

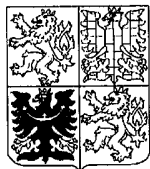
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4417

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/089981**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/13199**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/64405**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 265/18

A 61 K 31/536

A 61 P 31/18

(71) Přihlašovatel:

DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
Wilmington, DE, US;

(72) Původce:

Radesca Lillian A., Newark, DE, US;
Maurin Michael B., Wilmington, DE, US;
Rabel Shelley R., Landenberg, PA, US;
Moore James R., Newark, DE, US;

(74) Zástupce:

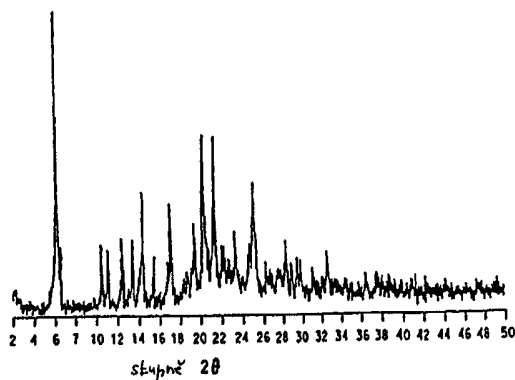
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Krystalický Efavirenz

(57) Anotace:

Účinný inhibitor reverzní transkriptázy Efavirenz, tedy (S)-6-chloro -4-cyklopropyletynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2M-3,1-benzoxazin-2-on, v několika fyzikálních formách, které jsou označeny jako Formy 1, 2, 3, 4, a 5 a jsou charakterizovány rentgenovou difrakcí (obr. 1) diferenciální skenovací kalorimetří. Farmaceutické preparáty je obsahující jsou užitečné v léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV).



CZ 2000 - 4417 A3

21.12.00

Krystalický Efavirenz

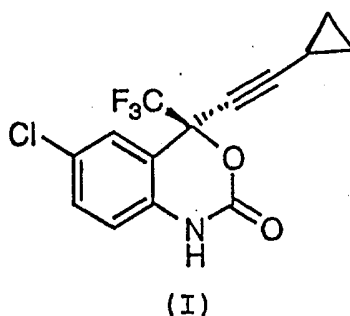
Oblast techniky

Účinný inhibitor reverzní transkriptázy Efavirenz je produkován v krystalické formě. Krystalická sloučenina Efavirenz existuje v několika fyzikálních formách, které jsou označeny jako Formy 1, 2, 3, 4 a 5 a jsou charakterizovány rentgenovou práškovou difrakcí a diferenciální skenovací kalorimetrií. Farmaceutické preparáty a způsoby jsou užitečné v léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV)

Dosavadní stav techniky

Reverzní transkripce je společný rys retrovirové replikace. Replikace virů vyžaduje virem kódovanou reverzní transkriptázu pro vznik kopií DNA virových sekvencí reverzní transkripcí virového RNA genomu. Reverzní transkriptáza je proto klinicky relevantním cílem pro chemoterapii retrovirových infekcí, protože inhibice virem kódované reverzní transkriptázy přerušuje virovou replikaci.

Efavirenz je sloučenina, která je účinná v léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV). HIV je retrovirus způsobující progresivní destrukci lidského imunitního systému s následným rozvojem syndromu AIDS. Účinná léčba prostřednictvím inhibice HIV reverzní transkriptázy byla prokázána jak u nukleosidových inhibitorů, jako je například azidothymidin, tak také u nenukleosidových inhibitorů. U benzoxazinonů, jako je například sloučenina Efavirenz, bylo prokázáno, že účinkují jako nenukleosidové inhibitory HIV reverzní transkriptázy. Sloučenina Efavirenz je známa pod svým chemickým názvem (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on, který je reprezentovaný vzorcem (I):



Sloučenina Efavirenz není pouze výsoce účinným inhibitorům reverzní transkriptázy, ale je také účinná proti rezistenci HIV reverzní transkriptázy. V důsledku důležitosti (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu jako inhibitoru reverzní transkriptázy jsou nezbytné pro výrobu, purifikaci a přípravu preparátu krystalické formy, které vykazují chemické a fyzikální výhody.

Léčba nebo prevence výše uvedených onemocnění je prováděna podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny Efavirenz člověku nebo živočichovi, kteří potřebují takovou léčbu nebo prevenci. Léčba sloučeninou Efavirenz může být prováděna použitím samotného preparátu jako složky farmaceutického preparátu, nebo v kombinaci s ostatními antivirovými a imunomodulačními látkami, antibiotiky a vakcínami. Sloučenina může být podána enterálně nebo parenterálně v pevných nebo tekutých dávkových formách.

O sloučenině Efavirenz nebylo dosud známo, že by existoval v krystalické polymorfní formě. Z tohoto důvodu existuje potřeba stabilních krystalických forem léku a spolehlivých a reprodukovatelných postupů jejich přípravy.

Popis vynálezu

V jednom aspektu se předkládaný vynález týká krystalické sloučeniny Efavirenz. Příbuzné aspekty se týkají nových

krystalických forem sloučeniny označených jako Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4 a Forma 4 a Forma 5. Tyto formy byly charakterizovány a odlišeny od sebe diferenciální skenovací kalorimetrií (DSC) a rentgenovou práškovou difrakční analýzou.

Další aspekty vynálezu zahrnují farmaceutické preparáty krystalické sloučeniny Efavirenz a jejích pěti forem. Krystalické produkty tohoto vynálezu mohou být připraveny do konvenčních pevných farmaceutických dávkových forem nebo použity pro přípravu tekutých dávkových forem zkombinováním terapeuticky účinného množství krystalického léku s farmaceuticky přijatelného nosiče. Krystalické produkty mohou být podávány ve farmaceutických preparátech, které mohou být zkombinovány s jinými antivirovými a imunomodulačními látkami, antibiotiky, nebo vakcínami.

