República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0509595-6 B1

(22) Data do Depósito: 03/05/2005

(45) Data de Concessão: 14/05/2019

(54) Título: PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE CRISTAIS DE FORMA A E DE MATERIAL DE PADRÃO C DE BISSULFATO DE ATAZANAVIR

(51) Int.Cl.: A61K 31/44; C07D 213/56.

(30) Prioridade Unionista: 02/05/2005 US 11/119,558; 04/05/2004 US 60/568,043; 07/09/2004 US 60/607,533.

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): SOOJIN KIM; BRUCE T. LOTZ; MARY F. MALLEY; JACK Z. GOUGOUTAS; MARTHA DAVIDOVICH; SUSHIL K. SRIVASTAVA.

(86) Pedido PCT: PCT US2005015333 de 03/05/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/108349 de 17/11/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/11/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BISSULFATO DE ATAZANAVIR, COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E USO. A presente invenção refere-se a um processo para preparação do inibidor de protease de HIV bissulfato de atazanavir, no qual uma solução de base livre de bissulfato de atazanavir é reagida com ácido sulfúrico concentrado, em uma quantidade para reagir com menos do que cerca de 15% em peso da base livre, sementes de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir são adicionadas à mistura de reação, e, à medida que os cristais do bissulfato de formem, ácido sulfúrico concentrado adicional é adicionado em múltiplos estágios em taxas crescentes, de acordo com uma equação cúbica, para efetuar a formação de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir. E também fornecido um processo para preparação de bissulfato de atazanavir como material de Padrão C. Uma nova forma de bissulfato de atazanavir é também fornecido, o qual é Forma E3, o qual é um solvato de trietanolato altamente cristalino do sal de bissulfato, a partir de etanol.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE CRISTAIS DE FORMA A E DE MATERIAL DE PADRÃO C DE BISSULFATO DE ATAZANAVIR".**

REFERÊNCIAS A OUTROS PEDIDOS

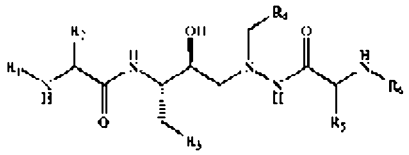
O presente pedido reivindica a prioridade dos pedidos provisórios norte-americanos de números 60/568.043, depositado em 04 de maio de 2004, e 60/607.533, depositado em 07 de setembro de 2004, as descrições dos quais são aqui incorporadas por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para preparação do inibidor de protease de HIV bissulfato de atazanavir e às suas novas formas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A patente norte-americana de número 5.849.911, para Fässler et al., descreve uma série de inibidores de protease de HIV de azapeptídeos (os quais incluem o atazanavir), que têm a estrutura:



na qual

R_1 é alcóxi-carbonila inferior,

R_2 é alquila inferior secundária ou terciária ou alquiltio inferior – alquila inferior,

R_3 é fenila, que não está substituída ou que está substituída por um ou mais radicais alcóxi inferior, ou C_1-C_4-cicloalquila,

R_4 é fenila ou ciclohexila, cada uma substituída na posição 4 com heterociclila, que está ligada por meio de um átomo de carbono em anel, tem desde 5 a 8 átomos em anel, contém desde 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfinila (-SO-) e sulfonila (-SO_2-) e não está substituída ou está substituída com alquila inferior ou por fenila – alquila inferior,

R_5, independentemente de R_2, tem um dos significados mencio-

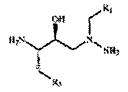
PI0509595

nados para R_2, e

R_6, independentemente de R_1, é alcóxi-carbonila inferior, ou um seu sal, contanto que pelo menos um grupo formador de sal esteja presente, o qual inclui vários de seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

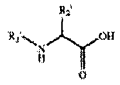
Vários processos para a preparação dos azapeptídeos são fornecidos, incluindo a preparação de um composto, no qual R_1 e R_6, e R_2 e R_5, são, em cada caso, dois radicais idênticos, nos quais um composto de diamino da estrutura

(a)



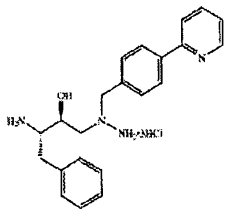
é condensada com um ácido da estrutura

(b)

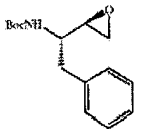


ou com um seu derivado de ácido reativo, no qual R'_1 e R'_2 são conforme definidos para R_1 e R_6, e para R_2 e R_6, respectivamente.

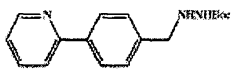
Na formação de atazanavir, empregando o processo acima, o composto de diamino (a), que terá a estrutura



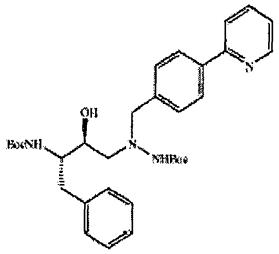
é preparado por copulação do epóxido



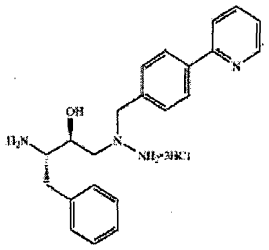
com um carbamato de hidrazino



na presença de álcool isopropílico, para formar a diamina protegida

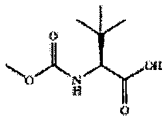


que é tratada com ácido clorídrico, na presença de um solvente, tal como tetraidrofurano, para formar a diamina (a)



(a)

A diamina é isolada e usada na próxima etapa de copulação, na qual ela é reagida com um ácido (b)



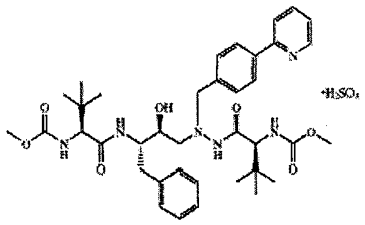
(b)

ou um seu éster reativo empregando um agente de copulação, tal como tetrafluoroborato de O-(1,1-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N^1,N^1-tetrametilurônio (TPTU).

Constatou-se que a base livre de diamina é instável e, portanto, é indesejável para uso na preparação da base livre de atazanavir.

A patente norte-americana de número 6.087.383, para Singh et al., descreve o sal de bissulfato do inibidor de protease de HIV de azapeptídeo conhecido como atazanavir, que tem a estrutura

PI0509595



(ao qual se refere também como bissulfato de atazanavir ou sulfato de atazanavir).

O Exemplo 3 de Singh et al. descreve a preparação de bissulfato de atazanavir na forma de cristais do Tipo II, que são uma forma cristalina e higroscópica hidratada, e cristais do Tipo I, que parecem ser uma forma cristalina anidra/dessolvatada.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, são fornecidas novas formas de bissulfato de atazanavir, que incluem material de Padrão C e Forma E3. Material Padrão C é preferido.

Em adição, de acordo com a presente invenção, é fornecido um processo para a preparação de bissulfato de atazanavir na forma de cristais de Forma A (fármaco em volume) (aos quais se refere como cristais de Tipo I, no Exemplo 3 da patente norte-americana de número 6.087.383, para Singh et al.). Os cristais de Forma A, preparados pelo processo da invenção, têm uma distribuição de tamanhos de partículas substancialmente consistente desejada e tamanho de partículas médio substancialmente consistente, e são empregados na conversão em material de Padrão C, um material parcialmente cristalino, que é formulado com vários excipientes para preparar o produto de fármaco.

O processo da invenção para preparação de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir emprega uma técnica de cristalização cúbica modificada, na qual ácido sulfúrico é adicionado em uma taxa crescente, de acordo com uma equação cúbica (conforme descrito mais adiante), e inclui as etapas de reagir uma solução de base livre de atazanavir em um solvente orgânico (no qual o sal de bissulfato de atazanavir é substancialmente inso-

lúvel), com uma primeira porção de ácido sulfúrico concentrado, em uma quantidade para reagir com menos do que cerca de 15%, de preferência, menos do que cerca de 12% em peso da base livre de atazanavir, adição de sementes de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir à mistura de reação, e à medida que se formem os cristais de bissulfato de atazanavir, adição de ácido sulfúrico concentrado adicional em múltiplos estágios em taxas crescentes, de acordo com uma equação cúbica, para efetuar a formação de cristais de Forma A.

Em adição, de acordo com a presente invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma forma de atazanavir, que é derivada de e inclui bissulfato de atazanavir, a ao qual se refere como material de Padrão C. Padrão C pode ser produzido por suspensão de cristais de Forma A em água e secagem. Alternativamente, o material de Padrão C pode ser formado submetendo-se cristais de Forma A à umidade relativa alta maior do que cerca de 95% de RH (vapor d'água) durante pelo menos 24 horas. Material de Padrão C também pode ser formado por granulação úmida do bissulfato de atazanavir ou uma combinação de bissulfato de atazanavir e excipientes e secagem da granulação úmida.

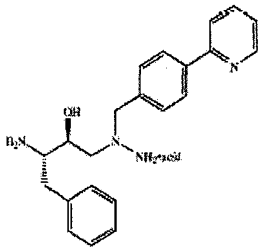
Em uma concretização preferida, cristais de Forma A são misturados com excipientes de formulação, tais como um ou mais agentes de volume, por exemplo, lactose, um ou mais desintegrantes, tais como, crospovidona, e granulado à úmido para formar diretamente material de Padrão C em mistura com os excipientes.

Adicionalmente de acordo com a presente invenção, é fornecida uma nova forma de bissulfato de atazanavir, a saber, Forma E3, que é uma forma altamente cristalina do solvato de trietanolato de bissulfato de atazanavir.

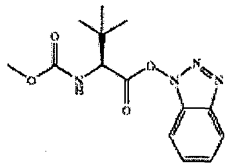
A forma E3 é preparada por formação de pasta fluida de base livre de atazanavir em etanol, tratamento da pasta fluida com ácido sulfúrico concentrado, aquecimento e semeadura da solução resultante com cristais de E3 úmidos com etanol, tratamento da mistura com heptano (ou outro solvente, tal como tolueno ou hexano), filtração e secagem.

PI0509595

Ainda adicionalmente de acordo com a presente invenção, é fornecido um processo para a preparação de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir, que inclui as etapas de preparação de um sal de triamina da estrutura



(de preferência o sal de HCl (3 moles)) e sem isolamento do sal de triamina, reação do sal de triamina com um éster ativo, de preferência, da estrutura



na presença de uma base e solvente orgânico, para formar base livre de atazanavir, que, sem isolamento, é convertida no bissulfato de atazanavir, via uma técnica de cristalização cúbica modificada, conforme descrita aqui.

Em adição, de acordo com a presente invenção, é fornecida uma nova composição de bissulfato de atazanavir, que inclui bissulfato de atazanavir como cristais de Forma A ou material de Padrão C, e um veículo farmaceuticamente aceitável para ele. O veículo farmaceuticamente aceitável pode incluir cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes e outros excipientes convencionais.

As várias formas de bissulfato de atazanavir de acordo com a invenção podem ser caracterizadas usando-se várias técnicas, a operação das quais é bem-conhecida pelos versados na técnica. As formas podem ser podem ser caracterizadas e distingüidas usando-se difração de raios X simples, a qual é baseada em medições de célula unitária de um único cristal de uma forma em uma temperatura analítica fixada. Uma descrição detalhada de células unitárias é fornecida em Stout & Jensen, X-Ray Structure Deter-

mination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Capítulo 3, que é aqui incorporado por referência. Alternativamente, a disposição de átomos única em relação espacial dentro da rede cristalina pode ser caracterizada de acordo com as coordenadas atômicas fracionadas observadas. Outro meio de caracterização da estrutura cristalina é por análise de difração de raios X de pó, na qual o perfil de difração experimental ou observado é comparado com um perfil simulado representando material de pó puro, ambas realizadas na mesma temperatura analítica, e medições para a forma objeto caracterizada como uma série de 20 valores.

Outros meios de caracterização da forma podem ser usados, tais como ressonância magnética nuclear em estado sólido (SSRMN), calorimetria por varredura diferencial (DSC) e análise gravimétrica térmica (TGA). Estes parâmetros também podem ser usados em combinação, para caracterizar a forma objeto.

Cristais de Forma A podem ser caracterizados por parâmetros de células unitárias, que, substancialmente, são iguais aos seguintes:

Dimensões de Célula:

a = 9,86(5) Å

b = 29,245(6) Å

c = 8,327(2) Å

α = 93,52(2)°

β = 114,77(3)°

γ = 80,49(3)°

Grupo de espaço 1

Moléculas/unidade assimétrica 2

sendo que a forma cristalina é em cerca de +22°C.

A Forma A pode ser caracterizada por coordenadas atômicas fracionadas substancialmente conforme listadas na Tabela 3, e a estrutura de cristal é substancialmente conforme mostrada na Figura 2.

A Forma A pode ser caracterizada por padrões de difração de raios X em pó simulados e observados, substancialmente conforme mostrados na Figura 1.

A Forma A pode ser caracterizada por um termograma de calorimetria por varredura diferencial (DSC) tendo uma endotermia com início de pico em cerca de 165,6°C, substancialmente conforme mostrado na Figura 3.

A Forma A pode ser caracterizada por uma curva de análise gravimétrica térmica (TGA) tendo uma perda de peso desprezível até cerca de 100°C a 150°C, substancialmente conforme mostrado na Figura 4.

A Forma A pode ser caracterizada pelos deslocamentos químicos de RMN em estado sólido (SSRMN), substancialmente conforme mostrados na Tabela 4 e pelo espectro substancialmente conforme mostrado na Figura 5.

A Forma A pode ser caracterizada por coordenadas atômicas fracionadas, substancialmente conforme listado na Tabela 5.

