



(11) *Número de Publicação:* PT 749969 E

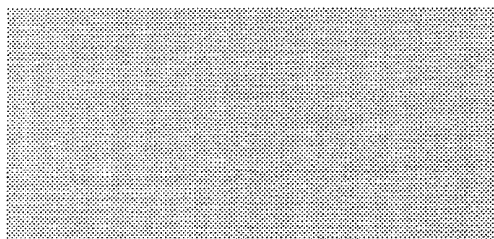
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D405/04 A C07H019/06 B
A61K031/505 B A61K031/70 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.06.04	(73) <i>Titular(es):</i> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY 345 PARK AVENUE NEW YORK, N. Y. 10154 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.06.05 US 465208	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.12.27	(72) <i>Inventor(es):</i> JOSEPH BALLARD BOGARDUS MURRAY ARTHUR KAPLAN ROBERT KEVIN PERRONE RAJESH BABULAL GANDHI PETER MICHAEL GAROFALO US US US US US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.09.05	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PRODUÇÃO DA FORMA POLIMÓRFICA I DE D4T

(57) *Resumo:*



Campo das Cebolas - 1100 LISBOA **REF.: P015660EP-PT/AJJ**
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒ MOD. UTI. ☐ MOD. IND. ☐ DES. IND. ☐ TOP. SEMIC. ☐					CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 749.969 N.º Objectos ☐ N.º Desenhos ☐ DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)					
REQUERENTE (71) Bristol-Myers Squibb Company, norte-americana, industrial, com sede em (NOME E MORADA) 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10154, Estados Unidos da América CÓDIGO POSTAL _____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) GANDHI, RAJESH BABULAL; BOGARDUS, JOSEPH BALLARD; GAROFALO, PETER MICHAEL; MARR, TIMOTHY RICHARD; PERRONE, ROBERT KEVIN e KAPLAN, MURRAY ARTHUR					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)			FIGURA (para interpretação do resumo)		
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO			
EPIGRAFE (54) "PRODUÇÃO DA FORMA POLIMÓRFICA I DE d4T"					
RESUMO (max. 150 palavras) (57) A presente invenção diz respeito a um novo processo em que se utiliza o arrefecimento controlado para se obter a forma polimórfica I de d4T a partir de uma mistura que contém uma ou várias das formas polimórficas I, II e III. O composto d4T foi já aprovado para utilização no tratamento da SIDA.					

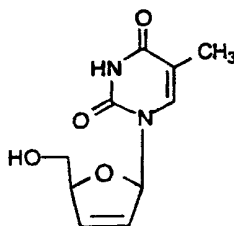
NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

Descrição

“Produção da forma polimórfica I de d4T”

A presente invenção diz respeito a um processo para a produção da forma polimórfica I de d4T a partir de uma mistura que contém uma ou várias formas polimórficas I, II e III.

O composto d4T (2',3'-didesidro-3'-desoxitimidina) foi já aprovado para utilização no tratamento da SIDA. Este fármaco recebeu a designação de Stavudine atribuída pela instituição USAN e está a ser comercializado sob o nome Zerit[®]. A sua fórmula estrutural é a seguinte:



A síntese deste composto e as suas propriedades biológicas foram descritas por T. S. Lin *et al.* na patente de invenção norte-americana nº 4 978 655 concedida a 18 de Dezembro de 1990.

Há outros processos para se fazer o composto d4T, descritos na literatura, tal como o processo de Starrett, Jr. *et al.* descrito na patente de invenção norte-americana nº 4 904 770 concedida a 2 de Fevereiro de 1990.

No decurso da preparação de lotes de quantidades maiores de d4T para ensaios clínicos surgiu um problema relacionado com a solubilidade do composto, tendo-se verificado que esse parâmetro variava de forma significativa de lote para lote. Uma vez que as diferenças de solubilidade são consistentes com diferentes formas polimórficas, investigação complementar permitiu concluir que havia três formas de d4T no estado sólido, designadas por formas I, II

e III. As formas I e II são formas polimorfas anidras, ao passo que a forma III é hidratada $[(d4T)_3 \cdot H_2O]$ e é pseudopolimórfica com as formas I e II. Foram realizados estudos de transformação no estado sólido sob a acção de diversas condições físicas, tais como humidade, calor e pressões hipobáricas. A forma I é estável e não se transforma em nenhuma das outras formas polimórficas, o que demonstra pois a sua maior estabilidade termodinâmica comparativamente com as outras formas. No entanto, a forma III converteu-se na forma I, bastando para tal aquecê-la durante 24 horas sob uma pressão hipobárica à temperatura de 80°C.

A capacidade de formação de estruturas cristalinas diferentes é conhecida pela designação de polimorfismo e sabe-se que isso acontece com muitos compostos orgânicos, incluindo os fármacos. Estas diferentes formas cristalinas são conhecidas por “modificações polimórficas” ou “polimorfos” e são obtidas apenas no estado cristalino. Embora as modificações polimorfas possuam a mesma composição química, diferem pela sua malha cristalina, disposição geométrica e outras propriedades descritivas do estado sólido cristalino. Assim sendo, estas modificações podem ter diferentes propriedades físicas no estado sólido, tais como forma, cor, densidade, ligações, deformabilidade, estabilidade, propriedades de dissolução e não só. O polimorfismo de uma molécula de um fármaco orgânico e as suas consequências são matéria do conhecimento de um especialista no domínio farmacêutico. Como exemplo refere-se o trabalho de Gordon *et al.* que consta da patente de invenção norte-americana nº 4 476 248 concedida a 7 de Outubro de 1984, onde está descrita e reivindicada uma nova forma cristalina do fármaco ibuprofeno e também o processo para a sua produção. Sabe-se que a nova forma cristalina melhora a facilidade de fabrico do ibuprofeno.

