

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 674**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/6558** (2006.01)

**A61K 31/683** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015 PCT/EP2015/067422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016327**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15754127 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3174889**

54 Título: **Sofosbuvir en forma cristalina y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

**01.08.2014 IT MI20141411**

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

**14.07.2020**

73 Titular/es:

**HC-PHARMA AG (100.0%)  
Budesplatz 2  
6304 Zug, CH**

72 Inventor/es:

**GABOARDI, MAURO;  
CASTALDI, MARTA;  
CASTALDI, GRAZIANO y  
HELMY, SARA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

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

**ES 2 773 674 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

Sofosbuvir en forma cristalina y procedimiento para su preparación

La presente invención se refiere a una forma polimórfica estable de Sofosbuvir y a un método para su preparación

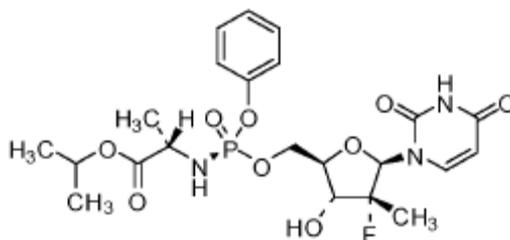
El sofosbuvir es un profármaco usado para el tratamiento de la hepatitis C.

- 5 La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis C (HCV) que afecta principalmente al hígado. La infección a menudo es asintomática, pero su infección crónica puede provocar cicatrices en el hígado y finalmente cirrosis, que generalmente es evidente después de muchos años. En algunos casos, la cirrosis hepática puede desarrollar insuficiencia hepática, cáncer de hígado, esófago y várices gástricas. El HCV se transmite principalmente por contacto directo con sangre infectada, a menudo causada por el uso de fármacos intravenosos, equipos mal esterilizados y transfusiones de sangre.

- 10 El virus de la hepatitis C causa una infección crónica en el 50-80% de las personas infectadas, entre ellas se trata aproximadamente el 40-80%. En general, el tratamiento farmacológico se recomienda en pacientes con cambios hepáticos causados por virus; el tratamiento de referencia es una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina que se tomará durante un período de 24 o 48 semanas, dependiendo del genotipo del virus HCV. Se observa que este tratamiento conduce a mejoras en el 50-60% de los casos. En los fenotipos que son más difíciles de tratar, estos dos fármacos se usan en combinación con boceprevir y telaprevir, lo que eleva la tasa de curación del 40% al 70%. Los efectos secundarios del tratamiento son frecuentes: la mitad de los pacientes tienen síntomas parecidos a la gripe y un tercio tiene problemas emocionales, además, el tratamiento realizado durante los primeros seis meses es más eficaz que una vez que la hepatitis C se ha vuelto crónica. Sofosbuvir es un fármaco para el tratamiento de la hepatitis C, aprobado a principios de año por la EMA, se toma por vía oral y actúa con un mecanismo de acción directo sobre el ciclo de vida del virus, aboliendo su replicación que es un inhibidor de profármacos de pan-genotipo de la ARN polimerasa NS5B dependiente del ARN del HCV, se puede incorporar en la polimerasa del HCV ARN NS5B y actúa como un terminador de cadena.

- 15 El sofosbuvir ha mostrado además un número reducido de complicaciones de la enfermedad hepática y un número reducido de efectos adversos que los pacientes sometidos a otros tratamientos.

El sofosbuvir es un compuesto de fórmula (I)



- 20 químicamente conocido como isopropil (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxypyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il]metoxi-fenoxi-fosforil]-aminopropanoato, comercializado como Sovaldi® y descrito en el documento US 8,563,530.

Algunas formas polimórficas de Sofosbuvir son conocidas en la literatura.

El documento US 8,618,076 describe formas cristalinas, hidratadas y solvatadas de Sofosbuvir, denominadas forma I (cristalina), forma 2 (cristalina), forma 3 (solvato de cloroformo), forma 4 (hidrato), forma 5 (cristalina) y forma 6 (cristalina) y describe también dos formas amorfas.

- 35 El poliformismo es la propiedad de las moléculas de asumir más de una forma cristalina o amorfa en su estado sólido. Se sabe que algunas sustancias existen en una sola forma cristalina o amorfa; otros, de hecho, pueden tener dos o más formas cristalinas. Los polimorfos son sólidos diferentes con la misma fórmula molecular pero con diferentes propiedades físicas que pueden ser ventajosas o desventajosas en comparación con las otras formas polimórficas de la misma familia.

- 40 La morfología de los ingredientes activos organoquímicos es importante para su desarrollo fármaco químico. Una forma cristalina, en comparación con otras formas cristalinas, puede tener muchas ventajas. Un procedimiento apropiado para una forma cristalina puede dar a los fabricantes de ingredientes activos diversas ventajas, tales como el uso de etapas o disolventes baratos o con bajo impacto ambiental, mayores rendimientos y mayor pureza del producto deseado.