A Forma A pode ser caracterizada por isotermas de sorção de umidade com ganho de cerca de 0,1% em peso na faixa de desde 25 a 75% de RH a 25°C.

Em um aspecto da presente invenção, o Padrão C pode ser caracterizado pelo padrão de difração de raios X de pó observado, substancialmente conforme mostrado na Figura 5.

Em um aspecto diferentes da presente invenção, o Padrão C pode ser caracterizado por um termograma de calorimetria por varredura diferencial, substancialmente conforme mostrado na Figura 7, tendo uma endotermia tipicamente na faixa desde cerca de 76,7 a cerca de 96,6°C e desde cerca de 156,8 a cerca de 165,9°C.

Em um aspecto diferentes da presente invenção, o Padrão C pode ser caracterizado por uma curva de análise gravimétrica térmica tendo uma perda de peso de cerca de 2,4% em cerca de 125°C e uma perda de peso de cerca de 4,4% até cerca de 190°C, substancialmente conforme mostrado na Figura 8.

De acordo com a presente invenção, a Forma E3 pode ser caracterizada por dados cristalográficos, conforme mostrados na Figura 5, substancialmente iguais aos seguintes:

a = 10,749 Å

b = 13,450(4) Å

c = 9,250(2) Å

α = 98,33(2)°

β = 95,92(3)°

γ = 102,82(3)°

Grupo de espaço P1

Moléculas/unidade assimétrica 1

sendo que a forma cristalina é em cerca de -23°C.

Em um aspecto diferente da presente invenção, a Forma E3 pode ser caracterizada por coordenadas atômicas fracionadas, substancialmente conforme listadas na Tabela 6.

Em um aspecto diferente da presente invenção, a Forma E3 pode ser caracterizada por padrões de difração de raios X de pó observados e simulados, substancialmente conforme mostrados na Figura 9.

Em um aspecto diferente da presente invenção, a Forma E3 pode ser caracterizada por um termograma de calorimetria por varredura diferencial tendo uma endotermia tipicamente dentro da faixa desde cerca de 89,4 a cerca de 96,6°C, substancialmente conforme mostrado na Figura 11.

Em um aspecto diferente da presente invenção, a Forma E3 pode ser caracterizada por uma curva de análise gravimétrica térmica tendo uma perda de peso de cerca de 14,7% em cerca de 150°C, substancialmente conforme mostrada na Tabela 8.

Em um aspecto diferente da presente invenção, a Forma E3 pode ser caracterizada pela estrutura de cristal, substancialmente conforme mostrada na Figura 10.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 mostra padrões de difração de raios X de pó (CuK$\alpha\lambda$ = 1,5418 Å) de Forma A calculado (simulado) (22°C) e observado (experimental à temperatura ambiente);

A Figura 2 mostra a estrutura de cristal de Forma A;

A Figura 3 mostra um termograma de calorimetria por varredura

PI0509595

diferencial (DSC) de Forma A;

A Figura 4 mostra uma curva de análise gravimétrica térmica (TGA) de Forma A;

A Figura 5 mostra uma RMN de estado sólido de C-13 de Forma A;

A Figura 6 mostra um padrão de difração de raios X de pó (CuK$\alpha\lambda$ = 1,5418 Å) de Padrão C observado (experimental à temperatura ambiente);

A Figura 7 mostra um termograma de calorimetria por varredura diferencial de Padrão C;

A Figura 8 mostra uma curva de análise gravimétrica térmica de Padrão C;

A Figura 9 mostra padrões de difração de raios X de pó (CuK$\alpha\lambda$ = 1,5418 Å) de Forma E3 calculado (simulado) (22°C) e observado (experimental à temperatura ambiente);

A Figura 10 mostra a estrutura de cristal de Forma E3; e

A Figura 11 mostra um termograma de calorimetria por varredura diferencial (DSC) de Forma E3, e uma curva de análise gravimétrica térmica de Forma E3.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece, pelo menos em parte, formas de bissulfato de atazanavir, a saber, Forma E3 e Padrão C, como materiais novos, em particular, em forma farmaceuticamente aceitável. O termo "farmaceuticamente aceitável", conforme usado aqui, se refere àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de julgamento médico seguro, adequados para contato com os tecidos de seres humanos e animais, sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outras complicações problemáticas comensuradas com uma razão benefício/risco razoável. Em certas concretizações preferidas, formas cristalinas da base livre I e seus sais estão em forma substancialmente pura. O termo "substancialmente pura", conforme usado aqui, significa um composto tendo uma pureza maior do que cerca de 90%, incluindo, por exemplo, cerca

PI0909595

de 91%, cerca de 92%, cerca de 93%, cerca de 94%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% e cerca de 100%.

Conforme usado aqui, o termo "polimorfo" se refere a formas cristalinas tendo a mesma composição química, mas, diferentes disposições espaciais das moléculas, átomos e/ou íons formando o cristal.

Conforme usado aqui, o termo "solvato" se refere a uma forma cristalina de uma molécula, átomo e/ou íons que adicionalmente contém moléculas de um solvente ou solventes incorporadas na estrutura cristalina. As moléculas de solvente no solvato podem estar presentes em uma disposição regular e/ou em uma disposição não ordenada. O solvato pode conter uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica das moléculas de solvente. Por exemplo, um solvato com uma quantidade não estequiométrica de moléculas de solvente pode resultar de perda parcial de solvente a partir do solvato.

Amostras das formas cristalinas podem ser fornecidas com homogeneidade de fase substancialmente pura, indicando a presença de uma quantidade predominante de uma única forma cristalina e, opcionalmente, quantidades menores de uma ou mais outras formas cristalinas. A presença de mais do que uma forma cristalina em uma amostra pode ser determinada por técnicas tais como difração de raios X de pó (PXRD) ou espectroscopia de ressonância magnética nuclear de estado sólido (SSRMN). Por exemplo, a presença de picos extras na comparação de um padrão de PXRD medido experimentalmente com um padrão de PXRD simulado pode indicar mais do que uma forma cristalina na amostra. A PXRD simulada pode ser calculada a partir de dados de raios X de cristal único. Ver Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, Calif., UCRL-7196 (Abril de 1963). De preferência, a forma cristalina tem homogeneidade de fase substancialmente pura, conforme indicado, de menos do que 10%, de preferência,, menos do que 5%, e, mais preferivelmente, menos do que 2% da área de pico total no padrão de PXRD medido experimentalmente, surgindo a partir de picos extra que estejam ausentes do padrão de PXRD simulado. Muitíssimo preferida é

PI0509595

a forma cristalina tendo homogeneidade de fase substancialmente pura, com menos do que 1% da área de pico total no padrão de PXRD medido experimentalmente surgindo a partir de picos extra que estejam ausentes do padrão de PXRD simulados.

Procedimentos para a preparação de formas cristalinas são conhecidas na técnica. As formas cristalinas podem ser preparadas por uma variedade de processos, incluindo, por exemplo, cristalização ou recristalização a partir de um solvente adequado, sublimação, crescimento a partir de uma massa em fusão, transformação em estado sólido a partir de outra fase, cristalização a partir de um fluido supercrítico e atomização à jato. Técnicas para cristalização ou recristalização de formas cristalinas a partir de uma mistura de solventes incluem, por exemplo, evaporação do solvente, diminuição da temperatura da mistura de solventes, semeadura com cristal de uma mistura de solventes supersaturada da molécula e/ou do sal, secagem com congelamento da mistura de solventes e adição de anti-solventes (contra-solventes) à mistura de solventes.

Cristais de fármacos, incluindo polimorfos, processos de preparação e caracterização de cristais de fármacos são discutidos em Solid-State Chemistry of Drugs, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, e J. G. Stowell, 2ª Edição, SSCI, West Lafayette, Ind. (1999).

Para técnicas de cristalização que empregam solvente, a escolha do solvente ou solventes é tipicamente dependente de um ou mais fatores, tais como solubilidade do composto, técnica de cristalização e pressão de vapor do solvente. Combinações de solventes podem ser empregadas, por exemplo, o composto pode ser solubilizado em um primeiro solvente para se obter uma solução, seguida pela adição de um anti-solvente, para diminuir a solubilidade do composto na solução e para se obter a formação de cristais. Um anti-solvente é um solvente, no qual o composto tenha baixa solubilidade. Solventes adequados para preparação de cristais incluem solventes polares e não polares.

Em um processo para preparar cristais, bissulfato de atazanavir é suspenso e/ou agitado em um solvente adequado para se obter uma pasta

fluida, que pode ser aquecida para se promover a dissolução. O termo "pasta fluida", conforme usado aqui, significa uma solução saturada de bissulfato de atazanavir ou um seu sal, que pode conter também uma quantidade adicional de bissulfato de atazanavir ou seu sal, para se obter uma mistura heterogênea de bissulfato de atazanavir ou seu sal e um solvente, em uma dada temperatura. Solventes adequados neste sentido incluem, por exemplo, solventes apróticos polares e solventes próticos polares e misturas de dois ou mais destes, conforme descrito aqui.

Cristais de semente podem ser adicionados a qualquer mistura de cristalização, para se promover a cristalização. Conforme será claro para o técnico versado na técnica, a semeadura é usada como um meio de controle do crescimento de uma forma cristalina particular ou como um meio de controle da distribuição de tamanhos de partículas do produto cristalino. Conseqüentemente, o cálculo da quantidade de sementes necessária depende do tamanho da semente disponível e do tamanho desejado de uma partícula de produto média, conforme descrito, por exemplo, em "Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin e J. Nyvlt, Chemical Engineering Science (1971) 26:369-377. Em geral, sementes de tamanho pequeno são necessárias para se controlar de maneira eficiente o crescimento de cristais na batelada. Sementes de tamanho pequeno podem ser geradas por peneiramento, moagem ou micronização de cristais maiores, ou por microcristalização de soluções. Deve ser tomado cuidado para que a moagem ou a micronização de cristais não resulte em qualquer mudança de cristalinidade a partir da forma de cristal desejada (isto é, mudança para amorfa ou para outro polimorfo).

Uma mistura resfriada pode ser filtrada sob vácuo, e os sólidos isolados podem ser lavados com um solvente adequado, tal como solvente de recristalização frio, e secados sob uma purga de nitrogênio, para se obter a forma cristalina desejada. Os sólidos isolados podem ser analisados por uma técnica espectroscópica ou analítica adequada, tal como SSRMN, DSC, PXRD ou similares, para se assegurar a formação da forma cristalina preferida do produto. A forma cristalina resultante é tipicamente produzida em

uma quantidade maior do que cerca de 70% em peso de rendimento isolado, mas, de preferência, maior do que 90% em peso, com base no peso de bissulfato de atazanavir originalmente empregado no procedimento de cristalização. O produto pode ser moído em conjunto ou passado através de uma tela de malha para desagregar o produto, se necessário.

Formas cristalinas podem ser preparadas diretamente a partir do meio de reação da etapa de processo final para a preparação de bissulfato de atazanavir. Isso pode ser conseguido, por exemplo, por emprego, na etapa de processo final, de um solvente ou mistura de solventes, a partir dos quais o bissulfato de atazanavir possa ser cristalizado. Alternativamente, formas cristalinas podem ser obtidas por destilação ou técnicas de adição de solvente. Solventes adequados para esta finalidade incluem qualquer daqueles solventes descritos aqui, incluindo solventes polares próticos, tais como álcoois, e solventes polares apróticos, tais como cetonas.

Por meio de diretriz geral, a mistura de reação pode ser filtrada, para remover quaisquer impurezas indesejadas, sais inorgânicos e similares, seguido por lavagem com solvente de reação ou de cristalização. A solução resultante pode ser concentrada para se remover o solvente em excesso ou constituintes gasosos. Se a destilação for empregada, a quantidade final de destilado coletada pode variar, dependendo de fatores de processo, incluindo, por exemplo, tamanho do vaso, capacidade de agitação e similares. Por meio de diretriz geral, a solução de reação pode ser destilada para cerca (fração (1/10)) do volume original, antes que a substituição do solvente seja realizada. A reação pode ser amostrada e ensaiada para se determinar a extensão da reação e a percentagem em peso do produto, de acordo com técnicas de processo padrão. Se desejado, solvente de reação adicional pode ser adicionado ou removido para se otimizar a concentração de reação. De preferência, a concentração final é ajustada para cerca de 50% em peso, em cujo ponto resulte tipicamente uma pasta fluida.

Pode ser preferível adicionar solventes diretamente ao vaso de reação, sem se destilar a mistura de reação. Solventes preferidos para esta finalidade são aqueles que possam finalmente participar na rede cristalina,

conforme discutido acima, em conexão com a troca de solvente. Embora a concentração final possa variar, dependendo da pureza desejada, recuperação e os similares, a concentração final de base livre I em solução é, de preferência, cerca de 4% a cerca de 7%. A mistura de reação pode ser agitada seguindo a adição de solvente e aquecida simultaneamente. Por meio de ilustração, a mistura de reação pode ser agitada durante 1 hora, enquanto se aquece para 70°C. De preferência, a reação é filtrada quente e lavada com cada um do solvente de reação, do solvente adicionado ou uma sua combinação. Cristais de semente podem ser adicionados a qualquer solução de cristalização, para iniciar a cristalização.

As várias formas aqui descritas podem ser distingüíveis uma das outras através do uso de várias técnicas analíticas conhecidas pelos técnicos versados na técnica. Tais técnicas incluem, mas, não estão limitadas a, ressonância magnética nuclear em estado sólido (SSRMN), difração de raios X de pó (PXRD), calorimetria por varredura diferencial (DSC) e/ou análise termogravimétrica (ATG).

