



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

(21) PI 0907290-0 A2

(22) Data do Depósito: 23/09/2009

(43) Data da Publicação: 29/09/2015
(RPI 2334)



(54) Título: MÉTODO DE OBTENÇÃO DE NOVA FORMA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, SEU SAL CLORIDRATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: C07D 411/04; B01D 9/00; A61K 31/513; A61P 31/12; A61P 31/18

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP, FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO - FAPESP

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

(74) Procurador(es): MARIA APARECIDA DE SOUZA

(57) Resumo: MÉTODO DE OBTENÇÃO DE NOVA FORMA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, SEU SAL CLORIDRATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS A presente invenção destina-se ao método de obtenção de uma forma sólida cristalina de lamivudina, forma IV, seu sal cloridrato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido refere-se ao uso das formas cristalinas do sal de lamivudina no preparo de medicamento indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).



“MÉTODO DE OBTENÇÃO DE NOVA FORMA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, SEU SAL CLORIDRATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção destina-se ao método de obtenção de uma forma sólida cristalina de lamivudina, forma IV, seu sal cloridrato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido refere-se ao uso das formas cristalinas do sal de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da
10 imunodeficiência adquirida - SIDA).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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
15 estruturais dos nucleosídeos intracelulares modificados através da 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.

20 A partir de estratégias de planejamento racional de 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
25 quimicamente denominada (2*R*-*cis*)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-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.

5 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
10 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.
15 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
20 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
25 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
5 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.

Uma forma de preparar um sal a partir da molécula livre
10 envolve a cristalização de cloridratos. Cloridratos são muito apreciados pela praticidade de preparação, elevado rendimento da síntese laboratorial, baixo percentual de impurezas residuais, e, melhora substancial das propriedades farmacotécnicas e de solubilidade, em comparação com a espécie molecular não ionizada.

15 A publicação internacional WO 2007/146115 descreve que o cloridrato de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina é mais solúvel em água e em fluidos biológicos que a base livre, possuindo, portanto, maior biodisponibilidade, além de promover a pureza do ingrediente farmacêutico ativo devido à sua
20 cristalinidade e facilitar o processo de produção do medicamento.

Já o pedido de patente japonesa JP 2008044932 relata que o cloridrato de 5-{4-[(6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzil}-tiazolidin-2,4-diona promove o aumento da pureza do fármaco para valores de 98-99%, além de usar reagentes que não são
25 dispendiosos e que não causam impactos ambientais.

Sabe-se que cloridratos de derivados do núcleo fenilcarbetoxicicloexeno, substâncias com propriedades analgésicas, promovem a manipulação dos ingredientes ativos, os quais, quando nas suas respectivas formas livres, apresentam dificuldades de filtração e

formulação por cristalizarem na forma de um gel constituído de finas agulhas emaranhadas e que, quando secas, torna-se eletrostaticamente carregado e altamente higroscópico, sendo que em ambientes de umidade relativa superior a 60% é formada uma massa altamente viscosa com a aparência de um xarope consistente.

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 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 europeia 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
5 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.

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

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
25 formulações sólidas. Ela é caracterizada por cristalizar no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial não-centrossimétrico P2₁, com 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
assimétrica deste hemidrato de lamivudina. Os cristais da forma III
podem ser preparados de duas maneiras: 1) dissolvendo lamivudina em
5 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
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
10 matriz e, optativamente, lavagem com solvente orgânico e secagem.

A publicação internacional WO 2007119248 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
15 farmacêutica. Contudo, é sabido que esta forma é instável, consistindo
em um obstáculo para a padronização e controle de 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
20 propriedades de produção e de dissolução, tornando viável o uso destas
para a composição de formas sólidas.

Como anteriormente mencionado, a preparação de
cloridratos é uma alternativa muito aplicada para contornar
características físico-químicas dos fármacos que desfavorecem a
25 veiculação medicamentosa das suas formas cristalinas contendo apenas
a molécula ativa.

Diante de todo o exposto, a Depositante desenvolveu um
método de obtenção de uma forma cristalina estável de lamivudina de

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 cloridrato de lamivudina e (1C) as placas do cloridrato de lamivudina. As imagens capturadas em um microscópio eletrônico de varredura LEO 435 VP a 15 kV. As barras indicam 100 μm .

A figura 2 apresenta uma visão molecular da unidade assimétrica cristalográfica do cloridrato de lamivudina à temperatura ambiente, preparada com ORTEP-3. Os átomos de hidrogênio ainda são ilustrados como esferas de raio arbitrário e harmônico com o diagrama esquemático.

A figura 3 exhibe os difratogramas de raios-X do cloridrato de lamivudina à temperatura ambiente (acima) e à baixa temperatura (abaixo).

A figura 4 ilustra o conteúdo da cela unitária cristalográfica do cloridrato de lamivudina, preparada com ORTEP-3, à temperatura ambiente.

A figura 5 descreve uma representação estrutural preparada com ORTEP-3 do empacotamento cristalino do cloridrato de lamivudina à temperatura ambiente, ao longo da direção [010], onde, as ligações de hidrogênio (evidenciadas por duas linhas pontilhadas) responsáveis pela estabilização intermolecular, os átomos de hidrogênio envolvidos nas interações intermoleculares são representados como esferas de raio arbitrário e os operadores de simetria que geram as demais unidades moleculares a partir da identidade cristalográfica são representados por letras minúsculas que sobrescrevem a rotulagem dos átomos envolvidos nos contatos intermoleculares, sendo os átomos da

identidade não apresentam qualquer letra sobrescrita. Assim, $i = 1 + x; y; z$, $ii = 1 - x; 0,5 + y; - z$, $iii = 1 + x; y; - 1 + z$, $j = 1 - x; 0,5 + y; 1 - z$, $jj = 1 - x; - 0,5 + y; 1 - z$, $jjj = 1 - x; - 0,5 + y; - z$, $m = 2 - x; - 0,5 + y; - z$, $n = 1 + x; - 1 + y; - 1 + z$, $p = 1 + x; - 1 + y; z$.

5

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção destina-se ao método de obtenção de uma forma sólida cristalina de lamivudina, forma IV, seu sal cloridrato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido refere-se ao uso das formas cristalinas do sal de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).

Em uma primeira realização, a presente invenção, refere-se a um método de obtenção de uma forma cristalina de lamivudina, forma IV, através das etapas (a) dissolução de 1 a 50 mg da forma II de lamivudina em cerca de 1 a 100 ml de álcool isopropílico a temperatura de 20°C e 60°C, sob agitação, de 1 a 15 minutos, (b) repouso por 5 a 60 minutos ou até que a temperatura de 20 a 35°C, (c) adição de 10 a 1000 µl de uma solução aquosa de ácido clorídrico de 0,1 a 5% (m/vol.) sob agitação por 1 a 15 minutos e (d) repouso, à temperatura de 20 a 35°C até a evaporação da matriz solvente.