Další způsob předkládaného vynálezu zahrnuje způsob inhibice reverzní transkriptázy, který spočívá v podání množství krystalické sloučeniny Efavirenz dostatečného k dosažení kontaktu reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

V obzvláštních aspektech vynález zahrnuje způsoby léčby retrovirových infekcí, jako jsou infekce způsobené virem lidské imunodeficiency a poruchy zahrnující virovou replikaci, které spočívají v podání farmaceutického preparátu obsahujícího nové krystalické formy sloučeniny Efavirenz, které jsou předmětem tohoto vynálezu.

Dalším cílem předkládaného vynálezu je poskytnout nový způsob léčby HIV infekce, který spočívá v podání terapeuticky účinné kombinace Forem 1, 2, 3, 4 nebo 5 sloučeniny Efavirenz s jednou nebo více sloučenin vybraných ze skupiny tvořené inhibitory HIV reverzní transkriptázy a HIV proteázy jedinci potřebujícím tuto léčbu.

Stručný popis obrázků

Vynález je ilustrován odkazem na doprovázející obrázky popsané níže.

Na Obrázku 1 je uveden práškový rentgenový difraktogram Formy 1 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 2 je uveden práškový rentgenový difraktogram Formy 2 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 3 je uveden práškový rentgenový difraktogram Formy 3 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 4 je uveden práškový rentgenový difraktogram Formy 4 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 5 je uveden diferenciální kalorimetrický termogram Formy 1 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 6 je uveden diferenciální kalorimetrický termogram Formy 2 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 7 je uveden diferenciální kalorimetrický termogram Formy 3 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 8 je uveden diferenciální kalorimetrický termogram Formy 4 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 9 je uveden práškový rentgenový difraktogram Formy 5 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Na Obrázku 10 je uveden diferenciální kalorimetrický termogram Formy 5 krystalické formy (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Detailní popis vynálezu

V první formě vynálezu poskytuje předkládaný vynález Formu 1 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V přednostní formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $6,0 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$ a $24,8 \pm 0,2$.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 1.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 138°C až do zhruba 140°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 5.

V další přednostnější formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $6,0 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$ a $24,8 \pm 0,2$ a dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 138°C až do zhruba 140°C .

V další přednostnější formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 1, a je dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 5.

Druhá forma předkládaného vynálezu popisuje farmaceutický preparát tvořený terapeuticky účinným množstvím Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz a farmaceuticky přijatelný nosič.

V přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tabletové dávkové formy, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 1 mg do zhruba 1000 mg Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V přednostnější formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tabletové dávkové formy, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 50 mg do zhruba 200 mg Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V další přednostnější formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tablety obsahující váhově více než 10% dezintegrační látky ku celkové suché váze dávkové formy.

V další přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát v tekuté formě.

V přednostnější formě vynálezu obsahuje tekutá forma váhově zhruba 0,1% až zhruba 15% Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum obsahující váhově zhruba 50% až zhruba 99% polyol esterů mastných kyselin o středním řetězci.

V dokonce ještě přednostnější formě vynálezu je preparát obsažen v měkké želatinové kapsli váhově zhruba 0,1% až zhruba 15% Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum obsahující váhově zhruba 50% až zhruba 99% polyol esterů mastných kyselin o středním řetězci obsahuje navíc sladící látku v rozmezí od zhruba 0,1% do zhruba 50% váhově.

V další přednostnější formě vynálezu obsahuje farmaceutický preparát, který je v tekuté formě, od zhruba 0,1% až zhruba 10% Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz, a tekuté vehikulum obsahující váhově zhruba 50% až zhruba 99% rostlinného oleje.

V dokonce ještě přednostnější formě vynálezu je preparát obsažen v měkké želatinové kapsli, kde rostlinným olejem je sójový olej nebo olej z burských ořechů.

V další přednostnější formě vynálezu farmaceutický preparát v tekuté formě obsahující od zhruba 0,1% až zhruba 10% Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz a tekuté vehikulum tvořené váhově zhruba 50% až zhruba 99% rostlinného oleje obsahuje sladící látku v rozmezí od 1,0% do zhruba 50% váhově.

V třetí formě vynálezu obsahuje farmaceutická dávková forma v kapsli nebo komprimované tabletě:

- a) terapeuticky účinné množství Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz;
- a) surfaktant;
- a) dezintegrační látku;
- a) vazebnou látku; a
- g) lubrikační látku.

V přednostní formě vynálezu je terapeuticky účinné množství od zhruba 50 mg do zhruba 200 mg Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz, surfaktant je lauryl sulfát sodný, dezintegrační látka je glykolátový sodný škrob, vazebnou látkou je laktóza a lubrikační látkou je magnézium stearát.

V čtvrté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob inhibice virové replikace pomocí virem kódované reverzní transkriptázy, který zahrnuje použití Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz v množství dostatečném k dosažení kontaktu HIV reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

V přednostní formě vynálezu je sloučenina poskytnuta lidskému jedinci nebo živočichovi za účelem inhibice HIV reverzní transkriptázy *in vivo*.

V páté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob léčby infekce virem lidské imunodeficiencie, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz jedinci potřebujícímu tuto léčbu.

V přednostní formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz podávána v dávce od zhruba 1 do zhruba 1000 mg na dávku.

V přednostnější formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz podávána v dávce od zhruba 50 do zhruba 200 mg na dávku.

V šesté formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena rekrystalizací sloučeniny Efavirenz z hydrokarbonového rozpouštědla.

V sedmé formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena způsobem zahrnujícím:

- 1) rekrystalizaci sloučeniny Efavirenz z vhodného rozpouštědla;
- 1) izolaci krystalů; a
- 1) vysušení krystalů na příslušnou teplotu, aby bylo dosaženo Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě.

V přednostnější formě vynálezu je vhodným rozpouštědlem heptan nebo směs tetrahydrofuranu a heptanu, krystaly jsou izolovány filtrací, příslušná teplota je od zhruba 70°C do zhruba 95°C a významně čistý znamená více než 90% čistotu.

