

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0904938-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/07/2009
(43) Data da Publicação: 19/04/2011
(RPI 2102)



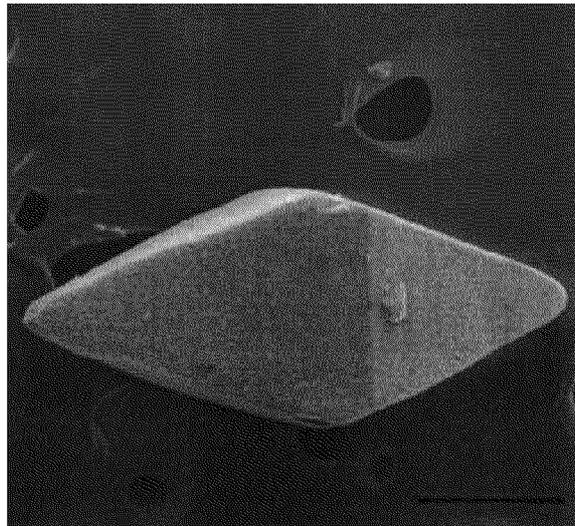
(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/506
A61K 31/4409
A61K 31/7068
A61P 31/12

(54) Título: **MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UM CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, SEU SAL MALEATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU USO**

(73) Titular(es): Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, Universidade de São Paulo - USP

(72) Inventor(es): FELIPE TERRA MARTINS, JAVIER ALCIDES ELLENA, NIKOLAS PAPANIDIS

(57) Resumo: MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UM CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, SEU SAL MALEATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU USO. A presente invenção provê um método de obtenção de um co-cristal de lamivudina, forma V, seu sal maleato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido trata do uso da forma co-cristal de maleato de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).





**“MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UM CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA,
SEU SAL MALEATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU USO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê um método de obtenção de um
5 co-cristal de lamivudina, forma V, seu sal maleato e suas formulações
farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido trata do uso da forma
co-cristal de maleato de lamivudina no preparo de medicamentos
indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência
adquirida - SIDA).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Os inibidores de transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN)
foram os primeiros fármacos aprovados para o tratamento da AIDS, e
atuam impedindo a polimerização do DNA. Tais compostos, análogos
estruturais dos nucleosídeos intracelulares modificados através da
15 substituição de uma hidroxila na posição 3' por um átomo de
hidrogênio, são capazes de inibir seletivamente a enzima viral
responsável pela síntese de DNA a partir de seu RNA, após infecção da
célula hospedeira.

A partir de estratégias de planejamento racional de
20 fármacos, outros análogos nucleosídicos foram sintetizados visando
melhorar propriedades biofarmacocinéticas e potencializar a ação anti-
HIV.

Lamivudina ($C_8H_{11}O_3N_3S$, CAS No. 134678-17-4) é
quimicamente denominada (2*R*-*cis*)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-
25 oxotiolan-5-il]-2(1*H*)-pirimidinona. Alternativamente, lamivudina
também é sistematicamente reconhecida por (-)-*cis*-4-amino-1-(2-
hidroximetil-1,3-oxotiolan-5-il)-(1*H*)-pirimidina-2-ona. Somente um
enantiômero possui atividade biológica comprovada, e é conhecido como
lamivudina. Com relação à similaridade aos nucleosídeos intracelulares,

lamivudina é um análogo 2'-desoxigenado da citidina onde há também uma substituição isostérica do grupo 3'-metileno da ribose por um átomo de enxofre.

Lamivudina é comercializada em uma formulação sólida (EPIVIR®) pela companhia farmacêutica GlaxoSmithKline.

A lamivudina pode-se mostrar em duas formas (I e II), a forma I pode ainda apresentar dois hábitos cristalinos morfologicamente distintos: bastões curtos e agulhas extremamente finas. Ela é caracterizada por cristalizar no sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial não-centrossimétrico $P2_12_12_1$, com 20 moléculas de lamivudina e quatro moléculas de água por cela unitária cristalográfica. Como pode ser presumido, existem cinco moléculas de lamivudina para cada água, constituindo esta a unidade cristalográfica assimétrica (Robin K. HARRIS, Race R. YEUNG, R. Brian LAMONT, Robert W. LANCASTER, Sean M. LYNN, Susan E. STANIFORTH. 'Polymorphism' in a novel anti-viral agent: Lamivudine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, p. 2653-2659, 1997).

Os cristais da forma II de lamivudina são bipirâmides com base quadrangular. Ela é caracterizada por cristalizar no sistema cristalino tetragonal, grupo espacial não-centrossimétrico $P4_32_12$, com oito moléculas de lamivudina na cela unitária cristalográfica. Como pode ser caracterizada, por meio de várias técnicas analíticas e estruturais, incluindo difração de raios-X por monocristais, ela é uma forma desidratada que apresenta uma única molécula constituindo a unidade cristalográfica assimétrica (Robin K. HARRIS, Race R. YEUNG, R. Brian LAMONT, Robert W. LANCASTER, Sean M. LYNN, Susan E. STANIFORTH. 'Polymorphism' in a novel anti-viral agent: Lamivudine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, p. 2653-2659, 1997).

Uma forma cristalina, na qual lamivudina forma um sal com sacarinato também é conhecida (BANERJEE Rahul; BHATT Prashant M.; RAVINDRA Nittala V.; DESIRAJU Gautam R. Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities. *Cryst. Growth Des.*, vol. 5, n. 6, p. 2299-2309, 2005). Esta forma é caracterizada por cristalizar no sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial não-centrossimétrico $P2_12_12_1$, com quatro dímeros de lamivudina e sacarinato por cela unitária cristalográfica. Nesta estrutura, lamivudina atua como cátion devido ao nitrogênio imínico do anel pirimidínico estar protonado e o sacarinato ser a espécie molecular carregada negativamente. Assim, a unidade cristalográfica assimétrica desta forma cristalina é composta por uma molécula de lamivudina e outra de sacarinato. Este sal é preparado por meio de um processo de co-cristalização via evaporação lenta de uma mistura binária de solventes constituída de metanol e clorofórmio (1:1, vol./vol.), onde quantidades equimolares de lamivudina e sacarina são previamente dissolvidas.

Contrariando o comportamento geral da maioria dos fármacos cristalizados na forma de um sal, o sacarinato de lamivudina é muito pouco solúvel, sendo que a forma II apresenta um perfil de dissolução mais apropriado para o uso em formulações farmacêuticas do que o sal (BANERJEE, Rahul; BHATT, Prashant M.; RAVINDRA, Nittala V.; DESIRAJU, Gautam R. Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities. *Cryst. Growth Des.*, vol. 5, n. 6, p. 2299-2309, 2005). Basicamente, esta baixa solubilidade deve-se ao fato das ligações de hidrogênio responsáveis pela arquitetura intermolecular dentro do retículo cristalino impedir a interação das moléculas de água com as unidades moleculares do cristal.

Uma estratégia muito utilizada para melhorar a solubilidade, e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de um fármaco, bem como, prover suas características de manufatura, consiste em preparar formas cristalinas nas quais as moléculas ativas estão carregadas negativamente, em geral quando os fármacos possuem grupamentos ácidos prevalecendo e/ou positivamente, neste caso, na maioria das vezes, os fármacos apresentam caráter básico predominante.

A solubilidade de um fármaco, e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade, e as características de manufatura podem ser aprimoradas usando várias estratégias, entre elas, a preparação de formas cristalinas contendo as moléculas bioativas associadas com outros compostos (co-cristais). Ainda, tanto o fármaco quanto a molécula co-cristalizada podem estar ionizados. Um dos agentes de co-cristalização mais utilizados para estes propósitos é o ácido maléico. Quimicamente, ele é um ácido orgânico insaturado dicarboxílico com quatro átomos de carbono, nomeado sistematicamente ácido 2(Z)-butenodióico. Especificamente, o isômero cis é o ácido maléico, enquanto que o isômero trans é chamado ácido fumárico.

Comumente, os fármacos quando cristalizados na presença do ácido maléico formam sais de maleato, exceto em certas condições que a matriz solvente é extremamente ácida. Isto ocorre devido à ionização de um dos grupos carboxílicos, ou de ambos.

A praticidade de síntese, o alto rendimento da preparação laboratorial, o baixo teor de impurezas residuais, e, a melhora substancial das propriedades farmacotécnicas e de solubilidade em comparação com a espécie molecular não ionizada são alguns dos atrativos oferecidos pelos maleatos que estimulam o desenvolvimento de

formas cristalinas contendo este ácido dicarboxílico, preferencialmente em uma de suas formas aniônicas.

A publicação internacional WO 2007/114922 descreve duas formas do maleato de (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-di-(trifluorometil)fenil)-
5 etóxi)-metil)-8-fenil-1,7-diazaspiro(4,5)decan-2-ona. Ambas as formas apresentando o maleato co-cristalizado têm menor proporção de impurezas e a qualidade dos produtos farmacêuticos acabados contendo estas formas é melhor, quando comparado com a forma amorfa do respectivo fármaco livre, aquela ausente de qualquer agente
10 de co-cristalização ou solvente.

A patente americana US 2007004783 descreve duas formas cristalinas de maleato de anlodipino, conhecidas como a Forma I e a Forma II do maleato de anlodipino. A preparação destas formas é
15 simples e envolve a dissolução de ácido maléico em um solvente, como acetato de etila, ou em uma mistura de solventes, seguido da adição de anlodipino à temperatura ambiente e aquecimento da mistura reacional até a temperatura de refluxo do solvente ou da mistura de solventes. Ambas as formas, quando incorporadas em formulações farmacêuticas, cumprem satisfatoriamente as especificações e requerimentos
20 necessários para validar os seus empregos em formas sólidas destinadas ao uso clínico.