Aquele versado na técnica apreciará que um padrão de difração de raios X pode ser obtido com um erro de medição que é dependente das condições de medição empregadas. Em particular, sabe-se, em geral, que intensidades em um padrão de difração de raios X podem flutuar, dependendo das condições de medição empregadas e da forma ou morfologia do cristal. Deve ser adicionalmente entendido que intensidades relativas também podem variar dependendo das condições experimentais e, conseqüentemente, a exata ordem de intensidade não deve ser levada em consideração. Adicionalmente, um erro de medição de ângulo de difração para um padrão de difração de raios X convencional é, tipicamente, de cerca de 0,2% ou menor, de preferência, cerca de 0,1% (conforme discutido nas partes que se seguem), e tal grau de erro de medição deve ser levado em consideração como se relacionando aos ângulos de difração anteriormente mencionados. Conseqüentemente, deve ser entendido que as formas de cristal da presente invenção não estão limitadas às formas de cristal que forneçam padrões de difração de raios X completamente idênticos aos padrões de difração de rai-

os X retratados nas figuras anexas à descrição aqui. Quaisquer formas de cristal, que forneçam padrões de difração de raios X substancialmente idênticos àqueles revelados nas figuras anexas, recaem dentro do escopo da presente invenção. A capacidade de se averigüar identidades substanciais de padrões de difração de raios X está dentro do alcance daquele versado na técnica.

O termo "Forma", conforme usado aqui com respeito à Forma A e à Forma E3, se refere a uma estrutura de cristal homogênea.

O termo "Padrão", conforme usado aqui com respeito ao Padrão C, se refere a um padrão de difração de raios X característico.

O termo "bissulfato de atazanavir", conforme empregado aqui, se refere ao bissulfato de atazanavir, assim como ao sulfato de atazanavir.

Na realização do processo da invenção, para a preparação de cristais de Forma A da sal de bissulfato de atazanavir, uma técnica de cristalização cúbica modificada é empregada, na qual a base livre de atazanavir é dissolvida em um solvente orgânico, no qual o sal de bissulfato de atazanavir seja substancialmente insolúvel e inclui acetona, uma mistura de acetona e N-metil-pirrolidona, etanol, uma mistura de etanol e acetona e as similares, para fornecer uma solução tendo uma concentração de base livre de atazanavir dentro da faixa de desde cerca de 6,5 a cerca de 9,7% em peso, de preferência, desde cerca de 6,9 a cerca de 8,1% em peso de base livre de atazanavir.

A solução de base livre de atazanavir é aquecida a uma temperatura dentro da faixa desde cerca de 35 a cerca de 55°C, de preferência, desde cerca de 40 a cerca de 50°C, e reagida com uma quantidade de ácido sulfúrico concentrado (contendo desde cerca de 95 a cerca de 100% de H_2SO_4) para reagir com menos do que cerca de 15%, de preferência, desde cerca de 5 a menos do que cerca de 12%, mais preferivelmente, desde cerca de 8 a cerca de 10% em peso da base livre de atazanavir total. Portanto, a solução de partida de base livre de atazanavir será inicialmente reagida com menos do que cerca de 15%, de preferência, desde cerca de 5 a cerca de 12%, em peso da quantidade total de ácido sulfúrico a ser empregada.

Durante a reação, a mistura de reação é mantida dentro da faixa de desde cerca de 35 a cerca de 55°C, de preferência, desde cerca de 40 a cerca de 50°C.

A reação é deixada continuar durante um período de desde cerca de 12 a cerca de 60 minutos, de preferência, desde cerca de 15 a cerca de 30 minutos.

A mistura de reação é semeada com cristais de bissulfato de atazanavir de Forma A empregando uma quantidade de sementes dentro da faixa desde cerca de 0,1 a cerca de 80% em peso, de preferência, desde cerca de 3 a cerca de 8% em peso, com base no peso da base livre de atazanavir restando na mistura de reação, enquanto se mantém a mistura de reação em uma temperatura dentro da faixa desde cerca de 35 a cerca de 55°C, de preferência, desde cerca de 40 a cerca de 50°C.

A reação é deixada continuar até que a cristalização comece. Depois disto, ácido sulfúrico é adicionado em múltiplos estágios, em uma taxa crescente, de acordo com a equação cúbica, conforme descrito abaixo, para formar bissulfato de atazanavir, que, quando dos procedimentos de secagem, produz cristais de Forma A.

O tamanho de partículas de cristal e a morfologia do sal de bissulfato de atazanavir formado dependem da taxa de adição do ácido sulfúrico, que determina a taxa de cristalização. Constatou-se que uma técnica de cristalização "cúbica" modificada (ácido adicionado em uma taxa crescente de acordo com uma equação cúbica) fornece cristais de bissulfato de atazanavir relativamente maiores, melhor definidos, em conjunto com uma faixa de tamanhos de partículas mais estreita e com menos finos, do que uma cristalização com taxa de adição constante. A taxa de escoamento de ácido inicial lenta mostrou-se a favorecer o crescimento de cristal em relação à nucleação secundária. Portanto, conforme aumenta a área de superfície com o tamanho de partículas, o leito de sementes é capaz de aceitar a taxa de escoamento de ácido crescente, sem induzir nucleação secundária. A taxa de adição inicial lenta permite o tempo para que os cristais cresçam maiores, aumentando o tamanho médio. A cristalização cúbica fornece uma torta de

filtração menos compressível, o que auxilia na remoção de licor e lavagem de torta eficazes, assim como em dar um produto mais facilmente secado, com menos agregados duros do que o produto cristalizado com taxa de adição constante.

O processo de cristalização cúbica empregado é uma cristalização de temperatura controlada derivada de Mullin, "Crystallization, 3ª Ed.", 1993, Butterworth-Heineman, Pubs., é definido pela seguinte equação simplificada:

$$T = T_{max} - (T_{max} - T_{min}) \times \left(\frac{time}{time_{total}} \right)^3 \quad (1)$$

na qual

$T_{máx}$ = Temperatura de partida para cristalização

$T_{mín}$ = Temperatura de final para cristalização

time = Tempo decorrido na cristalização

$time_{total}$ = Tempo de cristalização total

Uma vez que a cristalização de bissulfato de atazanavir é controlada pela taxa de adição de ácido sulfúrico, e temperatura variável é substituída por volume de ácido na Equação (1). Nesta equação, a variável representando o volume mínimo é removida.

$$V_{time} = V_{total} \times \left(\frac{time}{time_{total}} \right)^3 \quad (2)$$

na qual

V_{time} = Volume de ácido sulfúrico adicionado durante o período de tempo decorrido

V_{total} = Volume total de ácido representando a carga de 90%

time = Tempo decorrido na cristalização

$time_{total}$ = Tempo de cristalização total

Refere-se à Equação (2) como "a equação cúbica".

Pelo controle da taxa de cristalização usando esta expressão, a nucleação é controlada dentro de limites aceitáveis, já que o sistema mantém um nível de supersaturação baixo constante.

Cristais de Forma A são identificados por padrão de difração de

raios X de pó e estrutura de cristal, conforme mostrado nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Os cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir ou o material de Padrão C, assim como de Forma E3, preparado conforme descrito acima, são o bissulfato de atazanavir final e podem ser empregados como produtos de fármaco para administração a pacientes.

De acordo com o processo da invenção, material de Padrão C pode ser preparado por exposição de cristais de Forma A à água, seguida por secagem.

Em outro processo de acordo com a presente invenção, material de Padrão C podem ser formados por exposição de cristais de Forma A à umidade relativa alta de mais do que cerca de 95% de RH, de preferência, desde cerca de 95 a cerca de 100% de RH (vapor d'água), durante pelo menos 24 horas, de preferência, desde cerca de 24 a cerca de 48 horas.

Em outra concretização da invenção, material de Padrão C é preparado por granulação à úmido de Forma A de bissulfato de atazanavir, para produzir grânulos de bissulfato de atazanavir e, então, secagem dos grânulos.

Na realização do processo de granulação, o bissulfato de atazanavir será granulado em água e secado em uma temperatura dentro da faixa desde cerca de 40 a cerca de 80°C, de preferência, dentro da faixa desde cerca de 50 a cerca de 60°C. A etapa de secagem, de preferência, será realizada durante pelo menos cerca de 2 horas, até cerca de 20 horas, de preferência, desde cerca de 8 a cerca de 10 horas.

O material de Padrão C também pode ser formado granulando-se à úmido a Forma A de bissulfato de atazanavir, na presença de excipientes farmacêuticos adicionais, por exemplo, um ou mais agentes de volume, de preferência, lactose, um ou mais desintegrantes, de preferência, crospovidona, e secagem, conforme descrito acima, para formar material de Padrão C, em mistura com os excipientes.

É o material de Padrão C, de Forma A ou Forma E3, de prefe-

PI0509595

rência, material de Padrão C, que é formulado para administração no tratamento de doenças causadas por vírus, conforme descrito nas partes que se seguem.

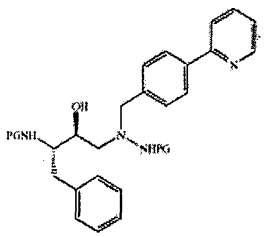
O material de Padrão C é caracterizado por seu padrão de difração de raios X de pó, conforme mostrado na Figura 3.

A Forma E3 é preparada por formação de pasta fluida de base livre de atazanavir em etanol, tratamento da pasta fluida com ácido sulfúrico concentrado, empregando uma razão molar de ácido : base livre com a variação desde cerca de 1:1 a cerca de 1,1:1 , aquecimento da solução resultante a desde cerca de 30 a cerca de 40°C, semeadura da solução com cristais de E3 úmidos de etanol de sulfato de atazanavir, tratamento da mistura com heptano (ou outro solvente, tal como hexano ou tolueno), filtração e secagem, para fornecer a Forma E3 de bissulfato de atazanavir (solvato de trietanol).

A etapa de semeadura empregará uma quantidade de sementes para efetuar a formação de cristais de E3, por exemplo, uma razão molar de sementes de E3 de bissulfato de atazanavir : base livre dentro da faixa desde cerca de 0,02:1 a cerca de 0,04:1.

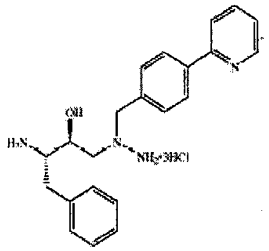
A Forma E3 é identificada por padrão de difração de raios X de pó, conforme mostrado na Figura 7, e estrutura de cristal, conforme mostrado na Figura 6.

De acordo com a presente invenção, o atazanavir na forma de sua base livre é preparado por tratamento de uma solução de um sal de triamina protegido da estrutura

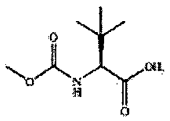


(na qual PG representa um grupo protetor, tal como t-butilóxi-carbonila (Boc) ou trifluoroacetila, de preferência, Boc) com um ácido, de preferência, ácido clorídrico (quando Boc for usado) ou uma base (quando trifluoroacetila for

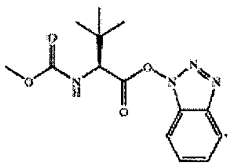
usada), na presença de um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, tetraidrofurano ou metanol, solvente este que é, de preferência, cloreto de metileno, em uma temperatura dentro da faixa desde cerca de 25 a cerca de 50°C, de preferência, desde cerca de 30 a cerca de 40°C, para formar o sal de ácido de triamina, de preferência, o sal de cloreto de hidrogênio da estrutura



e sem isolamento do sal de ácido de triamina, reação do sal de ácido de triamina com um éster ativo de um ácido da estrutura



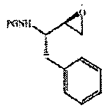
de preferência, o éster ativo da estrutura



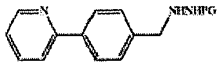
na presença de uma base, tal como K_2HPO_4, diisopropilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, de preferência, K_2HPO_4, na presença de um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, uma mistura de acetato de etila e acetato de butila, acetonitrila ou acetato de etila, de preferência, cloreto de metileno, em uma temperatura dentro da faixa desde cerca de 25 a cerca de 50°C, de preferência, desde cerca de a cerca de 40°C, para formar base livre de atazanavir.

O material de partida de triamina protegido é preparado por reação do epóxido

PI0509595



no qual PG é, de preferência, Boc, tal como N-(t-butilóxi-carbonil)-2(S)-amino-1-fenil-3(R)-3,4-epóxi-butano, com o carbamato de hidrazina



no qual PG é, de preferência, Boc, na presença de álcool isopropílico, ou outro álcool, tal como etanol ou butanol. Bissulfato de atazanavir é útil para administração a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, para o tratamento ou prevenção de uma doença que responda à inibição de uma protease retroviral, especialmente uma protease de aspartato retroviral, tal como protease de HIV-I ou de HIV-II gag, por exemplo, uma doença retroviral, tal como AIDS ou seus estágios preliminares.

Bissulfato de atazanavir, especialmente material de Padrão C, de Forma A ou de Forma E3, de preferência, material de Padrão C ou de Forma A, podem ser usados em um método de tratamento de doenças causadas por vírus, especialmente por retrovírus, especialmente AIDS ou seus estágios preliminares, no qual uma quantidade terapeuticamente eficaz de material de Padrão de C, de Forma A ou de Forma E3 de bissulfato de atazanavir é administrada em uma dose, que seja eficaz no tratamento da doença, especialmente a um animal de sangue quente, por exemplo, um ser humano, que, considerando-se que uma das mencionadas doenças, especialmente AIDS ou seus estágios preliminares, demande tal tratamento. A dose preferida a ser administrada aos animais de sangue quente, por exemplo, seres humanos de aproximadamente 70 Kg de peso corporal, é desde cerca de 3 mg a cerca de 1,5 g, de preferência, desde cerca de 10 mg a cerca de 1,25 g, por exemplo, desde cerca de 50 mg a cerca de 600 mg por pessoa por dia, dividida, de preferência, em 1 a 4 doses únicas, que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. Usualmente, crianças recebem a metade da dose de adulto. De preferência, ela é administrada oralmente.