V osmé formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena zahříváním Formy 2, Formy 3, Formy 4, nebo Formy 5 sloučeniny Efavirenz nebo jejich směsí.

V deváté formě vynálezu je Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena promícháváním hrubého materiálu Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz a Formy 3 krystalické sloučeniny Efavirenz, nebo jejich směsí v uhlovodíkovém rozpouštědle.

V deváté formě popisuje předkládaný vynález Formu 2 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $6,8 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ a $28,0 \pm 0,2$.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 2.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 116°C až do zhruba 119°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 6.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $6,8 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ a $28,0 \pm 0,2$ a dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 116°C až do zhruba 119°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem

uvedeným na Obrázku 2, a je dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 116°C až do zhruba 119°C.

V jedenácté formě popisuje předkládaný vynález farmaceutický preparát obsahující terapeuticky účinné množství Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz a farmaceuticky přijatelný nosič.

V přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tabletové dávkové formy, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 1 mg do zhruba 1000 mg Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V další přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát v tekuté formě, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 0,1% do zhruba 15% Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V dvanácté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob inhibice virové replikace pomocí virem kódované reverzní transkriptázy, který zahrnuje použití Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz v množství dostatečném k dosažení kontaktu HIV reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

V třinácté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob léčby virových onemocnění, jako je například infekce virem lidské imunodeficiency, a dále použití v dalších indikacích, které zahrnují podání terapeuticky účinného množství Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz jedinci potřebujícímu tuto léčbu nebo prevenci.

V přednostní formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz podána v dávce od zhruba 1 do zhruba 1000 mg na dávku.

V čtrnácté formě vynálezu je Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena postupem rychlé krystalizace z nasyceného alkanového roztoku sloučeniny Efavirenz.

V přednostní formě vynálezu zahrnuje rychlá krystalizace:

- 1) rozpuštění sloučeniny Efavirenz ve vhodném rozpouštědle při vhodné teplotě za vzniku nasyceného roztoku;
- 1) filtraci nasyceného roztoku; a
- 3) rychlé ochlazení nasyceného roztoku za vzniku Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V přednostnější formě vynálezu je vhodným rozpouštědlem heptan, vhodná teplota je od zhruba 70°C do zhruba 80°C a rychlé ochlazení nasyceného roztoku zahrnuje kontakt nasyceného roztoku se studeným povrchem.

V patnácté formě vynálezu předkládaný vynález popisuje Formu 3 krystalické sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující 7,1 $\pm$ 0,2, 7,3 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 13,8 $\pm$ 0,2, 20,9 $\pm$ 0,2, 23,3 $\pm$ 0,2, 27,9 $\pm$ 0,2 a 33,5 $\pm$ 0,2.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 3.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 7.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $7,1 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $27,9 \pm 0,2$ a $33,5 \pm 0,2$ a dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 3, a je dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.

V šestnácté formě popisuje předkládaný vynález farmaceutický preparát obsahující terapeuticky účinné množství Formy 3 krystalické sloučeniny Efavirenz a farmaceuticky přijatelný nosič.

V přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tabletové dávkové formy, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 1 mg do zhruba 1000 mg Formy 3 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V další přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát v tekuté formě, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 0,1% do zhruba 15% Formy 3 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V sedmnácté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob inhibice virové replikace pomocí virem kódované reverzní transkriptázy, který zahrnuje použití Formy 3 krystalické sloučeniny Efavirenz v množství dostatečném k dosažení kontaktu HIV reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

V osmnácté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob léčby infekce virem lidské imunodeficiency, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství Formy 3 krystalické sloučeniny Efavirenz jedinci potřebujícímu tuto léčbu nebo prevenci.

V přednostní formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz podávána v dávce od zhruba 1 do zhruba 1000 mg na dávku.

V devatenácté formě vynálezu je Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena promícháváním hrubého materiálu Formy 1 krystalické sloučeniny Efavirenz, Formy 2 krystalické sloučeniny Efavirenz, nebo jejich směsi v uhlovodíkovém rozpouštědle a izolací krystalů.

V přednostní formě vynálezu je uhlovodíkem heptan a krystaly jsou izolovány filtrací.

V dvacáté formě popisuje předkládaný vynález Formu 4 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové

práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $3,6 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ a $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$ a $24,3 \pm 0,2$.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 4.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 95°C až do zhruba 100°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 8.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $3,6 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ a $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$ a $24,3 \pm 0,2$ a dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 95°C až do zhruba 100°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 4, a je dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 95°C až do zhruba 100°C.

V dvacáté první formě popisuje předkládaný vynález farmaceutický preparát obsahující terapeuticky účinné množství Formy 4 krystalické sloučeniny Efavirenz a farmaceuticky přijatelný nosič.

V přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tabletové dávkové formy, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 1 mg do zhruba 1000 mg Formy 4 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V další přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát v tekuté formě, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 0,1% do zhruba 15% Formy 4 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V dvacáté druhé formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob inhibice virové replikace pomocí virem kódované reverzní transkriptázy, který zahrnuje použití Formy 4 krystalické sloučeniny Efavirenz v množství dostatečném k dosažení kontaktu HIV reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

V dvacáté třetí formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob léčby infekce virem lidské imunodeficiency, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství Formy 4 krystalické sloučeniny Efavirenz jedinci potřebujícímu tuto léčbu nebo prevenci.

V přednostní formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz podávána v dávce od zhruba 1 do zhruba 1000 mg na dávku.

V dvacáté čtvrté formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena rekrystalizací ze směsného systému rozpouštědel.

V dvacáté páté formě vynálezu je Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena způsobem zahrnujícím:

- 1) přidání vhodného rozpouštědla k roztoku sloučeniny Efavirenz za vzniku finálního roztoku;
- 1) destilací finálního roztoku za vzniku preparátu v rozpouštědle, z kterého sloučenina Efavirenz krystalizuje ve formě krystalů Formy 4; a
- 3) izolaci krystalů.

