(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 670 802**

(51) Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2009** **E 14198021 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 2899193**

(54) Título: **Forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente**

(30) Prioridad:

21.01.2008 EP 08382004
21.03.2008 US 38441 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2018

(73) Titular/es:

ESTEVE QUÍMICA, S.A. (100.0%)
Av. Mare de Déu de Montserrat 12
08024 Barcelona, ES

(72) Inventor/es:

BARTRA SANMARTÍ, MARTÍ;
BERENGUER MAIMÓ, RAMÓN;
BENET-BUCHHOLZ, JORDI y
SOLÀ I CARANDELL, LLUÍS

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 670 802 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

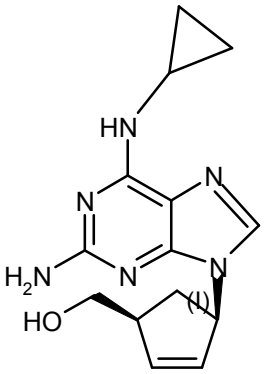
Forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente

La presente invención se refiere a una forma cristalina de abacavir base, un procedimiento para su preparación, dicha forma cristalina para uso como sustancia terapéuticamente activa, y composiciones farmacéuticas que la comprenden.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Abacavir es la Denominación Común Internacional (DCI) de (1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, con número CAS 136470-78-5. El abacavir y sus sales terapéuticamente aceptables, en particular la sal hemisulfato, son conocidos como potentes inhibidores selectivos de HIV-1 y HIV-2, y pueden usarse en el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La estructura de abacavir corresponde con la fórmula (I):



La EP 434450-A describe ciertas 2-aminopurinas-9-sustituidas incluyendo el abacavir y sus sales, procedimientos para su preparación, y composiciones farmacéuticas en las que se utilizan esos compuestos.

En el estado de la técnica se conocen diferentes procedimientos de preparación de abacavir. En algunos de ellos el abacavir se obtiene a partir de un compuesto pirimidina apropiado, uniéndolo con un residuo análogo de azúcar, seguido de una ciclación para formar el anillo de imidazol y la introducción final del grupo ciclopropilamino en la posición 6 del anillo de purina.

De acuerdo con las enseñanzas de EP 434450-A, el abacavir base se aísla finalmente mediante trituración utilizando acetonitrilo (ACN) o mediante cromatografía, y posteriormente puede transformarse en una sal de abacavir mediante reacción con el ácido correspondiente. Normalmente, dichos métodos de aislamiento (trituración y cromatografía) están limitados a escala de laboratorio porque no son apropiados para uso industrial. Además, el aislamiento del abacavir base mediante trituración utilizando acetonitrilo lleva a un sólido gomoso (Ejemplo 7) y el aislamiento mediante cromatografía (eluído con metanol/acetato de etilo) lleva a una espuma sólida (Ejemplo 19 o 28).

Otros documentos también describen el aislamiento de abacavir mediante trituración o cromatografía, pero siempre se obtiene un sólido gomoso o una espuma sólida (cfr. WO9921861 y EP 741710-A), con los cuales sería difícil operar a escala industrial.

La WO9852949 describe la preparación de abacavir aislándolo de acetona. Según este documento, la fabricación de la base libre de abacavir produce un sólido amorfo que absorbe los disolventes y que, por lo tanto, no es apropiado para purificaciones a gran escala o para formulación sin procedimientos de purificación adicionales (cfr. página 1 de WO 9852949). Otros documentos también describen la obtención de abacavir de acetona (cfr. Susan M. Daluge et al., Nucleosides, nucleotides and nucleic acids 2000, vol. 19, pp. 297-327; WO 9939691 o WO 2008037760). En el último de ellos también se describe la preparación de abacavir de acetato de etilo. En

algunos de estos documentos se menciona que el abacavir que se obtiene es un sólido pero no se indica nada sobre el hecho de que el compuesto que se obtiene pudiera ser amorfo o pudiera absorber disolvente en su estructura. La reproducción de la preparación de abacavir de acetona mostró que se obtiene un solvato de acetona del abacavir, lo que está de acuerdo con la WO 9852949 en relación al hecho de que el producto absorbe disolvente. La cristalización de abacavir de acetato de etilo tal como se describe en la WO 2008037760 mostró que se obtiene un solvato de acetato de etilo de abacavir el cual después de pocas horas cambió espontáneamente para dar lugar a una goma marrón.

CN1763040 describe la recristalización de abacavir de acetonitrilo. Sin embargo, esta aproximación no permite obtener cristales libres de disolvente.

No es aceptable formular fármacos que contienen cantidades sustanciales de disolventes orgánicos debido a la toxicidad potencial de los disolventes al recipiente de los mismos y los cambios en la actividad del fármaco en función del disolvente.