Material de Padrão C, de Forma A ou de Forma E3 de bissulfato

de atazanavir é empregado para os usos farmacêuticos acima mencionados. Composições adequadas contendo material de Padrão C ou Forma A ou Forma E3, para administração oral, incluem comprimidos, pós, cápsulas e elixíres. Cerca de 10 a 600 mg de ingrediente ativo são compostados com veículo, veículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, flavorizante, etc, fisiologicamente aceitáveis, em uma forma de dose unitária, conforme exigido por prática farmacêutica aceita.

Composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado, granulação de uma mistura resultante, e processamento da mistura, se desejado ou necessário, depois da adição de excipientes apropriados, para formar comprimidos, núcleos de drágeas, cápsulas ou pós para uso oral. É também possível, para os ingredientes ativos, serem incorporados em veículos plásticos, que permitem aos ingredientes se difundirem ou serem liberados em quantidades medidas.

Os agentes de volume ou cargas estarão presentes, nas composições farmacêuticas da invenção, em uma quantidade dentro da faixa desde cerca de 0 a cerca de 95% em peso, de preferência, desde cerca de 10 a cerca de 85% em peso da composição. Exemplos de agentes de volume ou de cargas adequados para uso aqui incluem, mas, não estão limitados a, derivados de celulose, tais como celulose microcristalina ou celulose de madeira, lactose, sacarose, amido, amido pregelatinizado, dextrose, manitol, frutose, xilitol, sorbitol, amido de milho, amido de milho modificado, sais inorgânicos, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, açúcares compressíveis e outros agentes de volume ou cargas conhecidos, e/ou misturas de dois ou mais dos mesmos, de preferência lactose.

Opcionalmente, estará presente um aglutinante, nas composições farmacêuticas da invenção, em uma quantidade dentro da faixa desde cerca de 0 a cerca de 20% em peso, de preferência, desde cerca de 1 a cerca de 10% em peso da composição. Exemplos de aglutinantes adequados para uso aqui incluem, mas, não estão limitados a, hidróxi-propil-celulose,

amido de milho, amido pré-gelatinizado, amido de milho modificado, polivinil-pirrolidona (PVP) (peso molecular variando desde cerca de 5.000 a cerca de 80.000, de preferência, cerca de 40.000), hidróxi-propil-metil-celulose (HPMC), lactose, goma acácia, etil-celulose, acetato de celulose, assim como um aglutinante de cera, tal cera de carnaúba, parafina, espermacete, polietilenos ou cera microcristalina, assim como outros agentes aglutinantes convencionais e/ou misturas de dois ou mais dos mesmos, de preferência, hidróxi-propil-celulose.

Opcionalmente, o desintegrante estará presente, na composição farmacêutica da invenção, em uma quantidade dentro da faixa desde cerca de 0 a cerca de 20% em peso, de preferência, desde cerca de 0,25 a cerca de 15% em peso da composição. Exemplos de desintegrantes adequados para uso aqui incluem, mas, não estão limitados a, croscarmelose de sódio, crospovidona, amido de batata, amido pregelatinizado, amido de milho, glicolato de amido de sódio, celulose microcristalina, ou outro desintegrante conhecido, de preferência, croscarmelose de sódio.

Opcionalmente, o lubrificante estará presente, na composição farmacêutica da invenção, em uma quantidade dentro da faixa desde cerca de 0,1 a cerca de 4% em peso, de preferência, desde cerca de 0,2 a cerca de 2% em peso da composição. Exemplos de lubrificantes para formação de comprimidos, adequados para uso aqui incluem, mas, não estão limitados a, estearato de magnésio, estearato de zinco, estearato de cálcio, talco, cera de carnaúba, ácido esteárico, ácido palmítico, fumarato de estearila de sódio ou óleos e gorduras vegetais hidrogenados ou outros lubrificantes para formação de comprimidos conhecidos, e/ou misturas de dois ou mais dos mesmos, de preferência, estearato de magnésio.

Cápsulas são cápsulas de gelatina dura e também macia, feitas de gelatina e de um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de gelatina dura podem incluir o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo, com cargas, tais como lactose, aglutinantes, tais como amidos, crospovidona e/ou agentes de deslizamento, tais como talco ou estearato de magnésio, e, se desejado, com estabilizadores. Em cápsulas de gelatina

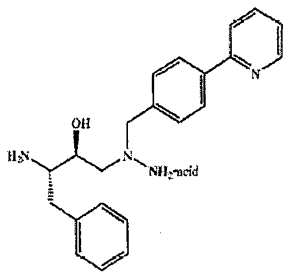
macia, o ingrediente ativo é, de preferência, dissolvido ou suspenso em excipientes oleosos adequados, tais como óleos graxos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos, sendo igualmente possível, para estabilizadores e/ou agentes antibacterianos, serem adicionados.

Os seguintes exemplos representam concretizações preferidas da invenção.

EXEMPLO 1

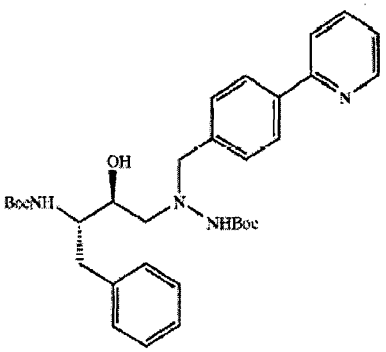
1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metóxi-carbonil)-L-t-leucinil]amino}-4-(S)-hidróxi-6-fenil-2-azahexano, sal de bissulfato (Forma A) (Bissulfato de atazanavir - Forma A)

A.



(1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[t-butilóxi-carbonil)amino]-4(S)-hidróxi-6-fenil-2-azahexano.3HCl (Sal de Triamina.3 HCl)

A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 1.000 mL, dotado com agitador mecânico, entrada de nitrogênio e sensor de temperatura, adicionou-se a triamina protegida 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[t-butilóxi-carbonil)amino]-4(S)-hidróxi-6-fenil-2-azahexano

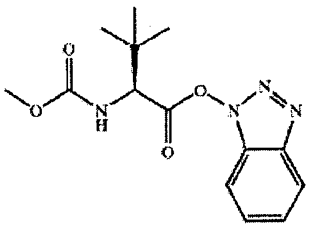


(100 g, 0,178 mol), e CH_2Cl_2 (500 mL; 5 mL/g de entrada de triamina protegida) (preparada conforme descrito em Z. Xu et al., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)) e a pasta fluida resultante foi agitada, enquanto se mantém a temperatura em desde cerca de 5 a cerca de 22°C.

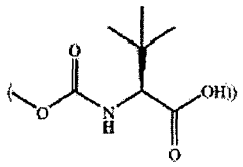
Ácido clorídrico concentrado (68 mL, 0,82 mol, 4,6 eq.) foi adicionado à mistura de reação, em uma taxa tal que a temperatura da mistura de reação permanecesse entre 5 e 30°C. A mistura de reação foi aquecida para 30 a 40°C, e agitada até que a reação fosse considerada completa por teste de HPLC.

Água foi adicionada (70 - 210 mL, 0,7 – 2,1 mL/g de entrada de triamina protegida) à mistura de reação, à mistura de reação foi agitada durante 15 minutos e as fases foram deixadas separar. A superior, óleo aquoso rico em produto (sal de triamina. 3 HCl), foi transferida para um funil de adição.

B.



(Éster Ativo de N-metóxi-carbonil-L-t-leucina)



A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 3.000 mL, dotado com agitador mecânico, funil de adição, entrada de nitrogênio e sensor de temperatura, foram adicionados N-metóxi-carbonil-L-tert-leucina (77,2 g, 0,408 mol, 2,30 eq.), 1-hidróxi-benzotriazol (HOBT) (60,8 g, 0,450 mol, 2,53 eq.), e N-etil-N'-dimetilaminopropil-carbodiimide (EDAC) (82,0 g, 0,430 mol,

2,42 eq.), seguido por CH_2Cl_2 (880 mL; 8,8 mL/g de entrada de triamina protegida) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente (18 - 25°C), até que a formação do éter ativo fosse completa, conforme considerado por HPLC.

C.

1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metóxi-carbonil)-L-t-leucinil]amino}-4(S)-hidróxi-6-fenil-2-azahexano (base livre de atazanavir)

Fosfato de potássio dibásico anidro (K_2HPO_4; 226 g, 1,30 mol, 7,30 eq. de relativo a triamina protegida <wrt="com respeito a">) foi dissolvido em 1.130 mL de água (11,3 mL/g de amina protegida; 5 mL/g de K_2HPO_4).

A solução de K_2HPO_4 foi adicionada à solução de éster ativo preparada ma Parte B. À mistura agitada de éster ativo K_2HPO_4 aquoso foi lentamente adicionada a solução aquosa de sal de cloreto de hidrogênio da Parte A, durante um período de 1,5 a 2,0 horas, mantendo-se a agitação e uma temperatura de pote entre 5 e 20°C.

Depois que a adição da solução do sal de cloreto de hidrogênio da Parte A estivesse completa, a mistura de reação (reação de copulação) foi aquecida para 30 – 40°C e agitada até que a reação de copulação fosse considerada completa por teste de HPLC.

A mistura de copulação foi resfriada para 15 a 20°C e a fase orgânica rica em produto, inferior, foi separada da fase aquosa gasta, superior.

A fase orgânica rica em produto foi lavada com NaH_2PO_4 a 1 M (880 mL; f = 1,5; 8,8 mL/g de entrada de triamina protegida; 5 moles eq. wrt de triamina protegida), as fase foram deixadas separar, e a fase aquosa gasta foi removida.

A fase orgânica rica em produto lavada foi agitada com NaOH a 0,5 N (800 mL; 8 mL/g de entrada de triamina protegida até que o teste de HPLC da fase orgânica rica mostrasse os éteres ativos como estando abaixo de 0,3 I.I cada. As fases foram deixadas separar e a fase aquosa gasta foi removida.

A fase orgânica rica foi lavada com 5% NaH_2PO_4 a 5% (450 mL, 4,5 mL/g de entrada de triamina protegida; f = 4.3), as fases foram deixadas

separar e a fase orgânica gasta foi removida.

A fase orgânica rica foi lavada com NaCl à 10% p/v (475 mL, 4,75 mL/g de entrada de triamina protegida) e a fase aquosa gasta foi removida.

A concentração de base livre do título em solução era de 120 a 150 mg/mL com um rendimento calculado no processo de 95 – 100% em mol.

D.

Troca de Solvente de CH_2Cl_2 para Acetona/N-Metil-pirrolidona

À solução de base livre da Parte C rica, em um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 3.000 mL, dotado com agitador mecânico, sensor de temperatura e condensador de destilação, adicionou-se N-metil-pirrolidona (148 mL; 1,25 mL/g de base livre da Parte C, com base em teste de quantificação no processo). A solução foi concentrada para cerca de 360 mL (2,5 – 3,5 mL/g de base livre da Parte C) usando-se uma camisa de temperatura de 70°C ou menor; 500 mL de acetona (4 - 5 mL/g de base livre da Parte C) foram adicionados à solução concentrada e a mistura foi destilada para um volume de cerca de 400 mL ou menor.

A adição de acetona e a destilação foram repetidas até que o teste no processo indicasse que o nível de CH_2Cl_2 tivesse alcançado o ponto final desejado. No volume de cristalização, o teor de CH_2Cl_2 na solução orgânica rica era de 0,77% v/v. Acetona foi adicionada à solução de base livre concentrada, para alcançar uma solução total de 16 mL/g da base livre. A temperatura do banho foi mantida em 40 – 50°C, para evitar a cristalização da base livre. A solução foi filtrada com polimento através de um filtro de 10 micra ou mais fino, enquanto se mantém a temperatura em 40 a 50°C. O filtro de polimento foi enxagüado com acetona (125 mL, 1,0 mL/g de base livre) e o enxágüe foi adicionado à solução de acetona/N-metil-pirrolidona de base livre rica, que foi usada na próxima etapa.

E.

Sal de bissulfato de 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis {[N-(metóxi-carbonil)-L-t-leucinil]amino}-4(S)-hidróxi-6-fenil-2-azahexano

Cerca de 10% (2 g) da carga total de ácido sulfúrico concentrado (19 g, 1,10 eq.) foram adicionados à solução de acetona/N-metil-pirrolidona de base livre da Parte D, enquanto se mantém a temperatura em 40 - 50°C, através de adição em subsuperfície.

A mistura de reação foi semeada com 0,5% em peso (base livre calculada em wrt em solução) de sal de bissulfato. A mistura semeada foi agitada em 40 – 50°C durante pelo menos 30 minutos, durante cujo tempo o sal de bissulfato começaram a se cristalizar, conforme evidenciado pela mistura de opacidade crescente durante este tempo.

O ácido sulfúrico restante (17,8 g) foi adicionado durante cerca de 5 horas, em cinco estágio, de acordo com o seguinte protocolo, definido por uma equação cúbica, enquanto de mantém a temperatura em 40 - 50°C.

A taxa de cada estágio de adição foi determinada de acordo com a equação cúbica descrita anteriormente e é mostrada na tabela abaixo.

TABELA 1

Estágio	mL/Kg/h	mL(H_2SO_4)/h	g(H_2SO_4)/h	Duração (min)
1	4,62	0,579	1,065	60
2	6,93	0,868	1,597	60
3	16,55	2,073	3,814	60
4	30,26	3,790	6,974	60
5	48,47	6,071	11,171	23

Depois que a adição de H_2SO_4 estivesse completa, a pasta fluida foi resfriada para 20 - 25°C durante pelo menos 1 hora. O sal de bissulfato foi filtrado e o licor mãe foi reciclado conforme necessário, para efetuar a transferência completa. A torta de filtrado foi lavada com acetona (5 – 10 mL/g de base livre; 1.200 mL de acetona). O sal de bissulfato foi secado em NMT 55°C sob vácuo, até o LOD < 1%, para produzir um material cristalino.