Em uma segunda realização do presente pedido a invenção trata de uma nova forma cristalina de lamivudina, forma IV, que apresenta na unidade assimétrica cristalográfica a espécie catiônica lamivudina, com o átomo de nitrogênio do anel pirimidínico protonado, e na espécie aniônica, o cloreto.

A forma cristalina de lamivudina apresenta, ainda, parâmetros de cela unitária cristalográfica, à temperatura ambiente, $a = 5,7060(2) \text{ \AA}$; $b = 11,9670(5) \text{ \AA}$; $c = 8,3401(4) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 104,273(2)^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$; à baixa temperatura $a = 5,6520(3) \text{ \AA}$; $b =$

11,9240(6) Å; $c = 8,3220(6)$ Å; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 104,760(3)^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$. Ainda, os parâmetros de cela unitária cristalográfica podem apresentar desvios padrões de $\pm 0,1$ Å e/ou $\pm 0,1^\circ$.

Em uma terceira realização, a presente invenção, provê um sal da nova forma cristalina, cloridrato de lamivudina, apresentando uma conformação molecular, onde, o anel 2',3'-didesoxirribose com a substituição isostérica do grupo 3'-metileno por um átomo de enxofre apresenta uma conformação envelope com o enxofre no ponto de inflexão, deslocado do plano mínimo quadrado formado pelos átomos C6, O2, C5 e C7 de 0,873(4) Å, à temperatura ambiente e de 0,872(6) Å, à baixa temperatura. Considerando o plano formado pelos quatro átomos, o átomo de enxofre está *cis*-orientado em relação ao anel pirimidínico, substituinte do átomo de carbono C5. A hidroxila do grupamento hidroximetila está *trans* posicionada em relação ao átomo de oxigênio intracíclico do anel 2',3'-didesoxirribose modificado, com um ângulo de torção O2-C6-C8-O3 de $-175,8(2)^\circ$, à temperatura ambiente e de $-175,4(3)^\circ$, à temperatura de 150(2) K.

O plano do anel pirimidínico, da forma IV do cloridrato de lamivudina, apresenta-se parcialmente paralelo ao eixo longitudinal da ligação O2-C5, como o grupo carbonílico C1=O1 orientado em uma posição oposta ao átomo de oxigênio intracíclico do anel 2',3'-didesoxirribose modificado. Os ângulos de torção O2-C5-N1-C4 ($-22,1(3)^\circ$, à temperatura ambiente e $-21,9(6)^\circ$ à baixa temperatura) e O2-C5-N1-C1 ($161,9(2)^\circ$, à temperatura ambiente e $162,1(4)^\circ$ à baixa temperatura), respectivamente.

O cloridrato de lamivudina, do presente pedido de patente, exhibe um padrão típico de ligações de hidrogênio intermoleculares responsável pelo empacotamento cristalino, onde os ânions cloreto atuam entrecruzando cadeias bidimensionais do cátion lamivudina.

Estas cadeias são unidas na direção [010] por uma ligação de hidrogênio envolvendo o grupo hidroxílico O3-H3c da pentose modificada como doador de hidrogênio e o grupo carbonílico C1=O1 do anel pirimidínico como acceptor de hidrogênio.

5 Duas moléculas protonadas de lamivudina estão relacionadas por uma operação de simetria em que um eixo parafuso de ordem 2, o eixo 2_1 , é aplicado ao longo do vetor cristalográfico b , à baixa temperatura, ocorrendo dois fenômenos que acabam favorecendo geometricamente esta interação de hidrogênio: o estreitamento da
10 distância entre o átomo doador e o átomo acceptor de hidrogênio (O3...O1 mede 2,763(3) Å, à temperatura ambiente e 2,742(6) Å, à temperatura de 150(2) K), o que também causa uma redução do valor dimensional do eixo cristalográfico b e a expansão do ângulo da ligação O3-H3c...O1, o qual passa de 154(4)° à temperatura ambiente para
15 170(7)° à temperatura de 150(2) K.

A ligação de hidrogênio bifurcada onde o grupo amino do anel pirimidínico doa seus dois átomos de hidrogênio para o átomo de oxigênio do grupamento hidroxílico O3-H3c conecta as moléculas protonadas de lamivudina paralelamente à direção [-102]. Estas
20 moléculas estão relacionadas por translações ao longo dos eixos cristalográficos a e c . A distância N3...O3 também é menor à baixa temperatura (2,887(6) Å), quando comparada ao respectivo valor determinado à temperatura ambiente (2,912(4) Å).

As contrações dos parâmetros de cela unitária
25 cristalográfica a e c , à baixa temperatura estão diretamente relacionadas com a característica intermolecular influenciada pelo fator térmico.

Os ânions cloreto, do sal da nova forma IV cristalina de lamivudina, intercalam as duas cadeias do cátion lamivudina ao longo

do eixo *b*, em uma forma helicoidal, na mesma direção do contato não covalente O3-H3c... O1=C1. Todavia, os ânions cloreto exercem um papel chave na estabilização do retículo cristalino, devido ao fato deles realizarem duas ligações de hidrogênio clássicas do tipo N-H...Cl que interligam as cadeias bidimensionais de lamivudina crescendo ao longo das direções [010] e [-102]. Cadeias similares, entrecruzadas por ânions hidratados, hidrogenossulfato e perclorato também podem estar presentes. Nestas duas ligações de hidrogênio, cada cloreto está interagindo com um dos átomos de hidrogênio do grupamento amínico e com o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio imínico carregado positivamente, ambos pertencentes ao núcleo pirimidínico. Estes contatos envolvem especificamente os átomos N3-H3b...Cl1 e N2⁺-H2...Cl1, e ambos são mais bem orientados geometricamente à baixa temperatura, constatado pelo incremento dos valores dos ângulos da ligação de hidrogênio (os ângulos N2⁺-H2...Cl1 e N3-H3b...Cl1 medem 162(3)° e 149(3)°, à temperatura ambiente, respectivamente, e 165(6)° e 155(6)°, à temperatura de 150(2) K, respectivamente).

Em uma quarta realização, a presente invenção, trata de formulações farmacêuticas contendo a nova forma IV cristalina de cloridrato de lamivudina, 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 quinta realização, o pedido de patente destina-se ao uso das novas formas cristalinas do sal de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).