En WO 9852949 se propone el uso de una sal de abacavir, en particular la sal hemisulfato que muestra propiedades físicas mejoradas en relación al abacavir base conocido en el estado de la técnica. Dichas propiedades permiten la fabricación de la sal a escala industrial, y en particular su uso para la preparación de formulaciones farmacéuticas. Sin embargo, el procedimiento de preparación de una sal de abacavir implica un paso adicional, en concreto el de la preparación de la sal, que incrementa el coste y el tiempo de fabricación del compuesto. Generalmente, el precursor utilizado en la preparación de la sal es el abacavir en forma de base libre. Así, según cual sea el procedimiento de preparación que se utilice para la preparación de la sal, también debe llevarse a cabo un paso de aislamiento del abacavir en forma de base libre.

Así, todavía existe la necesidad de encontrar nuevas formas sólidas de abacavir base que sean apropiadas para operar a escala industrial, tanto para ser utilizadas directamente como principio activo de una formulación farmacéutica, o si se desea, para transformarla a continuación en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, las diferentes formas sólidas de un principio activo farmacéutico pueden tener características diferentes y ofrecer ciertas ventajas en los procedimientos de fabricación y también en farmacología. Así, el descubrimiento de nuevas formas sólidas puede contribuir en mejoras evidentes en la eficiencia de los procedimientos de producción y/o en mejoras de las características de las formulaciones farmacéuticas de los principios activos, ya que algunas formas son más adecuadas para un tipo de formulaciones, mientras otras formas lo son para otras formulaciones diferentes.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

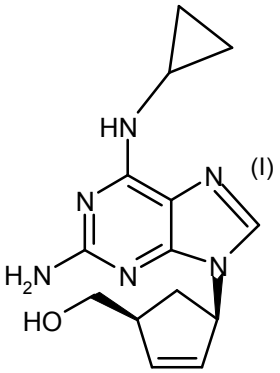
Los inventores han encontrado una forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente con características físicas mejoradas, que resuelve algunos de los problemas mencionados previamente. Según el conocimiento del estado de la técnica de los presentes inventores, ésta es la primera forma cristalina de abacavir base que está esencialmente libre de disolvente. En particular, los inventores han encontrado una forma cristalina llamada Forma I, que está esencialmente libre de disolvente, es estable, fácil de manipular, y un procedimiento para prepararla que es reproducible. Esta nueva forma no absorbe disolvente. En el estado de la técnica se conocen formas sólidas que absorben disolvente, en particular formas que contienen acetona o acetato de etilo, pero la cantidad de acetona o acetato de etilo presente en las formas sólidas de abacavir correspondientes es inaceptable para su uso en farmacia. Adicionalmente, como se ilustra en el Ejemplo 1 comparativo, el solvato de acetato de etilo de abacavir no es estable a temperatura ambiente.

Además, las características físicas mejoradas de la forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente, en comparación con el abacavir descrito en EP 434450-A, WO 9921861, y en EP 741710-A que es un sólido gomoso o una espuma sólida, implica unas capacidades de manejo mejoradas y proporcionar un compuesto apropiado para su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Por lo tanto, el proporcionar una nueva forma cristalina de abacavir que no atrapa disolvente y que facilita la cristalización y el filtrado, así como proporcionar procedimientos para su preparación, su uso como agente terapéuticamente activo y las composiciones que lo comprenden suponen una contribución significativa a la técnica.

Para evitar cualquier duda, en el presente documento el término abacavir, abacavir base o abacavir en forma de base libre se utiliza indistintamente para denominar el compuesto (1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol con la fórmula (I) abajo indicada.

Así, según un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente y libre de solvatación de formula (I),



caracterizada por presentar un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos característicos a aproximadamente 8,0, 10,0, 10,2, 10,6, 11,9, 12,4, 12,7, 15,0, 16,1, 16,6, 19,5, 20,2, 20,6, 20,7, 21,9, 23,0, 23,9, y 25,0 grados 2 theta usando una radiación $Cu_{K\alpha1}$ (λ = 1.54060 Å); y por tener un grado de pureza mayor del 99%. Esta nueva forma cristalina se denomina Forma I.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un procedimiento de preparación de la forma cristalina I de abacavir definida previamente, caracterizado por que comprende los siguientes pasos: a) cristalizar abacavir a partir de una solución de dicho compuesto en un sistema de disolventes seleccionado entre el grupo que consiste en alcohol (C_1-C_4), diclorometano, acetonitrilo/agua, y mezclas de los mismos; b) aislar la forma cristalina de abacavir que aparece en la paso anterior; y c) eliminar el disolvente de la forma cristalina de abacavir así obtenida. Alternativamente, la forma cristalina I de abacavir de la presente invención puede obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende la dispersión de abacavir en acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 30-40 ºC durante el tiempo necesario para la conversión del abacavir de partida en la forma cristalina I de la presente invención. Generalmente, se dispersa al menos 30'.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente definida previamente, junto con excipientes o portadores apropiados farmacéuticamente aceptables.

Finalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente como se ha definido previamente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones de VIH. Este aspecto también puede formularse como forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente según se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones de VIH.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo (“Powder X-ray diffraction pattern”, PXRD) de la forma cristalina I de abacavir de la presente invención que está esencialmente libre de disolvente.

La Fig. 2 muestra la curva de Calorimetría Diferencial de Barrido ("Differential Scanning Calorimetry", DSC) de la forma cristalina I de abacavir de la presente invención que está esencialmente libre de disolvente.

La Fig. 3 muestra el gráfico Ortep (50%) de abacavir Forma I con el esquema de identificación de las moléculas independientes en la celda unitaria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La nueva forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente, Forma I, se caracteriza por mostrar un patrón de picos en el difractograma de rayos X en polvo, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (º), y en valores *d* en Ángstrom, d(Å), que se muestra en la Tabla 1 y la Fig. 1:

Tabla 1

d (Å)	2θ (º)	Intensidad relativa (%)
11,02	8,0	11
8,82	10,0	19
8,65	10,2	26
8,30	10,6	51
7,45	11,9	20
7,14	12,4	15
6,98	12,7	8
5,89	15,0	32
5,51	16,1	32
5,47	16,2	6
5,34	16,6	33
5,14	17,2	9
5,12	17,3	7
4,55	19,5	50
4,40	20,2	100
4,32	20,6	24
4,28	20,7	55
4,20	21,1	7
4,15	21,4	13
4,11	21,6	20
4,05	21,9	43
3,97	22,4	8

3,94	22,5	8
3,86	23,0	80
3,72	23,9	26
3,67	24,2	11
3,58	24,9	12
3,55	25,0	48
3,48	25,5	6
3,37	26,4	5
3,32	26,8	10
3,28	27,2	14

El PXRD se obtiene aplicando una radiación $Cu_{K\alpha 1}$ (λ=1,54060 Å) utilizando el difractómetro descrito a continuación. Para obtener un diagrama de difracción en polvo del sólido, se prepararon aproximadamente 20 mg de las muestras no manipuladas en portamuestras estándar utilizando dos láminas de poliacetato. Los diagramas de difracción en polvo se obtuvieron mediante un sistema de difracción en polvo D8 Advance Series 2 theta/theta utilizando radiación $Cu_{K\alpha 1}$ en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un sensor PSD de fotón simple VANTEC-1, un monocromador de germanio, una etapa automática de cambio de muestra de noventa posiciones, rendijas fijas de divergencia y sollers radiales. Programas utilizados: recolección de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V 2.5.1 y evaluación con EVA V.12.0.

Esta nueva forma cristalina I de abacavir muestra los siguientes datos de la celda monocristalina obtenidos mediante difracción de rayos X monocristalina (SCXRD):
Sistema cristalino monoclínico
Grupo espacial $P2_1$
Parámetros de la celda unitaria:
a = 9,1975(5) Å α= 90°
b = 13,7033(7) Å β = 109,096(3)°
c = 11,6018(5) Å γ = 90°
Volumen = 1381,78 (12 $Å^3$)
Densidad = 1,376 Mg/m^3

La Fig. 3 muestra la representación de la disposición de las dos moléculas independientes presentes en la celda elemental.

El cristal que se midió se seleccionó utilizando un estereomicroscopio Zeiss y luz polarizada y se preparó bajo condiciones inertes inmerso en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. La determinación estructural del cristal se llevó a cabo utilizando un difractómetro Bruker-Nonius equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un ánodo rotatorio FR591 con radiación $Mo_{K\alpha}$, espejos Montel como monocromador y un dispositivo de baja temperatura Kryoflex (T = 100 K). Recolección de datos de la esfera completa, barridos omega y pi. Programas utilizados: Recolección de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + Versión 6.22 (Bruker-Nonius 2001) y corrección de absorción SADABS V. 2.10 (2003). La resolución estructural del cristal se consiguió utilizando métodos directos como los implementados en el SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, Universtität Göttingen (Alemania), 2000) y se visualizaron utilizando el programa XP. A continuación se localizaron los átomos que faltaban mediante diferencias de transformada de Fourier y se añadieron a la lista de átomos. Mediante el programa SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, Universtität Göttingen (Alemania), 2000) se realizó un ajuste por mínimos cuadrados en F_O^2 utilizando todas las intensidades medidas. Todos los átomos, exceptuando los de hidrógeno, se ajustaron incluyendo parámetros anisotrópicos de desplazamiento.

Estos datos confirman que la nueva forma cristalina no contiene disolvente en su estructura cristalina, por lo tanto no es un solvato.

Un cálculo del diagrama de difracción en polvo teórico a partir de los datos del monocristal está de acuerdo con el mostrado en la FIG. 1.

