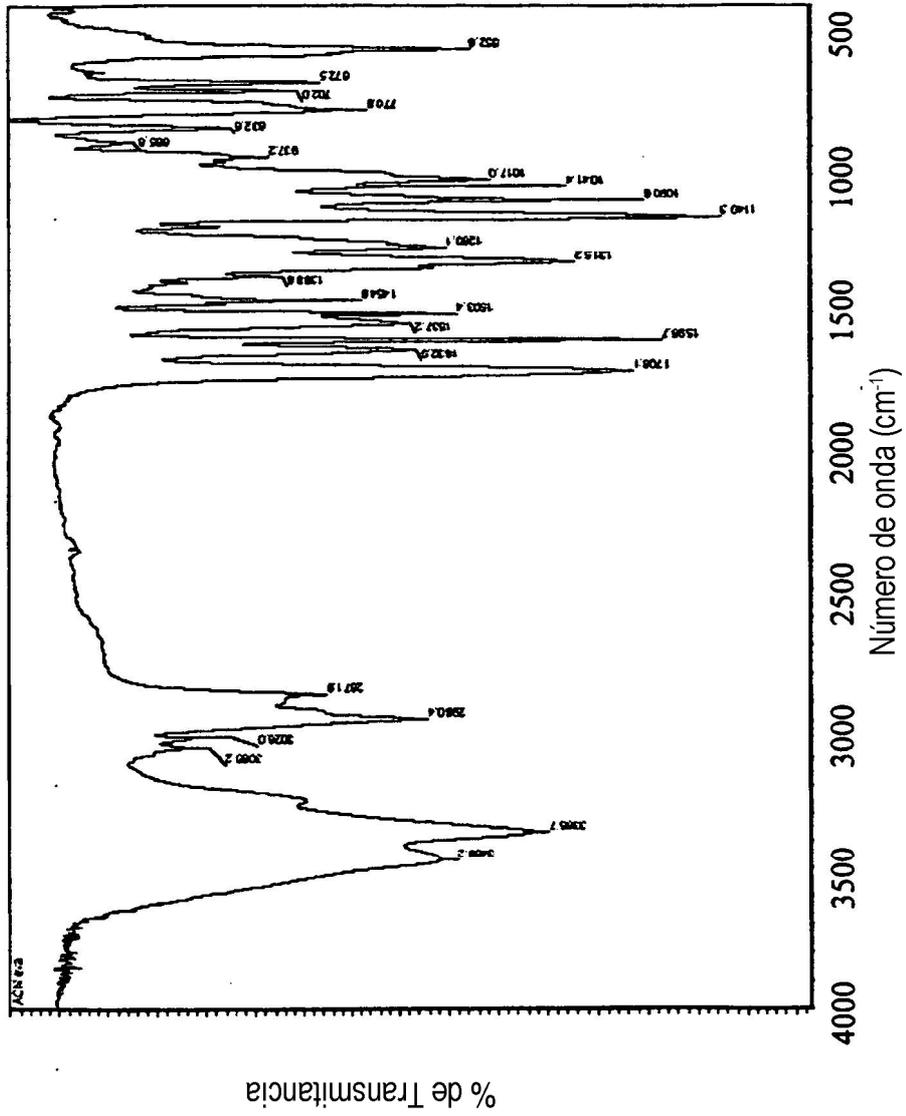


Figura 15