A patente americana US 5.041.543 revela o zidovudina, 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT), que foi o primeiro fármaco antiretroviral que propiciou efetivamente benefícios clínicos, com atividade contra
25 HIV-1 e HIV-2, e, também, o primeiro a ser aprovado para o tratamento de infecções por HIV.

A patente americana US 5.047.407 e patente européia EP 382.526, de titularidade da GlaxoSmithKline, reivindicam a preparação

de compostos derivados do núcleo 1,3-oxotiolano e todos os seus isômeros geométricos e ópticos, bem como, suas misturas.

A patente americana US 5.905.082 descreve duas formas polimórficas de lamivudina, denominadas forma I e forma II. A forma I é um polimorfo metaestável que se converte, quando exposto à temperatura de 179,6°C, na forma II, esta sendo a forma estável de lamivudina. Adicionalmente, a patente americana também reivindica um método de preparação da forma I de lamivudina através do aquecimento até 45°C de uma suspensão de 64,8 mg de lamivudina em 200 ml de água com o propósito de obter uma solução que deve ser resfriada até 30°C. Com este procedimento, uma massa é depositada e não pode ser mais agitada, quando, então, ela deve ser fracionada e resfriada até 10°C com agitação. Seqüencialmente, etapas de filtração e secagem durante 24 horas a 45°C rendem os cristais da forma I de lamivudina. Ainda, a patente americana relata como a forma II é preparada através do aquecimento até refluxo de uma suspensão de 10 mg de lamivudina em 200 ml de álcool desnaturado com o propósito de obter uma solução límpida que deve ser filtrada ainda quente. Depois, cerca da metade do volume do solvente do filtrado deve ser destilado e, então, o aquecimento é interrompido, quando cristais reconhecidos da forma II são semeados na solução pré-concentrada. A solução já adicionada dos cristais "sementes" da forma II é então resfriada de 80°C para 25°C, por uma hora, com início do crescimento dos cristais a 79°C. Por fim, etapas de resfriamento, agora até 15°C, e agitação por uma hora, sucedidas de filtração, lavagem com álcool desnaturado e secagem, fornecem os cristais da forma II de lamivudina.

A publicação internacional WO 2003/027106 mostra que a forma II, de lamivudina, também pode ser obtida através da suspensão de 100 g de salicilato de lamivudina monoidratado em 600 ml de

acetato de etila, ou acetonitrila, agitação por 10 minutos a uma faixa de temperatura variando desde 30°C até 35°C, seguido de aquecimento lento até uma temperatura suficiente para atingir o refluxo do solvente utilizado. No momento em que o refluxo do solvente ocorre 60 g de
5 trietanolamina em 50 ml de acetato de etila são adicionados vagarosamente por uma hora. Seqüencialmente, o processo de refluxo é mantido por 30 minutos, sucedido pelo resfriamento da solução e agitação por uma hora a 30°C, resultando, após filtração, lavagem e secagem em cristais da forma II de lamivudina.

10 Ainda, a publicação internacional WO 2007/119248 apresenta uma nova forma cristalina de lamivudina, a Forma III, a qual também pode ser utilizada como ingrediente farmacêutico ativo em formulações sólidas. Ela é caracterizada por cristalizar no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial não-centrossimétrico P2₁, com
15 duas moléculas de lamivudina e uma molécula de água por cela unitária cristalográfica, onde duas moléculas de água estão interagindo com quatro moléculas de lamivudina por meio de ligações de hidrogênio clássicas. Desta forma, existe uma molécula de lamivudina para cada meia molécula água, constituindo esta a unidade cristalográfica
20 assimétrica deste hemidrato de lamivudina. Os cristais da forma III podem ser preparados de duas maneiras: 1) dissolvendo lamivudina em água a 45°C, seguido por resfriamento lento da solução sob agitação, isolamento do material cristalino da solução matriz e, optativamente, lavagem com solvente orgânico e secagem; 2) agitando cristais da forma
25 I ou da forma II em água a 20-45°C, seguido por resfriamento lento da solução sob agitação, isolamento do material cristalino da solução matriz e, optativamente, lavagem com solvente orgânico e secagem.

A publicação internacional WO 2007/119248 reivindica uma forma I com propriedades de fluxo e densidade de partículas

inferiores às anteriormente pleiteadas. Assim, propondo uma solução para os sérios problemas quanto ao manejo do insumo durante a formulação farmacêutica. Contudo, é sabido que esta forma é instável, consistindo em um obstáculo para a padronização e controle de
5 qualidade dos produtos acabados e até mesmo da matéria-prima contendo a respectiva forma. Por outro lado, a forma II, aquela que é termodinamicamente estável, e a forma III possuem melhores propriedades de produção e de dissolução, tornando viável o uso destas para a composição de formas sólidas.

10 Assim, objetiva-se a apresentação de uma nova forma cristalina de lamivudina que possa prestar como um insumo farmacêutico para o uso em formulações destinadas ao tratamento da infecção por HIV, e que seja vantajosa devido às propriedades de dissolução e de manipulação melhoradas em comparação com as
15 formas cristalinas de lamivudina previamente reportadas, a saber, a Forma I, um 0,2-hidrato, a Forma II desidratada, a Forma III, um hemidrato, e o sacarinato de lamivudina.

Por fim, fornecer uma nova forma cristalina de lamivudina que, onde em sua preparação, demande reagentes pouco dispendiosos e
20 que não ofereçam riscos de contaminação ambiental, em um método simples, rápido, robusto, altamente rentável e que proporcione elevada pureza do fármaco ativo.

Diante de todo o exposto, a Depositante desenvolveu um método de obtenção de uma forma cristalina estável de lamivudina de
25 seu respectivo sal, apresentando propriedades farmacotécnicas e biodisponibilidade aprimorada.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra as morfologias dos cristais de lamivudina, sendo, (1A) as bipirâmides da Forma II, (1B) os bastões do maleato de

lamivudina e (1C) os aglomerados de bastões do maleato de lamivudina, imagens capturadas em um microscópio eletrônico de varredura LEO 435 VP a 15 kV. As barras remetem 100 μm .

A figura 2 apresenta uma visão molecular da unidade
5 assimétrica cristalográfica do maleato de lamivudina à temperatura ambiente, preparada com ORTEP-3, exibindo uma rotulagem arbitrária dos átomos, os quais são representados pelos seus respectivos elipsóides térmicos a uma probabilidade de 50%. Os átomos de hidrogênio são mostrados como esferas de raio compatível com o
10 diagrama esquemático.

A figura 3 exibe o difratograma experimental de raios-X do maleato de lamivudina e os respectivos padrões de difração de raios-X teóricos calculados com a estrutura determinada à temperatura ambiente (intermediário) e à baixa temperatura (abaixo), onde
15 intensidades normalizadas (unidades arbitrárias) são dadas em função do ângulo de difração $2\theta(^{\circ})$, evidenciando que tanto as posições das reflexões de Bragg presentes no padrão de difração de raios-X da amostra analisada quanto suas intensidades são idênticas àquelas calculadas com a estrutura de monocristal.

20 A figura 4 ilustra o resumo das informações estruturais relativas à determinação da cela unitária cristalográfica do maleato de lamivudina, preparada com ORTEP-3, à temperatura ambiente.

A figura 5 demonstra uma representação estrutural preparada com ORTEP-3 do empacotamento cristalino do maleato de
25 lamivudina à temperatura ambiente, em uma projeção visualizada ao longo da direção [100]. Representando graficamente todo o emaranhado de ligações de hidrogênio (evidenciadas por duas linhas pontilhadas), ainda, os átomos de hidrogênio envolvidos nas interações intermoleculares estão representados como esferas de raio arbitrário e

os operadores de simetria que geram as demais unidades moleculares a partir da identidade cristalográfica estão representados por letras minúsculas que sobrescrevem a rotulagem dos átomos envolvidos nos contatos intermoleculares, onde os átomos da identidade não
5 apresentam qualquer letra sobrescrita. Assim, i = x; -1 + y; z, ii = 0,5 - x; 1 - y; - 0,5 + z, iii = 0,5 - x; 2 - y; - 0,5 + z, iv = 0,5 + x; 0,5 - y; - z, v = 0,5 + x; 1,5 - y; - z, vi = 1 - x; - 0,5 + y; 0,5 - z, vii = 1 - x; - 1,5 + y; 0,5 - z.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção provê um método de obtenção de um co-cristal de lamivudina, forma V, seu sal maleato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido trata do uso da forma co-cristal de maleato de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência
15 adquirida - SIDA).

Em uma primeira realização, o presente pedido, descreve um método de obtenção de um sal de um co-cristal de lamivudina, forma V, através das etapas (a) dissolução de cerca de 1 a 20 mg da forma II de lamivudina em cerca de 1 e 50 ml de isopropanol a
20 temperatura de 20°C a 60°C, sob agitação, por 1 a 15 minutos, (b) repouso por 5 a 60 minutos ou até que a temperatura de 20°C a 35°C seja atingida, (c) adição de ácido maléico entre 1 e 20 mg até total co-cristalização e (d) repouso até total evaporação da matriz solvente sob temperatura de 20°C a 35°C.

25 Em uma segunda realização, a presente invenção trata de uma nova forma cristalina de lamivudina, co-cristal, e seu sal maleato composta pela espécie catiônica lamivudina, com o átomo de nitrogênio do anel pirimidínico protonado, e pela espécie aniônico maleato.