EXEMPLOS

PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE LAMIVUDINA

Cerca de 10 mg da forma II de lamivudina são dissolvidos em 5 ml de álcool isopropílico a temperatura de 45°C, sob agitação, por 5 minutos. Após esta etapa, a solução é mantida em repouso por 10 minutos ou até a temperatura de 25°C. Em seguida, 250 µl de uma
5 solução aquosa de ácido clorídrico a 1% (m/vol.) são adicionados, agitando-se a solução por 5 minutos. A mistura resultante é mantida sob repouso a temperatura de 25°C até completa evaporação da matriz solvente, quando, então, cristais de cloridrato de lamivudina são obtidos.

10 ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X DE MONOCRISTAL

Após as etapas de preparação de cloridrato de lamivudina, foram obtidos dois tipos de cristais, quanto ao hábito cristalino, os quais foram analisados por microscopia fotônica com luz polarizada e por microscopia eletrônica de varredura. Cristais apresentando
15 aspectos de placas e de curtos bastões foram reportados. Assim, ambos os tipos morfológicamente distintos de cristais de cloridrato de lamivudina foram analisados por difração de raios-X de monocristal.

Após as medidas das celas unitárias destes dois variantes morfológicos, foi constatado que se tratava de uma única forma
20 cristalina, uma vez que os parâmetros de cela unitária cristalográfica dos dois cristais foram coincidentes. Foi verificada também uma elevada mosaicidade experimental do cristal apresentando hábito de placa, o que levou à conclusão que este é formado por vários cristais menores, em forma de bastões, que crescem geminados paralelamente uns aos
25 outros. Desta forma, calcula-se que as placas, na verdade, não são monocristais, e sim, agregados policristalinos.

As morfologias dos cristais de lamivudina, da esquerda para a direita, as bipirâmides da forma II, os bastões do cloridrato de lamivudina e as placas do cloridrato de lamivudina, são exibidas na

figura 1, imagens capturadas em um microscópio eletrônico de varredura LEO 435 VP a 15 kV. As barras indicam 100 μm .

Um cristal com hábito de bastão, bem formado, translúcido e monorrefringente de cloridrato de lamivudina, de dimensões 0,432 x 0,098 x 0,050 mm, foi selecionado para o experimento de difração de raios-X de monocristal. A coleta dos dados foi realizada a temperatura ambiente (293(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 ($\text{MoK}\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$) gerada a 60 kV e 33 mA e monocromada por grafite. Para abaixamento e manutenção da temperatura de 150(2) K, um soprador de Nitrogênio Oxford Cryosystem foi empregado.

Exatamente 6374 reflexões de Bragg foram coletadas à temperatura ambiente, com uma redundância três, em uma faixa angular em 2θ de $6,08^\circ$ a $53,26^\circ$ (variação dos índices de Miller: de -6 a 7 para h , de -14 a 15 para k , de -10 a 10 para l). No caso do experimento à baixa temperatura, 4562 reflexões de Bragg foram coletadas à temperatura ambiente, também com uma redundância três, em uma faixa angular em 2θ de $6,10^\circ$ a $50,74^\circ$ (variação dos índices de Miller: de -6 a 6 para h , de -14 a 14 para k , de -10 a 9 para l). A completeza em $2\theta_{\text{max}}$ foi 99,0% e 99,5% às temperaturas de 298(1) K e 150(2) K, respectivamente, e os parâmetros definitivos da cela unitária cristalográfica foram calculados levando em consideração todas as reflexões coletadas.

O programa COLLECT (Enraf-Nonius, COLLECT. Nonius BV, Delft, Holanda, 1997-2000) 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 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.

Devido à estrutura do cloridrato de lamivudina conter átomos de enxofre e cloro, o método Gaussian de correção de absorção
5 foi implementado durante os refinamentos estruturais (P. Coppens, L. Leiserowitz, D. Rabinovich. Calculation of absorption corrections for camera and diffractometer data. *Acta Crystallogr.*, vol. 18, p. 1035-1038, 1965), com valores mínimo e máximo dos fatores de transmissão (T_{\min} e T_{\max}) à temperatura ambiente de 0,866 e 0,974, respectivamente.
10 À baixa temperatura, os valores observados de T_{\min} e T_{\max} foram 0,833 e 0,944, respectivamente.

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

O modelo inicialmente obtido após recuperação estatística das fases das ondas e construção da distribuição da densidade eletrônica dentro da cela unitária cristalográfica mostrou todos os
20 átomos não hidrogenóides. Este modelo 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
25 Göttingen: Göttingen, Alemanha, 1997). Sobre 2284 reflexões independentes ($R_{\text{int}} = 0,0646$) à temperatura ambiente e sobre 1956 reflexões independentes ($R_{\text{int}} = 0,0848$) à temperatura de 150(2) K, 161 parâmetros foram refinados para cada uma das determinações estruturais feitas de acordo com o tratamento térmico. 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), 0,97 Å (ligação C—H dentro de grupos metílenos) e 0,98 Å (ligação C—H dentro de grupos metínicos).

5 Um modelo de deslocamento térmico isotrópico foi considerado para os átomos de hidrogênio, sendo que, a cada átomo de hidrogênio ligado a átomo de carbono 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. Os dois átomos
10 de hidrogênio amínicos, o próton imínico e o hidrogênio hidroxílico foram localizados por análise diferencial de Fourier, e, ambos os parâmetros posicionais e térmicos (isotrópicos) destes átomos foram refinados.

Com a estrutura determinada à temperatura ambiente, os
15 valores máximo e mínimo de densidade eletrônica não modelados dentro da cela unitária cristalográfica foram 0,293 e -0,234 e.Å⁻³, respectivamente, e os parâmetros de mérito finais foram: $S = 1,030$, $R1(I > 2\sigma(I)) = 0,0365$, $wR2(I > 2\sigma(I)) = 0,0896$, $R1(\text{para todos os dados}) = 0,0438$ e $wR2(\text{para todos os dados}) = 0,0943$.

20 No caso da estrutura determinada à temperatura de 150(2) K, os valores máximo e mínimo de densidade eletrônica não modelados dentro da cela unitária cristalográfica foram iguais a 0,262 e -0,428 e.Å⁻³, respectivamente, $S = 0,992$, $R1(I > 2\sigma(I)) = 0,0494$, $wR2(I > 2\sigma(I)) = 0,1133$, $R1(\text{para todos os dados}) = 0,0665$ e $wR2(\text{para todos os dados}) =$
25 0,1233.

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 preparadas com a estrutura determinada à temperatura ambiente.

Uma visão molecular da unidade assimétrica cristalográfica do cloridrato de lamivudina à temperatura ambiente, preparada com ORTEP-3, exibe uma rotulagem arbitrária dos átomos, os quais são representados pelos seus respectivos elipsóides térmicos a uma probabilidade de 50%, conforme figura 2.