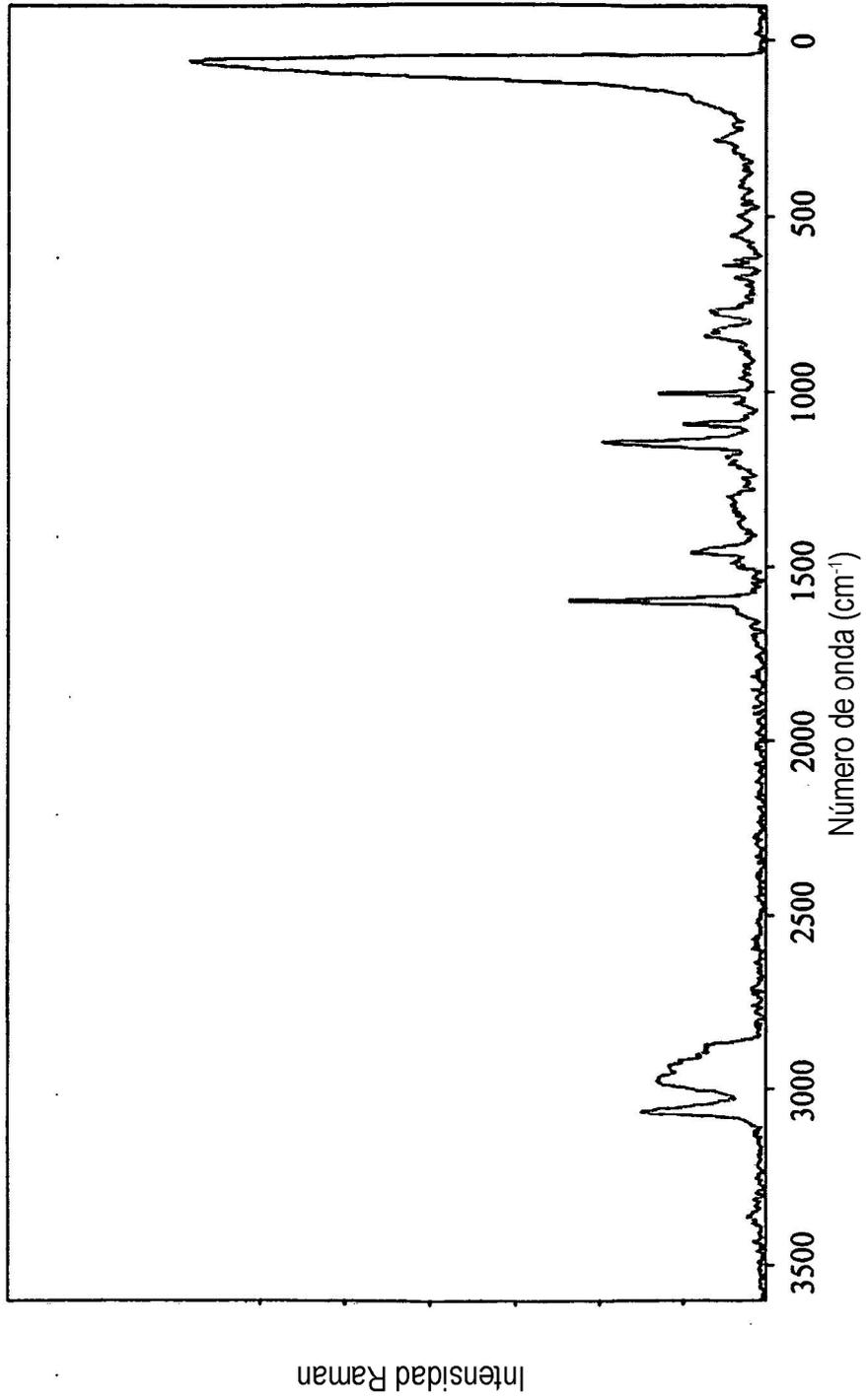


Figura 16

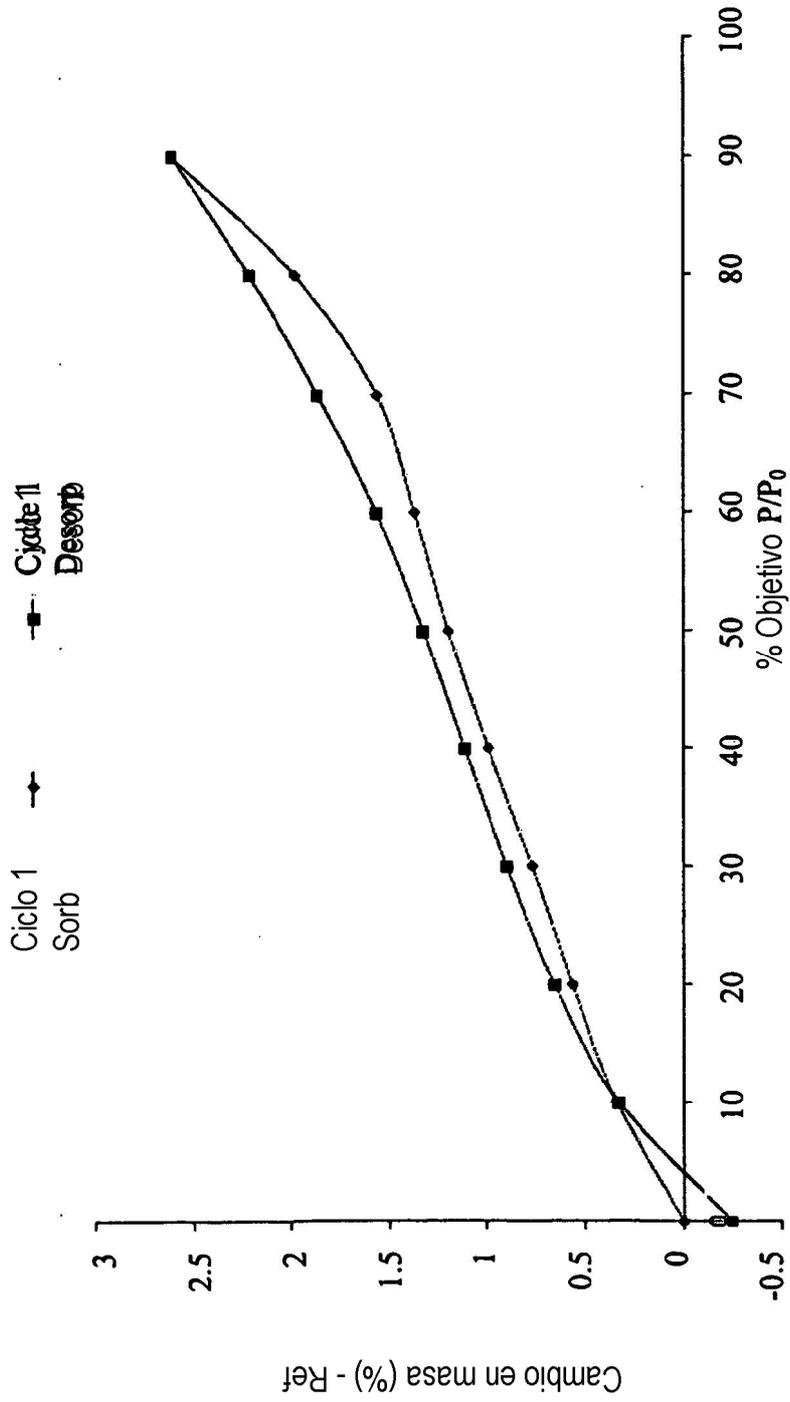