A questão do polimorfismo é bem conhecida e constitui um aspecto crítico no processo de desenvolvimento de fármacos. Para se produzir uma forma de dosagem no estado sólido,

com eficácia, propriedades de dissolução e estabilidade previsíveis (fases de grande volume e de dosagem), é necessário determinar a existência de todas as formas de estado sólido do material e as suas respectivas propriedades de estabilidade no estado sólido, dissolução e termodinâmicas. A seguir é possível seleccionar a forma conveniente para efeitos de desenvolvimento. Todos estes factores foram tomados em consideração no desenvolvimento do composto d4T.

Uma vez que se conclui que a forma I é a forma termodinamicamente mais estável, sem nenhuma tendência para a conversão nas formas II ou III no estado sólido, é esta a forma que é comercializada com a marca Zerit®.

Constitui pois um objecto da presente invenção realizar a preparação fiável, conveniente e reprodutível da forma I de d4T.

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação da forma I polimórfica de d4T a partir de uma mistura que contenha um ou várias das formas polimórficas I, II ou III de d4T, o qual compreende os passos seguintes:

- (a) dissolver a mistura, em condições anidras, num solvente orgânico para se obter uma solução saturada a uma temperatura não inferior a 65°C, sendo o referido solvente seleccionado entre o conjunto constituído por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetonitrilo e acetato de etilo:
- (b) agitar continuamente, sob arrefecimento, a solução até ficar praticamente completa a precipitação de quase toda a forma polimórfica I cristalina de d4T, desde que o regime de arrefecimento não exceda 20°C por hora até se atingir uma temperatura de 40°C nessa solução e
- (c) recuperar a forma I polimórfica cristalina de d4T praticamente pura.

Um caso preferido é o processo em que no passo (a) se adiciona à solução cristais inoculantes de forma I polimórfica de d4T.

Outro caso preferido é o processo em que o solvente é o isopropanol.

Outro caso preferido é o processo em que o arrefecimento no passo (b) consiste em efectuar a redução da temperatura da solução 10°C em 15 minutos, mantendo a solução à temperatura resultante durante 1 hora, repetindo este procedimento até se obter uma temperatura de 40°C na solução e reduzindo ainda mais a temperatura da solução até ficar praticamente completa a precipitação da forma polimórfica I cristalina de d4T praticamente pura.

Outro caso preferido é o processo em que o arrefecimento no passo (b) consiste em efectuar a redução da temperatura da solução de 75°C-82°C para 65°C-75° num período entre 30 minutos e 1 hora, reduzindo ainda mais a temperatura para 40°C-45°C durante mais 2 a 3 horas e reduzindo depois rapidamente a temperatura para um valor entre -5°C e 5°C.

Na produção de d4T em grande escala para a preparação de um produto comercial verificou-se que havia variações de solubilidade de lote para lote, o que foi atribuído à presença de uma ou várias formas polimórficas I, II e III de d4T.

Este problema não havia sido identificado nem resolvido até ao momento presente pelos procedimentos conhecidos de fabrico ou de purificação.

Estudos anteriores de caracterização do fármaco revelaram diferenças ligeiras de solubilidade para o d4T obtido a partir de lotes, fontes e processos de recristalização diferentes. Também se conclui que o pó da substância tinha diferentes padrões de difracção dos raios X. Investigações complementares vieram fundamentar a existência de três formas polimórficas I, II e III distintas, tendo sido identificados métodos preliminares para a preparação de cada uma delas. Inicialmente a forma I foi isolada por arrefecimento lento de soluções aquosas de

758

d4T com elevada concentração. A seguir descobriu-se que a forma II poderia ser preparada por arrefecimento rápido das soluções quentes e concentradas de d4T em solventes tais como o etanol ou o isopropanol. No entanto, este tipo de cristalização produz por vezes misturas de formas I e II. A forma III, que é um hidrato, foi inicialmente isolada por adição de ácido clorídrico a uma solução alcalina concentrada de d4T em água.

As formas I, II e III podem ser distinguidas melhor pelos padrões, característicos dos seus pós, de difracção dos raios X, indicando os ângulos de difracção (isto é, graus 2θ) e as intensidades relativas (isto é, % I/I_0) conforme consta do quadro 1 subsequente.

Quadro 1: ângulos de difracção e intensidades relativas, medidos nos padrões do pó de 'Stavudine' de difracção dos raios X

Nº do pico	Forma (I)		Forma (II)		Forma (III)	
	graus 2θ	% I/I_0	graus 2θ	% I/I_0	graus 2θ	% I/I_0
1	9,12	100	9,24	100	6,51	24
2	10,87	51	11,24	34	7,33	10
3	17,16	13	16,47	5	9,10	100
4	17,72	6	17,03	1	10,79	26
5	18,31	23	18,60	84	11,40	30
6	19,14	48	20,19	6	12,27	19
7	21,88	12	22,63	6	13,06	35
8	22,32	6	22,95	30	15,45	98
9	22,85	11	24,28	7	16,67	9
10	23,27	30	25,54	4	17,12	15
11	23,78	14	26,51	17	17,86	6
12	24,62	21	27,11	20	18,30	13
13	25,26	2	28,06	8	21,44	27
14	26,15	12	29,36	2	22,06	14

Quadro 1 (continuação)

