

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 226**

51 Int. Cl.:

C08L 5/16 (2006.01)

C08B 37/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2016 PCT/IB2016/057088**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17089978**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2016 E 16822270 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3380554**

54 Título: **Formas cristalinas de percloro-gamma-ciclodextrinas**

30 Prioridad:

25.11.2015 IN 3842DE2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.03.2021

73 Titular/es:

FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. (100.0%)

Vía Roma, 108

20060 Cassina de' Pecchi - Milano, IT

72 Inventor/es:

CABRI, WALTER;

RICCI, ANTONIO;

ZANON, JACOPO;

LAHIRI, SASWATA;

SINGH, GOVIND;

SHELKE, SHIVAJI HARIBHAU;

REDDY, SHRIDHAR;

KUMAR, NITIN y

SINGH, MADAN

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 812 226 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de percloro-gamma-ciclodextrinas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente solicitud proporciona formas cristalinas de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina, polimorfos de la misma y procedimientos para producirla. Más particularmente, la solicitud se refiere a un proceso de disolución de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina y a su aislamiento como un compuesto cristalino.

10

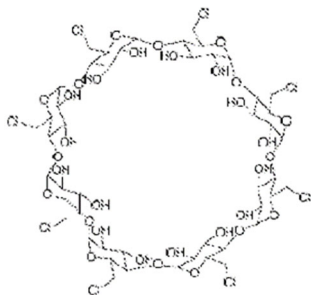
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las ciclodextrinas (CD) son una familia de oligosacáridos cíclicos compuestos por subunidades de glucopiranosas ligadas (1,4). Según la nomenclatura general aceptada de las ciclodextrinas, una α (alfa)-ciclodextrina es una molécula de anillo de 6 miembros, una β (beta)-ciclodextrina es una molécula de anillo de 7 miembros y una γ (gamma)-ciclodextrina es una molécula de anillo de 8 miembros. Las ciclodextrinas son agentes quelantes moleculares útiles. Poseen una estructura supramolecular en forma de jaula. Como resultado de los fenómenos de complejación molecular, las CD se usan ampliamente en muchos productos industriales, tecnologías y procedimientos analíticos.

15

20

La γ (gamma)-ciclodextrina con interés comercial es el sugammadex. Un intermedio clave para preparar sugammadex es la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina de fórmula I.

**Fórmula I**

25

La preparación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina se divulga en el documento WO2012/025937. Este documento divulga la preparación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina por cloración de ciclodextrina con un agente halogenante preparado a partir de pentacloruro de fósforo y dimetilformamida. Una vez terminada la cloración, el disolvente se retira para obtener un residuo viscoso. El residuo viscoso se diluye con agua seguido de un ajuste a pH 8 con hidróxido de sodio 5 M para obtener una suspensión. Luego, dicha suspensión se filtra, se lava con agua y se seca para dar 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

30

El proceso divulgado en el documento WO2012/025937A1 presenta las siguientes desventajas:

35

(I) El agente halogenante, que se prepara por reacción de pentacloruro de fósforo y dimetilformamida, produce numerosas especies de fósforo por reacción con dimetilformamida, y su uso posterior para la halogenación de ciclodextrina también produce ésteres de fosfato como impurezas que son difíciles de retirar.

40

(II) La retirada de dimetilformamida después de la cloración de la ciclodextrina da un aceite altamente viscoso, que es muy incómodo de agitar.

(III) La filtración de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina también es muy exigente debido a su naturaleza amorfa y la filtración lleva mucho tiempo.

45

(IV) La pureza de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina también es muy baja (aproximadamente 22 %).

El documento WO2014/125501 divulga la preparación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina por cloración de ciclodextrina con un agente halogenante, preparado a partir de pentacloruro de fósforo y dimetilformamida. Una vez se termina la cloración, la mezcla se inactiva con agua. La mezcla obtenida se hidroliza con solución acuosa de hidróxido de sodio, se filtra, se lava repetidamente con agua y se seca para dar 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

50

El proceso divulgado en el documento WO2014/125501A1 presenta las siguientes desventajas:

(I) El agente halogenante, que se prepara por reacción de pentacloruro de fósforo y dimetilformamida, produce

numerosas especies de fósforo por reacción con dimetilformamida, y su uso posterior para la halogenación de ciclodextrina también produce ésteres de fosfato como impurezas que son difíciles de retirar.