5 El polimorfismo, el número de formas cristalinas de un compuesto organoquímico, su estabilidad y su comportamiento en un organismo vivo nunca son predecibles. Los diferentes polimorfos de un compuesto tienen diferentes energías de la red cristalina y muestran de esta forma diferentes propiedades físicas del estado sólido (tales como forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, velocidad de disolución, facilidad de molienda, granulación, etc.). En el polimorfismo, estas diferencias morfológicas pueden tener efectos drásticos en la fluidez del sólido molido (la fluidez se refiere a la facilidad por la cual el material se trata durante el procesamiento en un producto farmacéutico), en la estabilidad de envío y almacenamiento de diferentes formas de administración, en la capacidad de producir diferentes formas de administración, en solubilidad en disolventes polares o no polares, próticos o apróticos, en solubilidad en soluciones acuosas, en solubilidad en jugos gástricos, en solubilidad en sangre y finalmente en biodisponibilidad.

10 La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido gástrico de un paciente puede tener efectos terapéuticos porque determina la concentración máxima que un ingrediente activo puede alcanzar en la sangre por administración oral. Otras propiedades importantes de las formas polimórficas afectan la facilidad de transformar la forma del ingrediente activo en dosis farmacéuticas, la fluidez de un polvo o una forma de granulado y las propiedades de la superficie que determinan si los cristales de la forma se pegarán una vez comprimidos en un comprimido.

15 Una forma polimórfica puede tener un comportamiento térmico diferente en comparación con una forma amorfa o cualquier otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se puede medir en el laboratorio a través de técnicas tales como el punto de fusión capilar y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y se puede usar para distinguir diversas formas polimórficas. Una forma polimórfica puede tener diferentes propiedades espectroscópicas que se pueden detectar a través de la difracción de rayos X en polvo (XRPD).

20 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéutico ofrece otra posibilidad para mejorar las características de dicho producto. Un experto en técnicas farmacéuticas amplía su conocimiento de las formas útiles para el desarrollo de una forma farmacéutica con un perfil de liberación dirigido o con otras características tales como la fluidez y la velocidad de disolución en líquidos acuosos.

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina estable y no higroscópica que se pueda preparar con un método fácil y repetible con excelentes rendimientos y fácil aplicación industrial.

30 Se ha encontrado ahora una forma cristalina estable y no higroscópica de Sofosbuvir apropiada para la preparación de formulaciones farmacéuticas estables que se pueden obtener con una distribución de los tamaños de partícula para permitir una buena compresibilidad y fluidez.

35 Por lo tanto, es objeto de la presente invención una forma cristalina de Sofosbuvir, a partir de ahora denominada también como forma  $\alpha$ , caracterizada por un XRPD que comprende picos de aproximadamente 7.96; 10.28; 12.32; 16.64; 17.00; 18.56; 19.28; 19.88; 20.72; 21.88; 23.08; 24.24; 25.16; 27.00; 27.96  $\pm 0.2^\circ 2\theta$  según la figura 1 y que tiene un PSD en el que el tamaño del 90% de las partículas está en el intervalo de 10-50  $\mu\text{m}$ .

Breve descripción de las figuras

Figura 1: XRPD de Sofosbuvir forma  $\alpha$ .

La nueva forma polimórfica se caracteriza por una distribución de los tamaños de partículas (PSD) donde el tamaño del 90% de las partículas es de 10 a 50  $\mu\text{m}$  y también por los siguientes parámetros:

Densidad aparente	0.22 g/ml
Densidad roscada	0.29 g/ml
Índice de compresibilidad	24.4
Proporción de Hausner	1.32

40 Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la preparación de Sofosbuvir en forma  $\alpha$  cristalina que comprende una etapa de disolución de Sofosbuvir en cetonas y una etapa de cristalización de la solución obtenida por dicha disolución.

45 Las cetonas usadas para el procedimiento objeto de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en acetona, metil etil cetona, isobutil metil cetona y dietil cetona: las cetonas se seleccionan preferiblemente entre el grupo que consiste en metil etil cetona e isobutil metil cetona

Preferiblemente, dicha etapa de cristalización se obtiene enfriando la solución o mediante una evaporación lenta del disolvente.

Según una realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende las siguientes etapas:

- i. disolución de Sofosbuvir en isobutil metil cetona a una temperatura dentro del intervalo de 50-60°C;
- ii. enfriamiento de la solución obtenida desde la etapa i. a una temperatura de 20°C bajo agitación hasta la precipitación del producto;
- 5 iii. separación por filtración del producto obtenido de la etapa ii;
- iv. secado al vacío del producto obtenido de la etapa iii.

El procedimiento para la preparación de la forma  $\alpha$  de Sofosbuvir según la presente invención es particularmente simple y de fácil aplicación industrial.