O co-cristal do maleato de lamivudina apresenta parâmetros de cela unitária cristalográfica, à temperatura ambiente, $a = 12,876(5) \text{ \AA}$; $b = 5,458(5) \text{ \AA}$; $c = 21,828(5) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 90,00^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$; à baixa temperatura $a = 12,7870(4) \text{ \AA}$; $b = 5,4130(1) \text{ \AA}$; $c = 21,6500(7) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 90,00^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$. Ainda, os parâmetros de cela unitária cristalográfica podem apresentar desvios padrões de $\pm 0,1 \text{ \AA}$ e/ou $\pm 0,1^\circ$.

Tais maleatos apresentam características físicas, farmacotécnicas e de biodisponibilidade mais consistentes, como cor, facilidade de manipulação, estabilidade após incorporação no medicamento, razão de dissolução, entre outras. Sais de maleato facilitam a redução do tamanho de partículas do sólido farmacêutico, favorecendo, portanto, a sua solubilização. Tais sais, ainda são termodinamicamente robustos e estáveis sob uma vasta variedade de condições ambientais, como diferentes temperaturas e umidades atmosféricas relativas. Eles também são facilmente introduzidos em formulações farmacêuticas devido às desejáveis características de manejo.

Particularmente, o co-cristal do maleato de lamivudina possui um anel 2',3'-didesoxirribose com a substituição isostérica do grupo 3'-metileno por um átomo de enxofre apresentando uma conformação envelope, com o átomo de enxofre no ponto de inflexão, deslocado à temperatura ambiente de $0,850(6) \text{ \AA}$ e movido à baixa temperatura por $0,856(4) \text{ \AA}$ do plano mínimo quadrado formado pelos átomos C6, O2, C5 e C7, sendo o desvio quadrático médio dos átomos ajustados no plano mínimo quadrado é $0,0433 \text{ \AA}$, à temperatura ambiente e $0,0440 \text{ \AA}$, à temperatura de $150(2) \text{ K}$.

Quanto ao plano formado por estes quatro átomos, o átomo de enxofre está *cis* orientado em relação ao núcleo pirimidínico, o qual

pode ser reportado como um substituinte do átomo de carbono C5. O átomo de oxigênio O3 do grupamento hidroximetila permanece axialmente posicionado, sendo que não é possível estabelecer claramente se este átomo possui uma orientação *cis* ou *trans* em relação ao átomo de oxigênio intracíclico do anel 2',3'-didesoxiribose modificado.

Por outro lado, o átomo de hidrogênio hidroxílico H3c, o qual tem parâmetros posicionais precisamente determinados dentro do mapa de distribuição de densidade eletrônica construído por análise diferencial Fourier e posteriormente refinados, está *cis* posicionado em relação ao átomo de enxofre intracíclico do anel 2',3'-didesoxiribose modificado. Ao mesmo tempo, o grupo hidroxílico O3-H3c da molécula de lamivudina situa-se configurado do mesmo lado do anel pirimidínico, considerando o plano do anel ribosídeo modificado como referência, com um ângulo de torção O2-C6-C8-O3 de 60,8(4)°, à temperatura ambiente e 60,3(3)°, à baixa temperatura.

O co-cristal do maleato de lamivudina, do presente pedido, também oferece o plano do anel pirimidínico paralelo ao eixo longitudinal da ligação O2-C5, como o grupo carbonílico C1=O1 posicionado opostamente ao átomo de oxigênio endocíclico do anel 2',3'-didesoxiribose modificado. Os ângulos de torção O2-C5-N1-C4 (-19,8(5)°, à temperatura ambiente e -20,1(3)°, à baixa temperatura) e O2-C5-N1-C1 (161,6(3)°, à temperatura ambiente e 161,4(2)°, à baixa temperatura).

O difratograma de raios-X de pó do co-cristal do maleato de lamivudina, do pedido de patente, apresenta marcações por reflexões de Bragg nas seguintes posições em 2θ : 7,97; 8,10; 10,61; 13,74; 14,33; 16,72; 18,15; 18,38; 19,42; 20,34; 21,09; 21,35; 21,45; 21,70; 23,02; 24,04; 24,45; 24,61; 25,43; 26,12; 26,40; 26,72; 27,04; 27,65; 28,00;

28,91; 29,15; 29,63; 30,31; 31,15; 31,87; 32,27; 32,51; 32,66; 32,81;
33,05; 33,32; 33,53; 33,81; 34,59; 35,07; 35,81; 35,97; 36,30; 36,67;
37,27; 37,50; 37,71; 37,85; 38,42; 38,85; 39,10; 39,45; 39,69; 39,98;
40,67; 40,89; 41,32; 41,45; 42,16; 42,58; 42,99; 43,13; 43,47; 43,67;
5 43,76; 44,00; 44,27; 44,44; 45,25; 45,56; 46,06; 46,27; 46,37; 46,65;
47,14; 47,95; 48,57; 48,75; 49,13; 49,34; 49,92 \pm 0,2°.
Preferencialmente, as cinco primeiras reflexões, a saber, as reflexões
nas posições 7,97, 8,10, 10,61, 13,74 e 14,33 \pm 0,2° em 2θ , até mesmo
quando amostras são submetidas à análise de difração de raios-X de pó
10 para este propósito e, eventualmente, intensidades de difração da
radiação eletromagnética a altos valores angulares em 2θ não são
distinguidas do ruído instrumental.

Outra caracterização, do co-cristal do maleato de
lamivudina, refere-se a uma espécie desprotonada, ou seja, carregada
15 negativamente, em razão do próton imínico ter sido localizado
indubitavelmente no mapa de distribuição de densidade eletrônica
gerado por análise diferencial de Fourier, bem como nenhum excesso
não modelado de densidade eletrônica encontrado nas proximidades
dos átomos de oxigênio de um dos grupos carboxílicos do ácido maléico.

20 Já com o outro grupo carboxílico do maleato, é possível
localizar claramente o átomo de hidrogênio O-H, comprovando a
integridade deste grupo carboxílico, o qual não está ionizado na forma
de um grupo carboxilato, como ocorre na outra extremidade do agente
de co-cristalização. Por sua vez, a hidroxila do maleato está envolvida
25 somente em uma ligação de hidrogênio intramolecular, ocorrendo
dentro do maleato. Esta interação conecta o grupo carboxílico e o grupo
carboxilato do maleato através dos átomos O7-H7c...O5. O átomo de
oxigênio hidroxílico O7 do maleato, o qual é ligado covalentemente ao
átomo de hidrogênio H7c, não participa de nenhuma ligação de

hidrogênio intermolecular, sem conectar qualquer molécula de lamivudina ou outra unidade de maleato dentro do retículo cristalino. Tal observação considera a participação deste átomo de oxigênio tanto como doador quanto acceptor de hidrogênio. Por outro lado, o átomo de oxigênio O5 também é um acceptor de hidrogênio em uma interação na qual o grupo amínico do anel pirimidínico é doador de hidrogênio. Assim, o átomo de oxigênio O5 participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada, com uma contribuição intramolecular e outra intermolecular. Tal ligação de hidrogênio intermolecular, envolvendo os átomos N3-H3a...O5, é uma das ligações de hidrogênio que ligam as moléculas de lamivudina e maleato dentro do plano cristalográfico (-114). A outra ligação de hidrogênio não covalente, N2⁺-H2...O4, envolve um dos átomos de oxigênio do grupo carboxilato do maleato, o qual é carregado negativamente e atua como acceptor de hidrogênio, e o átomo de nitrogênio imínico pertencente ao núcleo pirimidínico de lamivudina, o qual está carregado positivamente e atua como doador de hidrogênio. Ambas ligações de hidrogênio são interações relativamente fortes, o que pode ser constatado pelas distâncias entre os átomos doadores e aceptores de hidrogênio, uma vez que a separação N3...O5 mede 2,830(6) Å, à temperatura ambiente e 2,825(3) Å, à baixa temperatura, e a distância N2⁺...O4 é 2,676(5) Å, à temperatura ambiente e 2,675(3) Å, à baixa temperatura, e pelos valores dos ângulos de ligação N3-H3a...O5 (173° e 174° à temperatura ambiente e a 150(2) K, respectivamente) e N2⁺-H2...O4 (173(4)° e 168(4)° à temperatura ambiente e a 150(2) K, respectivamente), os quais são similares ao melhor valor geométrico que pode ser encontrado para qualquer ligação de hidrogênio clássica, 180°. Em decorrência destes contatos intermoleculares, o anel pirimidínico de lamivudina com os átomos de oxigênio O1 e de nitrogênio N3 exocíclicos pertencentes respectivamente

aos grupos carbonílico e amínico ligados a ele e os átomos não-hidrogenóides do maleato ficam praticamente coplanares, com um pequeno ângulo de $8,43(9)^\circ$, à temperatura ambiente, ou $8,64(6)^\circ$ a $150(2)$ K, entre o plano mínimo quadrado formado pelos átomos O4, O5, C9, C10, C11, C12, O6 e O7, sendo o desvio quadrático médio dos átomos ajustados no plano mínimo quadrado é $0,0244 \text{ \AA}$, à temperatura ambiente e $0,0307 \text{ \AA}$, à baixa temperatura e o plano mínimo quadrado formado pelos átomos N1, C1, O1, N2, C2, N3, C3 e C4 (o desvio quadrático médio dos átomos ajustados no plano mínimo quadrado é $0,0244 \text{ \AA}$ e $0,0235 \text{ \AA}$, à baixa temperatura).