5 (II) La filtración de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina es muy exigente ya que lleva mucho tiempo para la filtración debido a su naturaleza amorfa.

(III) La pureza de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina también es muy baja (aproximadamente 23 %).

10 Por tanto, los procedimientos de la técnica anterior para la preparación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina presentan las siguientes desventajas indicadas a continuación:

(I) El uso de reactivos a base de fósforo para la halogenación de ciclodextrina. El reactivo produce impurezas no deseadas como subproducto que es muy difícil de retirar y requiere múltiples purificaciones.

15 (II) El manejo de la mezcla de reacción altamente viscosa de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina es muy difícil.

(III) La filtración de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina también es muy exigente debido a su naturaleza amorfa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

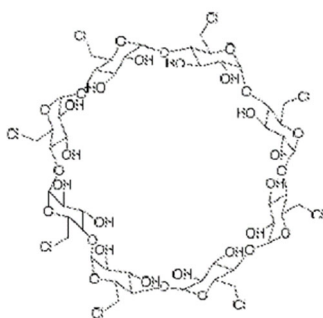
20 La FIG. 1 es una ilustración de un patrón de XRPD de la forma cristalina I de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

La FIG. 2 es una ilustración de un patrón de XRPD de la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

25 La FIG. 3 es una ilustración de un patrón de XRPD de la forma cristalina III de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 En un aspecto, la solicitud proporciona un proceso de preparación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina de fórmula I,

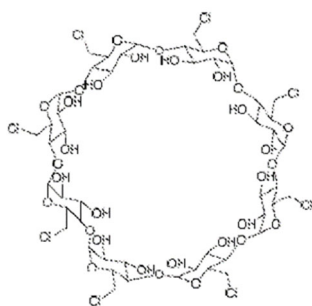


Fórmula I

que comprende las etapas de:

- 35 a) disolver 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina en dimetilformamida,
 b) añadir una mezcla de agua y disolvente alcohólico como antidisolvente,
 40 c) aislar 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina.

Otro aspecto de la presente solicitud proporciona las formas cristalinas I, II y III de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina de fórmula I.



Fórmula I

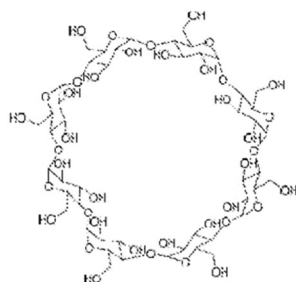
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 **DEFINICIONES**

Las siguientes definiciones se usan en relación con la presente solicitud a menos que el contexto indique lo contrario.

10 El término "antidisolvente" se refiere a un líquido que, cuando se combina con una solución de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina, por ejemplo, reduce la solubilidad de la 6-perdesoxi-6-percloro-ciclodextrina en la solución, causando cristalización o precipitación, en algunos casos de forma espontánea, y en otros casos con etapas adicionales, tales como siembra, enfriamiento, rascado y/o concentración.

15 El término 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina significa una ciclodextrina perhalogenada en la que el halógeno es cloruro de fórmula I. El término ciclodextrina significa una ciclodextrina de fórmula II.



Fórmula II

20 El término 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina bruta significa cualquier 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina como material de partida adecuado del proceso de la invención, independientemente de la fuente obtenida o de cómo se prepara, grado de pureza o perfil de impurezas, forma cristalina o forma amorfa.

25 Todos los porcentajes y proporciones usados en el presente documento son en peso de la composición total y todas las mediciones realizadas están a aproximadamente 25 °C y aproximadamente a la presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se especifique lo contrario.

