(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 324 654**

(51) Int. Cl.:
C07H 19/06 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03767770 .5**
(96) Fecha de presentación : **08.12.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1572711**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

(54) Título: **Derivado de hemisulfato de azido citosina cristalino anhidro.**

(30) Prioridad: **09.12.2002 US 431885 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **12.08.2009**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **12.08.2009**

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Connolly, Terrence Joseph;**
Martin, Joseph Armstrong;
Prince, Anthony y
Sarma, Keshab

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

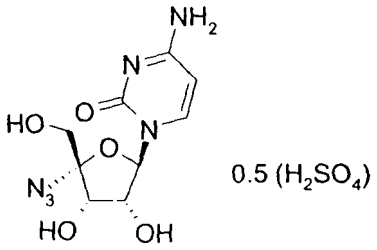
ES 2 324 654 T3

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

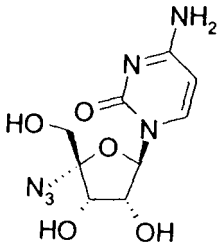
Derivado de hemisulfato de azido citosina cristalino anhidro.

La presente invención se refiere a la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina Ia con una estabilidad y propiedades físicas mejoradas, las cuales facilitan la obtención, manipulación y formulación del compuesto de fórmula I y las formas cristalinas polimórficas del mismo. La invención se refiere además a los métodos para preparar las formas cristalinas polimórficas de compuestos de fórmula Ia.



(Ia)

El compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina I es un potente agente anti-vírico (solicitud de patente U.S. 10/167.106 AHORA 6784160; J.G. Moffatt, en *Nucleoside Analogs* ("Análogos de nucleósidos"); R.T. Walker, E. DeClercq y F. Eckstein, Eds., Plenum Publishing, Nueva York, 1979, p 144; H. Maag *y col., J. Med. Chem.* **1992** 35:1440-1451). Aunque la actividad biológica es un *sine qua non* o sea una condición indispensable para que un fármaco sea efectivo, el compuesto debe ser capaz de ser elaborado a gran escala y las propiedades físicas del compuesto pueden influenciar notablemente la eficacia y el coste de un ingrediente activo formulado. Aunque posee una potente actividad antivírica, el empleo de la base libre I es limitado debido a su inestabilidad térmica, su pobre cristalinidad e higroscopicidad, lo cual crea problemas de manipulación y formulación.



(I)

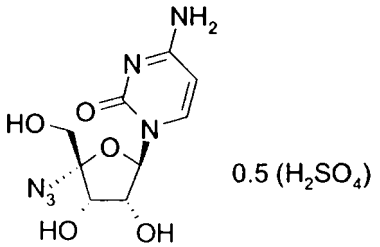
Las sales de compuestos ácidos o básicos pueden alterar o mejorar las propiedades físicas de un compuesto original. Los agentes que forman estas sales, sin embargo, deben ser determinados empíricamente por el químico farmacéutico dado que no hay un método seguro para predecir la influencia de un tipo de sal sobre el comportamiento de un compuesto original en distintas formas de dosificación. Técnicas eficaces de exploración que potencialmente podrían simplificar el proceso de selección, son desafortunadamente inexistentes (G.W. Radebaugh y L.J. Ravin Preformulation. En *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ("Remington: Ciencia y Práctica de Farmacia"); A.R. Gennaro Ed; Mack Publishing Co. Easton, PA, 1995; pp 1456-1457).

Entre los compuestos farmacéuticamente útiles se encuentran frecuentemente diferentes formas polimórficas de sales. El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de una especie cristalina distinta. Las propiedades físicas incluyendo la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma cristalina y estabilidad pueden ser completamente diferentes para distintas formas polimórficas del mismo compuesto químico.

Las formas polimórficas se caracterizan mediante técnicas de difusión, p. ej., el modelo de difracción de polvo por rayos X, por métodos espectroscópicos, p. ej., rayos infrarrojos, por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C y mediante técnicas térmicas p. ej., por calorimetría de escaneado diferencial o análisis térmico diferencial. El compuesto de la presente invención se caracteriza mejor mediante el modelo de difracción de polvo por rayos X, determinado de acuerdo con procedimientos ya conocidos en la técnica. Para una descripción de estas técnicas ver J. Haleblian, *J. Pharm. Sci*. 1975 64:1269-1288, y J. Haleblain y W. McCrone, *J. Pharm. Sci*. 1969 58:911-929. Aunque las intensidades de los picos de los modelos de difracción de polvo por rayos X, de diferentes partidas del hemisulfato Ia pueden variar ligeramente, los picos y la situación de los picos son característicos para una forma polimórfica específica.

El problema que debe ser solventado es el de la identificación de una sal adecuada, la cual (i) tenga una adecuada estabilidad química durante el proceso de obtención, (ii) esté eficientemente preparada, purificada y recuperada, (ii) tenga una aceptable solubilidad en disolventes farmacéuticamente aceptables, (iii) sea de cómoda manipulación (p. ej., en cuanto a su fluidez y tamaño de partícula) y esté formulada de manera que si tiene lugar una descomposición o cambio de características físicas y químicas del compuesto, éstas sean insignificantes, (iv) presente una aceptable estabilidad química de la formulación. Además, son altamente deseables las sales que contienen un tanto por ciento molar alto del ingrediente activo, dado que minimizan la cantidad de material que debe ser formulada y administrada para producir una dosis terapéuticamente efectiva. Estas exigencias a menudo conflictivas hacen que la identificación de las sales más adecuadas sea un problema desafiante e importante que debe ser solventado por el científico farmacéutico experto antes de que el desarrollo del fármaco pueda proceder de forma decisiva.

Esta invención se refiere a las formas cristalinas del hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia), a los métodos para preparar las formas cristalinas polimórficas



(Ia)

de (Ia), las composiciones farmacéuticas que contienen la sal de hemisulfato (Ia) y métodos para tratar enfermedades inducidas por el virus de la hepatitis C, empleando la sal de hemisulfato (Ia).