Así, esta forma está esencialmente libre de disolvente, y está libre de solvatación. Mediante la expresión "esencialmente libre de disolvente" se entiende que cumple con las especificaciones farmacéuticas relevantes sobre la presencia de disolventes. Por disolvente libre se entiende que el disolvente no forma parte de la estructura cristalina del producto, y por disolvente de solvatación se entiende que el disolvente está incorporado en la estructura cristalina del producto.

La forma cristalina I de abacavir también se caracteriza mediante DSC, mostrando un pico de fusión a aproximadamente 157 ºC (cfr. Fig. 2).

Los análisis de DSC se realizaron en un DSC822e de Mettler Toledo. Las muestras de 1-2 mg se pesaron en crisoles de aluminio de 40 µL con tapa agujereada, y se calentaron bajo nitrógeno (50 mL/min), de 30 hasta 250 ºC a una velocidad de calentamiento de 10 ºC/min. La recolección y evaluación de los datos se realizaron con el programa STARe.

Como se menciona previamente, la forma cristalina I de abacavir de la presente invención puede prepararse mediante un procedimiento que comprende los siguientes pasos: a) cristalizar abacavir a partir de una solución de dicho compuesto en un sistema de disolventes seleccionado del grupo que consiste en alcohol (C_1-C_4), diclorometano, acetonitrilo/agua, y mezclas de los mismos; b) aislar la forma cristalina de abacavir que aparece en el paso previo; y c) eliminar el disolvente de la forma cristalina de abacavir así obtenida.

En una realización preferida, el sistema de disolventes es un alcohol (C_1-C_4). Ejemplos de alcoholes (C_1-C_4) incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, sec-butanol, e isobutanol. Preferiblemente, el alcohol (C_1-C_4) se selecciona entre metanol, etanol, e isopropanol.

En otra realización preferida, el procedimiento de preparación además comprende la adición de un antidisolvente a la solución de abacavir en un alcohol (C_1-C_4). Preferiblemente el antidisolvente es un alcano (C_5-C_8) tal como ciclohexano, heptano, pentano y hexano. En una realización más preferida, el n-pentano se añade a la solución de abacavir en un alcohol (C_1-C_4).

Generalmente, el abacavir de partida se disuelve a una temperatura próxima al punto de ebullición o en el mismo punto de ebullición del disolvente utilizado. A continuación, la solución caliente se enfría lentamente, opcionalmente se puede añadir un antidisolvente, provocando que el abacavir disuelto cristalice, y la suspensión resultante se mantiene a esa temperatura durante un tiempo determinado, generalmente durante toda la noche, bajo agitación. La suspensión resultante puede agitarse perfectamente.

La separación del producto de la solución sobrenadante puede hacerse mediante un método convencional como la filtración. El sólido se filtra fácilmente, por lo tanto facilitando la preparación.

El disolvente restante puede eliminarse del producto mediante secado, opcionalmente bajo vacío. El producto también se seca fácilmente, ya que no atrapa disolvente en su estructura cristalina.

Así, las propiedades físicas de la forma cristalina I de abacavir de la presente invención permiten una manipulación fácil durante todo el proceso de preparación. Además, el procedimiento es robusto y reproducible, y, por lo tanto, fácilmente realizable a escala industrial.

La forma cristalina I de abacavir se obtiene con altos rendimientos y una riqueza elevada, es decir, con una pureza mayor del 99%. De igual manera, se obtiene con una elevada pureza óptica, es decir, con un exceso enantiomérico (e.e.) igual o mayor del 99%.

Alternativamente, la forma cristalina I de abacavir de la presente invención puede obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende la dispersión de abacavir en acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 20-50 ºC durante el tiempo necesario para que se complete la conversión. Generalmente, se

dispersa al menos 30'. En una realización preferida, la dispersión de abacavir en acetonitrilo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 30-40 ºC.

La nueva forma cristalina de la presente invención que está esencialmente libre de disolvente puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable mediante los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con el ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente en un disolvente apropiado o mediante intercambio iónico entre una sal de abacavir y una sal orgánica o inorgánica. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal hemisulfato.

Las condiciones más adecuadas para realizar dichos procedimientos varían en función de los parámetros considerados por el experto en la técnica, como por ejemplo, la concentración del material de partida, temperatura, y similares. Estos pueden determinarse fácilmente por dicho experto en la materia mediante ensayos rutinarios y con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos proporcionados en el presente documento.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente, junto con excipientes o portadores adecuados farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la presente invención puede formularse normalmente según la práctica farmacéutica normal.

La forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente de la presente invención es de utilidad en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones de VIH.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de la Forma cristalina I de abacavir base utilizando metanol como disolvente

Se disolvió abacavir (1,00 g, con aproximadamente el 17% de diclorometano) en metanol a reflujo (2,2 mL). La solución se enfrió lentamente hasta -5 ºC y la suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante la noche con agitación suave. La mezcla se filtró y se secó bajo vacío (7-10 mbar) a 40 ºC durante 4 horas para obtener un sólido blanco (0,55 g, 66% de rendimiento, <5000 ppm de metanol). El análisis PXRD resultó en el difractograma mostrado en la Fig.1.