Nº do pico	Forma (I)		Forma (II)		Forma (III)	
	graus 2θ	% I/I ₀	graus 2θ	% I/I ₀	graus 2θ	% I/I ₀
15	27,37	10	30,13	2	22,85	86
16	28,56	14	31,08	2	23,97	5
17	28,94	9	31,59	5	24,43	16
18	29,92	7	34,27	2	25,01	15
19	34,97	7	36,76	3	26,76	8
20	35,62	3	37,54	1	27,33	6
21	37,19	2	37,92	2	27,92	18
22	39,74	3	--	--	28,67	5
23	--	--	--	--	29,50	8
24	--	--	--	--	30,97	4
25	--	--	--	--	33,88	10
26	--	--	--	--	39,71	3

Os ângulos de difracção característicos 2θ que distinguem qualquer forma numa mistura são de 19,1° para a forma I, 11,2° e 18,6° para a forma II e 6,5°, 7,3° e 15,5° para a forma III.

Os dados apresentados no quadro 1 foram obtidos aplicando uma amostra sobre uma lamela de vidro com uma cavidade de 0,2 mm para amostras, tendo a amostra sido analisada com um difractómetro de pó de modelo 'Rigaku Geigerflex' com um tubo de raios X de alvo de cobre e um filtro de níquel. A amostra foi pesquisada para ângulos 2θ entre 5° e 40°. Utilizou-se o padrão do pó resultante para a preparação de uma tabela de máximos dos ângulos 2θ de difracção em função da razão entre valores máximos (I/I₀) para cada linha de difracção observada.

258

Além disso, uma análise feita por raios X a cristais simples, de acordo com o procedimento descrito por Harte, W.E. *et al.* em Biochemical and Biophysical Research Comm. 175(1), págs. 298-304 (1991), permitiu obter os dados cristalográficos a seguir apresentados para as formas I, II e III no quadro 2 *infra*.

Quadro 2

Forma	a	b	c	α°	β°
1	11,662(1)	5,422(1)	16,233(3)	90	92,64(1)
2	5,493(1)	9,881(1)	10,077(1)	105,04(1)	102,34(1)
3	16,299(2)	23,948(7)	5,582(1)	90	90

Quadro 2 (continuação)

Forma	δ°	Grupo espacial (G.E.)	Volume da célula ($V_{célula}$)	Nº de moléculas (Z)	Densidade calculada (D_{calc})
1	90	P2 ₁	1025,4(5)	4	1,452
2	89,61(1)	P1	515,3(2)	2	1,445
3	90	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	2179(1)	8	1,394

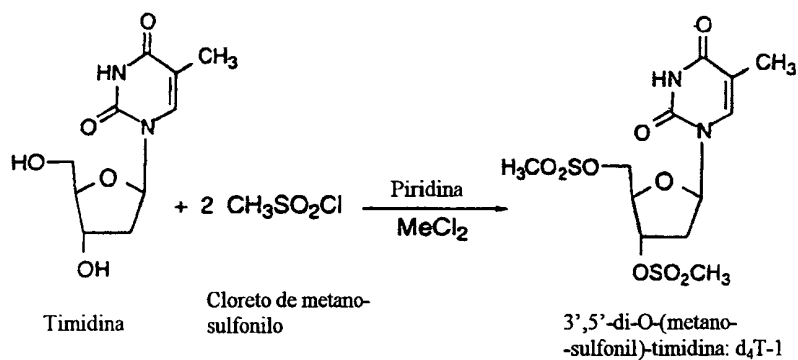
Estes dados condizem com os apresentados na publicação de Harte para a forma I e também com os dados apresentados para a forma II na obra de Gurskaya, G.V. *et al.*, Molekulyarnaya Biologiya, 25(2), págs. 483-91 (1991) (Rússia), traduzida em 1991 para Plenum Publishing Corp., págs. 401-08.

Um esquema de reacção típico para a produção de d4T em grande escala é o esquema A seguir indicado:

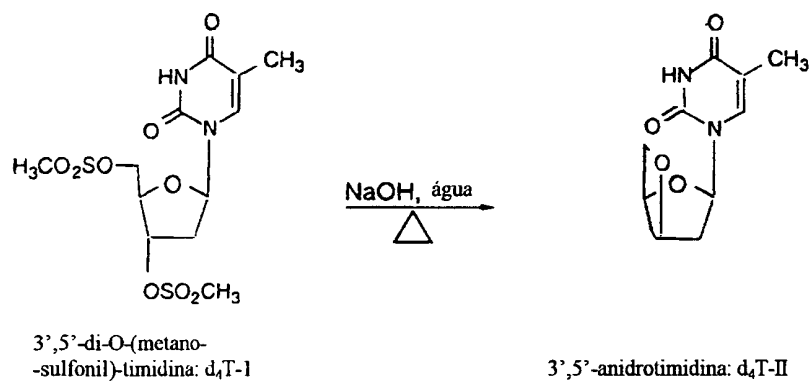
28

Esquema A

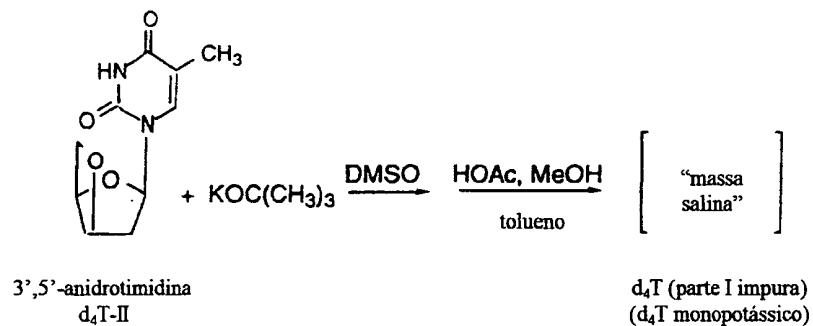
1. Timidina para d4T-I



2. d4T-I para d4T-II

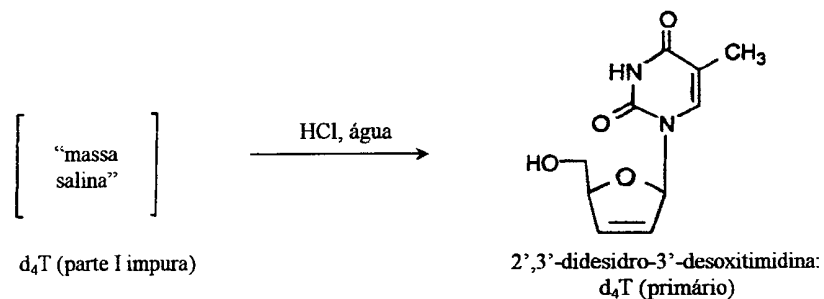


3. d4T-II para d4T (parte I impura)

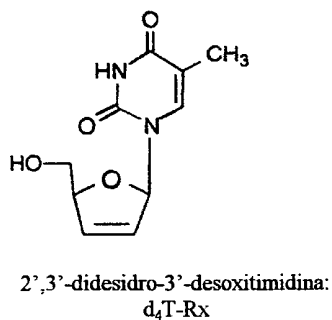


2589

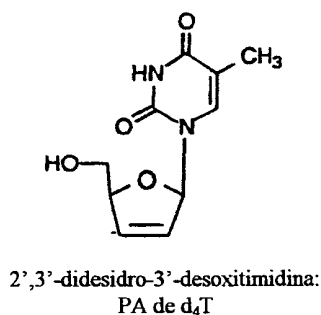
4. **d4T (parte I impura) para d4T (primário)**



5. **d4T (prim\u00e1rio) para d4T-RX (n\u00e3o h\u00e1 mudan\u00e7as estruturais)**



6. **d4T (prim\u00e1rio) (e/ou d4T-RX) para PA de d4T (n\u00e3o h\u00e1 mudan\u00e7as estruturais)**



Fase I - Convers\u00e3o de timidina em d4T-I

Com 35,0 kg (144,5 mol) de timidina preparou-se uma suspens\u00e3o em 105 L de cloreto de metileno. Acrescentou-se a essa suspens\u00e3o 45,9 kg (580,3 mol) de piridina e a seguir

enxaguou-se com 8,8 L de cloreto de metileno, mantendo a temperatura da suspensão entre 20°C e 35°C. Diluiu-se 48,3 kg (421,6 mol) de cloreto de metano-sulfonilo com 4,6 L de cloreto de metileno. Adicionou-se a solução à suspensão a uma temperatura entre 20°C e 30°C e a seguir enxaguou-se com 22,1 L de cloreto de metileno. Manteve-se a temperatura da solução resultante entre 20°C e 35°C durante aproximadamente 10 a 20 horas. Durante este intervalo de tempo ocorreu a formação de um precipitado. No final deste período adicionou-se 4,6 L de água à mistura de reação. Depois ajustou-se a temperatura do lote para aproximadamente 30°C. Adicionou-se 595 L de água num recipiente separado e ajustou-se a temperatura para cerca de 25°C. Juntou-se a mistura de reação à água ao longo de aproximadamente 15 minutos, mantendo a temperatura entre 23°C e 35°C e depois enxaguou-se com água. Agitou-se a suspensão resultante e ajustou-se o seu pH para um valor entre 2,5 e 2,7 por adição de cerca de 3,0 L de ácido clorídrico 12 N. Ajustou-se a temperatura da suspensão para aproximadamente 25°C e agitou-se a mistura durante cerca de 2 horas. Filtrou-se a suspensão produzida e lavou-se, utilizando para tal, em primeiro lugar, água, depois cloreto de metileno e finalmente água. Fez-se passar azoto quente através do filtro durante aproximadamente 4 horas. Depois secou-se a massa obtida numa mufla de ar quente a uma temperatura entre 45°C e 50°C até se obter um valor de PPS (isto é, perdas por secagem) <1%. Obteve-se aproximadamente 50 - 53 kg (isto é, 87% - 92% de rendimento teórico) de d4T-I.

Fase II - Conversão de d4T-I em d4T-II

Dissolveu-se uma porção inicial de 27,0 kg (67,8 mol) de d4T-I em 63 L de água (aproximadamente 35°C) e 20,7 L de uma solução de hidróxido de sódio a 30% e manteve-se sob agitação a uma temperatura entre 30°C e 35°C durante cerca de 10 minutos. A seguir

acrescentou-se à mistura de reacção 10 aliquotas de d4T-I (6,3 kg de cada; um total de 63kg [158,1 mol]) numa solução de hidróxido de sódio a 30% p/p (4,8 L cada; um total de 48 L [478,8 mol]) a uma temperatura entre 30°C e 35°C com períodos de espera de aproximadamente 10 minutos entre cada adição das aliquotas. Aqueceu-se a mistura de reacção até uma temperatura entre 68°C e 72°C e depois manteve-se em repouso durante cerca de 1 hora. Verificou-se se a reacção estava completa por análise por CLER. Depois de se completar a reacção, arrefeceu-se o lote para uma temperatura entre 10°C e 15°C. Induziu-se a cristalização por adição de porções de 1 L de ácido clorídrico 12 N (um total de aproximadamente 9 L) até se obter um valor de pH entre 9,6 e 10,0. Quando teve início a cristalização interrompeu-se a adição de ácido clorídrico e agitou-se a suspensão durante aproximadamente 15 minutos. Depois prosseguiu-se a operação de ajustamento do pH até se obter um valor final entre 6,0 e 6,5. arrefeceu-se a suspensão resultante para uma temperatura entre 0°C e 5°C e manteve-se neste intervalo de temperaturas durante cerca de 2 horas. Filtrou-se a suspensão e a seguir lavou-se com água a uma temperatura entre 0°C e 5°C. Secou-se o produto molhado a uma temperatura entre 45°C e 50°C numa mufla de ar quente até se obter um valor de PPS < 0,5%. Obteve-se o produto seco resultante numa quantidade de 36 kg a 38 kg de d4T-II (isto é, 71%-75% do valor teórico).