Los numerosos objetivos y ventajas de la presente invención pueden ser comprendidos directamente por los expertos en la técnica, por referencia a las figuras que se acompañan en el anexo, en las cuales:

La figura 1 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma A, forma polimórfica de Ia.

La figura 2 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma B, forma polimórfica de Ia.

La figura 3 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma C, forma polimórfica de Ia.

La figura 4 muestra la curva calorimétrica del escaneado diferencial de la base libre I.

La figura 5 muestra la curva calorimétrica del escaneado diferencial de la forma C, forma cristalina polimórfica de Ia.

Se ha descubierto sorprendentemente, que el hemisulfato de I es significativamente más estable que la base libre y, además, que es una sal cristalina no higroscópica anhidra con propiedades superiores a las de otras sales. Han sido aisladas e identificadas tres nuevas formas polimórficas anhidras, forma A, forma B y forma C, de la sal de hemisulfato de I. Las formas A y B se transforman en la forma C en presencia de humedad.

En una versión de la presente invención se obtiene una sal de hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia), y solvatos de la misma.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimorfa (forma A) de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con un modelo de difusión por rayos X como muestra la figura 1.

En otra versión se da a conocer un proceso para la preparación de la forma A forma cristalina polimórfica de Ia, por cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimórfica de Ia (forma B) con un modelo de difusión por rayos X como se muestra en la figura 2.

En otra versión se da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma B, forma cristalina polimórfica de Ia, por cristalización de (I) con isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimórfica de Ia (forma C) con un modelo de difracción por rayos X como se muestra en la figura 3.

En otra versión se da a conocer un procedimiento para la preparación de dicha forma C, forma cristalina polimórfica de Ia por cristalización de I en isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico. En otra versión de la presente invención la solución de recristalización isopropanol/agua se ajusta a un pH desde aproximadamente 5 hasta un pH de aproximadamente 3 con ácido sulfúrico.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma A, forma polimorfa de Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma B, forma polimorfa de Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma C polimorfa de Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto Ia suministrado en una dosis entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente/día.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto Ia en combinación con un modulador del sistema inmunológico.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto Ia en combinación con un interferón o un interferón químicamente derivatizado.

En otra versión se obtiene una composición farmacéutica que comprende la sal hemisulfato de I mezclada por lo menos con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El nucleósido I es una azida orgánica que es potencialmente térmicamente inestable. La curva calorimétrica del escaneado diferencial (DSC) de I indica que no hay ninguna fusión endotérmica. En la misma aparece registrado un gran pico de descomposición exotérmica, con una temperatura de comienzo aproximadamente a 150ºC, un pico de calor a 198ºC, y una entalpía registrada de -1053 J/g.

Todas las formas polimórficas de la sal de hemisulfato Ia presentan una mejor estabilidad térmica que el compuesto original I y que otras varias sales. La curva calorimétrica del escaneado diferencial de la forma A de Ia presenta una descomposición exotérmica con un comienzo aproximadamente a 185ºC. La forma B de Ia presenta un comienzo de descomposición exotérmica a aproximadamente 189ºC. La forma C de Ia presenta un comienzo de descomposición exotérmica a aproximadamente 210ºC.

La determinación calorimétrica de la proporción de aceleración (ARC) (en condiciones de calorimetría adiabática) de la base libre I indica una gran descomposición exotérmica con una temperatura de comienzo corregida de 102ºC, una elevación de temperatura adiabática de 388ºC y una entalpía de -194 Cal/g. La forma C de la sal de hemisulfato Ia en cambio, presenta una temperatura del comienzo de la descomposición exotérmica corregida, de 152ºC, una elevación de temperatura adiabática de 265ºC y una entalpía de -132 Cal/g, que disminuye substancialmente los riesgos de descomposición durante la obtención y procesado.

Las sales de hemisulfato presentan también propiedades físicas mejoradas y mejores características de manipulación como se desprende de la TABLA 1. No se ha observado ningún cambio en la pureza química o forma polimórfica en ensayos de estabilidad acelerada a alta temperatura o alta temperatura y alta humedad relativa. La sal de hemisulfato es un material cristalino con una alta densidad aparente, que se manipula más fácilmente que la base libre, como se evidencia por unas mayores recuperaciones y mejor fluidez. La sal de hemisulfato se ha descubierto también que es menos higroscópica que la base libre. No se ha observado ningún aumento de peso al almacenar el Ia en un ambiente con una alta humedad relativa. Debido a su naturaleza no higroscópica el hemisulfato anhidro cristalino I conserva una mejor apariencia física y mejores propiedades de manipulación durante un periodo de tiempo más largo. La mejora de la apariencia física de una forma de dosificación de un fármaco potencia tanto la aceptación del médico como la del paciente y aumenta la probabilidad del éxito del tratamiento.

TABLA 1

Propiedades físicas de la forma C del hemisulfato **Ia**

CONDICIONES	DURACION	ASPECTO	AUMENTO DE PESO	POLIMORFIA	ENSAYO
93% h.r.	4 semanas	polvo blanco	0 %	Forma C	99,9
60°C	1 semana	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	2 semanas	polvo blanco	N/E	N/E	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
40ºC/75% h.r	1 semana	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	2 semanas	polvo blanco	N/E	N/E	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9

h.r. = humedad relativa ; N/E = no ensayado

El hemisulfato provoca un pequeño peso molecular adicional del ingrediente activo y la sal tiene por lo tanto un alto porcentaje del compuesto original minimizando la cantidad de ingrediente activo que debe suministrarse al paciente. Dado que los nucleósidos presentan con frecuencia una baja biodisponibilidad, esto proporciona una ventaja adicional para los compuestos de la presente invención.