V přednostní formě vynálezu je vhodným rozpouštědlem heptan, roztok obsahuje tetrahydrofuran a Efavirenz, rozpouštědlo obsahuje od zhruba 1% do zhruba 10% tetrahydrofuranu v heptanu, a izolace zahrnuje filtraci.

V dvacáté šesté formě popisuje předkládaný vynález Formu 5 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující 10,2 $\pm$ 0,2, 11,4 $\pm$ 0,2, 11,6 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2, 19,1 $\pm$ 0,2, 20,6 $\pm$ 0,2, 21,3 $\pm$ 0,2, 22,8 $\pm$ 0,2, 24,8 $\pm$ 0,2, 27,4 $\pm$ 0,2, 28,2 $\pm$ 0,2 a 31,6 $\pm$ 0,2.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 9.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím

kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 10.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující 10,2 $\pm$ 0,2, 11,4 $\pm$ 0,2, 11,6 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2, 19,1 $\pm$ 0,2, 20,6 $\pm$ 0,2, 21,3 $\pm$ 0,2, 22,8 $\pm$ 0,2, 24,8 $\pm$ 0,2, 27,4 $\pm$ 0,2, 28,2 $\pm$ 0,2 a 31,6 $\pm$ 0,2 a dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.

V další přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který je významně ve shodě s nálezem uvedeným na Obrázku 9, a je dále charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.

V dvacáté sedmé formě popisuje předkládaný vynález farmaceutický preparát obsahující terapeuticky účinné množství Formy 5 krystalické sloučeniny Efavirenz a farmaceuticky přijatelný nosič.

V přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát obsažen v kapsli nebo komprimován do tabletové dávkové formy, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 1 mg do zhruba 1000 mg Formy 5 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V další přednostní formě vynálezu je farmaceutický preparát v tekuté formě, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 0,1% do zhruba 15% Formy 5 krystalické sloučeniny Efavirenz.

V dvacáté osmé formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob inhibice virové replikace pomocí virem kódované reverzní transkriptázy, který zahrnuje použití Formy 5 krystalické sloučeniny Efavirenz v množství dostatečném k dosažení kontaktu HIV reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

V dvacáté deváté formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob léčby infekce virem lidské imunodeficiency, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství Formy 5 krystalické sloučeniny Efavirenz jedinci potřebujícímu tuto léčbu nebo prevenci.

V přednostní formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz podána v dávce od zhruba 1 do zhruba 1000 mg na dávku.

V třicáté formě vynálezu je Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz připravena rekrytalizací ze směsného systému rozpouštědel.

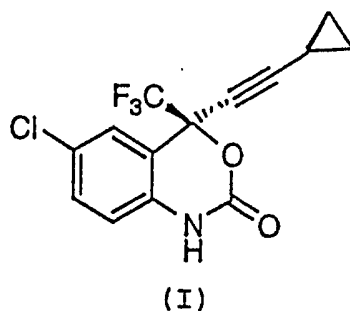
V třicáté první formě vynálezu popisuje předkládaný vynález způsob léčby HIV infekce, který zahrnuje kombinační podání terapeuticky účinného množství jedinci potřebujícímu tuto léčbu:

- a) Formy 1, 2, 3, 4 nebo 5 krystalické sloučeniny Efavirenz; a
- a) Alespoň jedné sloučeniny vybrané ze skupiny tvořené inhibitory HIV reverzní transkriptázy a HIV proteázy.

V třicáté druhé formě vynálezu popisuje předkládaný vynález farmaceutický preparát obsahující terapeuticky účinné množství

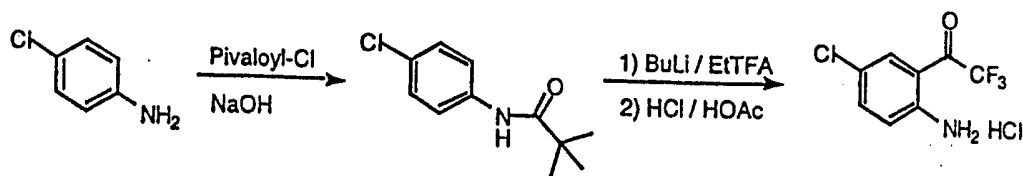
Formy 1, Formy 2, Formy 3, Formy 4, Formy 5 nebo jejich směsí a farmaceuticky přijatelný nosič.

Sloučenina Efavirenz je známa pod svým chemickým názvem (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on, který je reprezentovaný vzorcem (I):



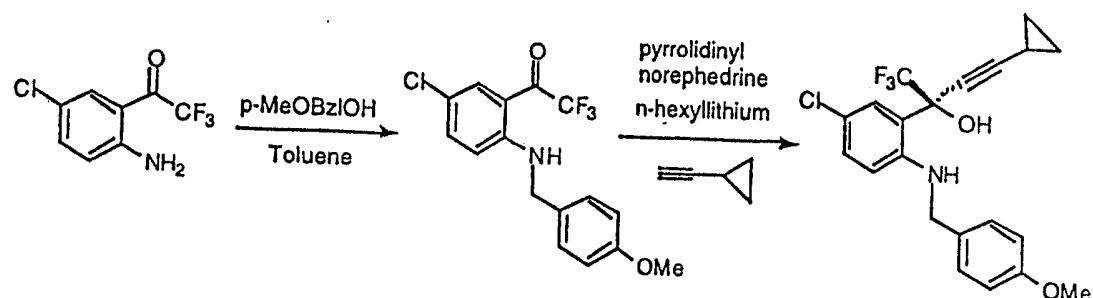
Syntéza (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu může být provedena za použití komerčně dostupného 4-chloroanilinu. Po reakci s pivaloyl chloridem v přítomnosti hydroxidu za účelem dosažení odpovídajícího amidu je pomocí acidifikace s minerální kyselinou provedena reakce s alkyl lithiem a etyl trifluoroacetátem za vzniku soli trifluoroketonu (Schéma 1).