A presença de átomos com número atômico maior que aquele do silício, o enxofre e o cloro, em uma estrutura não centrossimétrica, permitiu o refinamento do parâmetro de Flack (FLACK, On enantiomorph-polarity estimation. *Acta Crystallogr. Sect. A*, vol. 39, p. 876-881, 1983). Um valor de 0,09(7) foi obtido com base em 1080 pares de Friedel obtidos à temperatura ambiente, e o valor de -0,04(12) foi alcançado sobre 913 pares de Friedel coletados à baixa temperatura. Portanto, a determinação da configuração absoluta foi possível, onde os carbonos C5 e C6, considerando os rótulos dos átomos, na figura 2, apresentaram as configurações S e R, respectivamente.

ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X DE PÓ

Cristais do cloridrato 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 -2 θ , 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 10 a 50° em 2 θ , 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 (I. J. BRUNO, J. C. COLE, P. R. EDGINGTON, M. KESSLER, C. F. MACRAE, P. McCABE, J. PEARSON and R. TAYLOR., New software for
5 searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallogr. Sect. B*, vol. 58, p. 389-397, 2002) a partir da estrutura cristalina determinada por difração de raios-X de monocristal.

Devido à inexistência de sinais de difração em posições (2 θ)
10 que não foram esperadas para o cloridrato de lamivudina, as quais seriam referentes a 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, possibilitou concluir a pureza da amostra do
15 cloridrato 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 sumariza as informações estruturais relativas à
20 determinação da cela unitária cristalográfica do cloridrato de lamivudina.

TABELA 1

	cloridrato de lamivudina		
	298(1) K	150(2) K	
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁	P2 ₁	
Dimensões da cela unitária (Å)	<i>a</i>	5,7060(2)	5,6520(3)
	<i>b</i>	11,9670(5)	11,9240(6)
	<i>c</i>	8,3401(4)	8,3220(6)

Ângulo da cela $\neq 90,00^\circ$	$\beta =$ 104,273(2) $^\circ$	$\beta =$ 104,760(3) $^\circ$
Volume (\AA^3)	551,91(4)	542,35(6)
Número de moléculas por cela unitária (Z)	2	2
Densidade calculada (g.cm^{-3})	1,599	1,627
Coefficiente de absorção (mm^{-1})	0,531	0,541

Como mostrado na Tabela 1, verificou-se um encurtamento perceptível dos parâmetros de cela unitária cristalográfica a ($\Delta a_{\text{Temp.}} = a_{298\text{k}} - a_{150\text{k}} = 0,05 \text{ \AA}$), b ($\Delta b_{\text{Temp.}} = b_{298\text{k}} - b_{150\text{k}} = 0,04 \text{ \AA}$) e c ($\Delta c_{\text{Temp.}} = c_{298\text{k}} - c_{150\text{k}} = 0,02 \text{ \AA}$) e uma expansão do ângulo β ($\Delta \beta_{\text{Temp.}} = \beta_{150\text{k}} - \beta_{298\text{k}} = 0,49^\circ$) quando a forma cristalina monoclinica do cloridrato de lamivudina está à baixa temperatura, mas especificamente, à temperatura de 150 K. Tal estreitamento é entendido como um resultado da redução das distâncias intermoleculares dentro do retículo cristalino do cloridrato de lamivudina em função do abaixamento da temperatura de 298 K para 150 K.

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

TABELA 2

Átomo	298(1) K				150(2) K			
	x	y	z	U_{eq}	x	y	z	U_{eq}
C1	4816(5)	1263(2)	8315(3)	31(1)	4874(11)	1264(5)	8346(8)	25(1)

C2	3188(4)	-361(2)	9365(3)	32(1)	3198(10)	-373(5)	9361(7)	26(1)
C3	4570(5)	-1057(2)	8582(3)	37(1)	4561(12)	-1061(5)	8570(8)	30(1)
C4	5993(5)	-573(2)	7721(3)	35(1)	6016(10)	-581(5)	7720(7)	29(1)
C5	7468(5)	1111(2)	6457(3)	35(1)	7537(10)	1125(5)	6478(7)	29(1)
C6	8764(5)	11(2)	480(3)	37(1)	8782(10)	14(5)	4465(7)	28(1)
C7	5781(6)	1417(3)	4813(4)	47(1)	5761(13)	1419(5)	4810(8)	33(1)
C8	9693(6)	-1166(2)	4419(4)	47(1)	9714(12)	-1164(5)	4412(8)	33(1)
N1	6105(4)	562(2)	7551(3)	33(1)	6167(9)	565(3)	7562(6)	26(1)
N2	3478(4)	758(2)	9261(3)	32(1)	3513(9)	764(4)	9289(6)	27(1)
N3	1671(4)	-740(2)	10180(3)	40(1)	1676(9)	-744(4)	10186(6)	30(1)
O1	4820(4)	2277(2)	8132(3)	42(1)	4857(8)	2285(4)	8146(6)	31(1)
O2	9234(3)	369(2)	6186(2)	37(1)	9284(7)	371(4)	6170(5)	29(1)
O3	9404(5)	-1496(2)	2756(3)	59(1)	9382(8)	-1490(4)	2717(6)	36(1)
S1	5564(1)	159(1)	3625(1)	49(1)	5522(3)	162(1)	3620(2)	34(1)
Cl1	213(1)	816(1)	1277(1)	48(1)	226(3)	1811(1)	1295(2)	34(1)

A Tabela 3 mostra as coordenadas fracionárias dos átomos de hidrogênio e os respectivos parâmetros isotrópicos de deslocamento térmico, onde as coordenadas fracionárias x, y e z ($\times 10^{-4}$) e parâmetros isotrópicos (U_{eq}) de deslocamento térmico ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) dos átomos de hidrogênio da identidade cristalográfica do cloridrato de lamivudina estão determinadas às 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	2570(60)	1190(30)	9700(50)	48(9)	2610(120)	1220(80)	9790(100)	90(30)
H3	4495	-1831	8662	44	4460	-1838	8633	35
H3a	920(60)	-260(30)	10640(40)	40(8)	839(80)	-240(40)	10686(60)	17(11)
H3b	1330(90)	-1530(40)	10190(70)	90(15)	1432(120)	-1511(50)	10257(90)	80(20)

H3c	7730(100)	-1760(40)	2200(70)	98(16)	7789(200)	-1716(120)	2302(180)	120(30)
H4	6937	-1024	7223	41	6940	-1034	7233	34
H5	8252	1788	6996	42	8342	1804	7017	34
H6	9622	507	3884	44	9635	511	3861	33
H7a	6446	2021	4287	57	6400	2028	4270	40
H7b	4209	1640	4952	57	4179	1638	4962	40
H8a	8807	-1671	4964	57	8824	-1671	4959	39
H8b	11389	-1199	4998	57	11434	-1200	4990	39

A Tabela 4 mostra os parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmico dos átomos não hidrogenóides do cloridrato de lamivudina, sendo os parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmico ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) dos átomos não hidrogenóides da identidade 5 cristalográfica do cloridrato de lamivudina determinada às temperaturas de 298(1) K e 150(2) K.