Ejemplo 2: Preparación de la Forma cristalina I de abacavir base utilizando etanol como disolvente

Se disolvió abacavir (1,00 g, con aproximadamente el 17% de diclorometano) en etanol a reflujo (3,5 mL). La solución se enfrió lentamente hasta -5 ºC y la suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante la noche con agitación suave. La mezcla se filtró y se secó bajo vacío (7-10 mbar) a 40 ºC durante 4 horas para obtener un sólido blanco (0,63 g, 76% de rendimiento, <5000 ppm de etanol). El análisis PXRD resultó en el difractograma mostrado en la Fig.1.

Ejemplo 3: Preparación de la Forma cristalina I de abacavir base utilizando isopropanol como disolvente

Se disolvió abacavir (1,00 g, con aproximadamente el 17% de diclorometano) en isopropanol a reflujo (5,5 mL). La solución se enfrió lentamente hasta -5 ºC y, la suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante la noche con agitación suave. La mezcla se filtró y se secó bajo vacío (7-10 mbar) a 40 ºC durante 4 horas para obtener un sólido blanco (0,67 g, 81% de rendimiento, < 5000 ppm de isopropanol). El análisis PXRD resultó en el difractograma mostrado en la Fig.1.

Ejemplo 4: Recristalización de la Forma cristalina I de abacavir base utilizando isopropanol como disolvente

Se disolvió la Forma cristalina I de abacavir (6,71 g) en isopropanol a reflujo (30 mL). La solución se enfrió lentamente hasta -5 ºC y la suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante la noche con agitación

suave. La mezcla se filtró y se secó bajo vacío (7-10 mbar) a 40 ºC durante 4 horas para obtener un sólido blanco (6,05 g, 90% de rendimiento, < 5000 ppm de isopropanol). El análisis PXRD resultó en el difractograma mostrado en la Fig.1.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma cristalina I de abacavir base en ACN/H_2O

Procedimiento general: Se disolvió abacavir (400-500 mg, con aproximadamente el 17% de diclorometano) en la mínima cantidad de mezcla de ACN y agua (Tabla 2) a 60 ºC. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron bajo vacío (5-10 mbar) a 40 ºC durante 4 horas.

Las condiciones de cristalización se resumen en la Tabla 2:

Tabla 2

Ejemplos	Sistema de disolventes	Volumen de disolvente (mL)	Disolvente residual
5a	ACN/H_20 9:1	2,8	0,5%
5b	ACN/H_20 85:15	1,2	0,5%
5c	ACN/H_20 7:3	0,4	0,2%

En todos los experimentos anteriores se obtuvo la Forma cristalina I de abacavir base. El contenido del disolvente residual se determinó mediante ^{1}H-RMN. La forma cristalina obtenida estaba esencialmente libre de disolvente.

Ejemplo 6: Preparación de la Forma cristalina I de abacavir base mediante cristalización por adición de antidisolvente

Procedimiento general: Se disolvió abacavir (200-500 mg, con aproximadamente el 17% de diclorometano) en la mínima cantidad de disolvente a 35ºC. A continuación, se añadió n-pentano a la solución hasta que se observó cristalización, la suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró y se secó bajo vacío (5-10 mbar) a 40 ºC durante 4h.

Las condiciones de cristalización se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3:

Ejemplos	Disolvente	Antidisolvente (mL)	Residuo de disolvente
6a	Metanol 0,2 mL	n-pentano 0,5 mL	0,1%
6b	Etanol 0,5 mL	n-pentano 1 mL	0,5%

En los dos experimentos anteriores se obtuvo la Forma cristalina I del abacavir base. El contenido del disolvente residual se determinó mediante ^{1}H-RMN. La forma cristalina obtenida estaba esencialmente libre de disolvente.

Ejemplo 7: Preparación de la Forma cristalina I de abacavir base mediante dispersión en acetonitrilo

Se dispersó abacavir (200-500 mg, con aproximadamente el 17% de diclorometano) en 11 mL de acetonitrilo a 35 ºC. La suspensión resultante se mantuvo a dicha temperatura durante al menos 30', después se enfrío la dispersión a temperatura ambiente y el sólido se filtró y se secó bajo vacío (5-10 mbar) a 40 ºC durante 4h. Se obtuvo la Forma cristalina I de abacavir base. El contenido de disolvente se determinó mediante ^{1}H-RMN. Disolvente residual: 0,2 %. La forma cristalina obtenida estaba esencialmente libre de disolvente.

