

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 854**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2014 PCT/IB2014/064890**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049623**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2014 E 14793623 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3052499**

54 Título: **Clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

03.10.2013 IN 3145MU2013

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

30.01.2018

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway
Santacruz (East), Mumbai 400 055, IN**

72 Inventor/es:

**SINGH, GIRIJ, PAL;
SRIVASTAVA, DHANANJAI;
BHADWAL, PARAMVIR;
ANSARI, INAMUS, SAQLAIN y
PATIL, SUDHAKAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 651 854 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

Clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino y procedimiento para su preparación

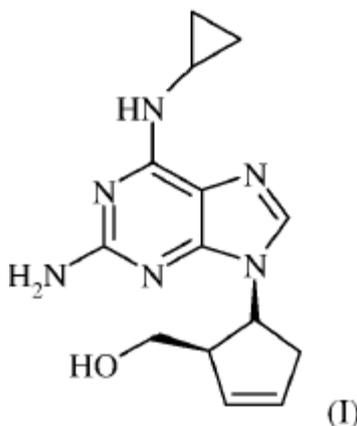
5 Campo de la invención:

La presente invención se refiere a clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino y a un procedimiento para su preparación.

10 Antecedentes de la invención:

El abacavir (I) se conoce químicamente como (1S, 4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-yl]-2-ciclopenteno-1-metanol. El sulfato de abacavir y su combinación se usan en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

15



La patente EP 0349242 B1 describe purinas 2-amino-9-sustituidas que incluyen abacavir, el procedimiento para la preparación y la composición farmacéutica de las mismas.

20

La patente EP 0434450 B1 describe el procedimiento de preparación de clorhidrato de abacavir haciendo reaccionar el abacavir con ácido clorhídrico 1N en etanol seguido de evaporación de la solución a sequedad. El clorhidrato de abacavir en bruto obtenido de este modo se recrystalizó en una mezcla de etanol-acetato de etilo para dar el clorhidrato de abacavir a 0.8 hidrato.

25

Las propiedades físicas o químicas de un fármaco pueden variar dependiendo de la forma cristalina del fármaco, y tales propiedades físicas y químicas pueden influir en gran medida en una forma de dosificación apropiada del fármaco, la optimización de un procedimiento de preparación del fármaco, y la absorción in vivo del fármaco. El descubrimiento de la forma cristalina más apropiada de un fármaco en un procedimiento para desarrollar el fármaco permite reducir el tiempo y el costo del desarrollo.

30

Resumen de la invención:

La presente invención se refiere a clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino.

35

La presente invención proporciona además un procedimiento de preparación de clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino que comprende;

- a) disolver el clorhidrato de abacavir en solvente alcohólico C₁-C₄ acuoso,
- b) enfriar la solución, y
- c) aislar el sólido cristalino.

40

45 Breve descripción de los dibujos:

Figura 1: Difractograma de rayos X en polvo del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino.

Figura 2: Espectro IR del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino.

50

Figura 3: TGA de clorhidrato de abacavir monohidrato.

Descripción detallada de la invención:

En una realización, se proporciona el clorhidrato de abacavir cristalino monohidrato.

- 5 Los picos característicos encontrados en XRPD del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino se dan en la siguiente tabla.

Picos en el XRPD del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino:

Grado de posición 2θ (± 0.2)	d-espaciado	I/I ₀ (%)	Grado de posición 2θ (± 0.2)	d-espaciado	I/I ₀ (%)
9.3	9.47	11.5	22.5	3.94	23.3
11.9	7.42	99.8	23.1	3.83	25.1
13.5	6.52	15.9	23.9	3.71	19.8
14.4	6.14	61.4	25.9	3.42	34.7
16.4	5.37	22.8	26.2	3.39	42.5
18.7	4.73	59.3	27.2	3.27	13.2
19.5	4.53	23.9	27.4	3.24	11.6
21.7	4.08	100	30.1	2.95	31.9
21.9	4.03	28.7	32.4	2.75	24.2

- 10 El XRPD del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino es como se muestra en la figura 1.