30 Los términos "aproximadamente", "general", "en general" y similares deben interpretarse como la modificación de un término o valor de modo que no sea absoluto. Tales términos serán definidos por las circunstancias y los términos que modifiquen según esos términos sean entendidos por los expertos en la materia. Esto incluye, como mínimo, el grado de error experimental, error de técnica y error de instrumento esperados para una técnica dada usada para medir un valor.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "que comprende" y "comprende" significan los elementos mencionados, o sus equivalentes en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se mencionen. Los términos "tener" e "incluir" también deben interpretarse como abiertos. Todos los intervalos mencionados en el presente documento incluyen los puntos finales, incluidos los que mencionan un intervalo entre dos valores. Ya sea que se indique o no, todos los valores mencionados en el presente documento son aproximados según lo definido por las circunstancias, incluido el grado de error experimental, error de técnica y error de instrumento esperados para una técnica dada usada para medir un valor.

40 Se entiende que el término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descritos en la memoria descriptiva puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento y casos en los que no

ocurre.

En general, el polimorfismo se refiere a la capacidad de una sustancia para existir como dos o más formas cristalinas que tienen diferentes disposiciones espaciales y/o conformaciones de moléculas en sus redes cristalinas. Por tanto, los "polimorfos" se refieren a diferentes formas cristalinas de la misma sustancia en la que las moléculas tienen diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como puntos de fusión, solubilidades, patrones de difracción de rayos X, etc.

El polimorfismo también puede incluir productos de solvatación o hidratación (también conocidos como pseudopolimorfos) y formas amorfas. Las diferencias en estas formas podrían, en algunos casos, afectar a la calidad o el rendimiento de los nuevos productos farmacéuticos (Agencia Europea de Medicamentos; "Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products"; documento CPMP/ICH/367/96, mayo de 2000).

En un aspecto, la presente solicitud proporciona formas cristalinas de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina. En detalle, proporciona polimorfos de forma I, forma II y forma III y procedimientos para preparar dichas formas.

El proceso para preparar la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina se basa en el sorprendente hallazgo de que el uso de dimetilformamida como disolvente para la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina y el uso de una mezcla de agua y disolvente alcohólico como antidisolvente produce específicamente 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina.

Cualquier 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina obtenida puede purificarse opcionalmente mediante un procedimiento de purificación adecuado para lograr la pureza deseada de la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina.

El proceso de la presente solicitud también se puede usar para purificar la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina bruta disolviéndola en dimetilformamida seguido de la adición de una mezcla de agua y disolvente alcohólico para aislar la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina purificada.

La forma cristalina aislada y/o purificada de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina puede secarse opcionalmente para obtener una forma amorfa.

La presente solicitud proporciona además un procedimiento para elaborar la forma cristalina I de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina, que comprende disolver 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina en dimetilformamida, seguido de la adición de una mezcla de agua y metanol para aislar la forma cristalina I de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

La presente solicitud proporciona además un procedimiento para preparar la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina, que comprende disolver 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina en dimetilformamida, seguido de la adición de una mezcla de agua y etanol o isopropanol para aislar la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

La presente solicitud proporciona además un procedimiento para preparar la forma cristalina III de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina, que comprende disolver 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina en dimetilformamida, seguido de la adición de una mezcla de agua y terc-butanol para aislar la forma cristalina III de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

Una proporción útil de la mezcla de agua y disolvente alcohólico puede estar en el intervalo de 10/1 a 1/0,1 (v/v), preferiblemente de 5/1 a 1/0,1 y lo más preferiblemente de 2/1 a 1/0,05. Los disolventes alcohólicos que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, isobutanol, terc-butanol o mezclas de los mismos.

De forma interesante, también se observa que la elección del alcohol influye en el patrón cristalino de la 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina aislada. Sin embargo, en todos los casos, el patrón cristalino se registró con muestras húmedas de 6-perdesoxi-6-percloro-ciclodextrina, es decir, los cristales aislados no se someten a una etapa de secado adicional y/o especial, como calentamiento o secado a vacío.

Se sabe que la ciclodextrina y sus derivados pierden su hábito cristalino al secarse (Hunt A. et al, Carbohydrate Res. 4 de julio de 2005; 340(9): 1631-7). No obstante, las formas cristalinas de la invención mejoran fuertemente el tiempo de filtración y la calidad del intermedio.