Ejemplo comparativo 1: Cristalización de abacavir en acetato de etilo

Se calentó abacavir (1.5 g) en acetato de etilo (30 mL) a reflujo y la solución resultante se enfrió a 0/5 ºC. La dispersión resultante se filtró y el sólido obtenido se secó bajo vacío a 40 ºC hasta peso constante. Se obtuvieron

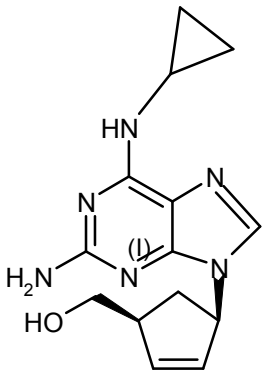
1.2 g (67% rendimiento) de abacavir en forma de solvato como un sólido blanco que contiene sobre el 16% de acetato de etilo. El análisis de PXRD dio un difractograma diferente del mostrado en la FIG. 1. El contenido de disolvente se determinó mediante ^{1}H-RMN. Pocas horas más tarde, este sólido espontáneamente cambió para convertirse en una goma marrón. Esto significa que el compuesto obtenido es inestable como sólido.

Ejemplo comparativo 2: Cristalización de abacavir en acetona (reproducción del Ejemplo 4 de WO 9939691)

Una solución de abacavir (2.54 g) en etanol se concentró a sequedad mediante destilación bajo presión reducida. Se añadió acetona (120 mL) y la mezcla se reconcentró hasta alcanzar un volumen de líquido de alrededor de 11 mL. La suspensión resultante se enfrió a 0/5 ºC y el sólido se filtró y se secó bajo vacío a temperatura ambiente hasta peso constante obteniéndose 2.40 g de abacavir en forma de solvato (rdto. 86%) que contiene alrededor de 9.4% de acetona. El análisis de PXRD dio un difractograma diferente al mostrado en la FIG. 1. El contenido de disolvente se determinó mediante ^{1}H-NMR.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente y libre de solvatación de formula (I),



caracterizada por presentar un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos característicos a aproximadamente 8,0; 10,0; 10,2; 10,6; 11,9; 12,4, 12,7, 15,0, 16,1, 16,6, 19,5, 20,2, 20,6, 20,7, 21,9, 23,0, 23,9, y 25,0 grados de 2 theta usando una radiación $Cu_{K\alpha 1}$ (λ = 1.54060 Å); y por tener un grado de pureza mayor del 99%.

2. Forma cristalina de abacavir según la reivindicación 1, además caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo como el de la FIG. 1.

3. Composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, junto con cantidades apropiadas de excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

4. Forma cristalina de abacavir que está esencialmente libre de disolvente según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones de VIH.