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	37(1)	26(1)	30(1)	-2(1)	6(1)	0(1)	25(3)	23(3)	23(3)	2(2)	1(2)	-1(2)
C2	34(1)	31(1)	28(1)	1(1)	4(1)	-1(1)	23(2)	30(3)	20(2)	0(2)	-1(2)	-2(2)
C3	48(2)	27(1)	36(2)	1(1)	13(1)	1(1)	39(3)	25(2)	23(3)	-1(2)	5(2)	2(2)
C4	42(1)	27(1)	35(1)	-2(1)	10(1)	3(1)	31(2)	27(2)	23(3)	2(2)	-1(2)	-3(2)
C5	40(1)	33(1)	35(1)	0(1)	14(1)	-3(1)	32(3)	27(2)	27(2)	1(2)	7(2)	-1(2)
C6	42(1)	43(2)	28(1)	-3(1)	12(1)	-5(1)	31(2)	34(3)	17(2)	6(2)	5(2)	3(2)
C7	54(2)	48(2)	39(2)	9(1)	11(1)	6(1)	39(3)	35(3)	25(3)	-7(2)	8(2)	0(2)
C8	54(2)	47(2)	45(2)	6(1)	20(1)	-2(1)	34(3)	37(3)	27(3)	7(2)	8(2)	4(2)
N1	41(1)	28(1)	31(1)	0(1)	11(1)	-2(1)	34(2)	25(2)	20(2)	2(2)	6(2)	1(2)
N2	38(1)	31(1)	29(1)	-4(1)	10(1)	2(1)	29(2)	28(2)	23(2)	2(2)	5(2)	2(2)
N3	48(1)	36(1)	39(1)	-1(1)	18(1)	-5(1)	32(2)	26(2)	30(2)	2(2)	7(2)	3(2)
O1	50(1)	28(1)	48(1)	0(1)	15(1)	2(1)	34(2)	28(2)	29(2)	-1(2)	4(1)	-2(1)

O2	34(1)	46(1)	31(1)	-6(1)	7(1)	-1(1)	29(2)	34(2)	23(2)	5(1)	4(1)	2(1)
O3	63(1)	63(1)	59(2)	-22(1)	29(1)	-11(1)	40(2)	39(2)	32(2)	13(2)	13(2)	6(2)
S1	42(1)	69(1)	32(1)	-6(1)	2(1)	-1(1)	33(1)	40(1)	25(1)	3(1)	2(1)	-1(1)
Cl1	58(1)	41(1)	52(1)	7(1)	24(1)	13(1)	39(1)	31(1)	33(1)	-3(1)	11(1)	-5(1)

A unidade assimétrica cristalográfica do cloridrato de lamivudina é composta pela espécie catiônica lamivudina com o átomo de nitrogênio imínico do anel pirimidínico protonado e pela espécie aniônica cloreto.

5 A Tabela 5 expõe os detalhes geométricos das ligações de hidrogênio intermoleculares existentes na estrutura do cloridrato de lamivudina, onde, D e A abreviam doador e acceptor de hidrogênio, respectivamente, e os valores de comprimento e ângulos de ligações exibidos são de ambas as determinações estruturais, às temperaturas 10 de 298(1) K e 150(2) K e ^a código de simetria: x, y, 1 + z; ^b código de simetria: -x, -0,5 + y, 1 - z; ^c código de simetria: - 1 + x, y, 1 + z; ^d código de simetria: 1 - x, -0,5 + y, 1 - 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...Cl1 ^a	0,87(4)	1,12(7)	2,23(4)	1,98(7)	3,073(3)	3,072(5)	162(3)	165(6)
N3-H3b...Cl1 ^b	0,96(4)	1,07(7)	2,37(4)	2,24(8)	3,247(2)	3,235(5)	149(3)	155(6)
N3-H3a...O3 ^c	0,86(3)	0,95(4)	2,60(3)	2,59(5)	2,912(4)	2,887(6)	102(2)	98(2)
N3-H3b...O3 ^c	0,96(4)	1,07(7)	2,63(6)	2,64(8)	2,912(4)	2,887(6)	96(3)	92(4)
O3-H3c...O1 ^d	1,00(5)	1,02(9)	1,82(5)	1,73(10)	2,763(3)	2,742(6)	154(4)	170(7)

15 A análise de difração de raios-X de pó do cloridrato de lamivudina foi caracterizada por reflexões de Bragg nas seguintes posições em 2θ: 10,94; 13,25; 14,79; 16,01; 17,68; 18,45; 18,60; 21,87; 22,65; 22,85; 23,24; 23,86; 25,00; 26,28; 26,61; 27,57; 28,20; 29,86;

30,43; 31,21; 31,38; 31,87; 32,39; 32,88; 33,24; 34,08; 34,60; 34,97;
35,31; 35,78; 36,55; 36,85; 37,14; 37,41; 37,67; 38,60; 38,95; 39,25;
39,92; 40,35; 40,72; 41,09; 41,31; 41,45; 43,41; 43,74; 43,98; 44,43;
44,68; 44,87; 45,00; 45,28; 45,48; 46,26; 46,42; 46,69; 46,79; 46,90;
5 47,50; 48,16; 48,49; 48,90; 49,01; 49,08; 49,43; 49,63; 49,86 ± 0,2°.

RESULTADOS

A nova forma cristalina de lamivudina, da presente invenção, cloridrato de lamivudina, apresenta propriedades de dissolução e de manufatura vantajosas em comparação com as formas
10 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.