A continuación se tabula una comparación con los procesos conocidos de la técnica anterior con respecto al tiempo de filtración y la forma polimórfica de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina (5 g de sustancia cada uno):

Tabla 1:

Ejemplos de referencia	Disolvente	Antidisolvente	Tiempo de filtración	Polimorfo
Documento WO2001/040316A1 (ejemplo 3)	Dimetilformamida	Agua	> 9 h	Amorfo
Documento WO2012/025937A1 (ejemplo 1)	Dimetilformamida	Agua	> 3 h	Amorfo
Documento WO2014/125501A1 (ejemplo 1)	Dimetilformamida	Agua	> 4 h	Amorfo
Ejemplos de la presente solicitud	Dimetilformamida	Agua/metanol	< 5 min	Forma cristalina I
	Dimetilformamida	Agua/etanol	< 5 min	Forma cristalina II
	Dimetilformamida	Agua/isopropanol	< 5 min	Forma cristalina II
	Dimetilformamida	Agua/terc-butanol	< 5 min	Forma cristalina III

Es evidente a partir de los datos comparativos que el tiempo de filtración se ha reducido muchas veces debido a la formación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina en comparación con la incómoda filtración de material amorfo obtenido por procedimientos de la técnica anterior conocida. También se observa claramente que el uso de agua y disolvente alcohólico como antidisolvente contribuye a la formación de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina cristalina.

Las formas cristalinas aisladas de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina tienen mayor rendimiento (aproximadamente 94 %) y pureza (aproximadamente 94 %) en comparación con la forma amorfa aislada de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina de los procedimientos conocidos de la técnica anterior, como se informa en los ejemplos de referencia 1, 2 y 3.

Según otro aspecto, la presente solicitud proporciona formas cristalinas novedosas I, II y III de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina.

La forma cristalina I muestra en la difracción de rayos X un pico a un ángulo de refracción 2θ (θ), de 4,1, 5,8, 8,2, 16,8, $23,5 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco o más picos a ángulos de refracción 2θ (θ) seleccionados del grupo que consiste en 4,1, 5,8, 7,1, 8,2, 9,1, 10,0, 10,8, 11,5, 12,2, 12,9, 13,5, 14,7, 15,3, 15,8, 16,3, 16,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,7, 19,1, 19,6, 20,4, 20,8, 21,2, 21,6, 22,0, 22,7, 23,1, 23,5, 23,8, 24,2, 24,9, 25,5, 26,2, 26,5, 26,8, 27,5, 28,1, 28,4, 28,7, 29,3, 29,9, 30,1, 30,4, 31,0, 31,3, 32,1, 32,6, 33,4, 33,7, 34,2, 35,2, 35,7, 36,2, 36,6, 37,1, 37,6, 38,1 y $38,5 \pm 0,2$ grados.

La forma cristalina II muestra en la difracción de rayos X un pico a un ángulo de refracción 2θ (θ), de 6,4, 11,1, 11,5, 16,1, $16,9 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco o más picos a ángulos de refracción 2θ (θ) seleccionados del grupo que consiste en 5,5, 5,8, 6,4, 6,5, 7,4, 8,5, 9,8, 10,2, 11,1, 11,5, 12,5, 12,8, 13,6, 14,0, 14,3, 14,6, 15,0, 15,3, 15,7, 16,1, 16,3, 16,7, 16,9, 17,2, 17,6, 17,8, 18,1, 18,7, 19,4, 20,1, 20,3, 20,6, 20,8, 21,2, 21,5, 21,7, 21,9, 22,3, 22,5, 22,9, 23,1, 23,6, 24,2, 24,4, 24,8, 25,4, 25,7, 25,9, 26,4, 26,7, 27,5, 28,7, 29,1, 29,7, 30,9, 31,3, 32,4, 33,3, 33,9, 35,2, 36,0, 36,5, 38,2, 38,7, $39,6 \pm 0,2$ grados.