Figura 17

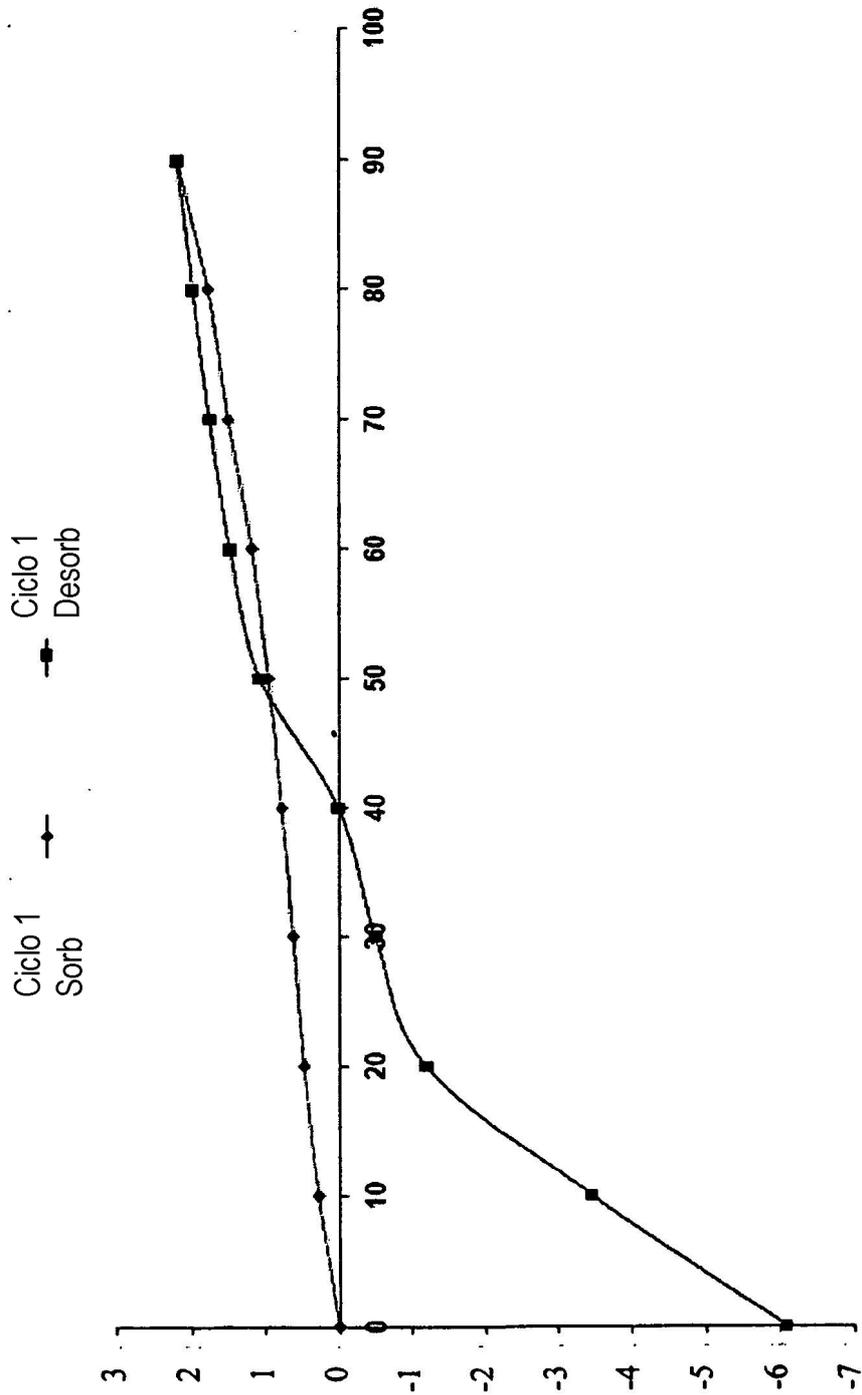


Figura 18