O produto cristalino foi analisado por padrões de PXRD, DSC e ATG e espectro de SSRMN e constatou-se ser cristais de Forma A (não solvatada) do bissulfato do título (ver Figuras 1 a 5).

PI0609595

TABELA 2

Tabela de Dados Cristalográficos

Forma A

T° C.	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å^3)	Z'	sg	dcalc	R
+22	9.861(5)	29.245(6)	8.327(2)	93.56(2)	114.77(3)	80.49(3)	2150(2)	2	P1	1.240	0.06

T = temperatura (°C) para dados cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica.

PI0500595

TABELA 3

Tabela de Parâmetros Fracionários e seus Desvios Padrão Estimados para Forma A

Atom	x	y	z	B(A2)
S1	0.3230(4)	0.5467(1)	0.5608(5)	8.0(1)
O100	0.431(1)	0.5060(3)	0.649(1)	11.1(3)
O102	0.335(1)	0.5498(4)	0.383(1)	12.0(4)
O103	0.360(1)	0.5877(4)	0.655(2)	12.0(4)
O104	0.176(1)	0.5384(4)	0.528(1)	11.8(4)
S51	0.6177(4)	0.4505(1)	0.4003(5)	7.2(1)
O150	0.596(1)	0.4430(4)	0.564(1)	12.5(4)
O152	0.518(1)	0.4921(4)	0.317(1)	13.8(4)
O153	0.588(1)	0.4121(3)	0.289(2)	12.2(4)
O154	0.768(1)	0.4587(4)	0.454(1)	12.1(4)
O4	0.6985(7)	0.1753(3)	0.6456(9)	5.7(2)
O7	0.1687(8)	0.1941(3)	0.3411(9)	6.5(2)
O11	-0.0352(7)	0.2482(3)	0.0308(8)	5.7(2)
O14	0.2280(7)	0.1769(3)	-0.233(1)	6.1(2)
O15	0.0399(8)	0.1335(3)	-0.330(1)	6.4(2)
O17	0.6169(7)	0.2821(3)	0.963(1)	7.1(2)
O18	0.3750(7)	0.2905(3)	0.9136(9)	6.2(2)
N2	0.5015(9)	0.2182(3)	0.902(1)	4.5(2)
N5	0.4642(8)	0.1647(3)	0.6001(9)	4.2(2)
N9	0.2317(9)	0.2788(3)	0.256(1)	5.1(2)
N10	0.1820(9)	0.2760(3)	0.069(1)	4.6(2)
N13	-0.0148(8)	0.2083(3)	-0.280(1)	4.6(2)
N39	-0.087(1)	0.5265(3)	0.272(1)	6.1(3)
C1	0.491(1)	0.2627(4)	0.924(1)	5.5(3)
C3	0.6381(9)	0.1908(3)	0.892(1)	4.0(2)
C4	0.600(1)	0.1764(4)	0.702(1)	4.6(3)
C6	0.420(1)	0.1551(4)	0.403(1)	5.1(3)
C7	0.295(1)	0.1936(4)	0.297(1)	5.1(3)
C8	0.357(1)	0.2400(4)	0.346(2)	5.4(3)
C11	0.051(1)	0.2592(4)	-0.028(1)	4.9(3)
C12	0.024(1)	0.2531(4)	-0.223(1)	4.5(3)
C14	0.094(1)	0.1732(4)	-0.280(1)	4.7(3)
C16	0.146(2)	0.0943(5)	-0.342(2)	10.9(5)
C19	0.616(1)	0.3313(4)	0.996(2)	8.1(4)
C20	0.701(1)	0.1485(4)	1.025(1)	5.8(3)
C21	0.842(1)	0.1219(5)	1.007(2)	7.9(4)
C22	0.583(2)	0.1160(5)	0.997(2)	8.0(4)
C23	0.748(2)	0.1713(5)	1.215(1)	8.2(4)
C24	0.365(1)	0.1079(4)	0.356(2)	6.6(4)
C25	0.484(1)	0.0691(4)	0.470(1)	6.5(3)
C26	0.643(2)	0.0684(5)	0.520(2)	8.4(5)
C27	0.753(2)	0.0293(6)	0.622(2)	11.4(6)
C28	0.709(3)	-0.0044(7)	0.691(3)	15.0(9)
C29	0.553(2)	-0.0032(5)	0.644(2)	14.2(7)

PI0500595

TABELA 3 - Continuação

Tabela de Parâmetros Fracionários e seus Desvios Padrão Estimados para Forma A

Atom	x	y	z	B(A2)
C30	0.441(2)	0.0343(5)	0.534(2)	10.8(4)
C31	0.291(1)	0.3229(4)	0.311(2)	5.7(3)
C32	0.177(1)	0.3650(4)	0.259(1)	5.4(3)
C33	0.224(1)	0.4064(4)	0.262(2)	6.3(3)
C34	0.122(1)	0.4487(5)	0.233(2)	6.9(4)
C35	-0.031(1)	0.4469(4)	0.189(1)	4.8(3)
C36	-0.081(1)	0.4043(4)	0.180(1)	5.6(3)
C37	0.019(1)	0.3629(4)	0.218(1)	5.4(3)
C38	-0.136(1)	0.4918(4)	0.170(1)	5.3(3)
C40	-0.170(1)	0.5683(4)	0.279(2)	7.8(4)
C41	-0.318(2)	0.5736(5)	0.158(2)	9.1(5)
C42	-0.376(2)	0.5403(5)	0.035(2)	9.0(5)
C43	-0.283(1)	0.4964(5)	0.039(2)	8.1(4)
C44	-0.096(1)	0.2937(4)	-0.345(1)	6.2(3)
C45	-0.258(1)	0.2901(5)	-0.366(2)	8.5(4)
C46	-0.085(2)	0.2890(6)	-0.530(2)	10.8(5)
C47	-0.057(2)	0.3393(5)	-0.265(2)	8.9(5)
O54	0.2347(7)	0.8167(3)	0.8392(8)	5.3(2)
O57	0.7713(8)	0.7950(3)	1.0561(9)	5.9(2)
O61	0.9725(7)	0.7436(3)	0.9141(8)	5.3(2)
O64	0.7062(7)	0.8164(3)	0.427(1)	5.9(2)
O65	0.8911(8)	0.8598(2)	0.535(1)	6.1(2)
O67	0.3150(8)	0.7090(3)	1.184(1)	6.4(2)
O68	0.5587(9)	0.6986(3)	1.377(1)	6.6(2)
N52	0.4313(9)	0.7713(3)	1.271(1)	4.9(2)
N55	0.4709(8)	0.8265(3)	1.0332(9)	4.2(2)
N60	0.7555(8)	0.7179(3)	0.728(1)	4.6(2)
N63	0.9491(8)	0.7852(3)	0.601(1)	4.4(2)
N89	1.026(1)	0.4719(3)	0.711(1)	6.0(3)
C51	0.442(1)	0.7247(4)	1.282(1)	5.4(3)
C53	0.296(1)	0.7996(4)	1.141(1)	5.1(3)
C54	0.3347(9)	0.8159(3)	0.989(1)	4.1(3)
C56	0.519(1)	0.8353(4)	0.887(1)	4.7(3)
C57	0.644(1)	0.7959(4)	0.886(1)	4.5(3)
C58	0.587(1)	0.7494(4)	0.854(1)	5.2(3)
C61	0.884(1)	0.7334(4)	0.766(1)	4.2(3)
C62	0.914(1)	0.7392(4)	0.603(1)	4.4(3)
C64	0.839(1)	0.8196(4)	0.513(1)	4.6(3)
C66	0.785(2)	0.8996(5)	0.433(3)	12.1(7)
C69	0.323(1)	0.6588(4)	1.202(2)	8.8(5)
C70	0.237(1)	0.8409(4)	1.232(1)	5.6(3)
C71	0.092(1)	0.8701(5)	1.080(2)	7.6(4)
C72	0.352(1)	0.8744(4)	1.328(2)	7.1(4)
C73	0.187(1)	0.8195(6)	1.362(1)	8.9(4)
C74	0.570(1)	0.8825(4)	0.907(2)	6.4(3)

5

TABELA 3 - Continuação

Tabela de Parâmetros Fracionários e seus Desvios Padrão Estimados para Forma A

Atom	x	y	z	B(A2)
C75	0.450(1)	0.9206(4)	0.919(1)	6.3(3)
C76	0.296(2)	0.9236(5)	0.813(2)	8.1(4)
C77	0.188(2)	0.9614(6)	0.826(2)	11.2(5)
C78	0.244(2)	0.9942(6)	0.960(2)	15.2(7)
C79	0.405(3)	0.9935(6)	1.062(2)	13.9(7)
C80	0.504(2)	0.9552(4)	1.043(2)	9.3(5)
C81	0.644(1)	0.6672(4)	0.832(2)	6.2(3)
C82	0.762(1)	0.6266(3)	0.839(1)	4.7(3)
C83	0.723(1)	0.5934(4)	0.696(2)	6.1(3)
C84	0.822(1)	0.5547(4)	0.695(2)	5.9(3)
C85	0.967(1)	0.5478(4)	0.828(1)	5.0(3)
C86	1.009(1)	0.5783(4)	0.971(2)	6.6(4)
C87	0.908(1)	0.6184(4)	0.971(2)	6.4(4)
C88	1.076(1)	0.5070(4)	0.827(1)	5.5(3)
C90	1.111(1)	0.4326(4)	0.690(2)	7.4(4)
C91	1.258(2)	0.4262(5)	0.792(2)	7.8(4)
C92	1.324(2)	0.4578(5)	0.918(2)	8.7(5)
C93	1.230(1)	0.4994(5)	0.936(2)	6.9(4)
C94	1.038(1)	0.7005(4)	0.584(1)	4.8(3)
C95	1.196(1)	0.7055(4)	0.717(2)	6.7(4)
C96	1.021(2)	0.7049(5)	0.392(2)	8.9(4)
C97	0.998(1)	0.6536(4)	0.614(2)	7.6(4)
N59	0.7084(8)	0.7114(3)	0.866(1)	5.1(2)
H391	0.047	0.523	0.383	6.0*
H891	0.931	0.477	0.646	5.8*
H15'	0.491	0.471	0.600	3.8*
H15"	0.440	0.512	0.322	4.6*

A maioria dos átomos de hidrogênio foi omitida; somente os hidrogênios em N9 e o ácido estão incluídos.

Átomos anisotropicamente refinados são dados na forma do parâmetro de deslocamento equivalente isotrópico definido como: (4/3)*[a2*B(1,1)+b2*B(2,2)+c2*B(3,3)+ab(cos gamma)*B(1,2)x+ac(cos beta)*B(1,3)+bc(cos alpha)*B(2,3)].

A Forma A é caracterizada por um termograma de calorimetria por varredura diferencial tendo uma endotermia tipicamente dentro da faixa desde cerca de 165,6°C a cerca de 200,9°C, conforme mostrado na Figura 3.

A Forma A é também caracterizada por uma curva de análise

gravimétrica térmica tendo uma perda de peso desprezível em até 100 a 150°C.

Os cristais produzidos por cristalização cúbica, em que H_2SO_4 é adicionado em uma taxa crescente, de acordo com a equação cúbica descrita acima, eram relativamente maiores e melhor definidos, e tinham um tamanho de partículas mais estreito e menos finos, do que cristais obtidos empregando cristalização com taxa de adição constante.

A torta de filtração obtida usando a técnica de cristalização cúbica era menos compressível do que aquela obtida usando cristalização com taxa de adição constante, o que auxiliou na remoção de licor e na lavagem de torta eficaz e produziu um produto homogêneo.

TABELA 4

Deslocamentos Químicos de SSRMN de C-13 para Forma A, medidos em relação ao TMS (trimeti-silano)

δ/ppm
26.9
27.5
33.9
37.7
49.2
53.5
62.7
63.3
66.0
69.2
69.5
122.6
123.7
125.3
126.1
127.6
128.5
129.4
131.1
134.4
138.8
139.7
140.6
143.2
143.9
149.9
150.3
153.9
159.3
172.0

EXEMPLO 2

Bissulfato de Atazanavir – Material de Padrão C

Método A:

Cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir (preparado conforme descrito no Exemplo 1) (25,33 g) foram suspensos em 200 mL de água e a mistura foi agitada mecanicamente, para produzir um gel espesso, que foi secado.

A mistura secada foi moída com uma espátula, para produzir material de Padrão C. Um padrão de difração de raios X de pó de material de Padrão C

Método B:

Cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir foi granulado à úmido usando-se uma quantidade de água suficiente (cerca de 40% p/p) em um misturador-granulador adequado. A massa úmida foi secada em um forno. O produto foi dimensionado usando-se uma tela adequada. O padrão de difração de raios X do produto resultante é consistente com material de Padrão C, conforme mostrado na Figura 6.

O padrão C é caracterizado pelo termograma de calorimetria por varredura diferencial, mostrado na Figura 7, tendo uma endotermia tipicamente na faixa desde cerca de 76,7 a cerca de 96,6°C e desde cerca de 156,8 a cerca de 165,9°C.

O padrão C é também caracterizado por uma curva de análise gravimétrica térmica tendo uma perda de peso de cerca de 2,4% em cerca de 125°C e de cerca de 4,4% em cerca de 190°C, conforme mostrado na Figura 8.