- 10 Por lo tanto, otros objetos de la presente invención son el uso de la forma  $\alpha$  de Sofosbuvir como un medicamento y composiciones farmacéuticas que lo contienen como ingrediente activo en mezcla con un portador apropiado.

Todos los términos usados en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, se deben entender en su significado común tal como se conoce en la técnica. El término "aproximadamente" comprende el error experimental habitual de cualquier medición.

La presente invención se ilustrará ahora a través de algunos ejemplos sin limitarla.

15 Ejemplos

Los espectros de difracción XRPD se llevaron a cabo a través de un difractómetro APD 2000 Itai Structures a temperatura ambiente usando un tubo CuK $\alpha$  (40 Kv, 30 Ma) como fuente de rayos X. Los datos fueron recolectados a través de un barrido continuo 2 $\theta$  a una velocidad de barrido de 0.02°/s en el intervalo de 3°-40° en 2 $\theta$ .

Ejemplo 1

- 20 Se suspendieron 5 g de Sofosbuvir en 15 ml de isobutil metil cetona en un matraz de reacción con agitación, la temperatura se mantuvo a aproximadamente 50/60°C y la mezcla se mantuvo en tales condiciones hasta la disolución completa. La temperatura se llevó a aproximadamente 20°C y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente una hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con isobutil metil cetona (2 x 5 ml) a la temperatura de 20°C y se secó en el horno al vacío a 45-50°C para dar 4.5 g de la forma  $\alpha$  de Sofosbuvir.

- 25 PSD = d(0.1):1.831  $\mu$ m;

d(0.5):5.263  $\mu$ m;

d(0.9):20.369  $\mu$ m.

Ejemplo 2

- 30 Se suspendieron 5 g de Sofosbuvir en 15 ml de metil etil cetona en un matraz de reacción con agitación, la temperatura se llevó a aproximadamente 50-60°C, la mezcla de reacción se mantuvo en tales condiciones hasta la disolución completa y la solución resultante fue transferida a un cristalizador. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente para dar 5 g de la forma  $\alpha$  de Sofosbuvir

Ejemplo 3

- 35 Se suspendieron 5 g de Sofosbuvir en 15 ml de acetona en un matraz de reacción con agitación, la temperatura se llevó a aproximadamente 50-60°C, la mezcla de reacción se mantuvo en tales condiciones hasta la disolución completa y la solución resultante se transfirió en un cristalizador. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente para dar 5 g de la forma  $\alpha$  de Sofosbuvir.

**REIVINDICACIONES**

1. Sofosbuvir en forma cristalina  $\alpha$  caracterizada por un XRPD que comprende los siguientes picos: 7.96; 10.28; 12.32; 16.64; 18.56; 19.28; 19.88; 20.72; 21.88; 23.08; 24.24; 25.16; 27.00; 27.96  $\pm 0.2^\circ 2\theta$  y que tiene un PSD en el que el tamaño del 90% de las partículas está en el intervalo de 10-50  $\mu\text{m}$ .
- 5 2. Un procedimiento para la preparación de Sofosbuvir que tiene un XRPD que comprende los siguientes picos: 7.96; 10.28; 12.32; 16.64; 18.56; 19.28; 19.88; 20.72; 21.88; 23.08; 24.24; 25.16; 27.00; 27.96  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ , caracterizado porque comprende una etapa de disolución de Sofosbuvir en cetonas y una etapa de cristalización de la solución obtenida por dicha disolución.
- 10 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dichas cetonas se seleccionan de acetona, metil etil cetona, isobutil metil cetona y dietil cetona.
4. El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 2-3, en el que dichas cetonas se seleccionan de metil etil cetona e isobutil metil cetona.
5. El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 2-4, en el que dicha cristalización se obtiene por enfriamiento o por evaporación del disolvente.
- 15 6. El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 2-5, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
  - i. disolución de Sofosbuvir en isobutil metil cetona a una temperatura dentro del intervalo de 50-60°C;
  - ii. enfriamiento de la solución obtenida desde la etapa i a una temperatura de 20°C hasta la precipitación del producto;
  - 20 iii. filtración del producto obtenido de la etapa ii;
  - iv. secado al vacío del producto obtenido de la etapa iii.
7. Una composición farmacéutica que comprende Sofosbuvir según la reivindicación 1.
8. Sofosbuvir según la reivindicación 1 para uso como medicamento y en composiciones farmacéuticas.
9. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho Sofosbuvir obtenido con dicho procedimiento tiene un PSD en el que el tamaño del 90% de las partículas está en el intervalo de 10-50  $\mu\text{m}$ .
- 25 10. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho Sofosbuvir obtenido con dicho procedimiento tiene la siguiente PSD: d(0.1): 1.831  $\mu\text{m}$ ; d(0.5): 5.263  $\mu\text{m}$ ; d(0.9): 20.369  $\mu\text{m}$ .

Fig. 1