La expresión “un” o “una” elemento o entidad se utiliza en la presente para referirse a uno o más elementos o entidades en cuestión; por ejemplo, la expresión “un compuesto” se refiere a uno o más compuestos o por lo menos a un compuesto. Así, los términos “un” (o “una”) “uno o más”, y “por lo menos uno”, pueden emplearse en la presente de forma intercambiable.

El término “hemisulfato” como se utiliza en la presente significa una sal en donde existen dos equivalentes molares de la base libre por cada equivalente molar de ácido sulfúrico.

El término “solvato” como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término “hidrato” como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las substancias en las cuales el agua conserva su estado molecular como H_2O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

El término “clatatro” como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene unos espacios (p. ej., canales) que tienen una molécula huésped (p. ej. un disolvente o agua) encerrada dentro de los mismos.

El término “polimorfos” o “formas cristalinas” como se emplea en la presente significa estructuras cristalinas en las cuales un compuesto puede cristalizar en distintos ordenamientos de aglomerado cristalino, los cuales tienen todos la misma composición elemental. Diferentes formas cristalinas tienen normalmente diferentes modelos de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente para la recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden ocasionar que domine una forma cristalina.

El término "inmunomodulador" como se emplea en la presente, significa un agente terapéutico que ayuda o es capaz de modificar o regular funciones inmunológicas. Un agente que ocasiona un ajuste inmunológico, regulación o potenciación.

El término "interferón" como se emplea en la presente significa una familia de proteínas capaz de interferir con la infección vírica de las células, así como de inhibir la proliferación de las células normales y transformadas, regulando las diferenciación celular y la modulación del sistema inmunológico. Los cuatro tipos antigénicos principales del interferón (α, β, γ y ϖ) están definidos por la fuente celular de su producción. Los interferones del tipo I (interferón α, β y ϖ) compiten entre sí para la unión celular al receptor del interferón tipo I y así compartir por lo menos algunos componentes de este receptor de la superficie celular, de varias subunidades, mientras que el receptor para el interferón tipo II (interferón γ) es una entidad inconfundible. Tanto los interferones que se encuentran en forma natural como los interferones recombinantes pueden ser administrados en una terapia de combinación junto con compuestos de la invención. Una secuencia consensuada para el interferón ha sido descrita en la patente U.S. nº 4.897.471 (Y. Stabinsky).

El término "interferón químicamente derivatizado" como se emplea en la presente, se refiere a una molécula de interferón unida covalentemente a un polímero que altera las propiedades físicas y/o farmacéuticas del interferón. Una relación no limitada de estos polímeros incluye los homopolímeros de óxido de polialquileno tales como el polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG), polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloque de los mismos, con la condición de que se mantenga la solubilidad en agua de los copolímeros de bloque. Un experto en la técnica estará enterado de los numerosos métodos para la unión del polímero y el interferón (por ejemplo, ver A. Kozlowski y J.M. Harris *J. Control. Release* **2001** 72 (1-3); 217-24; C.W. Gilbert y M. Park-Cho, patente U.S. nº 5.951.974). Una relación no limitada de IFNα químicamente derivatizados contemplada en la presente patente incluye el PEG-interferón-α-2a (PEGASYS®) y el PEG-interferón-α-2b (PEGINTRON™).

Pueden prepararse formulaciones de compuestos de fórmula I mediante procedimientos ya conocidos en la técnica de la formulación. Los siguientes ejemplos (más adelante) se facilitan para permitir a los expertos en la técnica el comprender con mayor claridad y practicar con la presente invención. Estos ejemplos no deberían ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos del mismo.

Las sales de hemisulfato de la presente invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Las formas de dosificación oral pueden ser comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Adicionalmente, las sales de la presente invención pueden ser administradas por vía transdérmica (la cual incluye un agente para potenciar la penetración), bucal, nasal y mediante supositorios. También pueden administrarse las sales por inhalación.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los soportes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina duras y blandas, pastillas, grageas, supositorios y gránulos dispersables. Un soporte sólido puede ser una o más substancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes para suspensión, aglomerantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos, el soporte es un sólido finamente dividido, el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el soporte, el cual tiene las necesarias propiedades aglomerantes, en proporciones adecuadas y se comprime en la forma y tamaño adecuados.

Excipientes adecuados para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina duras son, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz y derivados del mismo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, talco y ácidos grasos o sus sales, p. ej., ácido esteárico. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden ser entéricamente recubiertos o pueden ser formulaciones de liberación sostenida. Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en agua o solución agua/polietilenglicol.

Soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes adecuados, aromas, agentes estabilizantes y espesantes si se desea. Suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes para suspensiones bien conocidos. Excipientes adecuados para soluciones y jarabes para uso entérico son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, polioles, p. ej., polialquilenglicoles, glicerina o aceites vegetales.

Las composiciones pueden contener también, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para el ajuste de la presión osmótica, agentes enmascarantes, antioxidantes, y similares.

Debido a que los compuestos de la presente invención son solubles en agua, pueden administrarse por vía intravenosa en solución salina fisiológica (p. ej., tamponada a un pH aproximadamente de 7,2 a 7,5). Pueden emplearse tampones convencionales tales como los fosfatos, bicarbonatos o citratos, en las presentes composiciones.

También están incluídas las preparaciones de forma sólida preparadas para ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para la preparación de supositorios los excipientes adecuados incluyen los aceites naturales y endurecidos, ceras, glicéridos de ácidos grasos, polioles semilíquidos o líquidos. La mezcla homogéneamente molida se vierte a continuación en moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar, con lo cual se solidifica.