O maleato também está envolvido em uma terceira ligação de hidrogênio intermolecular, com uma molécula de lamivudina relacionada àquela perfazendo as duas ligações de hidrogênio previamente descritas por uma operação de simetria em que um eixo parafuso de ordem 2, o eixo 2_1 , é aplicado ao longo do vetor cristalográfico c . Neste caso, o átomo de oxigênio carbonílico O6, pertencente ao núcleo carboxílico que não está ionizado, atua como acceptor de hidrogênio, enquanto que o átomo de oxigênio do grupamento hidroxílico O3-H3c da pentose modificada é o doador de hidrogênio desta ligação não covalente envolvendo os átomos O3-H3c...O6. Há um direcionamento desta ligação de hidrogênio à baixa temperatura, uma vez que o ângulo O3-H3c...O6 aumenta de $168(5)^\circ$ à temperatura ambiente para $175(4)^\circ$ quando a temperatura é reduzida até $150(2)$ K. Para compensar este incremento na orientação da ligação de hidrogênio O3-H3c...O6 à baixa temperatura, o ângulo $N2^+-H2...O4$ é desfavorecido geometricamente, passando de $173(4)^\circ$ à temperatura ambiente para $168(4)^\circ$ à temperatura de $150(2)$ K.

Como consequência do contato intermolecular O3-H3c...O6, o anel pirimidínico de lamivudina está orientado quase

perpendicularmente em relação ao plano formado pelos átomos do maleato, com um ângulo de $82,27(6)^\circ$ à temperatura ambiente e $81,66(4)^\circ$ a $150(2)$ K entre os planos definidos acima pelos seus respectivos átomos e desvios quadráticos da média.

5 Em adição, as moléculas de lamivudina, as quais são relacionadas por uma operação de simetria em que um eixo parafuso 2_1 é aplicado na direção do vetor cristalográfico a , estão empilhadas alternadamente ao longo da direção $[100]$, mantidas por uma ligação de hidrogênio clássica, porém moderada, envolvendo os átomos N3-
10 H3b...O1=C1 dos grupamentos amino e carbonila do anel pirimidínico. Esta interação pode ser vista como uma ligação de hidrogênio intermolecular moderada devido aos átomos doador e acceptor de hidrogênio, N3 e O1, respectivamente, estarem consideravelmente afastados por uma separação de $2,785(5)$ Å à temperatura ambiente e
15 $2,790(3)$ Å a $150(2)$ K, e pelo valor do ângulo de valência N3-H3b...O1 (145° à temperatura ambiente e 144° a temperatura de $150(2)$ K) ser significativamente diferente de 180° . Ainda, os planos dos núcleos pirimidínicos das moléculas de lamivudina empacotadas paralelamente à direção $[100]$ e ligadas através da interação de hidrogênio
20 supramencionada são torcidos, com um ângulo entre os planos mínimos quadrados formados pelos átomos N1, C1, O1, N2, C2, N3, C3 e C4 de $22,55(7)^\circ$ à temperatura ambiente e $24,20(5)^\circ$ à temperatura de $150(2)$ K.

Por fim, uma interação íon-dipolo entre o anel pirimidínico e
25 a pentose modificada estabiliza o empacotamento cristalino na direção $[010]$, justapondo paralelamente as unidades moleculares de lamivudina ao longo do eixo cristalográfico b , uma vez que há um ângulo de $0,0(1)^\circ$ entre os planos ajustados sobre os átomos não-hidrogenóides endocíclicos e exocíclicos do núcleo pirimidínico, tanto à

temperatura ambiente quanto à baixa temperatura. Este contato é entendido como uma interação entre o átomo de nitrogênio imínico carregado positivamente, N2, o qual pertence ao anel pirimidínico, e os elétrons do átomo de oxigênio endocíclico do resíduo ribosídeo alterado, O2, o qual é responsável pela ciclização dos átomos da porção derivada de monossacarídeo devido à ligação hemiacetal entre este átomo de oxigênio e o átomo de carbono C6. Os átomos N2 e O2 são distanciados por 3,018(4) Å, à temperatura ambiente e por 2,977(3) Å, à temperatura de 150(2) K, valor este que está em concordância com os valores esperados para a ocorrência de tal interação (aproximadamente 3 Å). Este encurtamento da distância N2...O2 é um dos fatores responsáveis pela contração do parâmetro de cela unitária cristalográfica *b* à baixa temperatura.

Em uma terceira realização, a presente invenção, trata de formulações farmacêuticas contendo co-cristal de maleato de lamivudina, sendo que, tais formas farmacêuticas podem ser apresentar em formas sólidas, como pós, granulados, cápsulas, comprimidos, tabletes, comprimidos revestidos e drágeas, opcionalmente, associados a veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Em uma quarta realização, o pedido de patente destina-se ao uso do co-cristal de maleato de lamivudina, no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).

EXEMPLOS

PREPARAÇÃO DO MALEATO DE LAMIVUDINA

Antes do uso da amostra da Forma II de lamivudina para a preparação da nova forma cristalina de lamivudina, análises de difração de raios-X de pó e de monocristal confirmaram a autenticidade da mesma e os parâmetros de cela unitária cristalográfica determinada por

difração de raios-X de monocristal foram iguais àqueles da Forma II de lamivudina. Ainda, a pureza da amostra foi comprovada por análises cromatográficas (método de cromatografia líquida de alta eficiência, abreviada por CLAE) e térmicas (técnica de calorimetria diferencial de varredura, abreviada por CDV). O teor experimental de lamivudina determinado por CLAE e a temperatura de fusão obtida por CDV foram $99,55 \pm 0,07$ mol% e $175,6 \pm 0,3$ °C, respectivamente.

Inicialmente, cerca de 10 mg da Forma II de lamivudina foram dissolvidos em 5 ml de isopropanol a temperatura de 45°C, sob agitação, por 5 minutos. Em seguida, a solução foi mantida em repouso por 10 minutos ou até que a temperatura de 25°C seja atingida. Por conseguinte, 5 mg de ácido maléico foram adicionados, agitando-se a solução até que a dissolução do agente de co-cristalização seja total. A mistura resultante permanece sob repouso a temperatura de 25°C até completa evaporação da matriz solvente, quando, então, cristais de maleato de lamivudina foram obtidos.

ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X DE MONOCRISTAL

Após as etapas de preparação do maleato de lamivudina, foi obtido um tipo de cristal, com relação ao hábito cristalino. Análises por microscopia fotônica com luz polarizada e por microscopia eletrônica de varredura revelaram cristais com aspecto de bastões, os quais podem crescer isoladamente e/ou em aglomerados, a partir de um centro de nucleação único.

Um cristal bem formado, translúcido e monorrefringente de maleato de lamivudina, de dimensões 0,354 x 0,061 x 0,051 mm, foi selecionado para o experimento de difração de raios-X de monocristal. A coleta dos dados foi realizada à temperatura ambiente (298(1)K) e à baixa temperatura (150(2) K) com auxílio de um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD (câmera CCD de 95 mm como detector e geometria

angular κ), usando radiação de um tubo selado de Mo ($\text{MoK}\alpha = 0,71073$ Å) gerada a 60 kV e 33 mA e monocromada por grafite. Um soprador de nitrogênio foi utilizado como instrumento de manutenção da temperatura a 150(2) K.

5 No caso da coleta dos dados à temperatura ambiente, 5747 reflexões de Bragg foram coletadas com uma redundância três, em uma faixa angular em 2θ de $6,32^\circ$ a $52,16^\circ$ (variação dos índices de Miller: de -15 a 15 para h , de -6 a 6 para k , de -26 a 26 para l).

Já no caso do experimento conduzido à baixa temperatura,
10 16112 reflexões de Bragg foram coletadas, também com uma redundância três, em uma faixa angular em 2θ variando de $6,38^\circ$ a $50,68^\circ$ (variação dos índices de Miller: de -15 a 15 para h , de -6 a 6 para k , de -26 a 24 para l). A completude em θ_{max} foi 99,2% e 98,7% para os experimentos realizados à temperatura ambiente e à baixa temperatura,
15 respectivamente, e os parâmetros definitivos da cela unitária cristalográfica foram calculados sobre todas as reflexões coletadas.

O programa COLLECT foi utilizado como ferramenta de interface computacional para a coleta dos dados, e o conjunto de programas HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI e MINOR, HKL Denzo
20 and Scalepack. Em: *Methods in Enzymology*, vol. 276, editado por C. W. Carter Jr. e R.M. Sweet, New York: Academic Press, p. 307-326, 1997) foi utilizado para integração e correção de escala das reflexões.

A estrutura do maleato de lamivudina foi resolvida pelos métodos diretos de resolução do problema das fases da radiação
25 difratada e implementados no programa computacional SHELXS-97 (SHELDRICK, SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen: Göttingen, Alemanha, 1997).

O modelo prematuramente obtido após recuperação estatística das fases das ondas e construção da distribuição da

densidade eletrônica dentro da cela unitária cristalográfica revelou todos os átomos não hidrogenóides. Tal modelo, obtido desta forma foi refinado pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa, minimizando a diferença entre os fatores de estrutura observados e calculados em F^2 , usando, para este propósito, o programa computacional SHELXL-97 (SHELDRICK, SHELXL-97. Program for Crystal Structures Analysis. University of Göttingen: Göttingen, Alemanha, 1997). No caso do experimento conduzido à temperatura ambiente, 217 parâmetros foram refinados sobre 2971 reflexões independentes ($R_{\text{int}} = 0,0788$), enquanto que o mesmo número de parâmetros foi refinado sobre 2711 reflexões independentes ($R_{\text{int}} = 0,1009$) coletadas à baixa temperatura. Todos os átomos de hidrogênio ligados covalentemente a átomos de carbono foram posicionados a partir de premissas estereoquímicas, com distâncias fixas de 0,93 Å (ligação C—H aromática e C—H da dupla ligação existente no maleato), 0,97 Å (ligação C—H dentro de grupos metílenos) e 0,98 Å (ligação C—H dentro de grupos metínicos).

Aos dois átomos de hidrogênio amínicos foram dados os mesmos tratamentos dos átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono, com distâncias fixas de 0,86 Å para a ligação N—H. Já o próton imínico, o hidrogênio hidroxílico da lamivudina e o hidrogênio O—H do grupo carboxílico do maleato foram localizados no mapa de distribuição de densidade eletrônica construído por análise diferencial de Fourier, e seus parâmetros posicionais foram refinados.