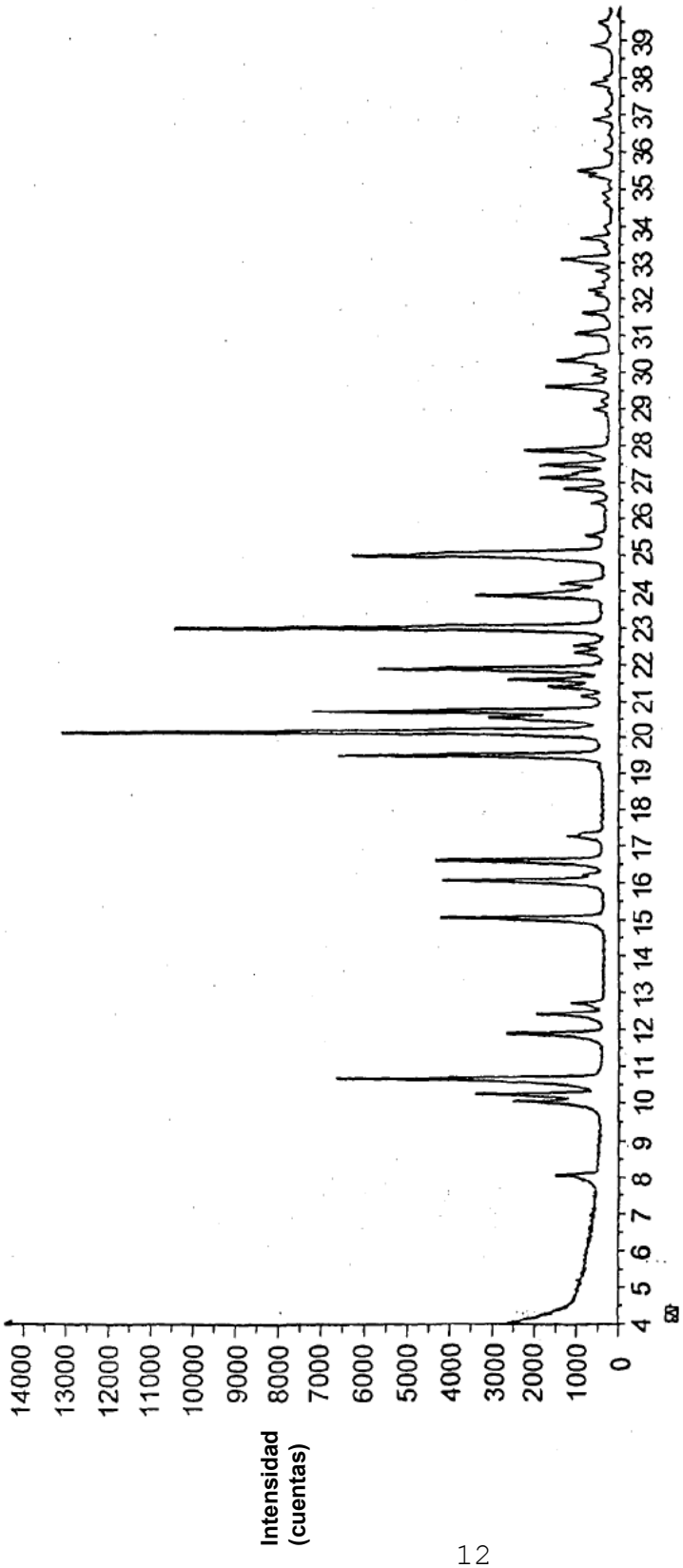

Intensidad
(cuentas)
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39

FIG. 1

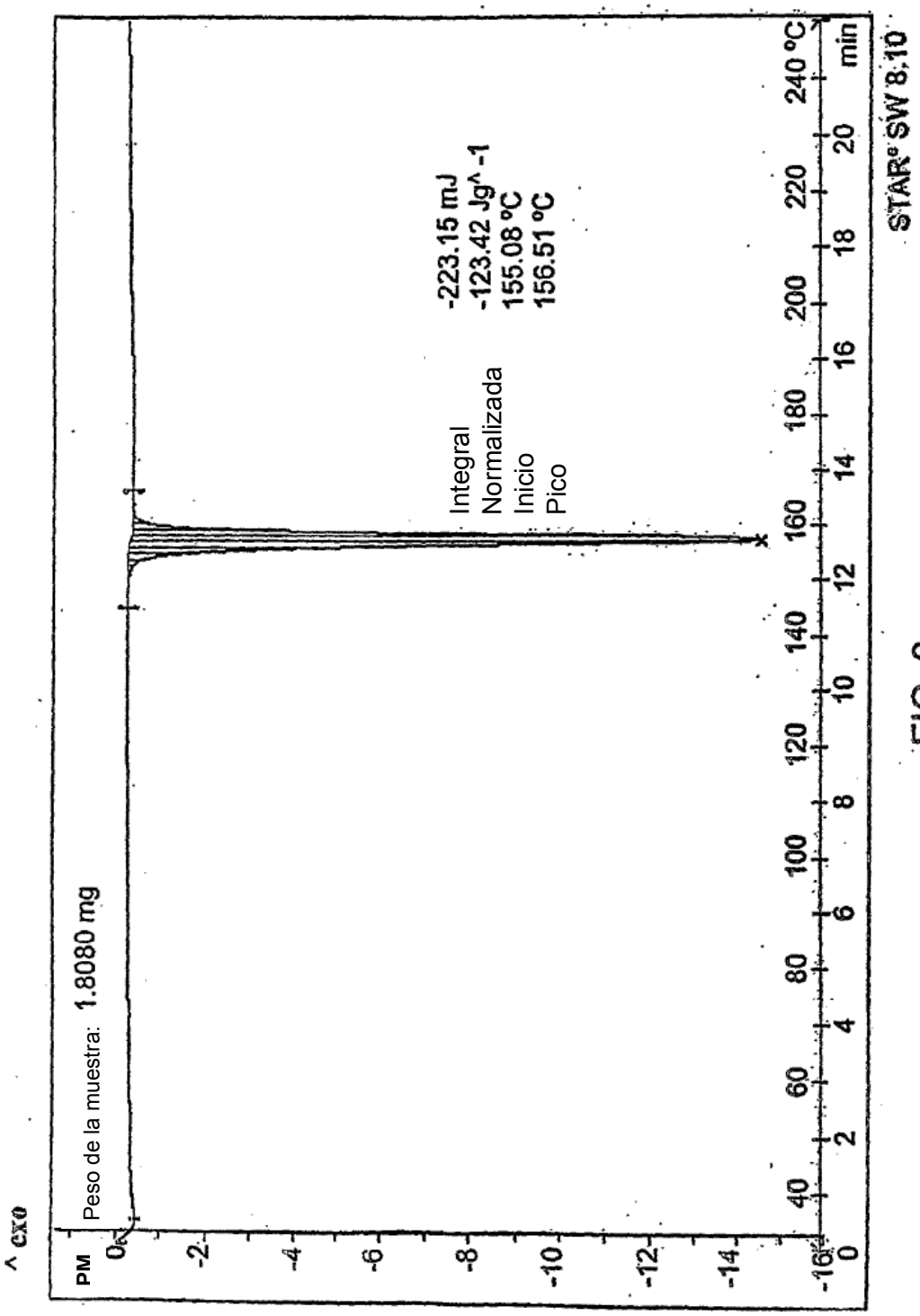

^ exo
PM
Peso de la muestra: 1.8080 mg
Integral -223.15 mJ
Normalizada -123.42 Jg^-1
Inicio 155.08 °C
Pico 156.51 °C
STAR® SW 8.10
min
240 °C