Soportes y excipientes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones están descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ("Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia") **1995**, editado por E.W. Martín, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención están descritos en los ejemplos 7-9.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto en cada caso particular, a los requisitos individuales del paciente y a la gravedad de la condición que hay que tratar. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo (p/p). Para la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día en una monoterapia y/o una terapia combinada. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, con más preferencia entre 1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y con la mayor preferencia entre 1,0 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular hay que encomendarla a un experto en la técnica. Generalmente el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se logra el efecto óptimo en la circunstancia. La dosificación diaria puede administrarse en una dosis única o en dosificaciones divididas, típicamente entre 1 y 5 dosificaciones por día.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran de preferencia en formas de dosificación únicas. En esta forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada conteniendo dicho envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser ella misma una cápsula, comprimido, pastilla u oblea o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas, envasado.

Los derivados nucleósidos o los medicamentos de los mismos pueden emplearse en monoterapia o terapia de combinación, es decir, el tratamiento puede ser conjuntamente con la administración de una o más substancia(s) terapéuticamente activa(s) adicional(es), por ejemplo, un modulador del sistema inmunológico tal como un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de una colonia o un agente antiinflamatorio y/o un agente antivírico. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósidos. La administración concurrente, como se emplea en la presente, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. La composición farmacéutica puede contener opcionalmente otros agentes terapéuticamente activos ya conocidos en la técnica.

Las referencias aquí dadas al tratamiento se extienden a la profilaxis de enfermedades inducidas por la hepatitis C, así como también al tratamiento de las condiciones existentes, y el tratamiento de animales incluye el tratamiento de humanos así como también otros mamíferos. Asimismo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (HCV), como se emplea en la presente, incluye también el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una condición asociada con, o inducida por infección con el virus de la hepatitis C (HCV), o los síntomas clínicos de la misma.

Los derivados nucleósidos o los medicamentos de los mismos pueden emplearse en monoterapia o terapia de combinación, es decir, el tratamiento puede ser conjuntamente con la administración de una o más substancia(s) terapéuticamente activa(s) adicional(es), por ejemplo, un modulador del sistema inmunológico tal como un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de una colonia, otro agente antivírico o un agente antiinflamatorio. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados nucleósidos 4'-substituidos. La administración concurrente como se cita en la presente incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Debe comprenderse que las referencias hechas aquí al tratamiento se extienden a la profilaxis de enfermedades inducidas por la hepatitis C, así como también al tratamiento de las condiciones existentes, y que el tratamiento

de animales incluye el tratamiento de humanos así como también otros mamíferos. Además el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (HCV), como se emplea en la presente, incluye también el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una condición asociada con, o inducida por infección con el virus de la hepatitis C (HCV), o los síntomas clínicos de la misma.

La preparación de compuestos de fórmula I está descrita en U.S. serie nº 10/167.106.

Ejemplo 1

Forma polimorfa A

La base libre (2,0 g) se disolvió en 50 ml de etanol caliente (aproximadamente 60ºC) y se añadió a la misma una solución de 0,18 g de ácido sulfúrico concentrado disuelto en 2 ml de etanol. La suspensión resultante se envejeció a aproximadamente 70ºC durante 3 horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró (filtración muy lenta), se lavó con etanol y se secó *al vacío* a aproximadamente 70ºC obteniéndose 2,1 g de la forma A polimorfa de Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 185ºC. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión de rayos X que se muestra en la figura 1.

Ejemplo 2

Forma polimorfa B

La base libre (0,5 g) se disolvió en 10 ml de una solución caliente (aproximadamente 40ºC) de isopropanol-agua (9:1) y se añadió 1 ml de una solución de 0,875 g de ácido sulfúrico concentrado disuelto en 10 ml de la mezcla isopropanol-agua (9:1). La suspensión espesa resultante se diluyó con 10 ml de isopropanol-agua (9:1) y 1 ml de agua. La suspensión resultante se envejeció a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y el producto precipitado se filtró, se lavó con isopropanol y hexanos y se secó hasta peso constante con aplicación de un suave vacío obteniéndose 0,56 g de la forma polimorfa B de fórmula Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 189ºC. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión por rayos X, mostrado en la figura 2.

Ejemplo 3

Forma polimorfa C

La base libre (3,0 g) se disolvió en una solución de isopropanol (20 ml) y agua (10 ml) y la solución se calentó aproximadamente a 60ºC. Se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico diluido (aproximadamente 10%) para ajustar el pH a aproximadamente 3. La solución resultante se envejeció a aproximadamente 65-70ºC durante aproximadamente 2 horas mientras precipitaban unos cristales densos. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío a aproximadamente 70ºC obteniéndose 2,8 g de la forma polimorfa C de fórmula Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 210ºC. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión por rayos X que se muestra en la figura 3.

Calculado para $C_{18}H_{26}N_{12}O_{14}S$: C, 32,44; H, 3,93; N, 25,22; S, 4,81; Encontrado C, 32,37; H, 3,90; N, 25,08; S, 4,80.

Ejemplo 4

Los modelos de difracción de polvo por rayos X de muestras de cristales polimórficos se midieron en un difractómetro de rayos X en polvo, Scintag XI, equipado con una fuente de irradiación Kα1 de cobre sellado. Las muestras fueron escaneadas de 2º a 40º 2θ a una velocidad de 3º por minuto con anchos de rendija del haz incidente de 4 y 2 micras y anchos de rendija del haz difractado de 0,5 y 0,2 micras.

Ejemplo 5

Este ejemplo describe el método de determinación de las propiedades térmicas de la forma C de Ia y 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]-citosina (I) empleando la calorimetría de escaneado diferencial (DSC). Los instrumentos empleados fueron un Perkin-Elmer DSC-2 con una velocidad de calentamiento de 10º por minuto y una sensibilidad de 5 mcal por segundo; o un TA DSC 2910 con escaneado de 5ºC/minuto.