Para todos os átomos de hidrogênio, um modelo de deslocamento térmico isotrópico foi considerado, sendo que, a cada átomo de hidrogênio ligado a átomo de carbono e nitrogênio lhe foi atribuído um parâmetro térmico fixo e igual ao parâmetro térmico

isotrópico equivalente do átomo ao qual foi ligado, acrescido de 20% deste valor.

No caso dos átomos de hidrogênio ligados a átomo de oxigênio, o mesmo tratamento dos parâmetros térmicos isotrópicos foi dado, contudo, foi considerado um acréscimo de 50% do parâmetro térmico isotrópico equivalente do átomo ao qual foi ligado o átomo de hidrogênio.

O refinamento sobre as reflexões coletadas à temperatura ambiente mostrou que a modelagem química foi satisfatória, uma vez que os valores máximo e mínimo de densidade eletrônica não modelados dentro da cela unitária cristalográfica foram 0,158 e -0,175 e.Å⁻³, respectivamente, e os parâmetros estatísticos de mérito finais foram: $S = 0,970$, $R1(I > 2\sigma(I)) = 0,0423$, $wR2(I > 2\sigma(I)) = 0,0775$, $R1(\text{para todos os dados}) = 0,1282$ e $wR2(\text{para todos os dados}) = 0,1000$. Similarmente ao alcançado com o refinamento sobre as reflexões mensuradas à temperatura ambiente, houve convergência do refinamento conduzido com base nas reflexões coletadas à temperatura de 150(2) K, e os fatores residuais também foram adequados, como apresentado na seqüência: valores máximo e mínimo de densidade eletrônica não modelados dentro da cela unitária cristalográfica de 0,371 e -0,294 e.Å⁻³, respectivamente, $S = 1,100$, $R1(I > 2\sigma(I)) = 0,0444$, $wR2(I > 2\sigma(I)) = 0,1107$, $R1(\text{para todos os dados}) = 0,0536$ e $wR2(\text{para todos os dados}) = 0,1159$.

O programa computacional ORTEP-3, versão 2.0 (FARRUGIA, ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *J Appl Crystallogr.*, vol. 30, p. 565, 1997) foi usado para confecção das representações gráficas estruturais. Todas as ilustrações foram feitas a partir da identidade cristalográfica da estrutura determinada à temperatura ambiente.

A presença de átomos com número atômico maior que aquele do silício, o enxofre e o cloro, em uma estrutura não centrossimétrica, possibilitou o refinamento do parâmetro de Flack (FLACK, On enantiomorph-polarity estimation. *Acta Crystallogr. Sect. A*, vol. 39, p. 876-881, 1983). Um valor de 0,1(1) foi obtido com base em 1202 pares de Friedel coletados à temperatura ambiente, e o valor correspondente ao refinamento sobre 1109 pares de Friedel coletados à baixa temperatura foi de -0,01(11). Desta forma, a determinação da configuração absoluta foi realizada, onde os carbonos C5 e C6, considerando os rótulos dos átomos dados na Figura 2, apresentaram as configurações *S* e *R*, respectivamente.

ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X DE PÓ

Cristais do maleato de lamivudina foram finamente particulados e montados em uma lâmina de vidro sulcada para exposição ao feixe de raios-X. O experimento de difração de raios-X de pó foi conduzido em um difratômetro de pó da marca Rigaku Denki de geometria θ - 2θ , com detector de cintilação, gerador a 50 kV e 100 mA, radiação proveniente de um ânodo rotatório de Cu ($\text{CuK}\alpha, \lambda = 1,54187 \text{ \AA}$) e modo de varredura contínua. A varredura foi conduzida à temperatura ambiente (293(1) K), no intervalo de 7 a 50° em 2θ com passo de 0,02° e velocidade de varredura de 1,000° /min.

O difratograma de raios-X experimental foi igual ao padrão de difração de raios-X teórico, simulado dentro do programa MERCURY (BRUNO e seus colaboradores. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallogr. Sect. B*, vol. 58, p. 389-397, 2002) com base na estrutura cristalina determinada à temperatura ambiente por difração de raios-X de monocristal.

Devido à inexistência de sinais de difração em posições (2 θ) que não foram esperadas para o maleato de lamivudina, as quais seriam de outras fases cristalinas, por exemplo, reflexões características da Forma I, da Forma II e da Forma III de lamivudina, e de qualquer região de difração por material não cristalino, comumente referido como halo amorfo foi possível concluir a pureza da amostra do maleato de lamivudina e a alta eficiência do processo de preparação da nova forma cristalina deste fármaco anti-HIV inibidor de transcriptase reversa nucleosídico.

A tabela 1 traz um resumo das informações estruturais relativas à determinação da cela unitária cristalográfica do maleato de lamivudina.

TABELA 1

	maleato de lamivudina	
	298(1) K	150(2) K
Sistema cristalino	Ortorrômico	Ortorrômico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensões da cela unitária (Å)	<i>a</i>	12,876(5)
	<i>b</i>	5,458(5)
	<i>c</i>	21,828(5)
Ângulos da cela α , β e γ	90,00°	90,00°
Volume (Å ³)	1534(1)	1498,53(7)
Número de pares de lamivudina e maleato por cela unitária (<i>Z</i>)	4	4
Densidade calculada (g.cm ⁻³)	1,495	1,531
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,252	0,258

Como pode ser visto na Tabela 1, a ocorrência de uma transição de fase cristalina não pode ser afirmada entre as temperaturas de 298 K e 150 K, embora um encurtamento significativo

dos parâmetros de cela unitária cristalográfica a ($\Delta a_{\text{Temp.}} = a_{298\text{k}} - a_{150\text{k}} = 0,09 \text{ \AA}$), b ($\Delta b_{\text{Temp.}} = b_{298\text{k}} - b_{150\text{k}} = 0,04 \text{ \AA}$) e c ($\Delta c_{\text{Temp.}} = c_{298\text{k}} - c_{150\text{k}} = 0,17 \text{ \AA}$) foi percebido quando a forma cristalina ortorrômbica do maleato de lamivudina foi submetida à baixa temperatura, mas especificamente, à temperatura de 150 K. Este encurtamento é reflexo da redução das distâncias intermoleculares dentro do retículo cristalino do maleato de lamivudina, quando esta forma sólida foi exposta à temperatura de 150 K.

A tabela 2 mostra as coordenadas fracionárias dos átomos não-hidrogênóides (coordenadas fracionárias x , y e z ($\times 10^{-4}$)) e os respectivos parâmetros isotrópicos equivalentes (U_{eq}) de deslocamento térmico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) do maleato de lamivudina determinada às temperaturas de 298(1) K e 150(2) K.

TABELA 2

Átomo	298(1) K				150(2) K			
	x	y	z	Ueq	x	y	z	Ueq
C1	821(4)	9427(8)	258(2)	54(1)	817(3)	9408(3)	274(3)	34(1)
C2	2481(3)	11415(8)	122(2)	52(1)	2489(2)	11221(3)	99(4)	34(1)
C3	2935(3)	9679(8)	524(2)	55(1)	2978(2)	9702(3)	488(4)	38(1)
C4	2323(3)	7954(8)	775(2)	55(1)	2320(2)	7767(2)	805(2)	36(1)
C5	600(3)	5949(8)	937(2)	58(1)	681(3)	5853(2)	917(2)	37(1)
C6	1223(3)	3859(7)	1818(2)	59(1)	1199(3)	3954(7)	1782(3)	38(1)
C7	-24(3)	7034(9)	1460(2)	69(1)	-30(2)	7116(7)	1458(3)	43(1)
C8	2253(4)	2985(9)	2039(2)	71(1)	2200(3)	2935(6)	1994(5)	42(1)
C9	4041(4)	4015(9)	4000(2)	63(1)	4049(6)	4106(4)	4058(2)	41(1)
C10	4606(4)	2565(11)	3531(2)	83(2)	4599(6)	2660(4)	3477(1)	51(1)
C11	4332(4)	594(11)	3218(2)	88(2)	4364(6)	600(9)	3173(1)	58(1)
C12	3364(5)	-834(11)	3200(3)	83(2)	3442(6)	-799(9)	3147(5)	50(1)
N1	1294(2)	7810(7)	651(1)	49(1)	1195(2)	7819(1)	745(3)	34(1)

N2	1459(3)	11145(6)	-12(2)	51(1)	1499(3)	11292(4)	-14(7)	34(1)
N3	2995(3)	13195(7)	-133(2)	63(1)	3001(4)	13014(4)	-151(4)	41(1)
O1	-103(2)	9369(6)	147(1)	68(1)	-140(1)	9317(8)	145(2)	41(1)
O2	1202(2)	4023(5)	1160(1)	57(1)	1130(1)	4009(6)	1199(2)	37(1)
O3	3085(3)	4525(6)	1881(1)	76(1)	3074(2)	4513(6)	1955(3)	46(1)
O4	4528(2)	5709(6)	4250(1)	73(1)	4486(3)	5699(5)	4311(3)	45(1)
O5	3115(3)	3439(6)	4130(1)	71(1)	3110(4)	3393(4)	4007(4)	44(1)
O6	3293(3)	-2606(8)	2865(2)	118(2)	3272(4)	-2715(2)	2565(2)	69(1)
O7	2601(3)	-197(7)	3551(2)	87(1)	2418(4)	-194(2)	3549(2)	52(1)
S1	850(1)	6860(2)	2103(1)	70(1)	909(4)	6694(6)	2056(4)	43(1)

A tabela 3 mostra as coordenadas fracionárias dos átomos de hidrogênio (x, y e z ($\times 10^{-4}$)) e os respectivos parâmetros isotrópicos (U_{eq}) de deslocamento térmico ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) dos átomos de hidrogênio da identidade cristalográfica do maleato de lamivudina determinada às

5 temperaturas de 298(1) K e 150(2) K.