EXEMPLO 3

Bissulfato de Atazanavir – Forma E3 (Solvato de Trietanol)

A base livre de atazanavir (preparada conforme descrito no Exemplo 1, Parte C) (3,0 g, 4,26 mmoles) foi tornada pasta fluida em etanol de prova 200, úmido (20,25 mL, 6,75 mL/g de base livre), em um frasco de fundo redondo de 3 bocas, de 100 mL, dotado com agitador mecânico, sensor de temperatura e um funil de adição de líquido eqüalizador de pressão.

H_2SO_4 concentrado (0,25 mL, 0,46 g, 4,69 mmoles, 1,1 eq.) foi adicionado à pasta fluida de base livre de atazanavir, a qual foi mantida em 20 -25°C. A solução resultante (KF de 0,2 a 1,0% de água) foi filtrada com polimento (papel Whatman Nº 1), o filtro foi enxagüado com 2,25 mL de etanol absoluto e o enxágüe foi adicionado à solução filtrada. A solução foi aquecida para 37°C e semeada com 100 mg de bissulfato de atazanavir amorfo derivado de cristais de Forma E3 (por exposição de cristais de Forma E3 à temperatura ambiente), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Heptano (380 mL, 8,25 mL/g de base livre) foi adicionada durante 1 hora. A mistura de cristalização resultante foi agitada durante 8 horas, a 15 - 25°C.

Bissulfato de atazanavir cristalizado foi filtrado em um funil de Büchner. A torta de produto foi lavada com 46 mL (1 mL/g de base livre) de heptano. O produto resultante foi secado sob vácuo à 40 - 50°C, até que se tivesse um LOD = 0,97%. O rendimento em produto foi de 47,7 g (0,0594 mmoles, 74,3% em mol) de Forma E3 de bissulfato de atazanavir (solvato de trietanol) com HPLC HI = 100,0 (ver Figuras 9 e 10).

TABELA 2

Tabela de Dados Cristalográficos

Forma E3

T° C.	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å^3)	Z'	sg	dcalc	R
-23	10.749(5)	13.450(4)	9.250(2)	98.33(2)	95.92(3)	102.82(3)	1277(2)	1	P1	1.223	0.06

T = temperatura (°C) para dados cristalográficos.

Z' = número de moléculas de fármaco por unidade assimétrica.

TABELA 6

Tabela de Parâmetros Fracionários e seus Desvios Padrão Estimados para Forma E3

Atom	x	y	z	B(A2)	Occupany if not equal to 1
S99	0.5568(1)	0.0760(1)	0.5936(1)	3.45(2)	
O1	0.4200(5)	0.5541(4)	0.8496(5)	6.9(1)	
O2	0.2889(5)	0.6016(4)	1.0066(6)	8.1(1)	
O4	0.7004(4)	0.4509(3)	1.0233(4)	4.23(8)	
O8	0.2913(4)	0.2932(3)	1.1074(4)	4.23(8)	
O12	0.1057(4)	0.1088(3)	0.9299(4)	4.16(8)	
O15'	0.329(1)	-0.0602(9)	1.064(1)	4.8(3)*	.3
O15"	0.324(2)	-0.156(1)	1.003(2)	3.2(3)*	.17
O15	0.3312(7)	-0.1150(6)	1.0380(8)	4.9(1)*	.53
O16	0.1810(5)	-0.1433(3)	1.1819(4)	5.7(1)	
O86	0.391(1)	0.6646(7)	0.6196(9)	11.5(4)	
O89	0.3714(7)	0.5646(5)	0.3408(6)	6.5(2)	
O90	0.7502(4)	0.2721(3)	0.8957(5)	4.99(9)	
O95	0.4984(4)	0.0446(3)	0.7188(4)	4.50(8)	
O96	0.6644(4)	0.0315(3)	0.5660(4)	4.83(8)	
O97	0.4651(4)	0.0667(3)	0.4636(4)	5.08(9)	
O98	0.6112(5)	0.1957(3)	0.6332(5)	5.9(1)	
N2	0.4938(5)	0.6229(3)	1.0921(5)	4.8(1)	
N5	0.5365(4)	0.4385(3)	1.1609(4)	3.16(8)	
N10	0.2952(4)	0.2239(3)	0.8056(4)	3.17(8)	
N11	0.2716(4)	0.1163(3)	0.7961(4)	3.08(8)	
N14	0.1336(5)	-0.0874(4)	0.9743(5)	4.9(1)	
N38	-0.2764(4)	0.0574(3)	0.2878(4)	3.24(8)	
C1	0.4011(6)	0.5893(4)	0.9712(7)	5.3(1)	
C3	0.6225(5)	0.6026(4)	1.0813(5)	3.9(1)	
C4	0.6231(5)	0.4896(3)	1.0873(5)	3.19(9)	
C6	0.5220(5)	0.3284(3)	1.1691(5)	3.14(9)	

PI0509595

Atom	x	y	z	B(A2)	Occupany if not equal to 1
C8	0.4026(5)	0.2632(3)	1.0653(5)	3.21(9)	
C9	0.4165(5)	0.2747(4)	0.9050(5)	3.6(1)	
C12	0.1740(5)	0.0661(4)	0.8596(5)	3.4(1)	
C13	0.1592(5)	-0.0523(4)	0.8367(5)	3.8(1)	
C15	0.2248(6)	-0.1124(5)	1.0627(6)	4.6(1)	
C17	0.2720(9)	-0.1732(6)	1.2842(7)	7.3(2)	
C18	0.1818(9)	0.5715(9)	0.894(1)	11.2(3)	
C19	0.7292(7)	0.6818(4)	1.1928(7)	5.8(2)	
C20	0.725(1)	0.7914(6)	1.169(1)	10.7(3)	
C21	0.8613(9)	0.6645(8)	1.165(1)	10.5(3)	
C22	0.710(1)	0.6694(7)	1.3507(8)	10.2(3)	
C23	0.5158(5)	0.3135(4)	1.3298(5)	3.8(1)	
C24	0.6305(6)	0.3765(4)	1.4359(5)	4.0(1)	
C25	0.7519(7)	0.3708(6)	1.4192(7)	6.1(2)	
C26	0.8581(7)	0.4279(7)	1.5213(9)	7.9(2)	
C27	0.8398(8)	0.4935(6)	1.6375(8)	8.6(2)	
C28	0.715(1)	0.5002(6)	1.6576(7)	8.0(2)	
C29	0.6112(8)	0.4430(5)	1.5589(6)	6.0(2)	
C30	0.3043(5)	0.2519(4)	0.6582(5)	3.6(1)	
C31	0.1813(5)	0.2051(4)	0.5532(5)	3.4(1)	
C32	0.0645(5)	0.2123(4)	0.5934(5)	3.9(1)	
C33	-0.0489(5)	0.1725(4)	0.4957(5)	3.8(1)	
C34	-0.0441(5)	0.1243(4)	0.3503(5)	3.16(9)	
C35	0.0756(5)	0.1176(4)	0.3097(5)	3.9(1)	
C36	0.1867(5)	0.1568(4)	0.4095(5)	3.9(1)	
C37	-0.1615(5)	0.0853(4)	0.2417(4)	3.11(9)	
C39	-0.3885(5)	0.0247(4)	0.1969(5)	3.9(1)	
C40	-0.3891(5)	0.0200(4)	0.0470(5)	4.2(1)	
C41	-0.2737(6)	0.0469(4)	-0.0057(5)	4.1(1)	
C42	-0.1596(5)	0.0781(4)	0.0890(5)	3.7(1)	
C43	0.0488(6)	-0.1114(4)	0.7094(6)	4.6(1)	
C44	-0.0819(7)	-0.0958(6)	0.7378(9)	6.8(2)	
C45	0.0496(9)	-0.2266(5)	0.6929(9)	7.8(2)	
C46	0.0797(8)	-0.0738(5)	0.5667(7)	6.2(2)	
C84	0.569(1)	0.7880(9)	0.725(1)	6.3(3)	
C85	0.448(1)	0.7726(9)	0.673(2)	8.4(4)	
C87	0.204(1)	0.449(1)	0.405(2)	10.6(4)	
C88	0.240(1)	0.517(1)	0.316(1)	8.6(3)	
C91	0.8826(7)	0.2919(5)	0.8896(8)	5.8(2)	
C92	0.9613(7)	0.3439(6)	1.035(1)	7.8(2)	
H381	-0.275	0.053	0.403	3.2	
H891	0.397	0.602	0.446	6.6	
H981	0.658	0.219	0.717	6.6	

A maioria dos átomos de hidrogênio foi omitida; somente os hidrogênios em N9 e o ácido estão incluídos.

Átomos anisotropicamente refinados são dados na forma do pa-

P1050595

râmetro de deslocamento equivalente isotrópico definido como: (4/3)*[a2*B(1,1)+b2*B(2,2)+c2*B(3,3)+ab(cos gamma)*B(1,2)x+ac(cos beta)*B(1,3)+bc(cos alpha)*B(2,3)].

A Forma E3 é caracterizada pelo termograma de calorimetria por varredura diferencial tendo uma endotermia tipicamente dentro da faixa desde cerca de 89,4°C a cerca de 96,6°C, conforme mostrado na Figura 11.

A Forma E3 é também caracterizada por uma curva de análise gravimétrica térmica tendo uma perda de peso de cerca de 14,7% em cerca de 150°C, conforme mostrado na Figura 11.

EXEMPLO 4

Formulação de Cápsula de Padrão C de Bissulfato de Atazanavir Tendo as Seguintes Composições

Ingrediente	Granulação de Estoque[a] (% em peso)	Cápsula de 50 mg (mg/cápsula)	Cápsula de 100 mg (mg/cápsula)	Cápsula de 200 mg (mg/cápsula)
Bissulfato de atazanavir	63,2	56,84[b]	113,67[b]	227,34[b]
Lactose, mono-hidrato NF	30,4	27,33[c]	54,69[c]	109,35[c]
Crospovidona, NF	6,0	5,39	10,79	21,58
Estearato de magnésio, NF	0,4	0,36[d]	0,72[d]	1,44[d]
Água purificada, USP ou Água para injeção, USP	q.s.[e]	q.s.[e]	q.s.[e]	q.s.[e]
Cápsula tamanho Nº 4	-	1 de cada	-	-
Cápsula tamanho Nº 2	-	-	1 de cada	-
Cápsula tamanho Nº 0	-	-	-	1 de cada
Peso de Enchimento Total	100,0	89,9	179,9	359,7

[a] Granulação de Estoque de Bissulfato de Atazanavir para Cápsulas (55,5% p/p como a Base Livre) foi usada para a fabricação de cápsulas de 50 mg, 100 mg 2 200 mg.

[b] Esta quantidade é expressa em termos de bissulfato de atazanavir à 100% de potência, e é igual a 55,5% p/p como a Base Livre.

[c] A quantidade de lactose, hidratada, variará dependendo da pureza do bissulfato de atazanavir e da quantidade de estearato de magnésio usadas.

[d] A qunatidade de estearato de magnésio usada pode varia desde 0,4% p/p a 0,8% p/p.

[e] Isto é usado somente para processamento e é removido por secagem.

A granulação de estoque de bissulfato de atazanavir foi preparada como se segue, na qual o material de Padrão C foi conformado.

Forma A de bissulfato de atazanavir, lactose hidratada e uma parte da crospovidona (3% em peso da crospovidona total presente) foram misturados em um misturador planetário. A mistura resultante foi granulada à úmido com água purificada para converter Forma A em material de Padrão C. A granulação à úmido foi secada em um secador de bandeja e foi dimensionada usando-se um moinho de martelos. A crospovidona restante foi adicionada à granulação moída e a mistura foi misturada em um misturador PK V. Estearato de magnésio foi adicionado e a mistura foi misturada até que fosse formada uma granulação de estoque substancialmente uniforme.

O peso apropriado das granulações de estoque foi acondicionado em cápsulas para produzir cápsulas de 50 mg, de 100 mg e de 200 mg contendo bissulfato de atazanavir.

EXEMPLO 5

Pó de material de Forma A de bissulfato de atazanavir para formulação de uso oral, tendo a seguinte composição, é preparado conforme descrito abaixo.

Ingredientes	Quantidade (% p/p)
Forma A de Bissulfato de Atazanavir	3,79
Aspartame, NF	10,00
Sacarose, NF	81,21
Sabor de baunilha laranja	5,00

Forma A de bissulfato de atazanavir é misturado com aspartame, sabor de baunilha laranja e sacarose, em um misturador adequado. A mistura é moída usando-se um moinho de martelos, seguido por uma segunda operação de mistura para se obter uma mistura uniforme. O produto é acondicionado em garrafas de polietileno de alta densidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de bissulfato de atazanavir na forma de cristais de Forma A, caracterizado pelo fato de que compreende a reação de uma solução de base livre de atazanavir em um solvente orgânico, que é acetona, uma mistura de acetona e N-metil-pirrolidona, etanol ou uma mistura de etanol e acetona, com uma primeira porção de ácido sulfúrico concentrado em uma quantidade para reagir com menos do que 15% em peso da base livre de atazanavir, adição de sementes de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir à mistura de reação, à medida que se formem cristais de bissulfato de atazanavir, adição de ácido sulfúrico concentrado adicional em múltiplos estágios em uma taxa crescente de acordo com a seguinte equação

$$V_{time} = V_{total} \times \left(\frac{time}{time_{total}} \right)^3$$

na qual

V_{time} = Volume de ácido sulfúrico adicionado durante o período de tempo decorrido

V_{total} = Volume total de ácido representando a carga de 90%

time = Tempo decorrido na cristalização

$time_{total}$ = Tempo de cristalização total ou tempo total para o carregamento de ácido

para efetuar a formação de cristais de bissulfato de atazanavir, e secagem do bissulfato de atazanavir para formar cristais de Forma A.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a solução de base livre de atazanavir é inicialmente reagida com 5 a 15% em peso da quantidade total de ácido sulfúrico empregado.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a solução de base livre de atazanavir é inicialmente reagida com 8 a 12% em peso da quantidade total de ácido sulfúrico empregado.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a base livre de atazanavir é reagida com a primeira porção de ácido sulfúrico em uma temperatura dentro da faixa de 35 a 55°C.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a solução de base livre de atazanavir é aquecida para uma temperatura dentro da faixa de 35 a 55°C antes de ser reagida com ácido sulfúrico.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de reação de base livre de atazanavir e ácido sulfúrico é semeada com 0,1 a 80% em peso de cristais de Forma A, com base no peso de base livre de atazanavir.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de reação semeada é aquecida a uma temperatura dentro da faixa de 35 a 55°C.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico para a base livre de atazanavir é uma mistura de acetona e N-metil-pirrolidona.