Ejemplo 6

La higroscopicidad de la forma C de Ia al 93% de humedad relativa está indicada en la tabla 1. Una pequeña cantidad de cristal de la forma polimórfica C (aproximadamente 10 mg) se pesó en un frasco de pesar y se colocó en una cámara de humedad relativa controlada durante 4 semanas y el porcentaje de agua absorbida se calculó a partir del aumento de peso. La muestra fué analizada también mediante HPLC frente a un estándar externo en un aparato Waters 2690 HPLC a 276 nm con una columna Zorbax SB-Phenyl. La fase móvil es un gradiente que varía 1 ml/minuto y consiste en acetonitrilo/agua con 10 mM de ácido heptansulfónico, 0,1% de ácido fosfórico en ambos. El gradiente varía de un 10% de ACN a 100% en 30 minutos. Los datos fueron procesados empleando un programa Waters Millenium versión 3.2. Se determinó también la estabilidad térmica a 60ºC y 40ºC/75% de humedad relativa. La pureza de la muestra se determinó mediante análisis de alícuotas pesados mediante HPLC frente a un estándar externo. Los experimentos sugieren que la forma polimorfa C no es higroscópica y es térmicamente estable a 40 y 60ºC durante la duración del análisis.

Ejemplo 7

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se introducen en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula corresponde aproximadamente a una dosis diaria total.

Ejemplo 8

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan empleando un disolvente como el metanol. La formulación se seca a continuación y se conforma en comprimidos (conteniendo aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina apropiada para comprimidos.

Ejemplo 9

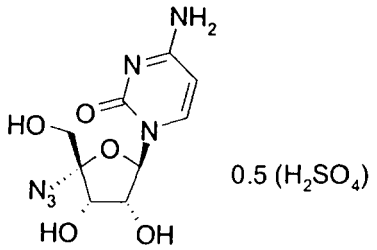
Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Acido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85%
Veeguma K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

REIVINDICACIONES

1. La sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia) y solvatos de la misma.



(Ia)

2. Una forma cristalina polimórfica (forma A) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

3. Una forma cristalina polimórfica (forma B) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

4. Una forma cristalina polimórfica (forma C) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

5. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa A de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

el cual comprende la cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

6. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa B de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

el cual comprende la cristalización de (I) a partir de isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

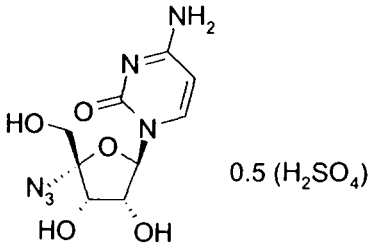
7. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa C de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

el cual comprende la cristalización de I a partir de isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el isopropanol/agua está ajustado a un pH que va desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 3, con ácido sulfúrico.

9. El uso de un compuesto de fórmula Ia para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C, el cual consiste en la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula Ia.



(Ia)

10. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es la forma polimorfa A de Ia.

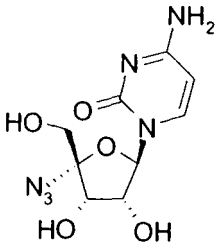
11. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es la forma polimorfa B de Ia.

12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es la forma polimorfa C de Ia.

13. Una composición farmacéutica que comprende la sal de hemisulfato Ia en mezcla con, por lo menos, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha sal de hemisulfato es la forma polimorfa C.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, la cual comprende un compuesto de fórmula I y una mezcla de un alcohol, agua y ácido sulfúrico.



(I)

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el alcohol es el *iso*-propanol.