Fase III - Conversão de d4T-II em d4T primário

Dissolveu-se 15,0 kg (66,9 mol) de d4T-II em 60 L de dimetilsulfóxido e depois arrefeceu-se para aproximadamente 18°C. Adicionou-se à solução terc-butoxido de potássio sólido em cinco aliquotas (3 kg cada; total de 15 kg [133,8 mol]), mantendo-se a temperatura do lote entre 18°C e 30°C. A adição de cada aliquota foi seguida por um breve período de

espera. O tempo de adição total foi de cerca de 90 minutos. Acrescentou-se ao lote progressivamente 1,92 L (33,5 mol) de ácido acético glacial ao longo de 1 ou 2 horas, mantendo a temperatura entre 25°C e 35°C. Efectuou-se uma nova dissolução da suspensão fina resultante por adição de 3,0 L de metanol. Progressivamente juntou-se ao lote mais 1,92 L (33,5 mol) de ácido acético glacial ao longo de 1 a 2 horas, mantendo a temperatura entre 25°C e 35°C. Preparou-se uma combinação de 613,5 kg de tolueno com 5 ppm de um aditivo antiestático e ajustou-se a temperatura para um valor entre 20°C e 25°C num vaso separado.

Em alternativa, foi possível utilizar uma solução de tolueno, comercialmente disponível, que continha um aditivo antiestático. (O aditivo antiestático é utilizado somente por razões de segurança). Adicionou-se a mistura de reacção ao tolueno com o aditivo antiestático durante cerca de 15 minutos a uma temperatura entre 20°C e 25°C sob agitação máxima. Enxaguou-se o reactor com uma mistura de metanol/tolueno a que se seguiu uma nova operação de enxaguamento com tolueno. Agitou-se a suspensão resultante durante 3 horas a uma temperatura entre 20°C e 25°C, filtrou-se e lavou-se com tolueno o produto filtrado. Fez-se passar azoto quente através do filtro durante aproximadamente 5 horas. Secou-se o produto húmido numa mufla de ar quente a uma temperatura entre 45°C e 50°C para remover o tolueno. Obteve-se aproximadamente 22 - 27 kg de um "produto salino" (isto é, sais de potássio-d4T e sais inorgânicos). Facultativamente foi possível utilizar o produto húmido directamente no passo subsequente. Dissolveu-se 44,4 kg* do "produto salino" em 40 L de água a cerca de 25°C e agitou-se durante 45 minutos. Baixou-se o pH da solução para um valor entre 10,2 e 10,3 por adição lenta de ácido clorídrico 6N. De um modo idêntico, ajustou-se novamente o pH da suspensão resultante para um valor entre 6,9 e 7,1. Arrefeceu-se a suspensão para uma

* Este passo da fase III pode ser efectuado com quantidades combinadas de "produtos salinos" produzidos ao longo de diversos ciclos.

temperatura entre 0°C e 5°C e manteve-se a esta temperatura durante aproximadamente 3 horas. Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se com água fria e a seguir com isopropanol frio. Secou-se o produto húmido numa mufla de ar quente a uma temperatura entre 45°C e 50°C até se obter um valor PPS < 1%. A quantidade obtida de produto seco foi de 21 - 22,5 kg de d4T primário, o que representa 70%-75% do valor teórico.

Fase IV - Conversão de d4T primário em produto acabado (PA) de d4T

Dissolveu-se 10,0 kg (44,6 mol) de d4T primário em 150 L de isopropanol à temperatura de refluxo na presença de 1,0 kg de carvão activado e 2,0 kg de terras de diatomáceas. Manteve-se a mistura ao refluxo durante aproximadamente 20 minutos e depois arrefeceu-se para uma temperatura entre 75°C e 80°C. Filtrou-se a massa de carvão e enxaguou-se o sistema de filtração com isopropanol quente. Concentrou-se o filtrado e a solução de lavagem por destilação à pressão atmosférica para assegurar espaço suficiente para a segunda porção de solução que se pretendia adicionar (ver a preparação da segunda porção no passo seguinte). Entretanto, dissolveu-se mais 5,0 kg de d4T primário em 75 L de isopropanol à temperatura de refluxo na presença de 0,5 kg de carvão activado e 2,0 kg de terras de diatomáceas. Manteve-se ao refluxo e depois filtrou-se a suspensão. Enxaguou-se o sistema de filtração com isopropanol quente e combinou-se o filtrado e a solução de enxaguamento com o filtrado concentrado e a solução de lavagem anteriormente preparados (ver a descrição anterior). A operação de destilação prosseguiu até o concentrado atingir 40% a 50% dos volumes de dissolução combinados. O concentrado agitado foi então arrefecido para uma temperatura entre 0°C e 5°C durante aproximadamente 2 horas. Manteve-se a suspensão resultante a uma temperatura entre 0°C e 5°C durante aproximadamente 2 horas, depois filtrou-

-se e lavou-se o produto com isopropanol frio. Secou-se o produto sob vácuo a uma temperatura entre 45°C e 50°C até se obter um valor PPS < 0,5% e em seguida triturou-se o produto seco. A quantidade obtida de PA d4T (nova substância farmacológica acabada) foi de 12,8 - 13,5 kg (isto é, 85%-90% do valor teórico).