Os resultados obtidos na presente invenção demonstram a preparação de uma nova forma cristalina de lamivudina, um cloridrato
15 de lamivudina, que foi completamente caracterizado por análise de difração de raios-X de monocristal e de pó. Uma vez que o processo de preparação é desenvolvido em poucas etapas que não demandam tempo exacerbado e não requerem tipos variados de solventes e aparelhagem específica, o método é rápido, simples, econômico, robusto e
20 ambientalmente viável.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, caracterizado pelo fato de compreender as etapas das etapas (a) dissolução da forma II de lamivudina em álcool isopropílico a temperatura de 20°C e 60°C, sob agitação, de 1 a 15 minutos, (b) repouso por 5 a 60 minutos ou até que a temperatura de 20 a 35°C, (c) adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico de 0,1 a 5% (m/vol) sob agitação por 1 a 15 minutos e (d) repouso, à temperatura de 20 a 35°C até a evaporação da matriz solvente.
2. MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da forma II de lamivudina compreender quantidades de 1 a 50 mg.
3. MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato do álcool isopropílico compreender quantidades de 1 a 100 ml.
4. MÉTODO DE OBTENÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato da solução aquosa de ácido clorídrico adicionadas na etapa (c) compreender quantidades de 10 a 1000 µl.
5. SAL DE LAMIVUDINA, caracterizado pelo fato de compreender a forma IV, cloridrato.
6. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato da forma de cloridrato compreender na unidade assimétrica cristalográfica a espécie catiônica lamivudina, com o átomo de nitrogênio do anel pirimidínico protonado, e na espécie aniônica. o cloreto.

7. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizado pelo fato da forma cristalina de lamivudina compreender ainda parâmetros de cela unitária cristalográfica, à temperatura ambiente, $a = 5,7060(2) \text{ \AA}$; $b = 11,9670(5) \text{ \AA}$; $c = 8,3401(4) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 104,273(2)^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$; à baixa temperatura $a = 5,6520(3) \text{ \AA}$; $b = 11,9240(6) \text{ \AA}$; $c = 8,3220(6) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 104,760(3)^\circ$ e $\gamma = 90,00^\circ$.

8. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato dos parâmetros de cela unitária cristalográfica ainda compreenderem desvios padrões de $\pm 0,1 \text{ \AA}$ e/ou $\pm 0,1^\circ$.

9. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 8, caracterizado pelo fato da forma cristalina de lamivudina compreender também uma conformação molecular, onde, o anel 2',3'-didesoxirribose com a substituição isostérica do grupo 3'-metileno por um átomo de enxofre apresenta uma conformação envelope com o enxofre no ponto de inflexão, deslocado do plano mínimo quadrado formado pelos átomos C6, O2, C5 e C7 de $0,873(4) \text{ \AA}$, à temperatura ambiente e de $0,872(6) \text{ \AA}$, à baixa temperatura.

10. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato do átomo de enxofre da substituição isostérica compreender uma posição *cis*-orientado em relação ao anel pirimidínico, substituinte do átomo de carbono C5.

11. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 10, caracterizado pelo fato da hidroximetila compreender uma posição *trans* posicionada em relação ao átomo de oxigênio intracíclico do anel 2',3'-didesoxirribose modificado, com um ângulo de torção O2-C6-C8-O3 de $-175,8(2)^\circ$, à temperatura ambiente e de $-175,4(3)^\circ$, à temperatura de $150(2) \text{ K}$.

12. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 11, caracterizado pelo fato do plano do anel pirimidínico, da forma IV do cloridrato de lamivudina, estar compreendido parcialmente paralelo ao eixo longitudinal da ligação O2-C5, como o grupo carbonílico C1=O1 orientado em uma posição oposta ao átomo de oxigênio intracíclico do anel 2',3'-didesoxiribose modificado sendo os ângulos de torção O2-C5-N1-C4 (-22,1(3)°, à temperatura ambiente e -21,9(6)° à baixa temperatura) e O2-C5-N1-C1 (161,9(2)°, à temperatura ambiente e 162,1(4)° à baixa temperatura), respectivamente.

13. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 12, caracterizado pelo fato do padrão das ligações de hidrogênio compreender os ânions cloreto entrecruzando cadeias bidimensionais do cátion lamivudina.

14. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato das cadeias unidas estarem compreendidas na direção [010] por uma ligação de hidrogênio envolvendo o grupo hidroxílico O3-H3c da pentose modificada como doador de hidrogênio e o grupo carbonílico C1=O1 do anel pirimidínico como acceptor de hidrogênio.

15. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 14, caracterizado pelo fato das moléculas protenadas de lamivudina compreenderem um estreitamento da distância entre o átomo doador e o átomo acceptor de hidrogênio (O3...O1 mede 2,763(3) Å, à temperatura ambiente e 2,742(6) Å, à temperatura de 150(2) K).

16. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 15, caracterizado pelo fato dos ânions cloreto estarem compreendidos intercalados entre as duas cadeias do cátion lamivudina

ao longo do eixo *b*, em uma forma helicoidal, na mesma direção do contato não covalente O3-H3c...O1=C1.

17. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de ânions cloreto
5 compreenderem opcionalmente, cadeias similares entrecruzadas por ânions hidratados, tais como, hidrogenossulfato e perclorato.

18. CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 5 a 17, caracterizado pelo fato da análise de difração de raios-X de pó compreender posições em 2θ : 10,94; 13,25; 14,79; 16,01;
10 17,68; 18,45; 18,60; 21,87; 22,65; 22,85; 23,24; 23,86; 25,00; 26,28; 26,61; 27,57; 28,20; 29,86; 30,43; 31,21; 31,38; 31,87; 32,39; 32,88; 33,24; 34,08; 34,60; 34,97; 35,31; 35,78; 36,55; 36,85; 37,14; 37,41; 37,67; 38,60; 38,95; 39,25; 39,92; 40,35; 40,72; 41,09; 41,31; 41,45; 43,41; 43,74; 43,98; 44,43; 44,68; 44,87; 45,00; 45,28; 45,48; 46,26;
15 46,42; 46,69; 46,79; 46,90; 47,50; 48,16; 48,49; 48,90; 49,01; 49,08; 49,43; 49,63; 49,86 \pm 0,2°.

19. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, caracterizado pelo fato de compreender a forma IV cristalina de cloridrato de lamivudina.

20 20. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, de acordo com a reivindicação 19, caracterizadas pelo fato das formulações compreenderem formas sólidas.

21. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, de acordo com as reivindicações 19 e 20, caracterizadas pelo fato das formas sólidas
25 compreenderem pós, granulados, cápsulas, comprimidos, tabletes, comprimidos revestidos e/ou drágeas, opcionalmente, associados a veículos farmacêuticamente aceitáveis

22. USOS DAS FORMAS CRISTALINAS DE CLORIDRATO DE LAMIVUDINA, de acordo com as reivindicações 1 a 21, caracterizado

pelo fato de compreender a preparação de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA).