Schéma 1



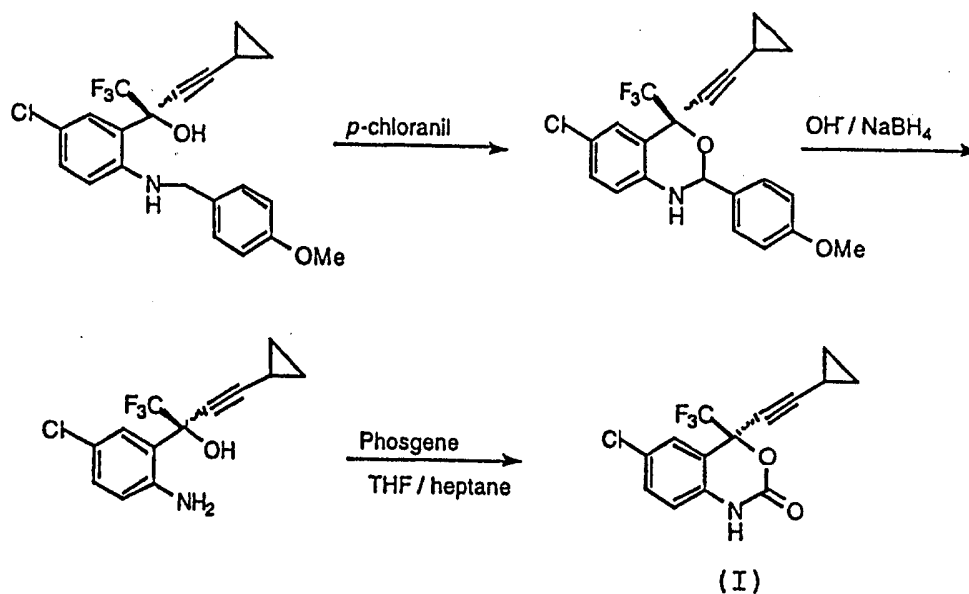
Volná báze je následně podrobena reakci s benzyl alkoholem za přítomnosti kyseliny za vzniku benzylaminu, který je alkylován za přítomnosti chirálně indukující látky cyklopropyletynyl lithiem za vzniku chirálního alkoholu (Schéma 2).

Schéma 2



Karbinol je oxidován na benzyl imin, který podléhá intramolekulární cyklizaci. Benzylová skupina je odstraněna a volný amin je cyklizován za vzniku aktivní lékové substance reprezentované vzorcem (I) (Schéma 3).

Schéma 3)



Způsoby syntetické přípravy sloučeniny Efavirenz jsou dále popsány v patentu U.S. Patent číslo přihlášky 60/032980, který je tímto zahrnut jako reference.

Bylo identifikováno pět forem označených jako Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4 a Forma 5. Každá Forma je odlišitelná od ostatních forem rentgenovou práškovou difrakční analýzou (XRD) a diferenciální skenovací kalorimetrií (DSC). Každá forma může být za popsáných podmínek izolována ve významně čisté formě. Dále mohou být formy vzájemně přeměněny pomocí postupů zde popsáných.

Forma 1 je termodynamicky nejstabilnější formou. Má bod tání od zhruba 138°C do zhruba 140°C, což je nejvíce ze všech 4 forem. Vlivem zvýšené stability je běžně používána pro přípravu léku. Všechny ostatní formy mohou být přeměněny na Formu 1 během vysušení při teplotě od zhruba 60°C do zhruba 110°C. Přeměna a vysušení jsou přednostně provedeny v sušicí peci při teplotě od zhruba 70°C do zhruba 110°C za sníženého tlaku. Přednostněji je použito teploty od zhruba 75°C do zhruba 85°C. Forma 5 je přeměněna na Formu 1 zahříváním na teplotu 95°C za podmínek sníženého tlaku. Formy 2 a 3 mohou být také přeměněny na Formu 1 za použití uhlovodíkového hrubého materiálu při teplotě od zhruba 65°C do zhruba 75°C. Heptan je nejpřednostnějším uhlovodíkem pro tuto přeměnu. Forma 4 však nemůže být za těchto podmínek přeměněna na Formu 1, protože je rozpustná při teplotě zhruba 70°C. Forma 1 může být přímo krystalizována z heptanu, kdy je nasycený roztok nastaven na teplotu od zhruba 60°C do zhruba 75°C a udržován při této teplotě až do zahájení krystalizace Formy 1.

Forma 2 může být získána rychlou krystalizací. Rychlé krystalizace může být dosaženo filtrací nasyceného heptanového roztoku sloučeniny Efavirenz při teplotě od zhruba 60°C do zhruba 75°C, a ke krystalizaci přednostně dochází při kontaktu roztoku s chladnějším povrchem. Forma 2 má bod tání od zhruba