9. Processo para preparação de material de Padrão C de bissulfato de atazanavir, caracterizado pelo fato de que compreende submeter cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir a uma umidade relativa alta de pelo menos 95% de RH durante pelo menos 24 horas e, então, secá-los.

10. Processo para preparação de material de Padrão C de bissulfato de atazanavir, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) reação de uma solução de base livre de atazanavir em um solvente orgânico, que é acetona, uma mistura de acetona e N-metil-pirrolidona, etanol ou uma mistura de etanol e acetona, com uma primeira porção de ácido sulfúrico concentrado em uma quantidade para reagir com menos do que 15% em peso da base livre de atazanavir, adição de sementes de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir à mistura de reação, à medida que se formem cristais de bissulfato de atazanavir, adição de ácido sulfúrico concentrado adicional em múltiplos estágios em uma taxa crescente de acordo com a seguinte equação

$$V_{time} = V_{total} \times \left(\frac{time}{time_{total}} \right)^3$$

na qual

V_{time} = Volume de ácido sulfúrico adicionado durante o período de tempo decorrido

V_{total} = Volume total de ácido representando a carga de 90%

time = Tempo decorrido na cristalização

$time_{total}$ = Tempo de cristalização total ou tempo total para o carregamento de ácido

para efetuar a formação de cristais de bissulfato de atazanavir, e secagem do bissulfato de atazanavir para formar cristais de Forma A;

(b) suspensão dos cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir da etapa (a) em água e secagem da suspensão para formar material de Padrão C; ou

(c) submeter cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir da etapa (a) a uma umidade relativa alta maior do que 95% de RH durante pelo menos 24 horas para formar material de Padrão C da etapa (a); ou

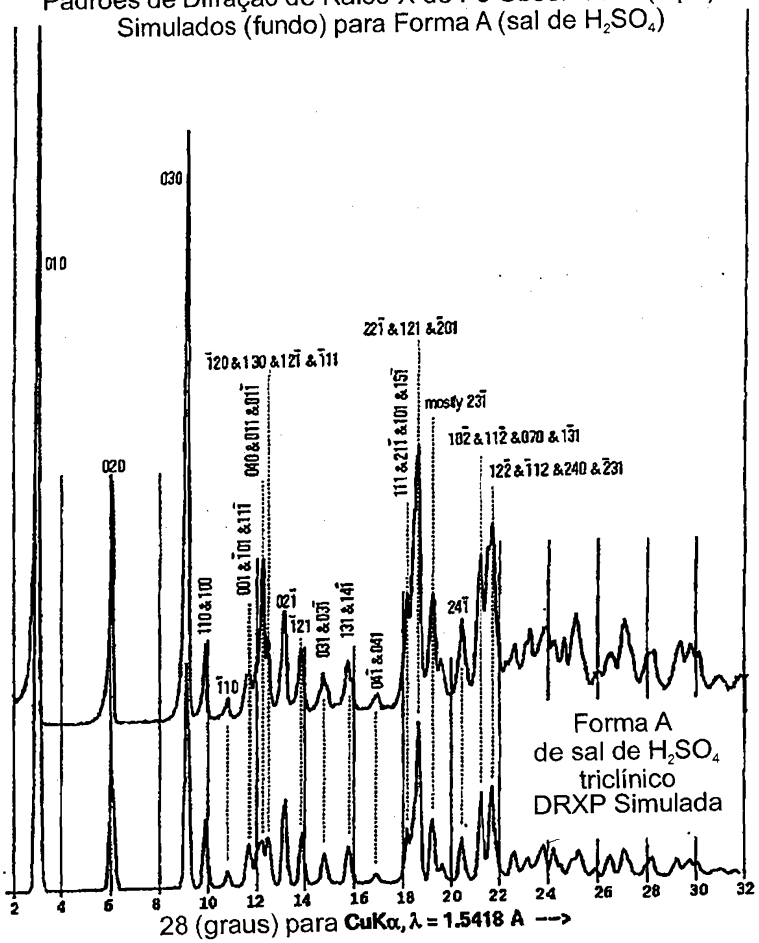
(d) granulação à úmido de cristais de Forma A de bissulfato de atazanavir da etapa (a) e secagem da granulação úmida para formar material de Padrão C; ou

(e) mistura de cristais de Forma A da etapa (a) com um ou mais excipientes de formulação e granulação à úmido da mistura resultante para formar diretamente material de Padrão C em mistura com os excipientes.

PI0506595

FIG. 1

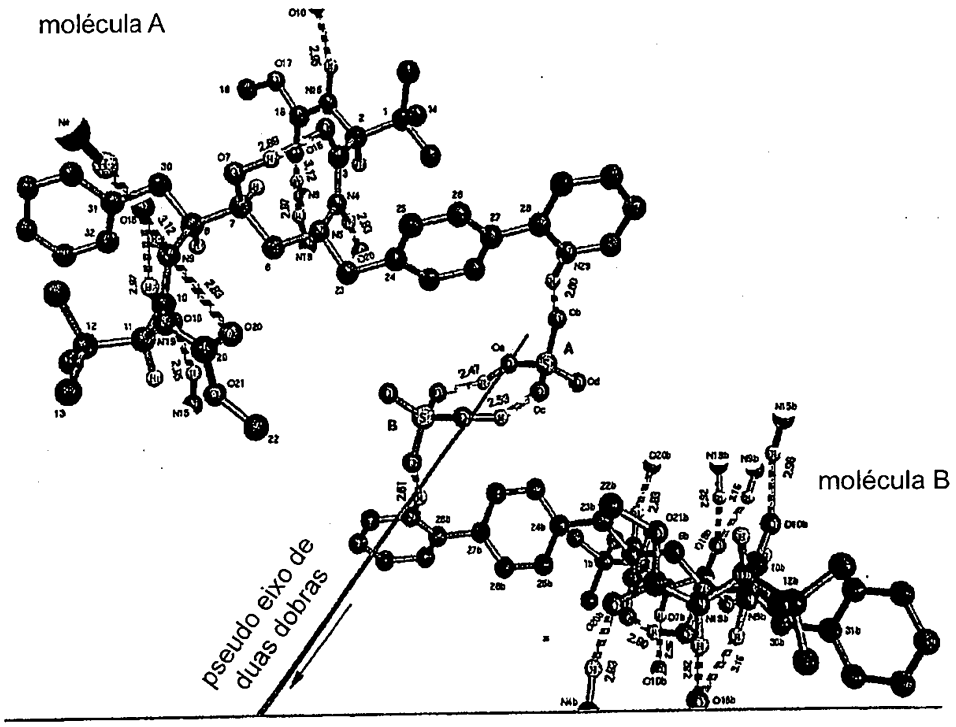
Padrões de Difração de Raios-X de Pó Observados (topo) e Simulados (fundo) para Forma A (sal de H_2SO_4)



PI0509595

FIG. 2

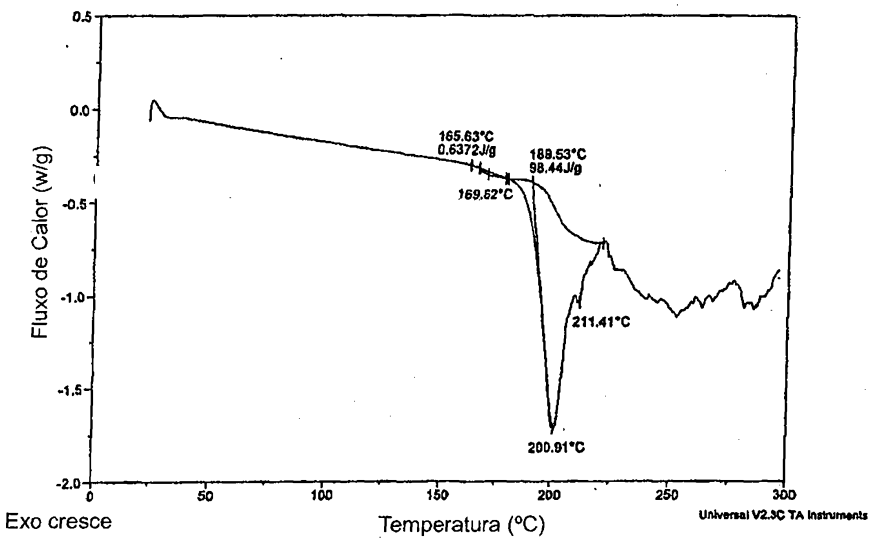
Estrutura de cristal de Forma A de atazanavir