La forma cristalina III muestra en la difracción de rayos X un pico a un ángulo de refracción 2θ (θ), de 7,5, 15,6, 15,9, 16,6, $17,2 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco o más picos a ángulos de refracción 2θ (θ) seleccionados del grupo que consiste en 5,5, 5,6, 5,8, 6,1, 7,0, 7,5, 7,7, 8,3, 8,8, 9,4, 10,4, 10,7, 10,9, 11,2, 11,5, 11,8, 12,4, 12,9, 13,5, 13,7, 14,1, 14,3, 14,9, 15,6, 15,9, 16,0, 16,4, 16,6, 17,2, 17,9, 18,1, 18,3, 18,6, 19,0, 19,5, 19,7, 20,2, 20,4, 20,7, 21,1, 21,9, 22,5, 23,2, 23,8, 24,0, 24,4, 25,1, 26,4, 27,2, 27,7, 28,5, 29,6, 31,6, 33,9, 34,8, 35,5, 36,2, 37,7 $\pm 0,2$ grados.

Las formas cristalinas I, II y III obtenidas de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina se pueden usar para preparar sugammadex según los procedimientos divulgados en los documentos WO2001/040316A1, WO2012/025937A1 y WO2014/125501A1,

Ciertos aspectos específicos de la presente solicitud se explicarán con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación de ninguna manera.

EJEMPLOS

Para demostrar los beneficios de la presente invención, se rehicieron ejemplos de la técnica anterior y se indicaron como ejemplo de referencia.

Ejemplo de referencia 1 (Ejemplo 3 del documento WO2001/040316A1)

Preparación de 6-perdesoxi-6-peryodo-γ-ciclodextrina

Se disolvió trifetilfosfina (15 g) en dimetilformamida (80 ml) a temperatura ambiente y se añadió lentamente yodo (15,2 g) a la solución en 10-15 minutos. A esta mezcla se le añadió ciclodextrina seca (5 g), la solución se calentó a 70 °C y se mantuvo con agitación a esta temperatura durante 24 horas. La solución se dejó enfriar antes de la adición de metóxido de sodio (1,55 g en 25 ml de metanol). La solución así obtenida se agitó durante 30 minutos, se vertió en 400 ml de metanol y se evaporó a vacío para obtener un residuo oleoso denso. A este residuo se añadieron 250 ml de agua para obtener un sólido pegajoso oscuro, que se filtró a vacío. El sólido se lavó con agua (3 x 50 ml) y metanol (3 x 50 ml) y se secó a vacío para obtener 2 g de 6-perdesoxi-6-peryodociclodextrina como polvo amarillo amorfo. Rendimiento: 40 %; pureza por HPLC: 20,3 %

Ejemplo de referencia 2 (Ejemplo 1 del documento WO2012/025937A1)**Preparación de 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina**

Se añadió lentamente pentacloruro de fósforo (25,6 g) a dimetilformamida (30 ml) a 0-5 °C. La suspensión se agitó a 25-30 °C durante 1 hora antes de la adición de una solución de ciclodextrina (5 g) en dimetilformamida (40 ml). La suspensión así obtenida se calentó a 65-70 °C y se agitó a esta temperatura durante 14 horas. La dimetilformamida se retiró a vacío para obtener un aceite espeso. Se añadió lentamente agua (100 ml) al aceite seguido de hidróxido de sodio al 20 % hasta que el pH alcanzó el valor de 8,0. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 5-10 °C. La suspensión se filtró y se secó a vacío para obtener 2,5 gramos de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina como un polvo amarillo amorfo. Rendimiento: 44,8 %; pureza por HPLC: 22,4 %

Ejemplo de referencia 3 (Ejemplo 1 del documento WO2014/125501A1)**Preparación de 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina**