Los rayos X de un monocristal de clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino muestra que la distribución de sus átomos en la red cristalina corresponde al grupo espacial P 21 21 21, caracterizado por los siguientes parámetros de la celda a temperatura 298 ° K: a = 8.0185 (8) Å; b = 10.9497 (16) Å; c = 18.762 (2) Å; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$.

- 15 El clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino se caracteriza por un espectro de infrarrojos que tiene picos principales a 3420, 3292, 3087, 1670, 1643 1404, 1217, 10.35 y $762 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$. El espectro de IR del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino es como se muestra en la figura 2.

- 20 El clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino se caracteriza por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra un Delta Y del 5% que corresponde a la pérdida de una molécula de agua. El TGA del clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino se muestra en la figura 3.

Se encontró que el clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino era estable a $25 \pm 2^\circ \text{C}$ ($60 \pm 5 \text{ RH}$).

- 25 En otra realización, se proporciona un procedimiento de preparación de clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino que comprende;

30 a) disolver el clorhidrato de abacavir en solvente alcohólico C₁-C₄ acuoso,

b) enfriar la solución y

c) aislar el sólido cristalino.

- 35 El clorhidrato de abacavir utilizado para la cristalización en la presente invención se puede preparar según el método conocido en la literatura.

El solvente alcohólico C₁-C₄ se selecciona de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol, preferiblemente isopropanol.

- 40 El solvente alcohólico C₁-C₄ acuoso contiene de 1 a 20% de agua.

La cantidad de solvente alcohólico C₁-C₄ acuoso es de 5 a 15 veces de clorhidrato de abacavir.

- 45 La etapa (a) se lleva a cabo mediante calentamiento que está en el intervalo de 40-80 °C, preferiblemente la temperatura está entre 40-60 °C.

La solución se filtra opcionalmente.

- 50 La solución se deja enfriar a temperatura ambiente, luego se deja enfriar a -10 a 15 °C, más preferiblemente a 0-5 °C.

El clorhidrato de abacavir cristalino se puede aislar por métodos conocidos en la literatura tales como filtración, concentración y evaporación, etc.

55

Experimental:

El espectro de difracción de rayos X en polvo se registró a temperatura ambiente usando el difractograma PANalytical X'Pert PRO con radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), funcionando a 45 kV y 40 mA.

5 El espectro de FTIR se obtuvo usando un instrumento Perkin Elmer Precision Spectrum 400 usando el método de pellas de KBr.

10 El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó usando el instrumento Pyris-1 TGA Perkin Elmer. Los escaneos se registraron entre 30 y 300 °C a una velocidad de calentamiento constante de 10 °C/min.

La presente invención se describe en el siguiente ejemplo, sin embargo, se debe observar que el alcance de la presente invención no está limitado por el ejemplo.