FIGURA 1

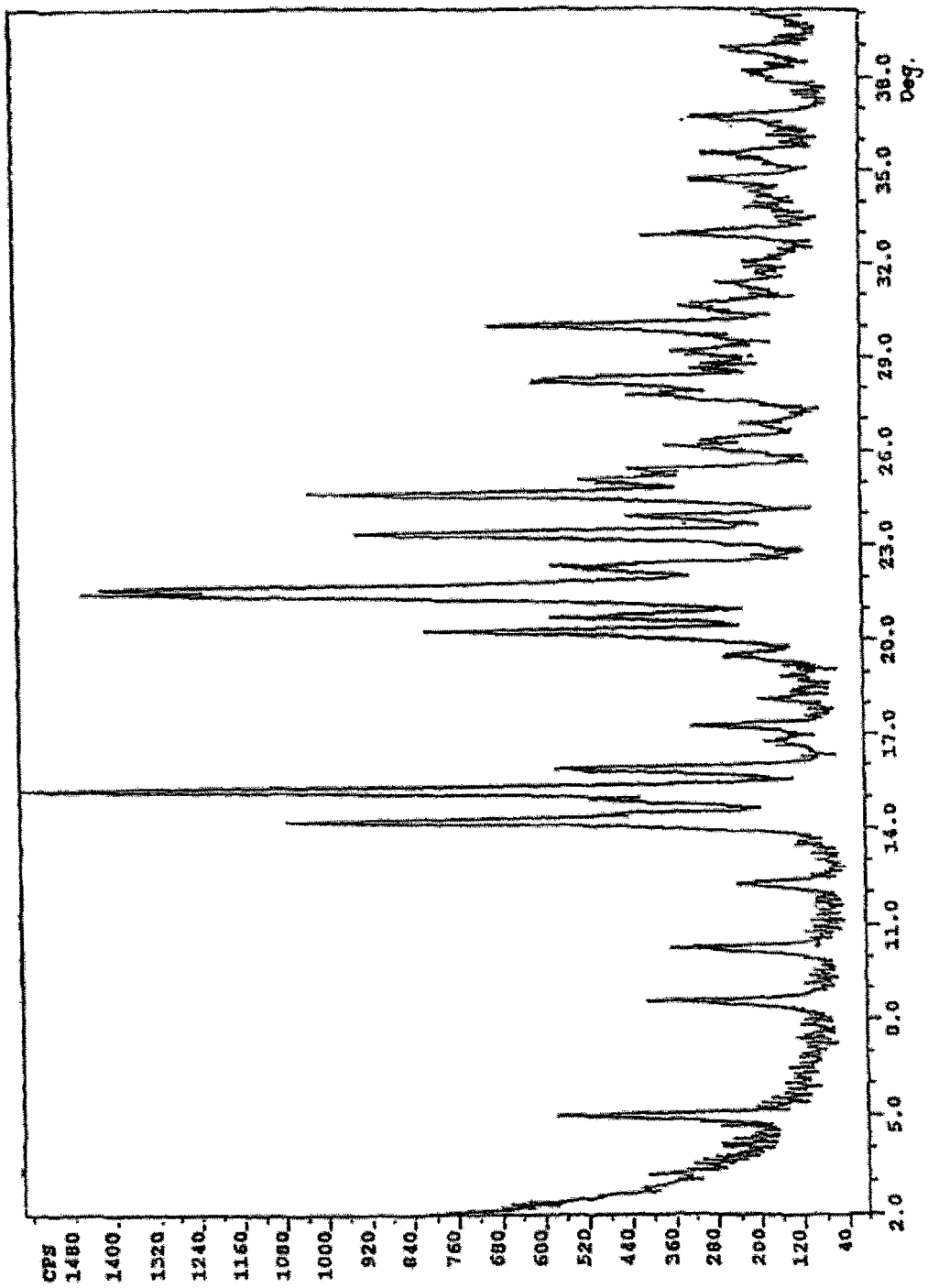

CPS
1480
1400
1320
1240
1160
1080
1000
920
840
760
680
600
520
440
360
280
200
120
40
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Deg.

FIGURA 2

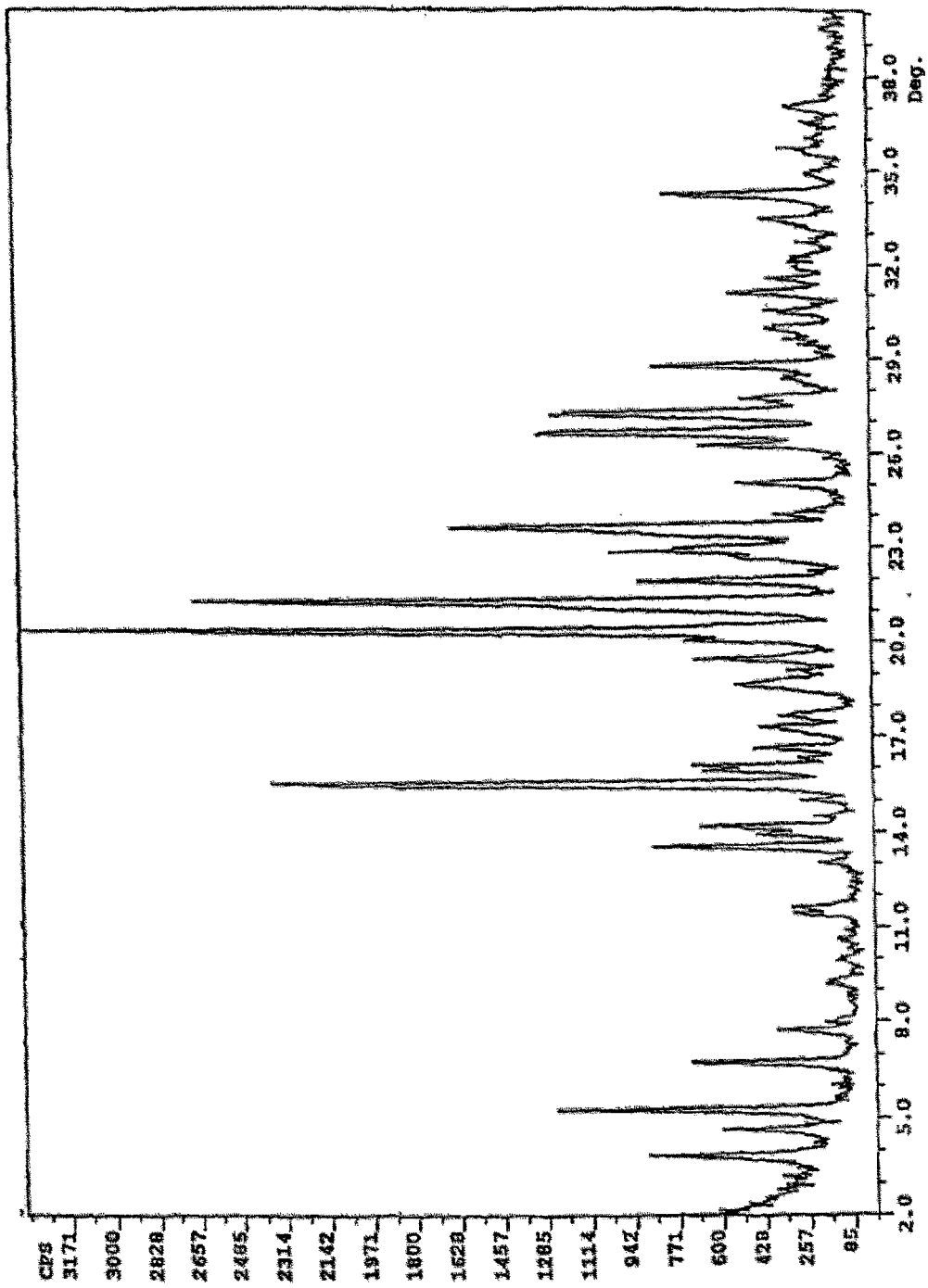

CPS
3171
3000
2828
2657
2485
2314
2142
1971
1800
1628
1457
1285
1114
942
771
600
428
257
85
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Deg.