Se añadió lentamente pentacloruro de fósforo (25,6 g) a dimetilformamida (20 ml) a 25-30 °C. La suspensión se agitó a 25-30 °C durante 1 hora antes de la adición de ciclodextrina (5 g). La suspensión así obtenida se calentó a 65-70 °C y se agitó a esta temperatura durante 15 horas. La mezcla obtenida se añadió lentamente a agua (100 ml) y se enfrió a 10 °C seguido de la adición de hidróxido de sodio al 30 % hasta que el pH alcanzó el valor de 7,5-8,0. Se agitó la suspensión resultante durante 2 horas a esta temperatura. La suspensión se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a vacío para obtener 4,5 gramos de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina como polvo amarillo amorfo. Rendimiento: 80,7 %; pureza por HPLC: 23,0 %

Ejemplo 1: Preparación y aislamiento de la forma cristalina I de 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina

A una solución de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina (5 g) en dimetilformamida (25 ml) se le añadió una mezcla de agua y metanol (1:1) para obtener una suspensión. La suspensión se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta se lavó dos veces con una mezcla de agua y metanol (1:1) para obtener la forma cristalina I de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina. Pureza por HPLC: 94,4 %

Ejemplo 2: Preparación y aislamiento de la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina

A una solución de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina (5 g) en dimetilformamida (25 ml) se le añadió una mezcla de agua y etanol (1:1) para obtener una suspensión. La suspensión se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta se lavó dos veces con una mezcla de agua y etanol (1:1) para obtener la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina. Pureza por HPLC: 94,9 %

Ejemplo 3: Preparación y aislamiento de la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina

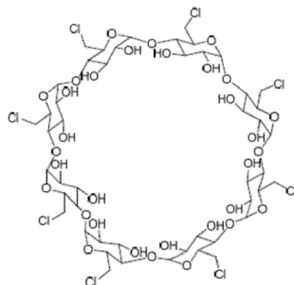
A una solución de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina (5 g) en dimetilformamida (25 ml) se le añadió una mezcla de agua e isopropanol (1:1) para obtener una suspensión. La suspensión se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta se lavó dos veces con una mezcla de agua e isopropanol (1:1) para obtener la forma cristalina II de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina. Pureza por HPLC: 95,1 %

Ejemplo 4: Preparación y aislamiento de la forma cristalina III de 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina

A una solución de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina (5 g) en dimetilformamida (25 ml) se le añadió una mezcla de agua y terc-butanol (1:1) para obtener una suspensión. La suspensión se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta se lavó dos veces con una mezcla de agua y terc-butanol (1:1) para obtener la forma cristalina III de 6-perdesoxi-6-perclorociclodextrina. Pureza por HPLC: 97,4 %

REIVINDICACIONES

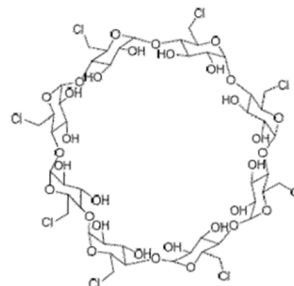
1. Forma cristalina de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina de fórmula I,



Fórmula I

- 5 en la que dicha forma es la forma I con picos de XRPD a un ángulo de refracción 2θ de 4,1, 5,8, 8,2, 16,8, $23,5 \pm 0,2$ grados, o
- 10 en la que dicha forma es la forma II con picos de XRPD a un ángulo de refracción 2θ de 6,4, 11,1, 11,5, 16,1, $16,9 \pm 0,2$ grados, o
- 15 en la que dicha forma es la forma III con picos de XRPD a un ángulo de refracción 2θ de 7,5, 15,6, 15,9, 16,6, $17,2 \pm 0,2$ grados.

2. Un proceso para preparar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina cristalina de fórmula I,



Fórmula I

20 que comprende las etapas de:

- a) disolver 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina en dimetilformamida,
- b) añadir una mezcla de agua y disolvente alcohólico como antidisolvente,
- 25 c) aislar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina cristalina.

3. Un proceso según con la reivindicación 2, en el que la proporción de la mezcla de agua y disolvente alcohólico está en el intervalo de 10/1 a 1/0,1 (v/v), preferiblemente de 5/1 a 1/0,1 y lo más preferiblemente de 2/1 a 1/0,05.