TABELA 3

Átomo	298(1) K				150(2) K			
	x	y	z	U_{eq}	x	y	z	U_{eq}
H2	1120(40)	12100(90)	-280(20)	100	1126(11)	12357(13)	-402(9)	60
H3	3642	9730	612	66	3649	9715	620	45
H3a	2686	14176	-383	76	2698	14003	-374	49
H3b	3645	13390	-53	76	3640	13378	-55	49
H3c	3060(40)	5590(100)	2230(20)	125	3045(20)	5564(40)	2241(20)	75
H4	2617	6822	1043	66	2609	6812	1028	43
H5	120	5317	625	69	110	5365	631	44
H6	695	2672	1946	70	702	2727	1954	46
H7a	-649	6088	1534	83	-645	6087	1399	51
H7b	-215	8718	1374	83	-220	8671	1369	51
H7c	2680(40)	1520(110)	3730(20)	125	2756(10)	1483(10)	3706(9)	75

H8a	2231	2829	2481	85	2257	2831	2438	51
H8b	2380	1369	1870	85	2395	1445	1837	51
H10	5268	3145	3443	100	5260	3093	3440	62
H11	4848	-1	2961	106	4834	-3	2996	69

A tabela 4 mostra os parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmico ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) dos átomos não-hidrogênoides da identidade cristalográfica do maleato de lamivudina determinada às temperaturas de 298(1) K e 150(2) K.

5

TABELA 4

Átomo	298(1) K						150(2) K					
	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	54(3)	54(3)	54(3)	-5(2)	4(2)	-1(3)	31(1)	34(2)	36(1)	-2(1)	-2(1)	-2(1)
C2	52(3)	54(3)	51(3)	-6(2)	5(2)	-1(3)	31(1)	34(2)	37(1)	-2(1)	-4(1)	1(1)
C3	45(3)	62(3)	58(3)	3(2)	-3(2)	0(2)	40(2)	34(2)	40(2)	1(1)	1(1)	-1(1)
C4	52(3)	54(3)	58(3)	4(2)	-2(2)	9(2)	31(1)	38(2)	39(1)	0(1)	1(1)	-5(1)
C5	51(3)	50(3)	73(3)	1(3)	3(2)	-2(2)	31(1)	36(2)	44(2)	-1(1)	3(1)	1(1)
C6	78(3)	42(3)	55(3)	0(2)	14(2)	0(2)	29(1)	50(2)	36(1)	-7(1)	0(1)	1(1)
C7	60(3)	65(3)	82(3)	2(3)	15(2)	3(3)	40(2)	34(2)	54(2)	-9(1)	3(1)	-3(1)
C8	91(4)	65(3)	56(3)	5(3)	6(3)	4(3)	37(2)	51(2)	38(2)	-3(1)	0(1)	-1(1)
C9	66(4)	55(3)	67(3)	-5(3)	-2(3)	7(3)	38(2)	45(2)	39(1)	-2(1)	0(1)	-8(1)
C10	63(3)	96(4)	91(4)	-29(4)	7(3)	3(3)	58(2)	41(2)	55(2)	0(2)	14(2)	-6(2)
C11	79(4)	95(4)	91(4)	-33(4)	-1(3)	14(4)	62(2)	54(2)	57(2)	-2(2)	21(2)	-14(2)
C12	96(5)	74(4)	80(4)	3(4)	-28(4)	10(4)	44(2)	57(2)	49(2)	-18(2)	3(2)	-9(2)
N1	43(2)	49(2)	54(2)	6(2)	-2(2)	0(2)	30(1)	32(1)	39(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
N2	44(2)	51(3)	58(2)	4(2)	-1(2)	2(2)	31(1)	31(1)	38(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
N3	54(2)	60(3)	76(2)	11(2)	0(2)	-7(2)	37(1)	36(1)	50(1)	0(1)	7(1)	2(1)
O1	45(2)	69(2)	88(2)	15(2)	-8(2)	-1(2)	40(1)	30(1)	53(1)	2(1)	4(1)	0(1)
O2	70(2)	48(2)	52(2)	1(1)	5(1)	4(2)	30(1)	45(1)	37(1)	-3(1)	0(1)	-4(1)
O3	75(2)	83(3)	71(2)	4(2)	0(2)	-2(2)	49(1)	47(1)	42(1)	1(1)	0(1)	2(1)

O4	66(2)	73(2)	81(2)	-24(2)	3(2)	4(2)	39(1)	45(1)	50(1)	-2(1)	9(1)	-3(1)
O5	66(2)	66(2)	79(2)	-9(2)	11(2)	-2(2)	37(1)	43(1)	50(1)	4(1)	5(1)	-2(1)
O6	164(4)	85(3)	105(3)	-40(3)	-39(3)	7(3)	44(1)	100(2)	63(2)	-25(2)	17(1)	-9(1)
O7	90(3)	70(3)	100(3)	-8(2)	-12(2)	-8(2)	43(1)	56(2)	56(1)	-8(1)	3(1)	5(1)
S1	85(1)	59(1)	66(1)	-5(1)	20(1)	3(1)	36(1)	50(1)	42(1)	-9(1)	-3(1)	-3(1)

A tabela 5 expõe os detalhes da geométricos das ligações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares existentes ocorrendo no maleato de lamivudina. As letras maiúsculas D e A abreviam doador e acceptor de hidrogênio, respectivamente, e os valores apresentados são de ambas as determinações estruturais, às temperaturas de 298(1) K e 150(2) K, sendo, ^a Código de simetria: 0,5 - x, 2 - y, - 0,5 + z; ^b Código de simetria: 0,5 + x, 2,5 - y, - z; ^c Código de simetria: x, 1 + y, z.

TABELA 5

D - H...A	D - H (Å)		H...A (Å)		D...A (Å)		D - H...A (°)	
	298(1) K	150(2) K	298(1) K	150(2) K	298(1) K	150(2) K	298(1) K	150(2) K
N2-H2...O4 ^a	0,90(5)	0,88(4)	1,78(5)	1,81(4)	2,676(5)	2,675(3)	173(4)	168(4)
N3-H3a...O5 ^a	0,86	0,86	1,97	1,97	2,830(6)	2,825(3)	173	174
N3-H3b...O1 ^b	0,86	0,86	2,03	2,03	2,785(5)	2,790(3)	145	144
O3-H3c...O6 ^c	0,96(5)	0,80(4)	1,73(5)	1,89(4)	2,672(6)	2,686(3)	168(5)	175(4)
O7-H7c...O5	1,02(6)	0,98(4)	1,47(5)	1,48(4)	2,444(5)	2,455(3)	157(5)	172(4)

RESULTADOS

Em suma, a preparação de maleatos não é apenas uma estratégia aplicada para melhorar características físico-químicas dos fármacos que venham a ser obstáculos para a incorporação dos mesmos em formulações farmacêuticas, mas, também, a técnica de co-cristalização utilizando este ácido orgânico é muito apreciada por aumentar a estabilidade e a solubilidade em meios aquosos de uma forma sólida contendo uma dada substância bioativa de interesse.

Os resultados obtidos na presente invenção demonstram a viabilidade da preparação de uma nova forma cristalina de lamivudina, um maleato de lamivudina, que foi completamente caracterizado por análise de difração de raios-X de monocristal e de pó. Uma vez que o

5 método de preparação é realizado em poucas etapas que não demandam tempo excessivo e exige apenas um solvente, a saber, o álcool isopropílico, o qual é de fácil obtenção, não é poluente e não é dispendioso, além de não necessitar de aparelhagem específica, podemos atribuir as seguintes características ao processo de

10 preparação do maleato de lamivudina: rápido, simples, econômico, robusto e viável ambientalmente.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UM SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de (a) dissolução de cerca de 1 a 20 mg da forma II de lamivudina em cerca de 1 a 50 ml de isopropanol a temperatura de 20°C a 60°C, sob agitação, por 1 a 15 minutos, (b) repouso por 5 a 60 minutos ou até que a temperatura de 20°C a 35°C seja atingida, (c) adição de ácido maléico entre 1 e 20 mg até total co-cristalização e (d) repouso até total evaporação da matriz solvente sob temperatura de 20°C a 35°C.

2. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, caracterizado pelo fato de compreender um sal maleato, forma V.

3. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender uma espécie catiônica lamivudina, com o átomo de nitrogênio do anel pirimidínico protonado, e pela espécie aniônico maleato.

4. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 e 3, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender ainda parâmetros de cela unitária cristalográfica, à temperatura ambiente, $a = 12,876(5) \text{ \AA}$; $b = 5,458(5) \text{ \AA}$; $c = 21,828(5) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 90,00^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$; à baixa temperatura $a = 12,7870(4) \text{ \AA}$; $b = 5,4130(1) \text{ \AA}$; $c = 21,6500(7) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 90,00^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$.

5. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato dos parâmetros de cela unitária cristalográfica ainda compreenderem desvios padrões de $\pm 0,1 \text{ \AA}$ e/ou $\pm 0,1^\circ$.

6. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 5, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender um anel 2',3'-didesoxirribose com a substituição isostérica do grupo 3'-metileno por um átomo de enxofre apresentando uma conformação envelope, com o átomo de enxofre no ponto de inflexão, deslocado à temperatura ambiente de 0,850(6) Å e movido à baixa temperatura por 0,856(4) Å do plano mínimo quadrado formado pelos átomos C6, O2, C5 e C7, sendo o desvio quadrático médio dos átomos ajustados no plano mínimo quadrado é 0,0433 Å, à temperatura ambiente e 0,0440 Å, à temperatura de 150(2) K.

7. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 6, caracterizado pelo fato do átomo de enxofre compreender uma posição *cis* orientado em relação ao núcleo pirimidínico, o qual pode ser reportado como um substituinte do átomo de carbono C5.

8. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 7, caracterizado pelo fato do átomo de oxigênio O3 do grupamento hidroximetila compreender uma posição axial.

9. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 8, caracterizado pelo fato do átomo de hidrogênio hidroxílico H3c compreender uma posição *cis* em relação ao átomo de enxofre intracíclico do anel 2',3'-didesoxirribose modificado.

10. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 9, caracterizado pelo fato do grupo hidroxílico O3-H3c da molécula de lamivudina compreender um posicionamento configurado do mesmo lado do anel pirimidínico com um ângulo de torção O2-C6-C8-O3 de 60,8(4)°, à temperatura ambiente e 60,3(3)°, à baixa temperatura.

11. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 10, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender ainda o plano do anel pirimidínico paralelo ao eixo longitudinal da ligação O2-C5, como o grupo carbonílico C1=O1 posicionado opostamente ao átomo de oxigênio endocíclico do anel 2',3'-didesoxiribose modificado.

12. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 11, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender ângulos de torção O2-C5-N1-C4 (-19,8(5)°, à temperatura ambiente e -20,1(3)°, à baixa temperatura) e O2-C5-N1-C1 (161,6(3)°, à temperatura ambiente e 161,4(2)°, à baixa temperatura).

13. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 12, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender um difratograma de raios-X de pó nas posições em 2θ : 7,97; 8,10; 10,61; 13,74; 14,33; 16,72; 18,15; 18,38; 19,42; 20,34; 21,09; 21,35; 21,45; 21,70; 23,02; 24,04; 24,45; 24,61; 25,43; 26,12; 26,40; 26,72; 27,04; 27,65; 28,00; 28,91; 29,15; 29,63; 30,31; 31,15; 31,87; 32,27; 32,51; 32,66; 32,81; 33,05; 33,32; 33,53; 33,81; 34,59; 35,07; 35,81; 35,97; 36,30; 36,67; 37,27; 37,50; 37,71; 37,85; 38,42; 38,85; 39,10; 39,45; 39,69; 39,98; 40,67; 40,89; 41,32; 41,45; 42,16; 42,58; 42,99; 43,13; 43,47; 43,67; 43,76; 44,00; 44,27; 44,44; 45,25; 45,56; 46,06; 46,27; 46,37; 46,65; 47,14; 47,95; 48,57; 48,75; 49,13; 49,34; 49,92 \pm 0,2°, preferencialmente, as reflexões nas posições 7,97, 8,10, 10,61, 13,74 e 14,33 \pm 0,2° em 2θ .

14. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 13, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender ainda uma espécie desprotonada, carregada negativamente.

15. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 14, caracterizado pelo fato do co-cristal do maleato de lamivudina compreender uma operação de simetria em que um eixo parafuso 2_1 está aplicado na direção do vetor cristalográfico a ,
5 empilhadas alternadamente ao longo da direção [100], mantidas por uma ligação de hidrogênio clássica, envolvendo os átomos N3-H3b...O1=C1 dos grupamentos amino e carbonila do anel pirimidínico.

16. SAL DO CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 2 a 15, caracterizado pelo fato dos planos dos
10 núcleos pirimidínicos das moléculas de lamivudina estarem compreendidas empacotadas paralelamente à direção [100] e ligadas através da interação de hidrogênio supramencionada são torcidos, com um ângulo entre os planos mínimos quadrados formados pelos átomos N1, C1, O1, N2, C2, N3, C3 e C4 de $22,55(7)^\circ$ à temperatura ambiente e
15 $24,20(5)^\circ$ à temperatura de $150(2)$ K.

17. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, caracterizada pelo fato de compreender o co-cristal de maleato de lamivudina.

18. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato das formulações farmacêuticas
20 compreenderem formas sólidas, como pós, granulados, cápsulas, comprimidos, tabletes, comprimidos revestidos e/ou drágeas, opcionalmente, associados a veículos farmacêuticamente aceitáveis.

19. USO DO SAL DO CO-CRISTAL DE MALEATO DE LAMIVUDINA, caracterizado pelo fato de compreender o preparo de
25 medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).