15 **Ejemplo**

Preparación de clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino

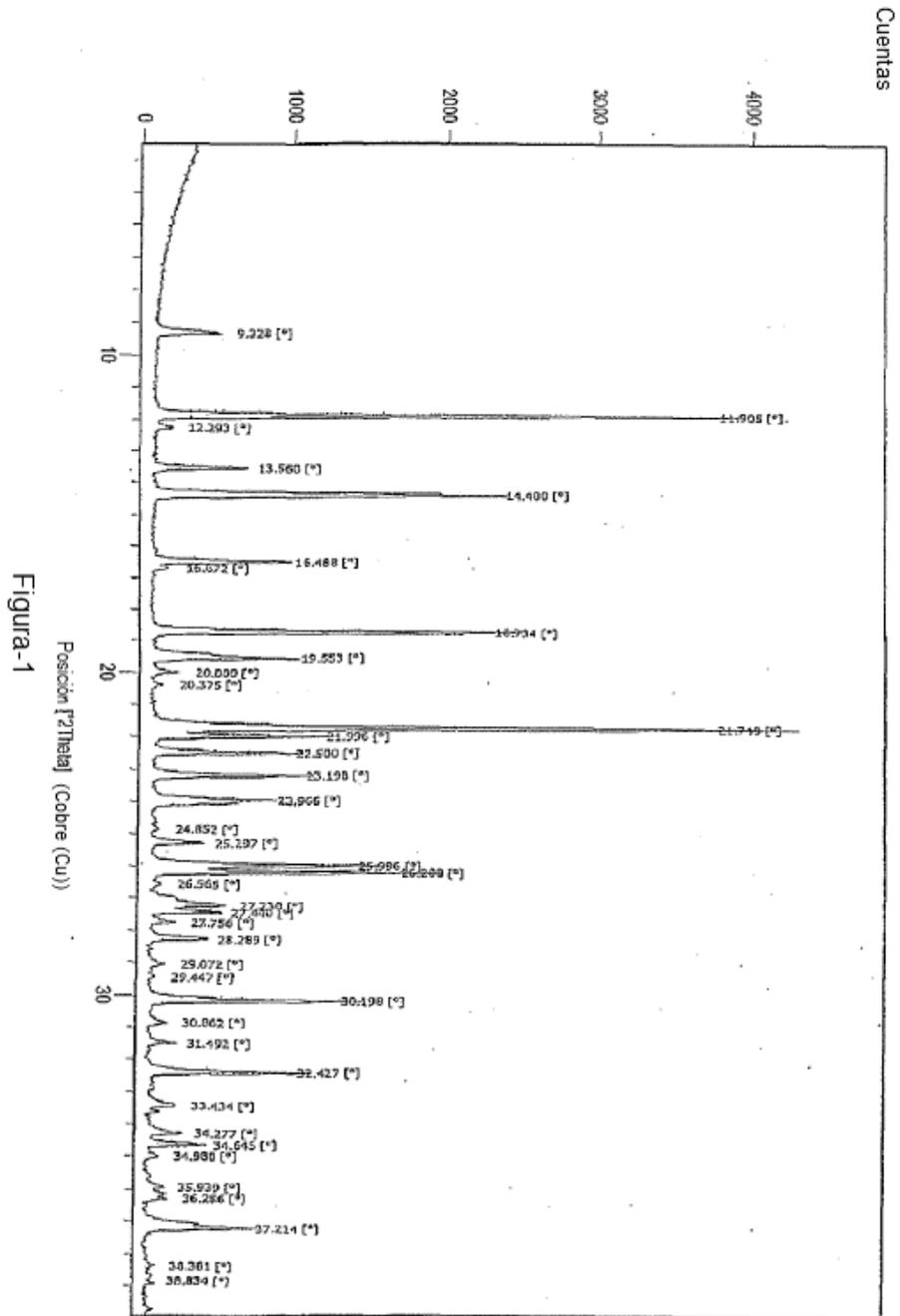
20 Se adicionó clorhidrato de abacavir (70 g) en una mezcla de agua (70 ml) e isopropanol (700 ml). La mezcla se calentó a 50 ° C para obtener una solución transparente. Se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 4 horas. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol (25 ml) y se secó al vacío. Rendimiento: 50 g, punto de fusión: 126.0-126.8 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino que comprende;
- 5 a) disolver el clorhidrato de abacavir en solvente alcohólico C₁-C₄ acuoso,
b) enfriar la solución, y
c) aislar el sólido cristalino.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente alcohólico C₁-C₄ se selecciona de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol, preferiblemente isopropanol.
- 15 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente alcohólico C₁-C₄ acuoso contiene de 1 a 20% de agua.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla en la etapa (a) se calienta a 40-80 °C.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente es 5-15 veces de clorhidrato de abacavir.
- 20 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla en la etapa (b) se enfría a -10 a 15 °C, preferiblemente a 0-5 °C.
- 25 7. Un clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en

Grado de posición 2θ (±0.2)	d-espaciado	I/I ₀ (%)	Grado de posición 2θ (±0.2)	d-espaciado	I/I ₀ (%)
9.3	9.47	11.5	22.5	3.94	23.3
11.9	7.42	99.8	23.1	3.83	25.1
13.5	6.52	15.9	23.9	3.71	19.8
14.4	6.14	61.4	25.9	3.42	34.7
16.4	5.37	22.8	26.2	3.39	42.5
18.7	4.73	59.3	27.2	3.27	13.2
19.5	4.53	23.9	27.4	3.24	11.6
21.7	4.08	100	30.1	2.95	31.9
21.9	4.03	28.7	32.4	2.75	24.2

8. Un clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino según la reivindicación 7, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1.
- 30 9. Un clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino según la reivindicación 7, caracterizado por un espectro de infrarrojos sustancialmente como se representa en la figura 2.
- 35 10. Un clorhidrato de abacavir monohidrato cristalino según la reivindicación 7, caracterizado por análisis termogravimétrico como se muestra en la figura 3.