4. Un proceso según la reivindicación 2 o 3, en el que la mezcla de agua y disolvente alcohólico es agua/metanol para preparar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina cristalina de la forma I.

5. Un proceso según la reivindicación 2 o 3, en el que la mezcla de agua y disolvente alcohólico es agua/etanol o agua/isopropanol para preparar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina cristalina de la forma II.

6. Un proceso según la reivindicación 2 o 3, en el que la mezcla de agua y disolvente alcohólico es agua/terc-butanol para preparar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina cristalina de la forma III.

7. Uso de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina cristalina, obtenible por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, para preparar sugammadex.

Fig. 1

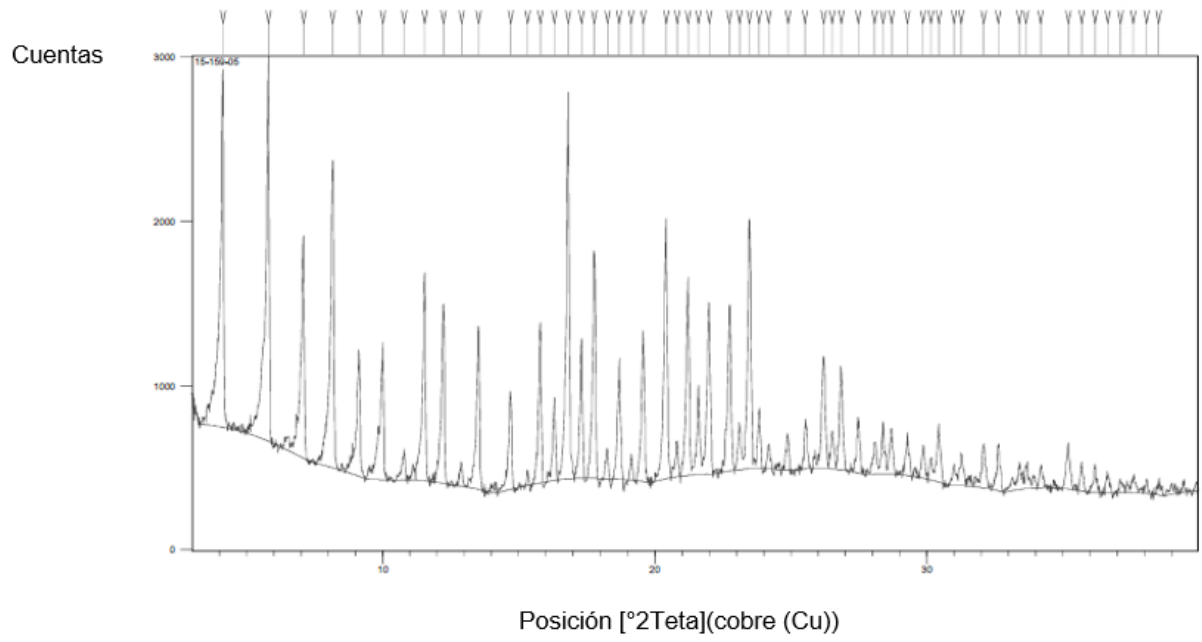
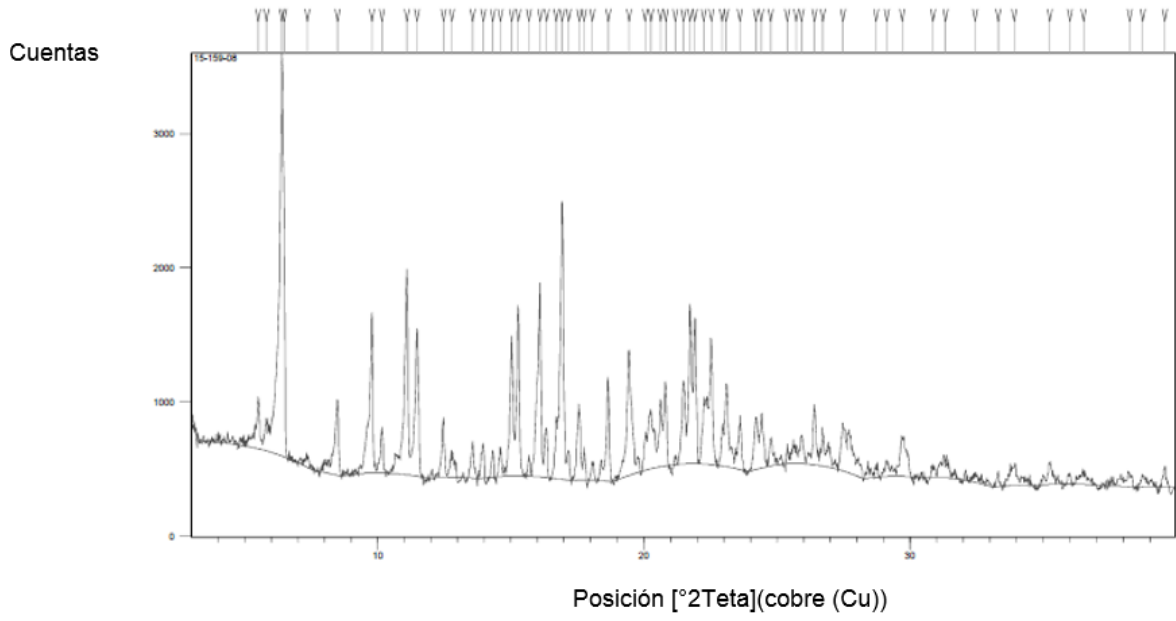