O produto d4T obtido recristalizou normalmente a partir de uma solução solvente orgânica quente no passo final do processo para a produção de d4T de pureza elevada. No decurso do desenvolvimento do processo e dos ajustamentos à escala foram investigados diversos esquemas de recristalização. Inicialmente o processo de recristalização na instalação piloto implicava o arrefecimento de uma solução de isopropanol quente desde 75°C-82°C até 65°C-75°C durante 1 hora e depois para 0°C-5°C durante 1,5 horas. Este procedimento proporcionava a forma II ou misturas das formas I e II, o que não era desejável.

As experiências de cristalização laboratorial demonstraram que as soluções de d4T em isopropanol, ao serem arrefecidas rapidamente, produziam a forma II ou misturas das formas I e II. Os estudos de solubilidade vieram demonstrar que a temperatura de cristalização era crítica para a formação do estado sólido. Para valores abaixo da temperatura ambiente a diferença de solubilidades em isopropanol diminui, sendo a forma I menos solúvel. Utilizando esta descoberta, verificou-se inesperadamente que o arrefecimento lento da solução de isopropanol quente, em experiências laboratoriais, permitia obter de modo reprodutível a forma I, especialmente no caso de se adicionar cristais inoculantes de forma I para dar início à cristalização. Em consequência, o perfil de temperatura/tempo de arrefecimento foi modificado de modo a que a solução de isopropanol arrefecesse para 65°C-75°C durante 30 minutos a 1 hora, em seguida para 40°C-45°C durante 2 a 3 horas e depois rapidamente para

uma temperatura entre -5°C e 5°C . O processo modificado de cristalização origina consistentemente a formação da forma I sem a presença das formas II e III.

Embora isso não seja um factor crítico, descobriu-se ainda que é preferível adicionar cristais inoculantes de forma I à solução dissolvida quente contendo uma mistura de uma ou várias das formas I, II ou III para aumentar ainda mais o rendimento de produção da forma I obtida pelo processo de recristalização controlado aqui descrito.

A agitação contínua durante o passo de arrefecimento também constitui um factor crítico, especialmente a temperaturas superiores a 40°C , para garantir a formação de cristais de forma I. A agitação favorece a distribuição uniforme dos materiais na solução e evita a formação de quaisquer das formas II ou III.

O solvente utilizado para dissolver a mistura de d4T contendo uma ou várias das formas I-III constitui um factor crítico. Podem ser utilizados solventes orgânicos, tais como álcoois alquílicos inferiores, incluindo os seleccionados entre metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, e ainda outros solventes, tais como o acetonitrilo e o acetato de etilo. No entanto, no caso do álcool n-amílico e do álcool n-butílico (que possui um ponto de ebulição semelhante ao do álcool n-amílico, o qual é de cerca de 118°C) não se irá obter a formação de forma I utilizando o processo aqui descrito.

A temperatura à qual tem lugar a dissolução da mistura de uma ou várias das formas I, II ou III de d4T para formar uma solução saturada de d4T num solvente particular deve ser pelo menos de 65°C . Um factor crítico consiste em dar início ao procedimento de recristalização por arrefecimento controlado à temperatura inicial a que a solução saturada se forma, a qual é pelo menos de 65°C , para se obter rendimentos adequados de produção de forma I. Se o passo de arrefecimento controlado tiver início a uma temperatura inferior, por

exemplo a 60°C ou inferior, pode ocorrer a formação de ambas as formas I e II. Do mesmo modo, serão obtidos rendimentos menores de produção de forma I a partir da mistura de d4T devido aos menores níveis de solubilidade do d4T. Embora possam ser utilizadas temperaturas da solução saturada superiores a 80°C para dissolver as misturas de d4T, é geralmente preferível efectuar a dissolução num intervalo de temperaturas da solução saturada compreendido entre 70°C e 75°C, uma vez que a temperaturas elevadas pode ocorrer a formação de produtos de degradação de d4T. Em alguns casos, o limite superior prático da temperatura da solução saturada pode ser determinado pelo ponto de ebulição do solvente utilizado (v.g., o ponto de ebulição do isopropanol é de 82°C; o ponto de ebulição do álcool metílico é de 65°C).

O arrefecimento controlado da solução de d4T que contém uma ou várias das formas I-III deve começar a uma temperatura da solução saturada não inferior a 65°C para se obter rendimentos adequados de produção da forma I cristalina de d4T. Durante a recristalização, os regimes de arrefecimento que excedam 20°C por hora irão dar origem a misturas das formas polimórficas de d4T. Sendo assim, em particular no que concerne ao arrefecimento desde a temperatura da solução saturada até 40°C, descobriu-se que o regime de arrefecimento não deve exceder 20°C por hora. Mais preferencialmente, o regime de arrefecimento deve ser de 10°C em 15 minutos, mantendo-se então a solução à temperatura resultante durante 1 hora, repetindo depois este procedimento até se atingir 40°C e efectuando o arrefecimento até estar completa a precipitação da forma I cristalina de d4T praticamente pura, procedendo-se então à sua recuperação. Faz-se observar que o regime de arrefecimento de 10°C em 15 minutos com uma hora de repouso à temperatura da solução resultante corresponde a um regime de arrefecimento efectivo de 10°C em 1 hora e 15 minutos, o que não excede o regime máximo de arrefecimento de 20°C por hora.