FIGURA 3

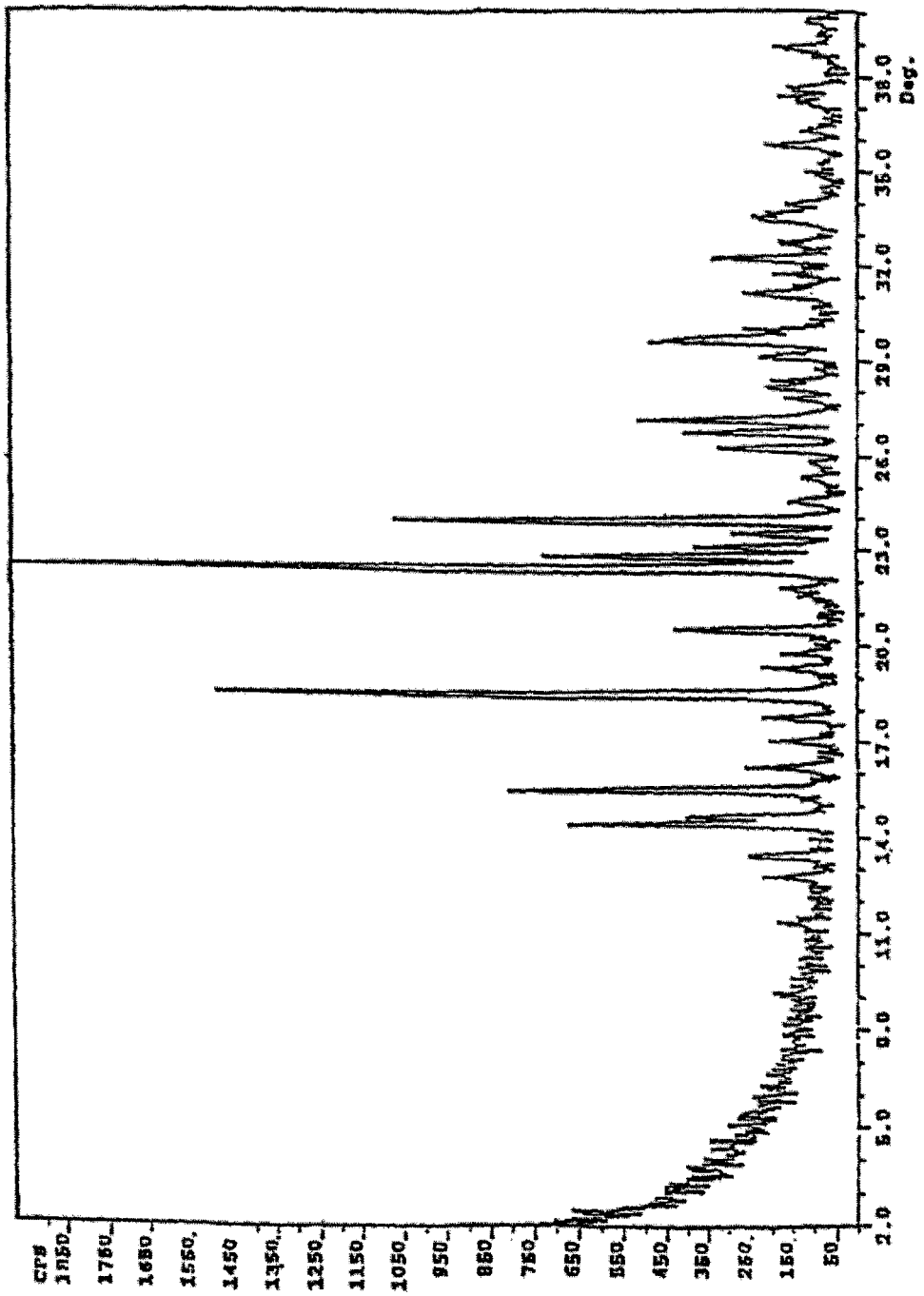

cps
1850
1750
1650
1550
1450
1350
1250
1150
1050
950
850
750
650
550
450
350
250
150
50
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
Deg.