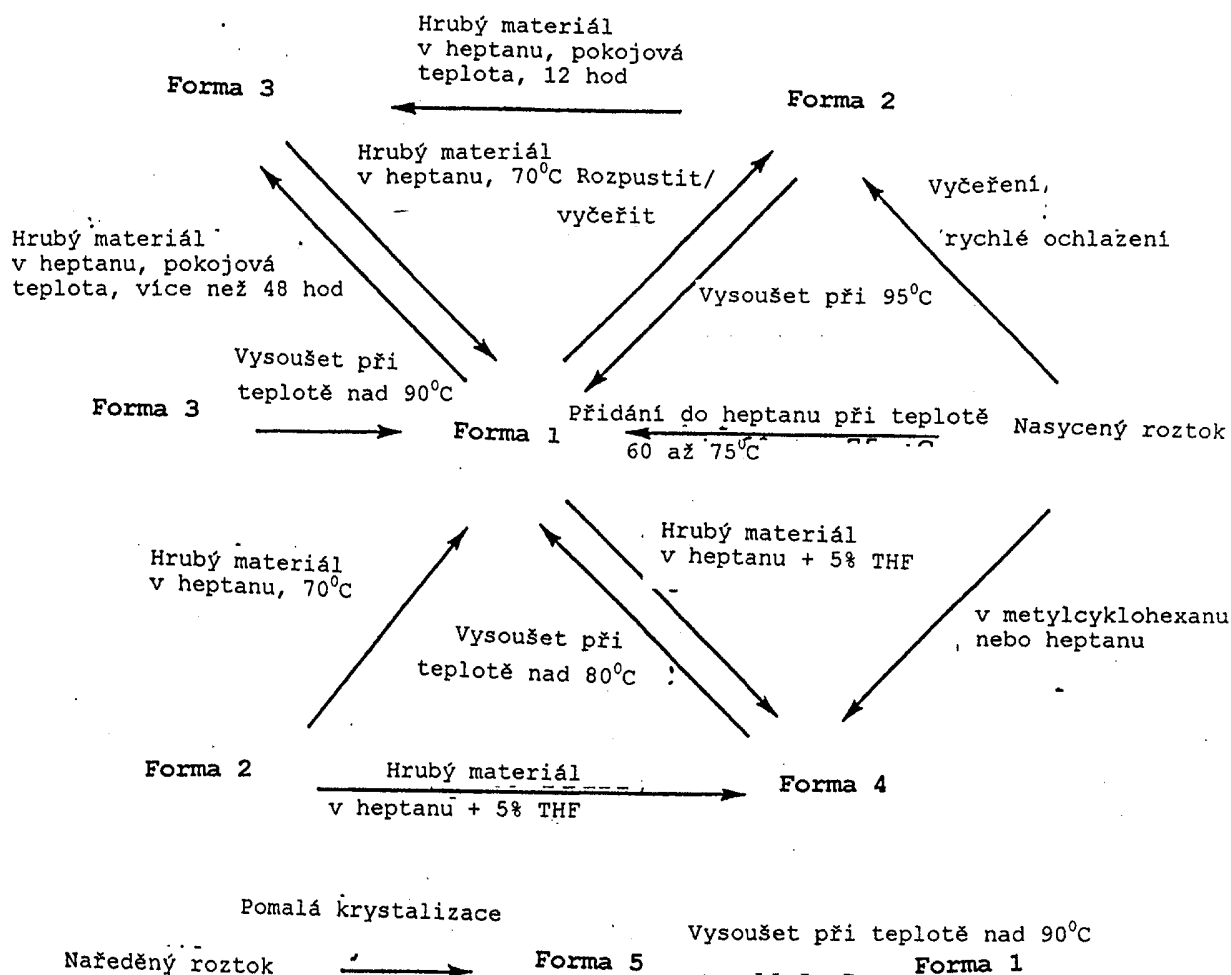
116°C do zhruba 119°C podle diferenciální skenovací kalorimetrie a má proto výjimečnou stabilitu. Jehličky jsou obecně větší než u ostatních forem. Forma 2 je prostá celé řady nečistot běžných u postupů, při nichž vzniká sloučenina Efavirenz. Forma 2 je proto důležitým nástrojem pro komerční výrobu sloučeniny Efavirenz týkající se purifikace druhého výtěžku a regenerace sérií, v kterých selhala léková specifikace. Větší velikost krystalů dále uděluje tomuto postupu četné výhody, jako je například zkrácení filtrace a vysoušení a zlepšení schopnosti téci hrubého roztoku. Forma 2 může být přeměněna na Formu 1 zahříváním v sušárně při teplotě od zhruba 95°C do 100°C po dobu zhruba 15 hodin. Forma 1 může být alternativně připravena z Formy 2 rozmícháním hrubého materiálu Formy 2 v heptanu zahříváním na zhruba 70°C a udržováním těchto podmínek po dobu 2 hodin. Přednostní koncentrace tohoto hrubého materiálu je zhruba 12 ml rozpouštědla na gram Formy 2 sloučeniny Efavirenz. Forma 2 může být také přeměněna na Formu 3 rozmícháním hrubého produktu v heptanu při pokojové teplotě po dobu zhruba 8 až zhruba 24 hodin. Forma 2 může být přeměněna na Formu 4 rozmícháním hrubého produktu Formy 2 v heptanu při koncentraci zhruba 10 ml rozpouštědla na gram sloučeniny Efavirenz a přidáním THF za účelem dosažení koncentrace od zhruba 4 do zhruba 6 ml THF ve zhruba 100 ml roztoku heptanu/THF.

Forma 3 může být získána promícháním uhlovodíkového hrubého materiálu Formy 1 nebo Formy 2 při teplotě zhruba 25°C. Heptan je nej přednostnějším uhlovodíkem. Forma 2 se obecně přeměňuje rychleji na Formu 3 než Forma 1. Tato přeměna trvá zhruba 8 až 24 hodin. Přeměna Formy 1 na Formu 3 trvá minimálně zhruba 48 hodin. Forma 3 má bod tání zhruba 108°C až 110°C podle diferenciální skenovací kalorimetrie a je nejstabilnější formou v roztoku hrubých produktů sloučeniny Efavirenz při pokojové teplotě. Forma 3 může být přeměněna na Formu 1 vysoušením při teplotě od zhruba 85°C do 90°C po dobu 12 až 24 hodin. Přeměny Formy 3 na Formu 1 může být také dosaženo zahříváním

heptanového hrubého produktu o koncentraci zhruba 10 ml až 14 ml rozpouštědla na gram Formy 3 sloučeniny Efavirenz při teplotě zhruba 65°C až 75°C a udržováním tohoto materiálu při této teplotě po dobu 2 hodin.