Fig. 2



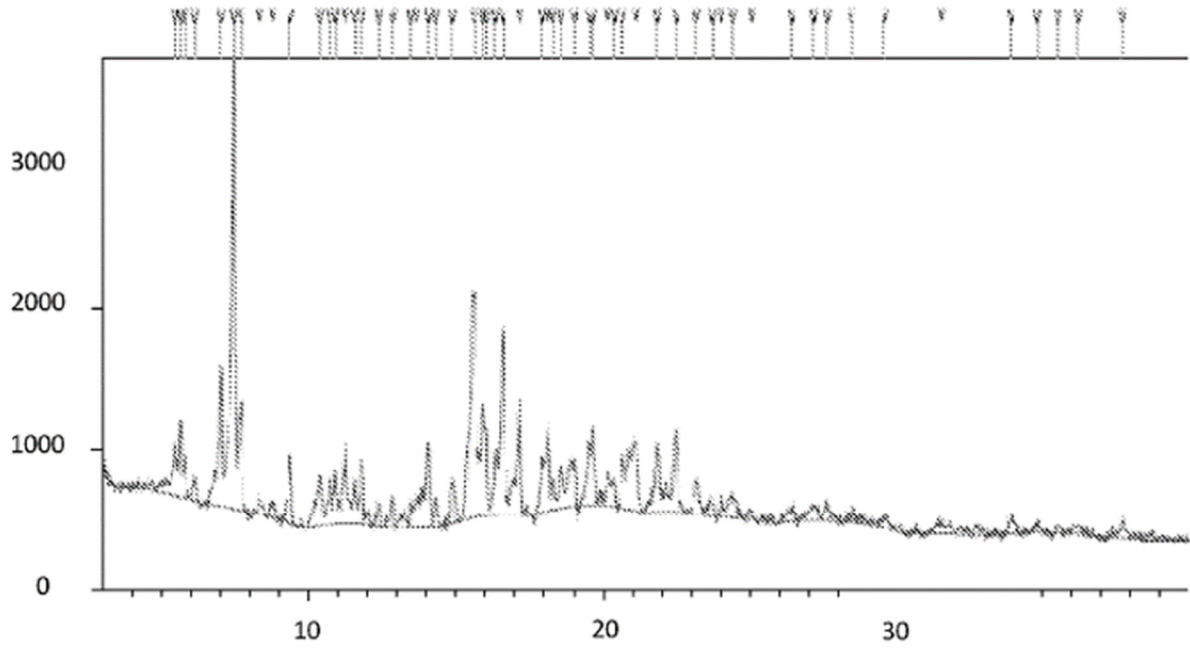


Figura -3