Após a dissolução da mistura que contém uma ou várias das formas I-III para formar uma solução saturada, constitui um factor crítico o controlo do arrefecimento da solução, conforme referido *supra*, até se atingir uma temperatura de 40°C. Do mesmo modo, a temperaturas abaixo de 40°C-45°C, não é necessário controlar o regime de arrefecimento, podendo mesmo ser efectuado mais rapidamente do que na execução do arrefecimento entre a temperatura inicial da solução saturada e o valor de 40°C. Tal arrefecimento abaixo de 40°C pode prosseguir até uma temperatura entre -5°C e 5° para assegurar a recuperação completa da forma I cristalina de d4T a partir da solução.

Constitui também um factor crítico a manutenção das condições anidras durante os passos de dissolução e de arrefecimento/recristalização, para assim se garantir que não existe nenhuma forma III no produto final de d4T. Estudos realizados demonstraram que a forma II pode ser obtida por recristalização da forma III a partir de isopropanol a 100%. No entanto, uma humidade (isto é, conteúdo em H₂O) tão baixa quanto 1% na solução pode dar origem a uma mistura de formas II e III no produto final. Ao contrário do que se passa com as formas II e III, as suspensões de forma I são termodinamicamente estáveis e não se convertem noutras formas em nenhuma proporções das mistura de água/isopropanol estudadas.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar melhor a presente invenção e não pretendem ser limitativos do âmbito da invenção.

Exemplo 1

Conversão de lotes de d4T, provenientes de instalações piloto, na forma I pura

Foram produzidos os lotes 1-4, em instalações piloto, de d4T pulveriforme anidro, em conformidade com o procedimento do esquema A anteriormente descrito. Foram retiradas

amostras representativas de d4T do lote 1 (isto é, lotes 1(a)-(d)) que continham 300 mg de d4T dissolvido em 3 mL de isopropanol contido num frasco de 20 mL, adicionando o material do composto d4T a isopropanol a 70°C (manteve-se a temperatura constante em banho-maria) até aparecer uma certa quantidade visível de sólido não dissolvido. Depois filtrou-se a suspensão resultante, ainda quente, através de papéis de filtro de qualidade analítica 'S & S' (nº 604). A seguir inoculou-se o filtrado com cristais da forma I pura de d4T. As soluções de cada um dos frascos foram agitadas com uma vareta magnética ou então ficaram em repouso, tendo o arrefecimento sido realizado submergindo cada frasco em banho-maria, em regimes diferentes, conforme indicado no quadro 3. Efectuou-se um arrefecimento controlado até a suspensão chegar à temperatura de 30°C. Depois filtrou-se o sólido através de papéis de filtro de qualidade analítica 'S & S' (nº 604) e efectuou-se a secagem ao ar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Repetiu-se este procedimento para as amostras representativas do lote 2 (isto é, lotes 2(a)-(d)), do lote 3 (isto é, lotes 3(a)-(d)) e do lote 4. No caso do lote 4 não se fez nenhum arrefecimento controlado. A análise do pó por difracção dos raios X, com as amostras iniciais dos lotes 1-4 e dos produtos sólidos finais obtidos a seguir à recristalização, serviu para identificar a presença ou a ausência das formas I ou II, conforme indicado no quadro 3. Nas amostras iniciais dos lotes, a expressão "quantidades irrelevantes" significa que houve menos de cerca de 5% de forma II na amostra. No produto d4T final, após a recristalização, a expressão "não identificado" indica a existência de algumas impurezas não identificadas (não são nenhuma das formas I, II ou III), resultantes do processo de recristalização.

288
19

Quadro 3

**Efeito da agitação e do regime de arrefecimento nos diversos lotes de d4T durante a
recristalização a partir de isopropanol**

Nº DO LOTE	CONDIÇÕES	PRODUTO d4T INICIAL	PRODUTO d4T FINAL
1(a)	c/ agitação; 10°C/30 minutos	I e II (quantidade irrelevante)	I e não identificado
1(b)	c/ agitação; 5°C/30 minutos	I e II (quantidade irrelevante)	I
1(c)	s/ agitação; 5°C/30 minutos	I e II (quantidade irrelevante)	I e II
1(d)	c/ agitação; 10°C/ /15 minutos (em repouso durante 1 hora após cada descida de 10°C)	I e II (quantidade irrelevante)	I
2(a)	c/ agitação; 10°C/30 minutos	I e II (quantidade irrelevante)	I
2(b)	c/ agitação; 5°C/30 minutos	I e II (quantidade irrelevante)	I
2(c)	s/ agitação; 5°C/30 minutos	I e II (quantidade irrelevante)	I e II
2(d)	c/ agitação; 10°C/ /15 minutos (em repouso durante 1 hora após cada descida de 10°C)	I e II (quantidade irrelevante)	I
3(a)	c/ agitação; 5°C/30 minutos	I e II	I e não identificado
3(b)	s/ agitação; 5°C/30 minutos	I e II	I, II e não identificado
3(c)	s/ agitação; arrefecimento muito rápido	I e II	II e não identificado

Quadro 3 (continuação)

Nº DO LOTE	CONDIÇÕES	PRODUTO d4T INICIAL	PRODUTO d4T FINAL
3(d)	c/ agitação; 10°C/ /15 minutos (em repouso durante 1 hora após cada descida de 10°C)	I e II	I
4	s/ agitação; arrefecimento muito rápido	I e II (quantidade irrelevante)	I, II e não identificado