FIGURA 4

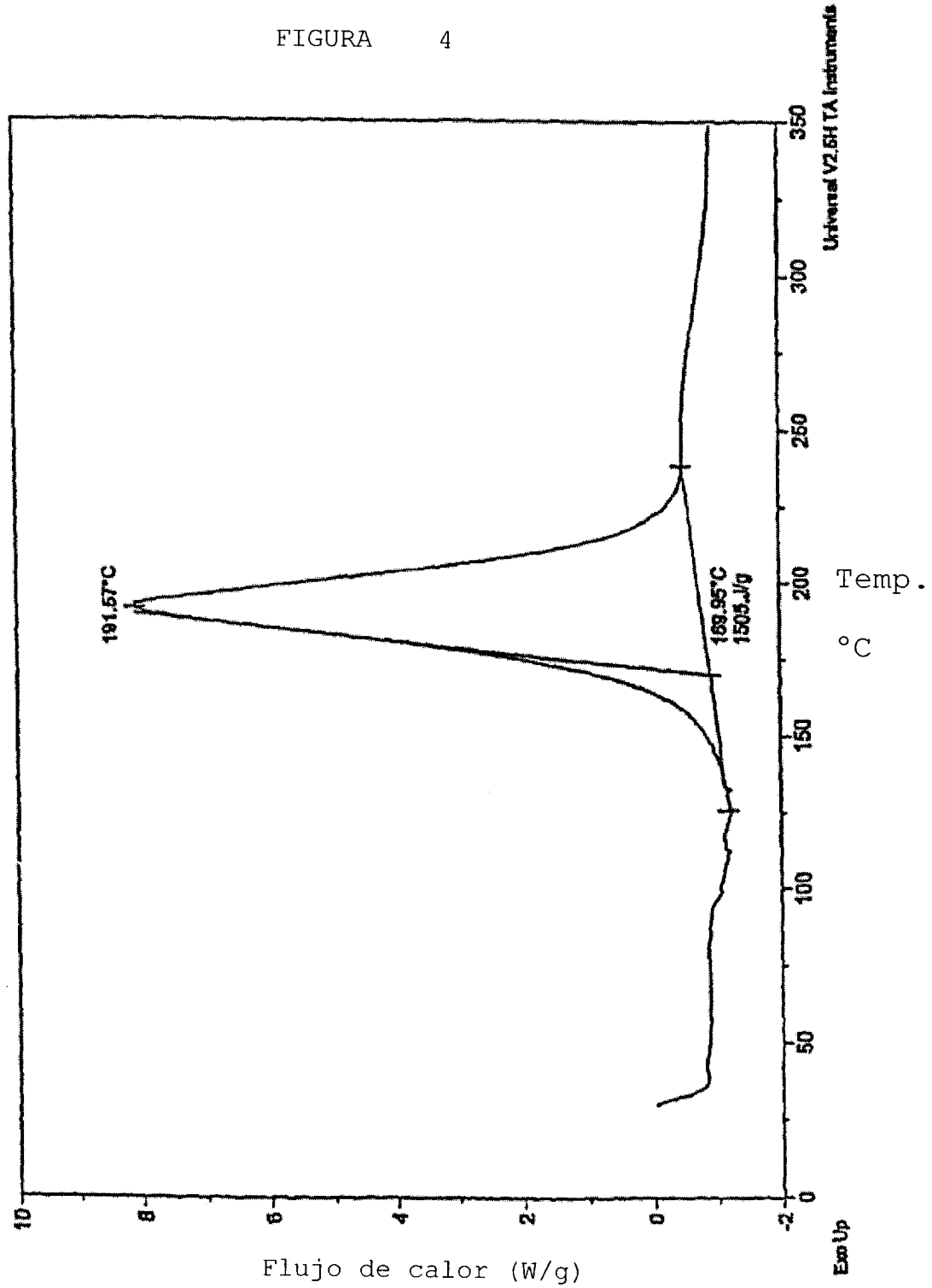
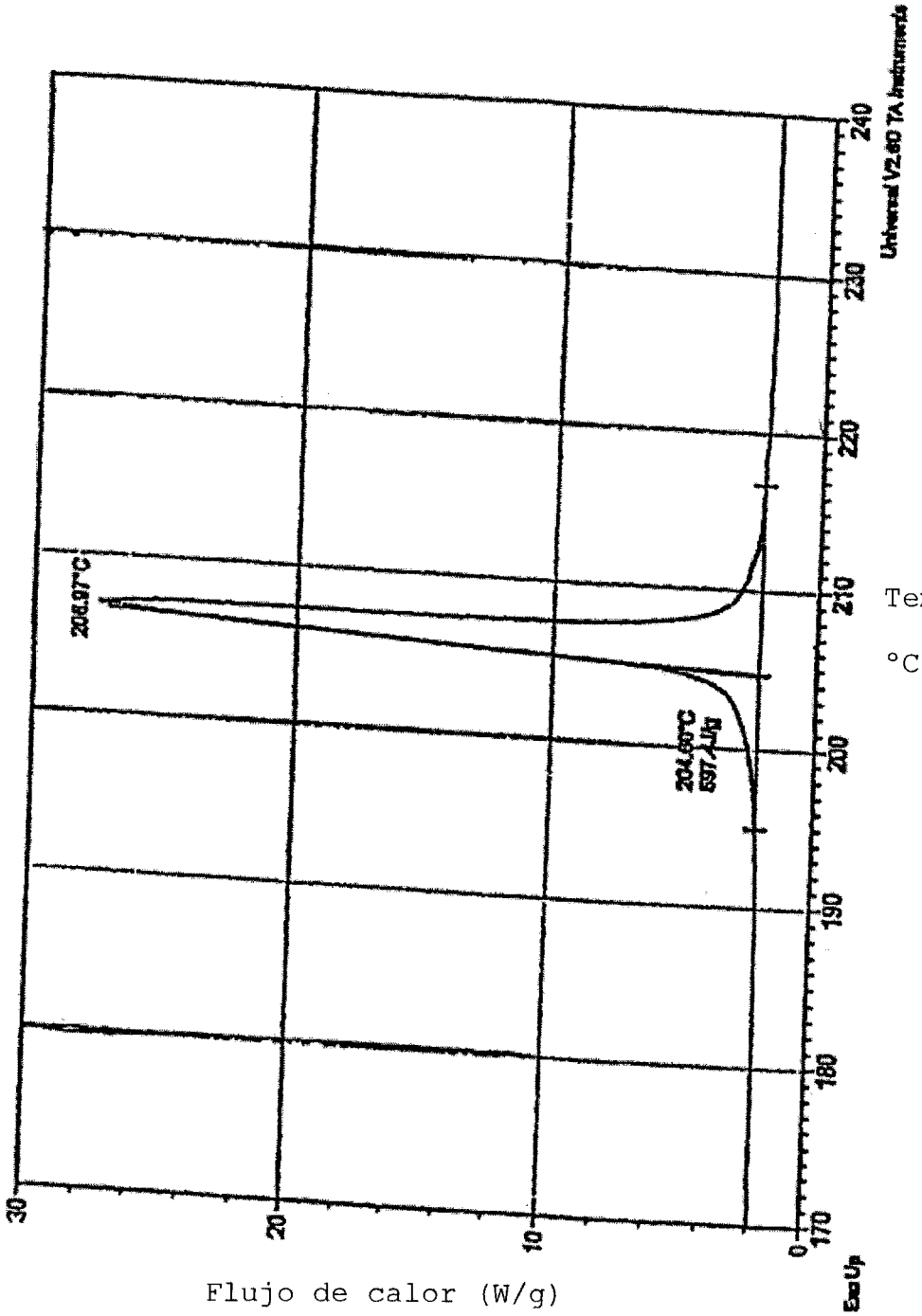

191.57°C
169.95°C
1505.J/g
Universal V2.5H TA Instruments
Exo Up
Temp.
°C
Flujo de calor (W/g)
10
8
6
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
300
350

FIGURA 5



Temp. °C

Flujo de calor (W/g)