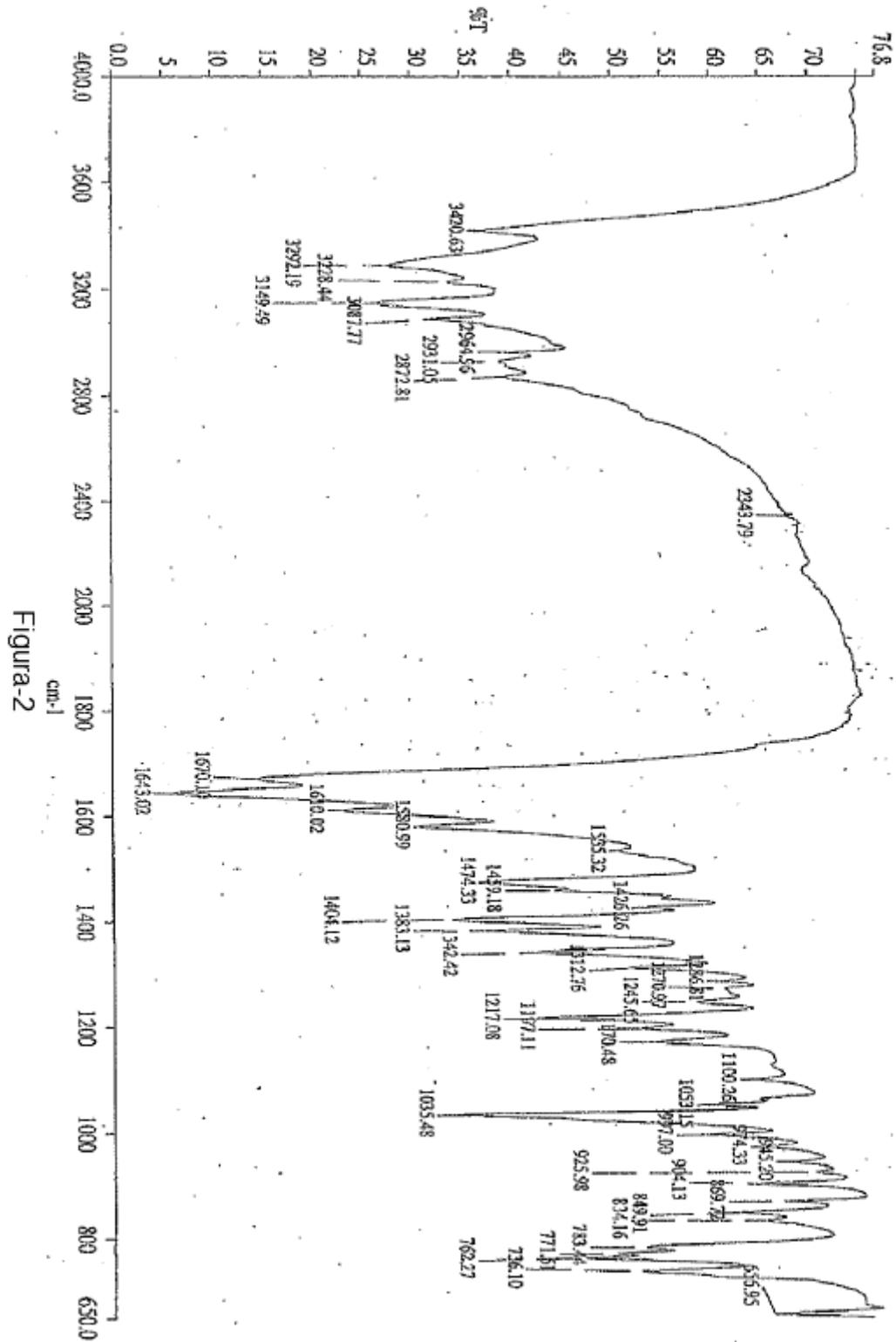


Figura-2