Conforme se conclui do quadro 3, para todos os lotes durante a recristalização, quando ficaram em repouso, obteve-se uma mistura das formas I e II. No entanto, quando a solução foi agitada com arrefecimento lento, foi possível obter a forma I pura. Por exemplo, quando a solução do lote 3(c) foi arrefecida muito rapidamente deu origem principalmente à forma II. No entanto, quando uma solução do lote 2(a) foi arrefecida lentamente segundo um regime de 10°C/30 minutos, obteve-se a forma I pura. Quando uma solução do lote 1(a) foi arrefecida segundo um regime de 10°C/30 minutos, o padrão de difracção dos raios X indicou a presença da forma I e uma certa quantidade de outros componentes não identificados. O arrefecimento segundo um regime mais reduzido (5°C/30 minutos) ou o arrefecimento à razão de 10°C/15 minutos, com manutenção da temperatura constante durante 1 hora após cada queda de temperatura, deu origem a um padrão de difracção de raios X característico da forma I pura, respectivamente para os lotes 1(b) e 1(d).

O efeito da utilização de diversos solventes orgânicos durante o passo (b) de recristalização com arrefecimento lento no processo está ilustrado no exemplo 2.

Exemplo 2

Adicionou-se 500 mg de uma mistura que continha as formas I e II polimórficas de d4T a 5 mL de cada um dos solventes orgânicos adiante descritos num balão de fundo redondo com a capacidade de 20 mL que se manteve em banho-maria a uma temperatura constante entre 70°C e 75°C até se observar algum sólido visível não dissolvido no balão. Filtrou-se a suspensão quente através de papéis de filtro de qualidade analítica 'S & S'. Inoculou-se o filtrado com cristais de forma I pura. Arrefeceu-se cada balão segundo um regime de 10°C/15 minutos com 1 hora de espera à temperatura resultante após cada arrefecimento. Agitou-se a solução em cada balão com uma vareta magnética de agitação durante o arrefecimento. O arrefecimento prosseguiu até a suspensão atingir a temperatura ambiente. Filtrou-se o precipitado resultante através de papéis de filtro de qualidade analítica 'S & S' e deixou-se secar ao ar de um dia para o outro. Submeteu-se as amostras a análise por difracção de pó aos raios X.

Foram obtidos os resultados seguintes:

Forma polimórfica isolada (conforme determinado pela análise de

Solvente difracção do pó aos raios X)

Etanol Forma I

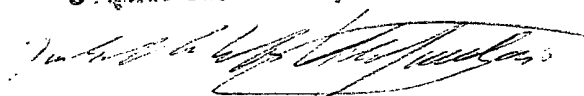
Acetonitrilo Forma I

Acetato de etilo Forma I

Álcool n-amílico Forma II

Lisboa, 6 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO

A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.

1269-063 LISBOA

38

Reivindicações

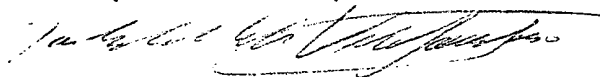
1. Processo para a preparação da forma I polimórfica de d4T a partir de uma mistura que contenha um ou várias das formas polimórficas I, II ou III de d4T, o qual compreende os passos seguintes:
 - (a) dissolver a mistura, em condições anidras, num solvente orgânico para se obter uma solução saturada a uma temperatura não inferior a 65°C, sendo o referido solvente seleccionado entre o conjunto constituído por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetonitrilo e acetato de etilo;
 - (b) agitar continuamente, sob arrefecimento, a solução até ficar praticamente completa a precipitação de quase toda a forma polimórfica I cristalina de d4T, desde que o regime de arrefecimento não exceda 20°C por hora até se atingir uma temperatura de 40°C nessa solução e
 - (c) recuperar a forma I polimórfica cristalina de d4T praticamente pura.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o passo (a) consiste também em adicionar à solução cristais inoculantes de forma polimórfica I de d4T.
3. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, em que o solvente é o isopropanol.
4. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, em que o arrefecimento no passo (b) consiste em reduzir a temperatura da solução 10°C em 15 minutos,

manter a solução à temperatura resultante durante 1 hora, repetir o procedimento até se alcançar uma temperatura de 40°C na solução e depois reduzir ainda mais a temperatura da solução até ficar praticamente completa a precipitação da forma polimórfica I cristalina de d4T praticamente pura.

5. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, em que o arrefecimento no passo (b) consiste em reduzir a temperatura da solução de 75°C-82°C para 65°C-75° num período entre 30 minutos e 1 hora, reduzindo ainda mais a temperatura para 40°C-45°C durante um período adicional de 2 a 3 horas e depois reduzir rapidamente a temperatura para um valor entre -5°C e 5°C.
6. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, o qual compreende um passo adicional para formular em medicamento o correspondente produto de forma polimórfica I de d4T.

Lisboa, 6 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO

A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195, 1/e-Drt.
1269-063 LISBOA

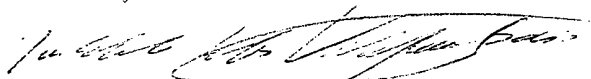
Resumo

“Produção da forma polimórfica I de d4T”

A presente invenção diz respeito a um novo processo em que se utiliza o arrefecimento controlado para se obter a forma polimórfica I de d4T a partir de uma mistura que contém uma ou várias das formas polimórficas I, II e III. O composto d4T foi já aprovado para utilização no tratamento da SIDA.

Lisboa, 6 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195. 2º e-Drt.
1269-063 LISBOA