Forma 4 má podle diferenciální skenovací kalorimetrie bod tání od zhruba 95°C do 100°C. Forma 4 má po vysušení nejvhodnější morfologii, která je výhodná pro zpracovávání krystalického materiálu. Forma 4 má dále přednostní krystalický tvar a může být proto obzvláště vhodná pro přípravu preparátu. Krystaly mohou být získány z uhlovodíkového hrubého materiálu Formy 1 nebo Formy 2, kdy je přidán cyklický éter, jako je například tetrahydrofuran (THF), aby byla získána koncentrace 4 až 6% THF v uhlovodíkovém (v/v) rozpouštědlu. Heptan je nejpřednostnějším uhlovodíkem. Může být přímo krystalizován ze zhruba 5% THF v roztoku heptanu. Rozpustnost sloučeniny Efavirenz ve směsích THF/heptan je obecně vysoká, proto za účelem maximalizace výtěžku jsou přednostně používány určité postupy. Jakmile dojde ke krystalizaci Formy 4, je koncentrace THF přednostně snížena na méně než 1%, čehož je dosaženo výměnou rozpouštědla heptanem. Forma 4 může být také získána krystalizací z nasyceného roztoku metylcyklohexanu. Rekrystalizace z heptanu vede obecně ke vzniku Formy 4, 1, 2 nebo jejich směsí. Protože Forma 4 je nejběžnější formou, která vzniká po krystalizaci ze směsí uhlovodík/THF, jedná se o formu, která je izolována v komerční přípravě léku jako vlhký materiál. Forma 4 může být přeměněna na Formu 1 vysušením krystalů při teplotě od zhruba 80°C do zhruba 100°C po dobu zhruba 12 až 24 hodin, přednostně ve vakuovém vysoušecím zařízení. Pro přípravu Formy 1 z Formy 4 ve velkém měřítku je při zpracování preferováno zahřívát vlhký materiál Formy 4 na zhruba 30 až 50 za účelem odstranění většiny rozpouštědla. Poté může být teplota zvýšena na zhruba 80°C až 100°C k dokončení přeměny.

Forma 5 má podle diferenciální skenovací kalorimetrie bod tání od zhruba 108°C do 110°C. Forma 5 byla určena jako termodynamicky nejstabilnější krystalickou formou při teplotě pod 40°C. Forma 5 je vysoce krystalická a má navíc vlastnost, která umožňuje přednostní vyloučení nečistot, což je výhodou postupu. Krystaly mohou být získány z roztoků, v kterých již byla izolována buď Forma 1 nebo Forma 4. Možná vzájemná přeměna forem předkládaného vynálezu může být dále pochopena ze Schématu 4.



Definice

Jsou používány následující zkratky: "THF" znamená tetrahydrofuran, "GC" znamená plynová chromatografie, "DMSO" znamená dimetylsulfoxid, "TMEDA" znamená N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin.

Termín "uhlovodík", jak je zde používán, se týká alkanových rozpouštědel. Příklady zahrnují, ale nejsou omezeny na rozpouštědla, jako jsou například pentan, hexan, heptan, oktan, nonan, dekan, a podobně. Přednostní směsné systémy rozpouštědel jsou v přednostním vynálezu směsné systémy rozpouštědel obsahující tetrahydrofuran a uhlovodíky.

Zde používaný termín "hrubý materiál" znamená nasycený roztok sloučeniny Efavirenz a dalšího množství sloučeniny Efavirenz za vzniku heterogenního roztoku sloučeniny Efavirenz a rozpouštědla.

Předkládaný vynález popisuje Formu 1 sloučeniny Efavirenz, Formu 2 sloučeniny Efavirenz, Formu 3 sloučeniny Efavirenz, Formu 4 sloučeniny Efavirenz a Formu 5 sloučeniny Efavirenz ve významně čisté formě. Zde používaný termín "významně čistý" znamená sloučeninu o čistotě vyšší než 90% zahrnující 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 a 100 procent.

Po rozpuštění ztrácí sloučenina Efavirenz svoji krystalickou strukturu a je proto označována jako roztok sloučeniny Efavirenz. Všechny formy předkládaného vynálezu však mohou být použity pro přípravu tekutých preparátů, v kterých je lék rozpuštěn nebo suspendován. Krystalická sloučenina Efavirenz může být navíc inkorporována do pevných preparátů.

Terapeuticky účinné množství krystalické sloučeniny Efavirenz je zkombinováno s farmaceuticky přijatelným nosičem za vzniku farmaceutických preparátů tohoto vynálezu. Termínem

"terapeuticky účinné množství" je míněno množství, které pokud je podáno samotné nebo s další terapeutickou látkou je účinné k zabránění, potlačení, nebo zmírnění onemocnění nebo stavu, nebo progrese onemocnění či stavu. Kombinace sloučenin zde popsaných je přednostně synergistická kombinace. Synergie, jak je popsána například autory Chou a Talalay, Adv Enzyme Regul 22:27-55 (1984), se vyskytuje, pokud účinek (v tomto případě inhibice replikace HIV) sloučenin podaných v kombinaci je vyšší než aditivní účinek sloučenin podaných jednotlivě. Synergistický účinek je možné nejlépe demonstrovat při suboptimálních koncentracích sloučenin. Synergie se může týkat nižší cytotoxicity, zvýšeného antivirového účinku, nebo některých dalších prospěšných účinků kombinační léčby ve srovnání s léčbou jednotlivými komponentami.

Sloučeniny předkládaného vynálezu jsou užitečné v inhibici infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) a v léčbě následných patologických stavů, jako je například syndrom získané imunodeficiency (AIDS). Léčba AIDS, nebo léčba infekce HIV je definovaná jako zahrnující, ale neomezující se na široké spektrum stavů způsobených infekcí HIV: AIDS, ARC (komplex mající vztah k AIDS), jak symptomatické, tak i asymptomatické, a skutečná nebo potenciální expozice HIV krevní transfúzí, výměnou tělních tekutin, bodnutím, náhodným píchnutím jehlou, nebo expozice krvi během chirurgického výkonu.