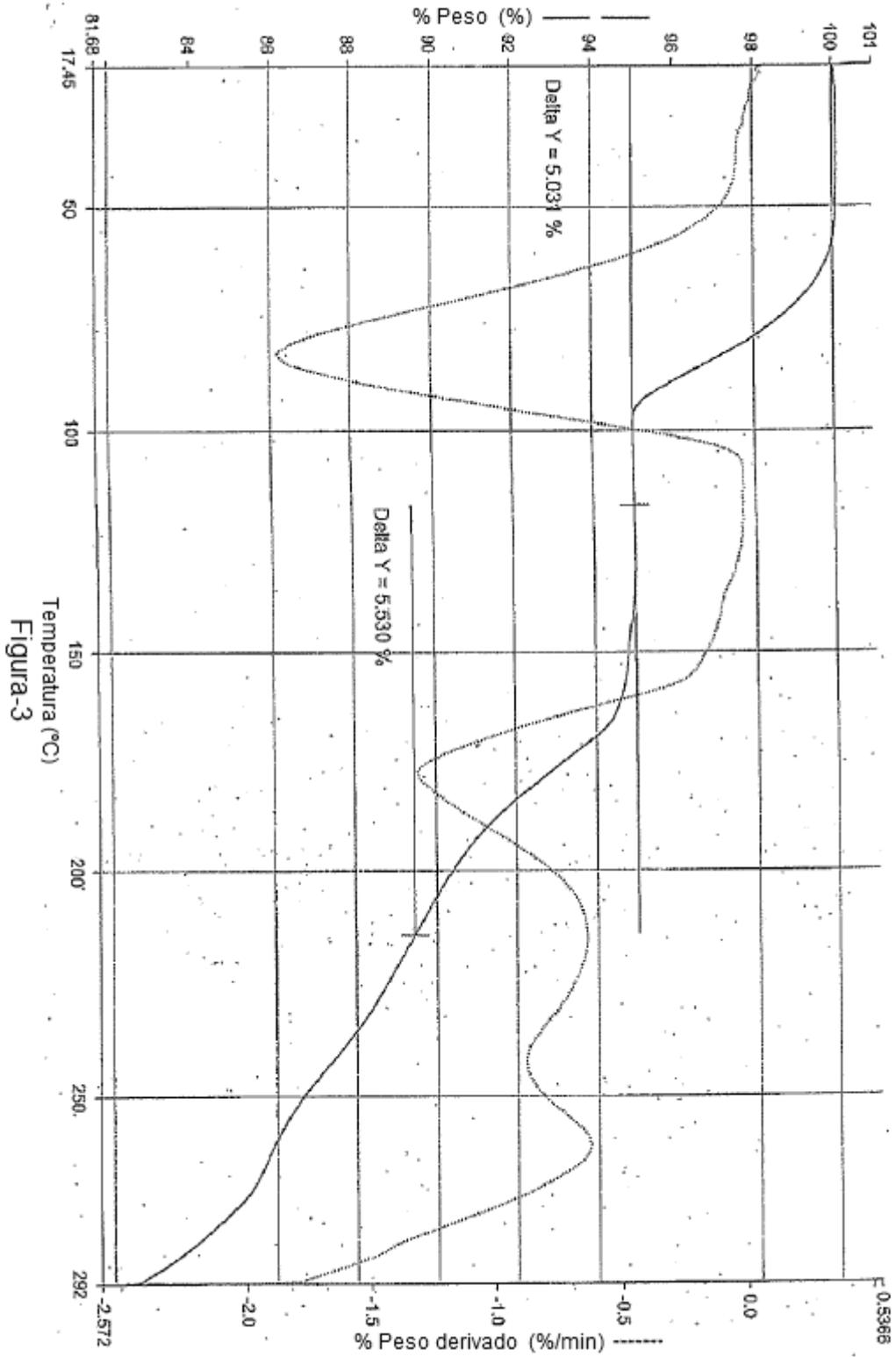


Figura-3