FIGURA 1A



FIGURA 1B

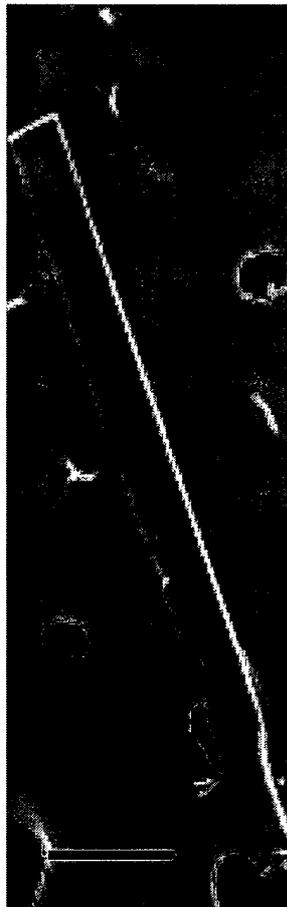


FIGURA 1C



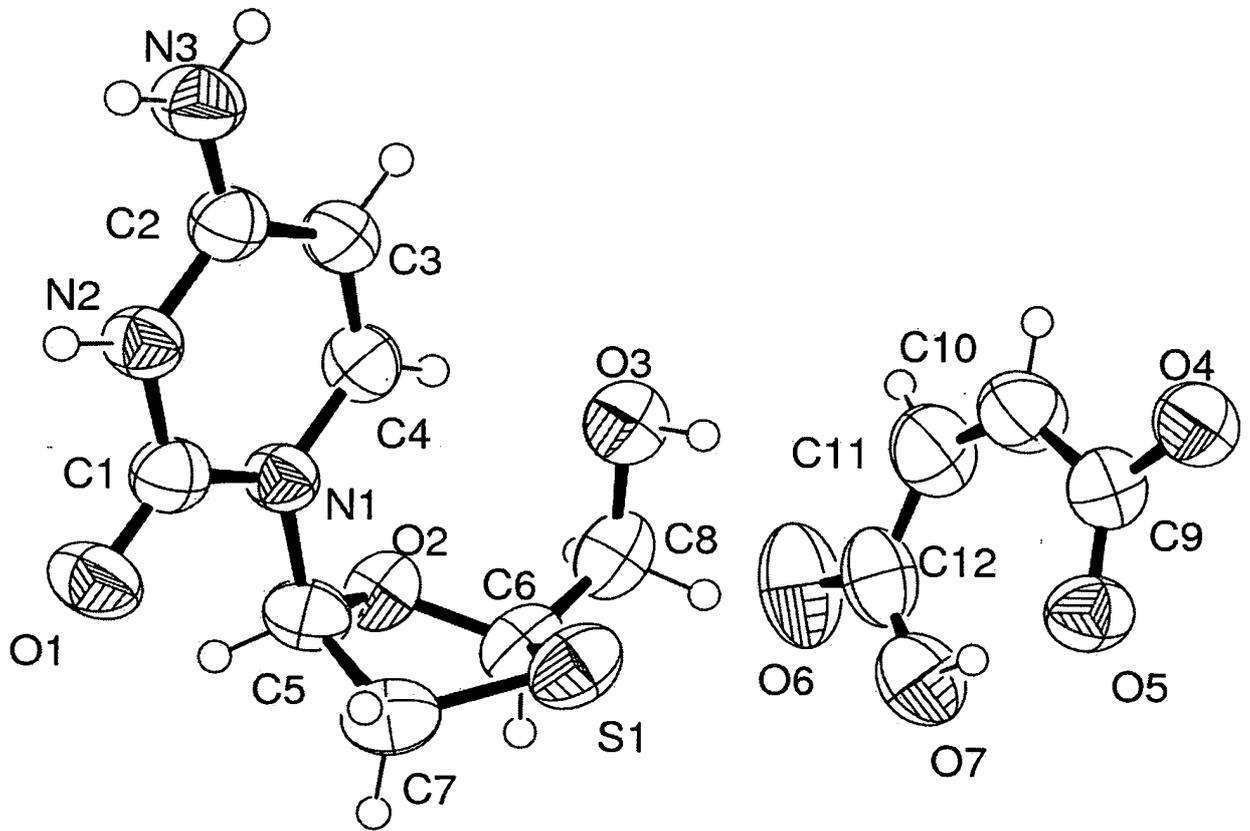
FIGURA 2

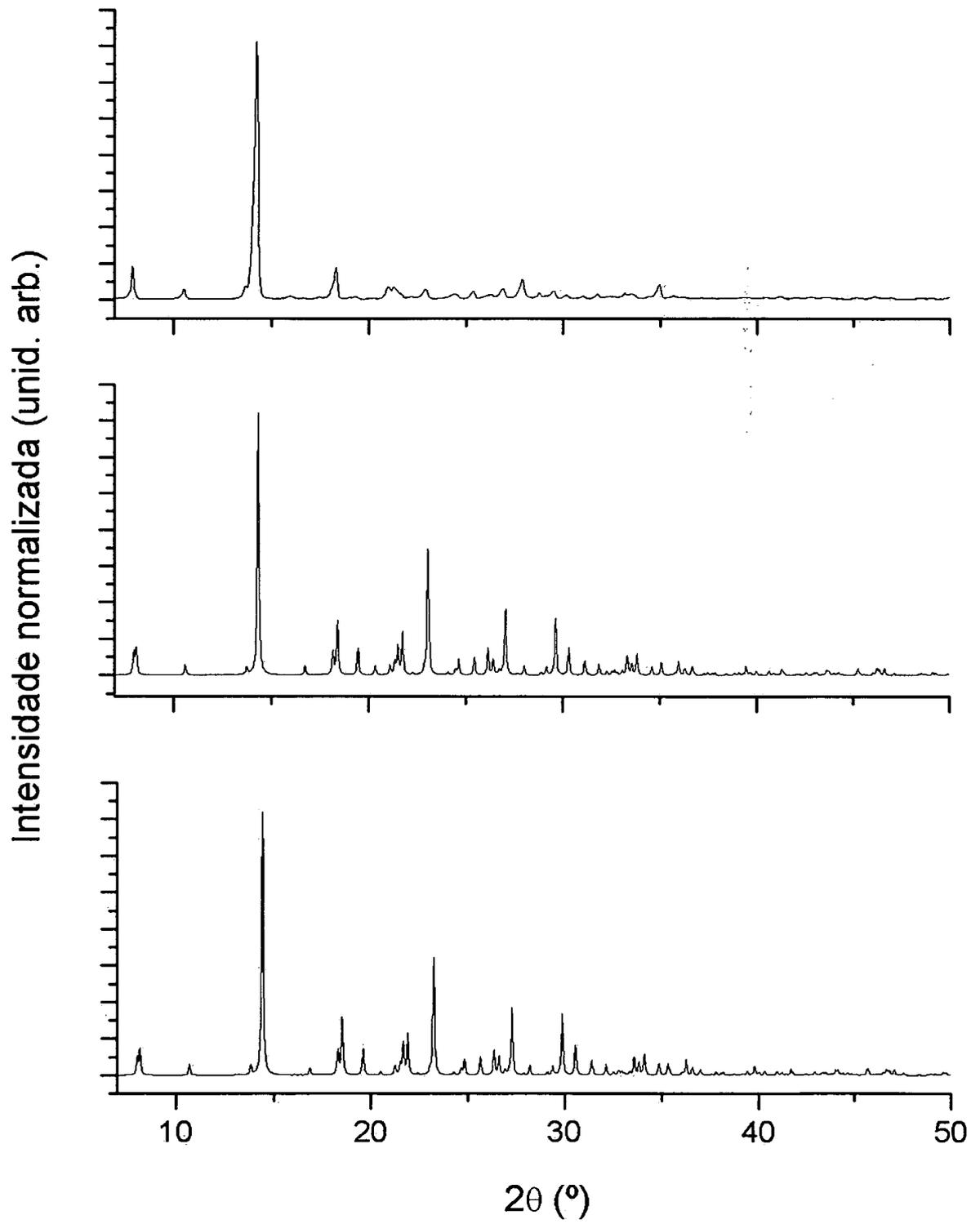
FIGURA 3

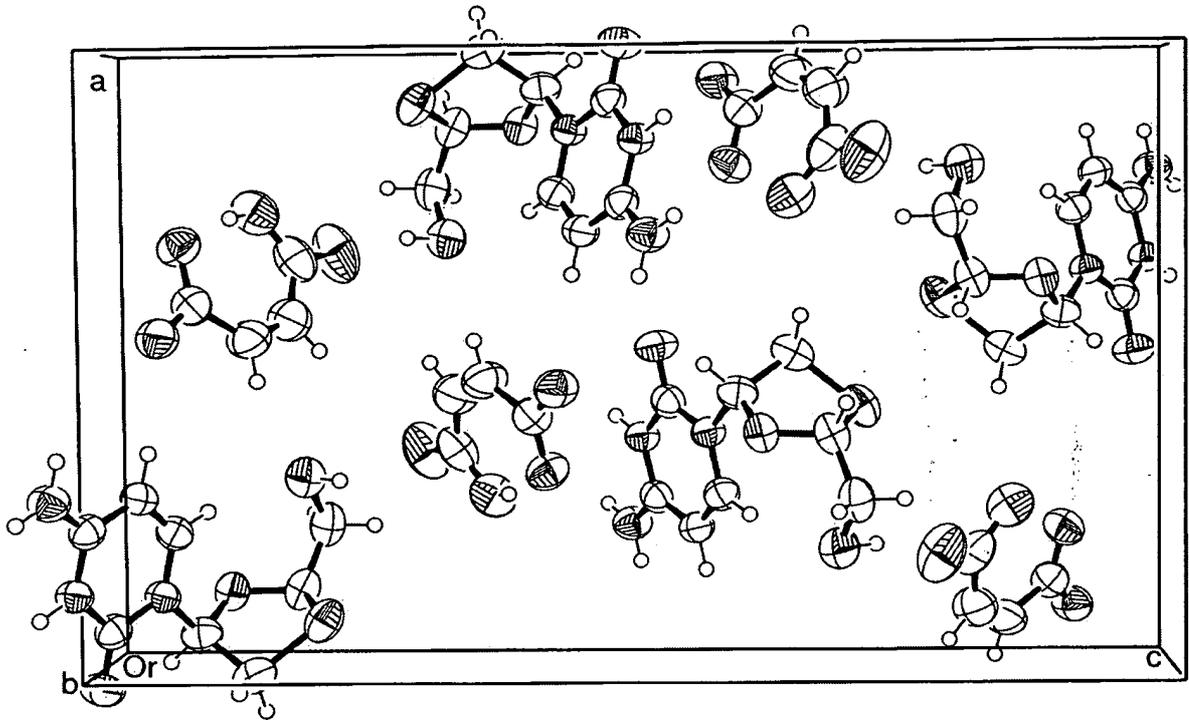
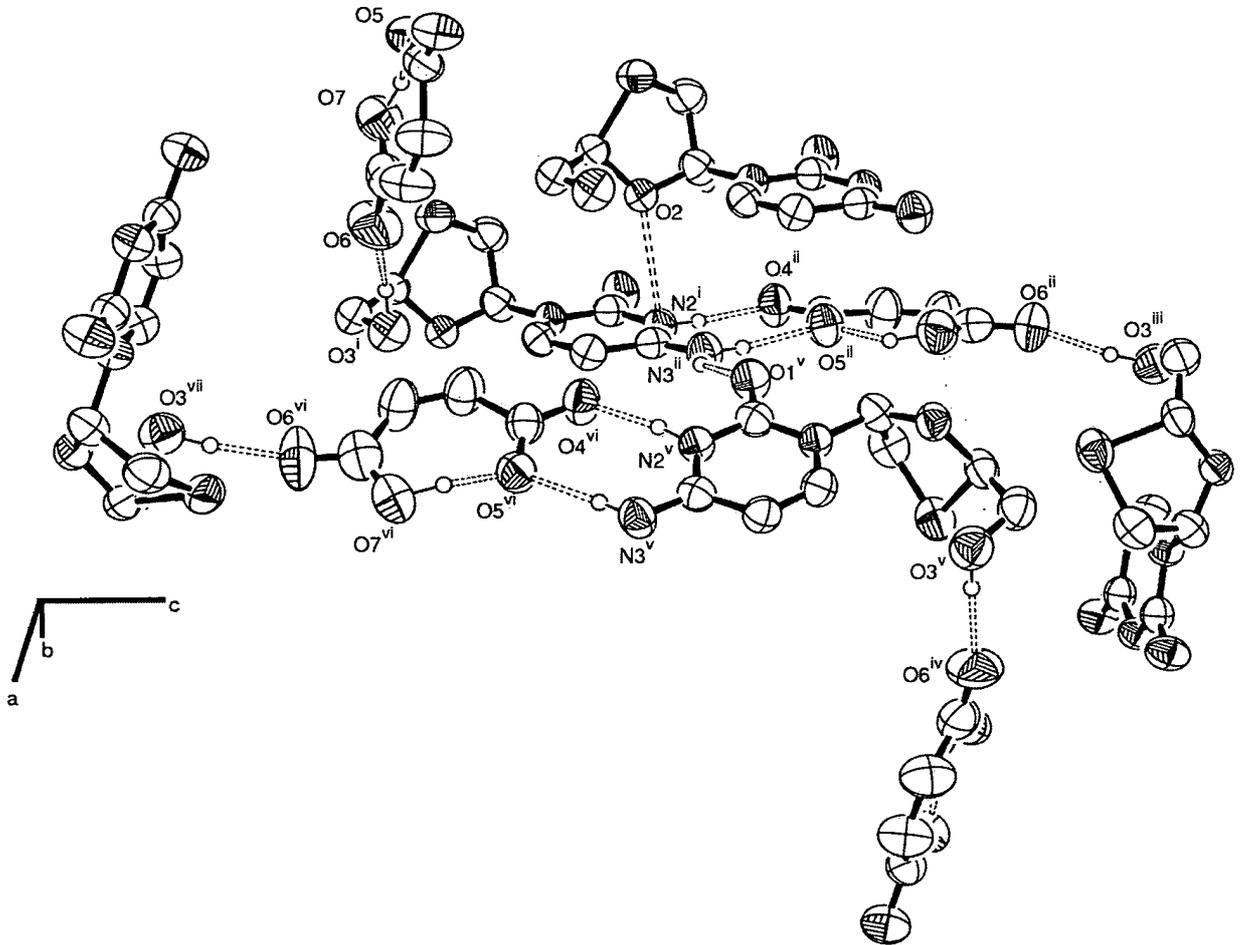
FIGURA 4

FIGURA 5

RESUMO**“MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UM CO-CRISTAL DE LAMIVUDINA, SEU SAL MALEATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU USO”**

5 A presente invenção provê um método de obtenção de um co-cristal de lamivudina, forma V, seu sal maleato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido trata do uso da forma co-cristal de maleato de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).