PI0509695

FIG. 3

CVD

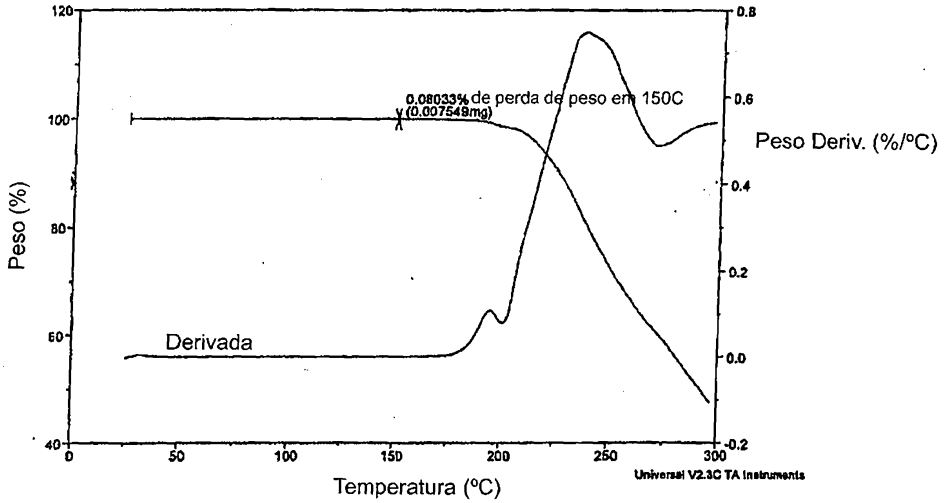


VCD de Forma A

P1050595

FIG. 4

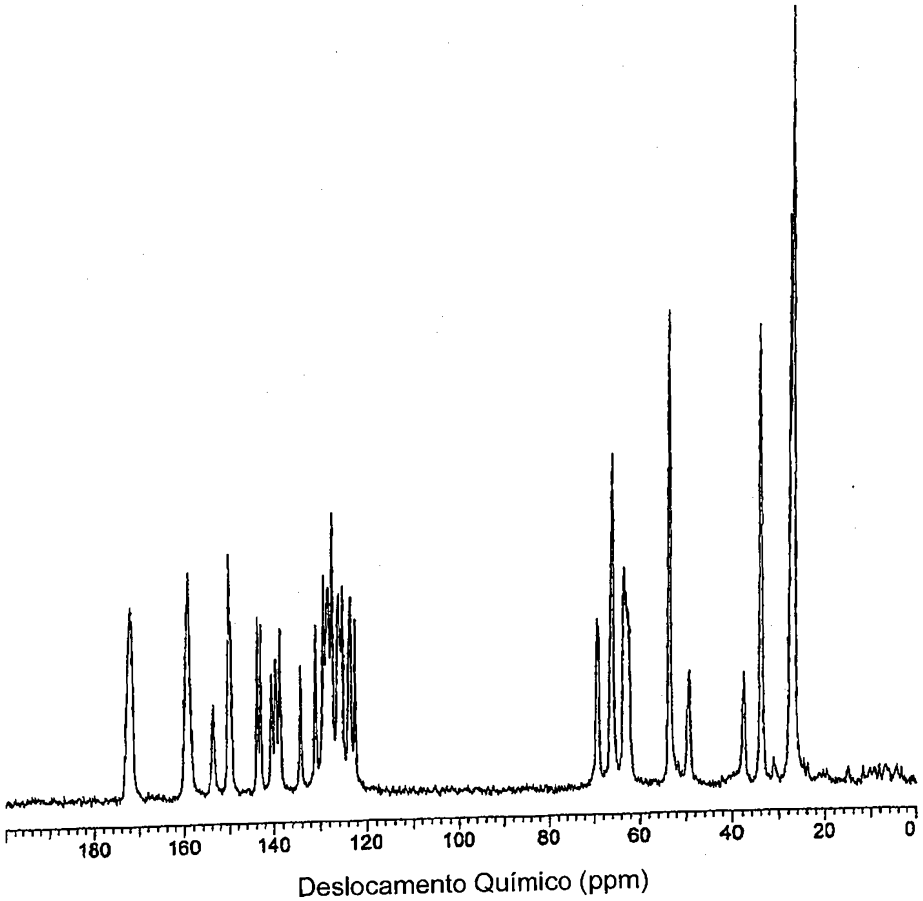
AGT



AGT de Forma A

PI0509595

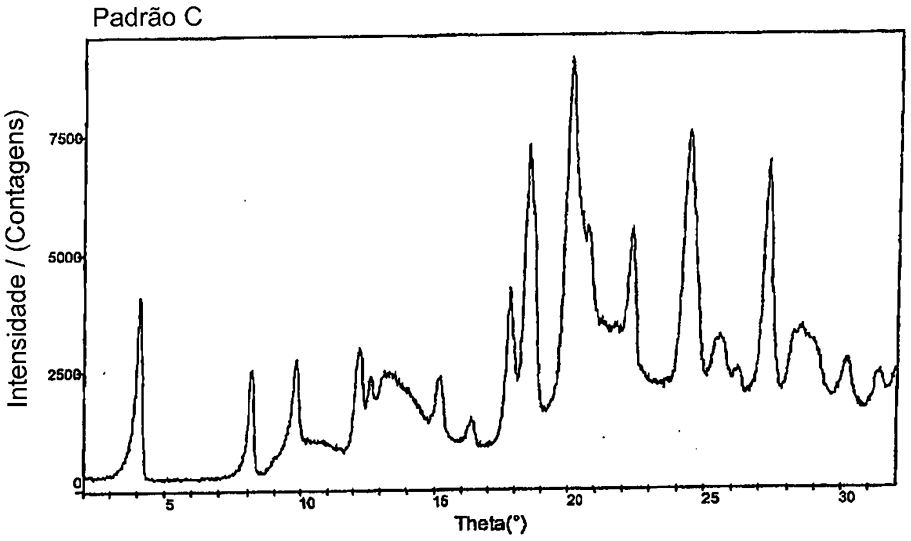
FIG. 5



RMNES de Carbono-13 de Forma A

FIG. 6

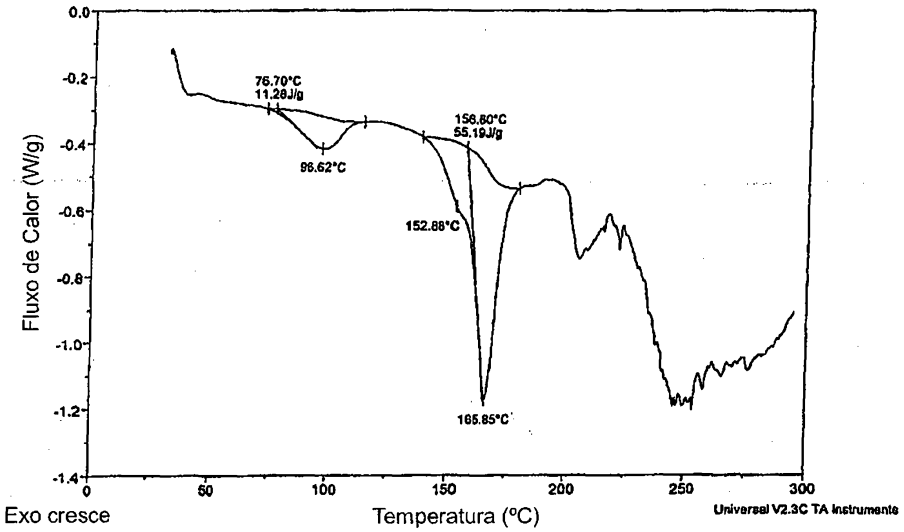
Padrão de difração de raios-X de pó de Padrão C de atazanavir



P1050595

FIG. 7

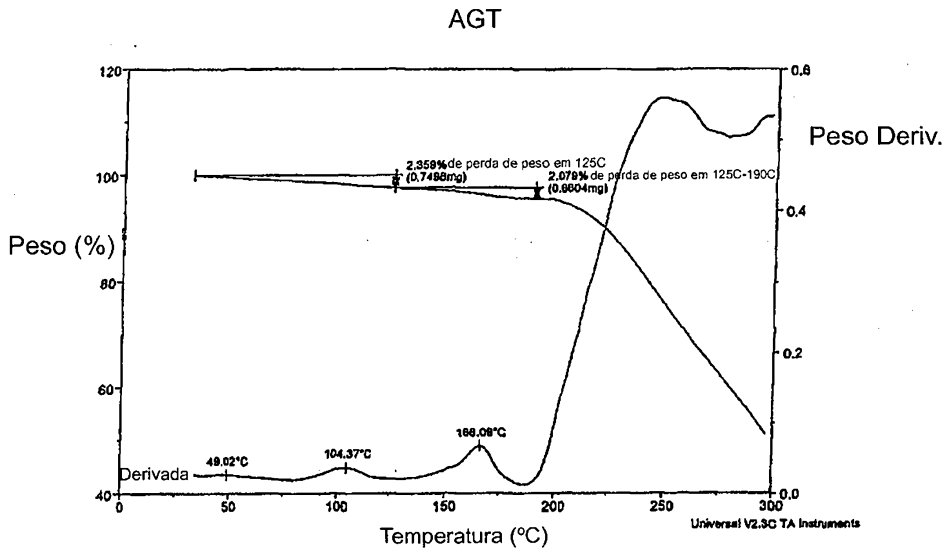
CVD



VCD de Padrão C

P1050595

FIG. 8



AGT de Padrão C

P1050595

FIG. 9

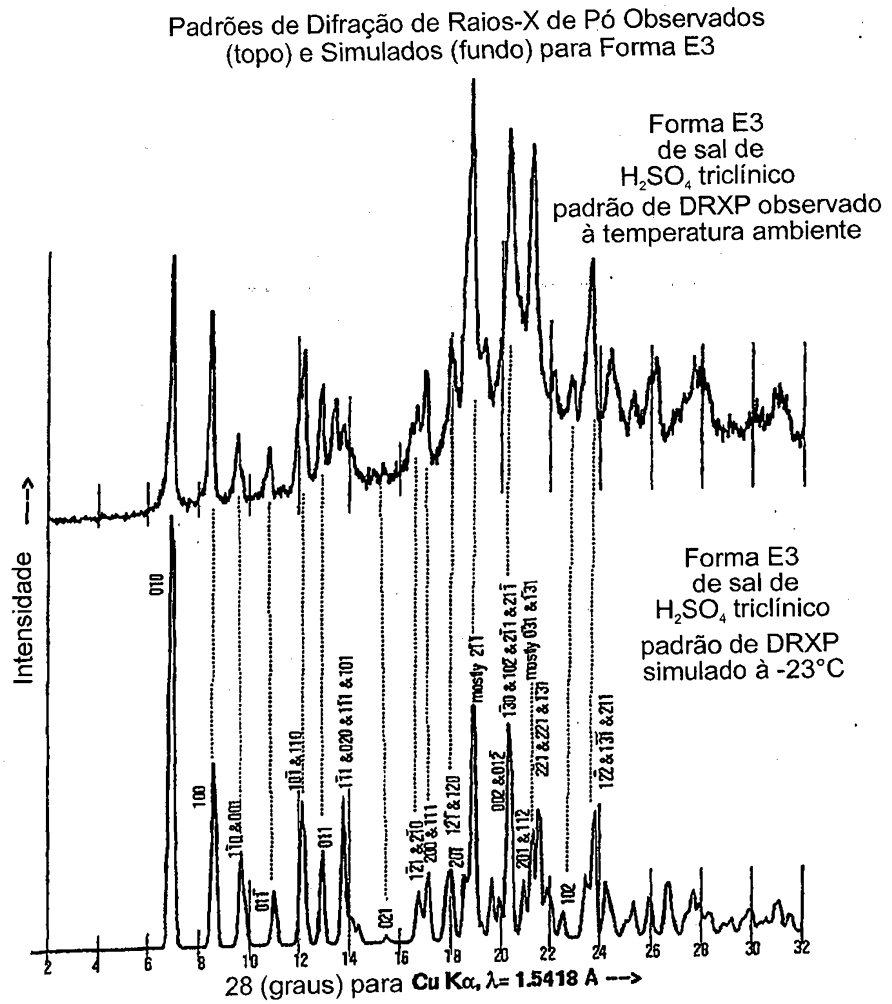
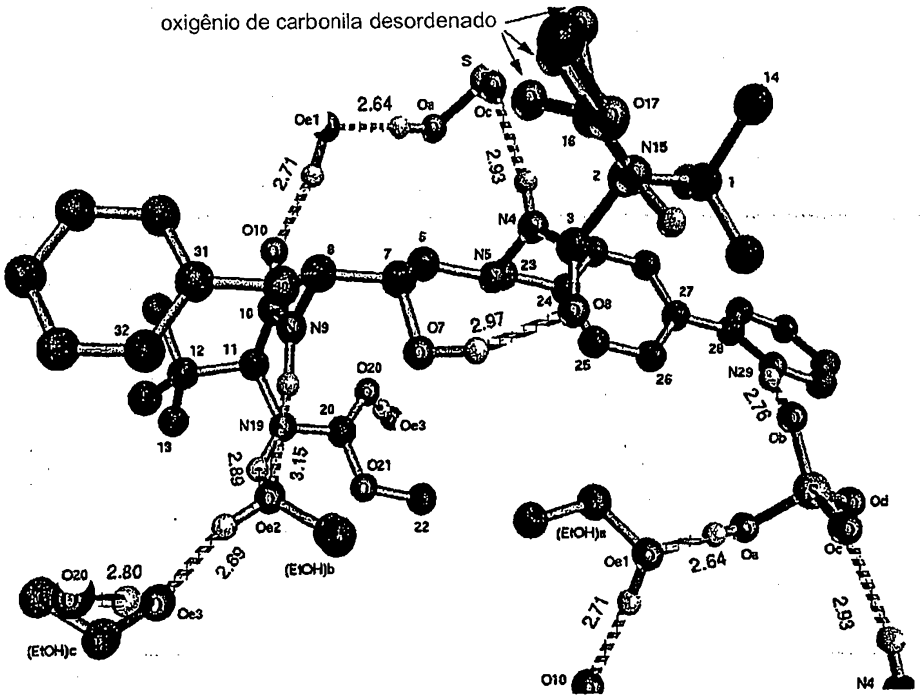


FIG. 10

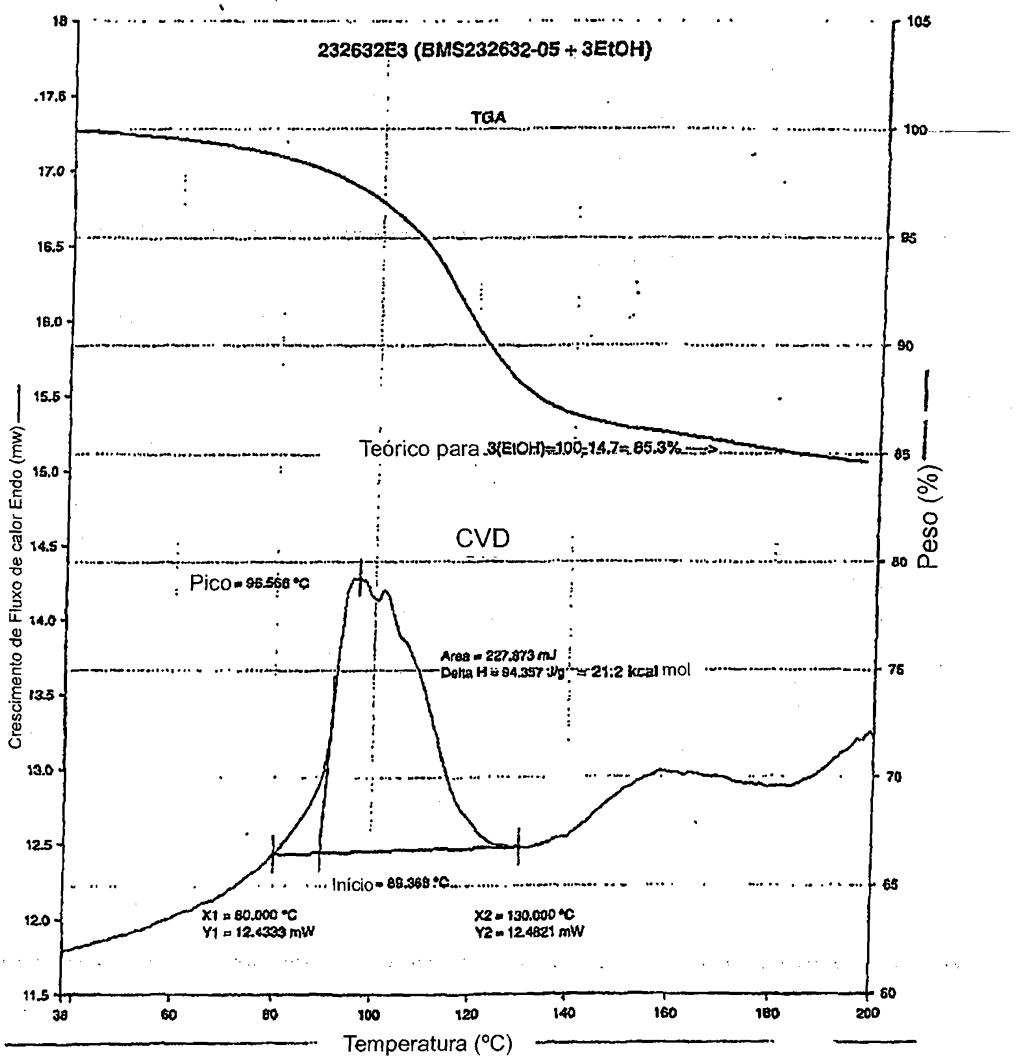
Estrutura de cristal de Forma E3 de atazanavir



PI0809595

FIG. 11

Análise Térmica Perkin-Elmer



CVD e AGT de Forma E3