FIG. 2

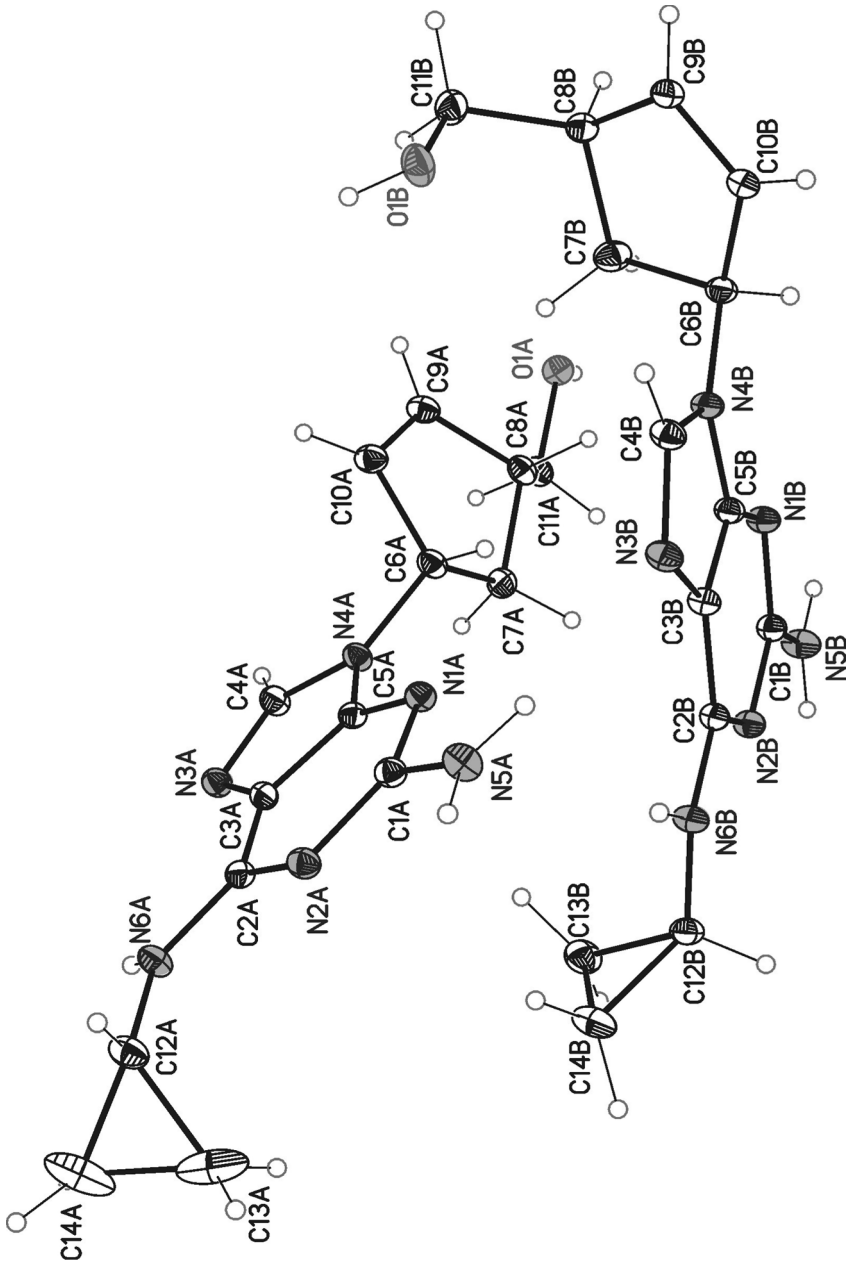

C14A
C13A
C12A
N6A
C2A
N2A
C3A
N3A
C4A
C5A
N4A
N1A
C1A
N5A
C6A
C10A
C9A
C8A
O1A
C11A
C7A
C11B
O1B
C8B
C9B
C10B
C7B
C6B
N4B
C4B
C5B
N1B
N3B
C3B
C1B
N5B
C2B
N2B
N6B
C13B
C12B
C14B

FIG. 3

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 434450 A **[0004] [0006] [0014]**
- WO 9921861 A **[0007] [0014]**
- EP 741710 A **[0007] [0014]**
- WO 9852949 A **[0008] [0010]**
- WO 9939691 A [**0008]**
- WO 2008037760 **A [0008]**
- FR 591 A **[0026]**

Publicaciones citadas en la descripción

- CHEMICAL ABSTRACTS 136470-78-5 [0002]
- SUSAN M. DALUGE et al., Nucleosides, nucleotides and nucleic acids, 2000, vol. 19, 297-327 **[0008]**