FIGURA 1A



FIGURA 1B



FIGURA 1C



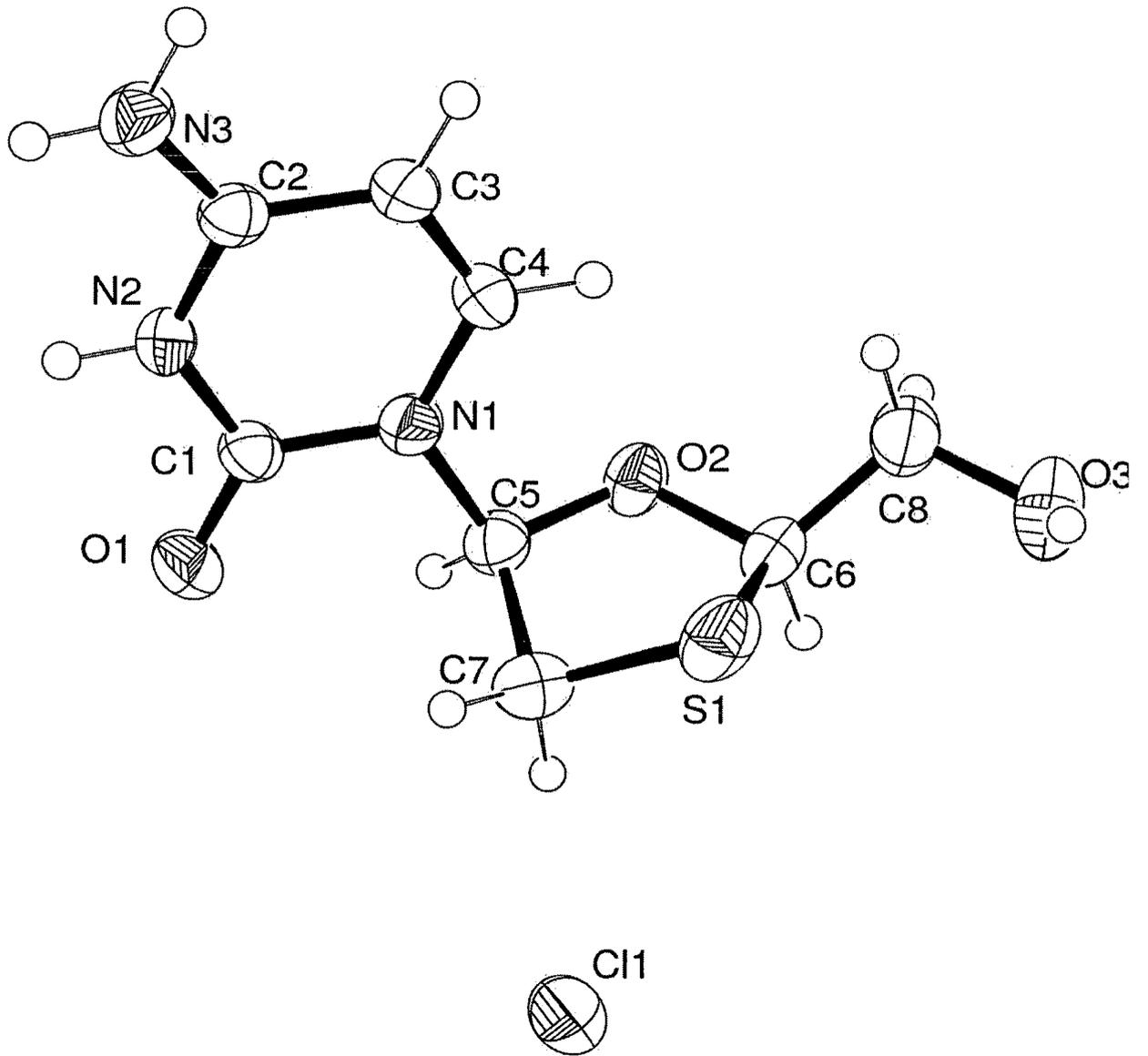
FIGURA 2

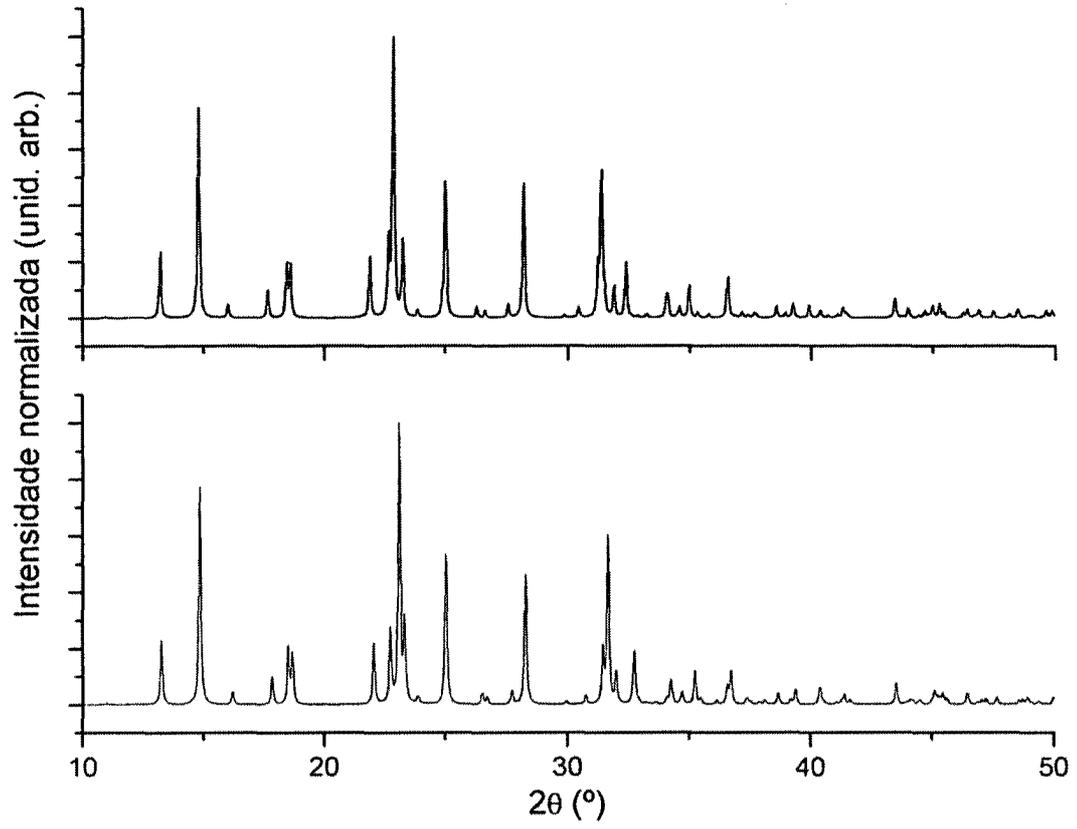
FIGURA 3

FIGURA 4

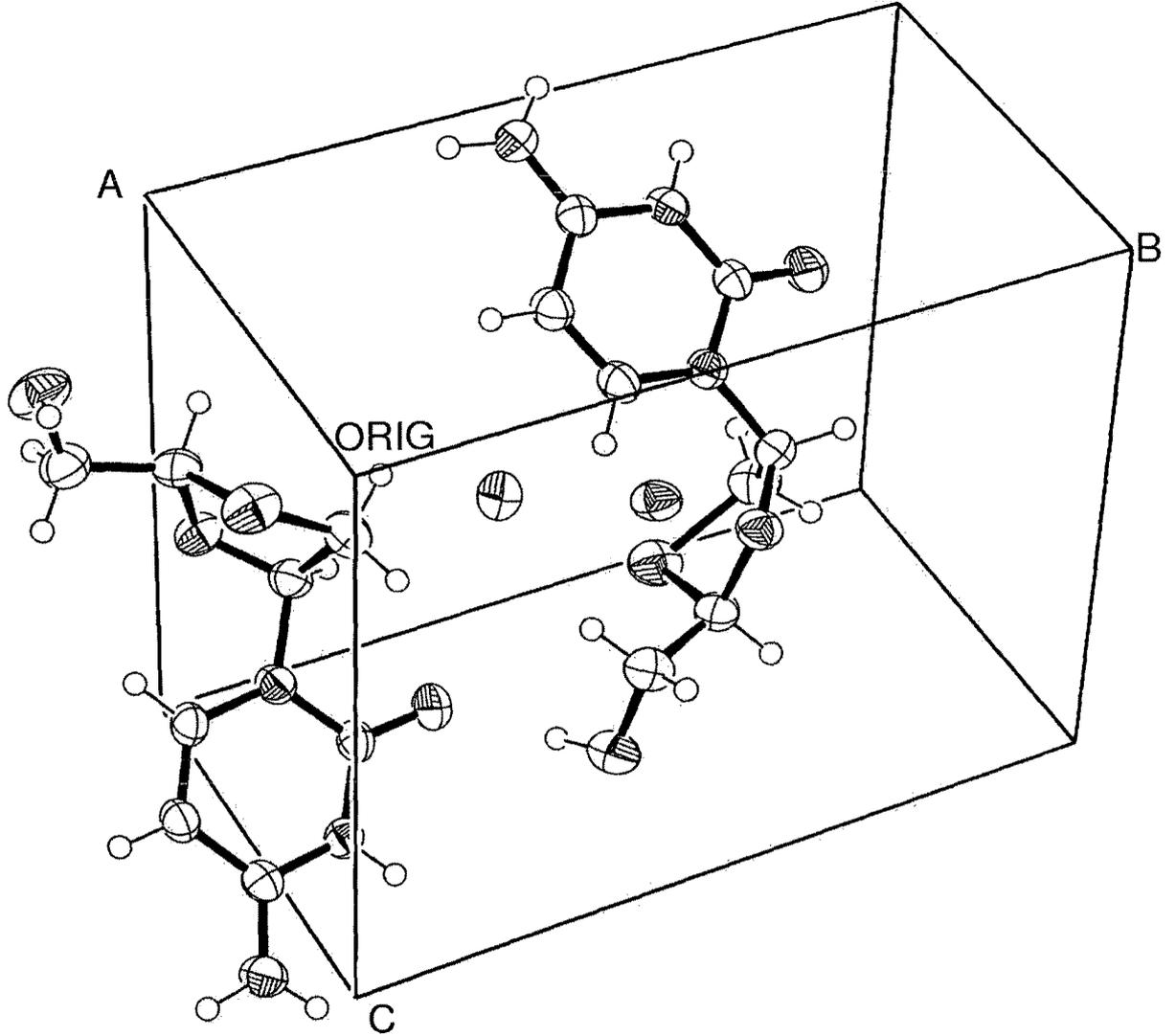
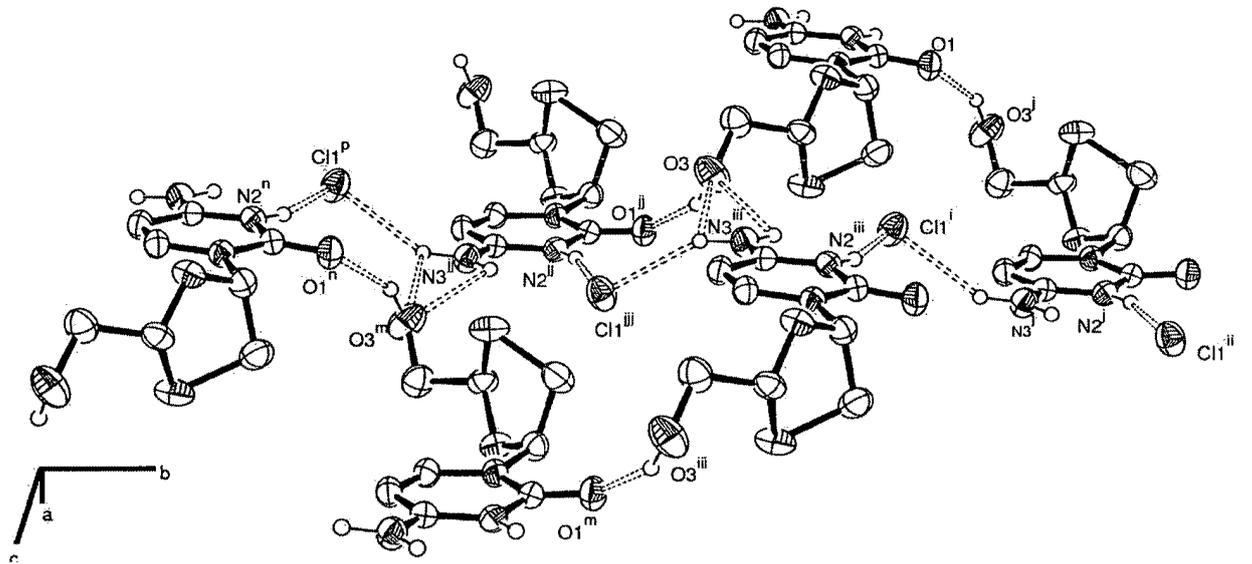


FIGURA 5

RESUMO

“MÉTODO DE OBTENÇÃO DE NOVA FORMA CRISTALINA DE LAMIVUDINA, SEU SAL CLORIDRATO, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS”

5 A presente invenção destina-se ao método de obtenção de uma forma sólida cristalina de lamivudina, forma IV, seu sal cloridrato e suas formulações farmacêuticas. Adicionalmente, o presente pedido refere-se ao uso das formas cristalinas do sal de lamivudina no preparo de medicamentos indicados como agente anti-HIV (síndrome da
10 imunodeficiência adquirida - SIDA).