Pro tyto účely důvodů mohou sloučeniny předkládaného vynálezu podány perorálně, parenterálně (včetně subkutánních injekcí, intravenózních, intramuskulárních a intrasternálních injekcí, nebo pomocí infúzí), inhalačním sprejem, rektálně, v dávkových jednotkových preparátových formách dobře známých osobám znalým farmaceutickému oboru.

Zde popsané krystalické formy sloučeniny Efavirenz mohou být připraveny do farmaceutických preparátů a použity v terapeutických a profylaktických způsobech, jak je popsáno

v patentu US Patent 5519021, který je tímto začleněn jako reference. Tyto způsoby zahrnují použití forem předkládaného vynálezu v kombinacích s jednou nebo více látkami, které jsou užitečné v léčbě AIDS. Mezi tyto užitečné látky patří další inhibitory reverzní transkriptázy, inhibitory HIV proteázy, antivirotika, imunomodulační látky, antibiotika, antiinfekční látky nebo vakcíny.

Zde používaný termín "inhibitor HIV reverzní transkriptázy" se týká jak nukleosidových, tak také nenukleosidových inhibitorů HIV reverzní transkriptázy (RT). Příklady nukleosidových inhibitorů RT zahrnují, ale nejsou omezeny na AZT, ddC, ddI, d4T a 3TC. Příklady nenukleosidových inhibitorů RT zahrnují, ale nejsou omezeny na delavirdin (Pharmacia and Upjohn U90152S), nevirapin (Boehringer Ingelheim), Ro 18,893 (Roche), trovirdin (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), ACT (Korean Research Institute), UC-782 (Rega Institute), RD4-2025 (Tosoh Co. Ltd.) a MEN 10979 (Menarini Farmaceutici).

Zde používaný termín "inhibitor HIV proteázy" se týká sloučenin, které inhibují HIV proteázu. Příklady těchto sloučenin zahrnují, ale nejsou omezeny na saquinavir (Roche, Ro 31-8959), ritonavir (Abbott, ABT-538), indinavir (Merck, MK-639), amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome), neflinavir (Agouron, AG-1343), palinavir (Boehringer Ingelheim), BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb), GS3333 (Gilead Sciences), KNI-413 (Japan Energy), KNI-272 (Japan Energy), LG-71350 (LG Chemical), CGP-61755 (Ciba-Geigy), PD 173606 (Parke Davis), PD 177298 (Parke Davis), PD 178390 (Parke Davis), PD 178392 (Parke Davis), U-140690 (Pharmacia and Upjohn), a ABT-378. Další příklady zahrnují inhibitory cyklické proteázy uvedené v patentech WO 93/07128, WO94/19329, WO 94/22840 a v přihlášce PCT číslo US 96/03426.

Krystalické formy sloučeniny Efavirenz, které jsou předmětem tohoto vynálezu, mohou být podávány v perorálních dávkových

formách, jako jsou tablety, kapsle (obě formy zahrnují také preparáty s trvalým nebo časovaným uvolňováním aktivní látky), pilulky, prášky, granule, elixíry, tinktury, suspenze, sirupy a emulze.

Pevné dávkové formy (farmaceutické preparáty) vhodné pro podání mohou obecně obsahovat od zhruba 1 mg do 1000 mg krystalické sloučeniny Efavirenz na dávkovou jednotku.

Pro perorální podání v pevné formě, jako jsou například tablety nebo kapsle, může být krystalická sloučenina Efavirenz zkombinována s netoxickým, farmaceutiky přijatelným nosičem, jako je například laktóza, škrob, sacharóza, glukóza, metylcelulóza, magnézium stearát, dikalcium fosfát, kalcium sulfát, manitol, sorbitol a podobně.

Pevné dávkové formy mohou navíc k aktivní složce přednostně obsahovat celou řadu dalších látek nazývaných zde "excipientní látky". Tyto excipientní látky zahrnují mimo jiné látky ředící, vazebné, lubrikační, klouzavé a dezintegrační. Mohou být začleněna také barviva. "Ředící látky", jak je tento termín zde používán, jsou látky, které dodávají preparátu objem, aby měla tableta praktickou velikost pro komprimaci. Příklady ředících látek jsou laktóza a celulóza. "Vazebné látky", jak je tento termín zde používán, jsou látky, které dodávají komprimovanému preparátu kohezivní vlastnosti a zajišťují, že tableta zůstává po kompresi intaktní. Zlepšují také kapalně vlastnosti prášku. Příklady typických vazebných látek jsou laktóza, škrob a rozličné cukry.

Lubrikační látky, jak je tento termín zde používán, mají několik funkcí, které zahrnují prevenci adheze tablet ke kompresnímu zařízení a zlepšení průtoku granulace před komprimací nebo enkapsulací. Lubrikační látky jsou ve většině případů hydrofobní materiály. Nadměrné použití lubrikačních látek může vést ke vzniku preparátu se sníženou dezintegrací

a/nebo zpožděným rozpuštěním lékové substance. "Klouzavé látky", jak je tento termín zde používán, jsou látky, které zlepšují průtokové charakteristiky granulačního materiálu. Příklady těchto látek zahrnují talek a koloidní silikon dioxid. "Dezintegrační látky", jak je tento termín zde používán, jsou látky nebo směsi látek přidávaných do preparátu k usnadnění odbourání nebo dezintegrace pevné dávkové formy po podání. Materiály, které slouží jako dezintegrační látky zahrnují škroby, jíly, celulózu, alginy, gumy a zesíťované polymery. Skupina dezintegračních látek označovaných jako "superdezintegrační látky" je obecně používána v nízké koncentraci v pevné dávkové formě, typicky od 1% do 10% váhově relativně k celkové váze dávkové jednotky. Kroskarmelóza, krospovidon a sodný škrobový glykolát představují příklady zesíťované celulózy, respektive zesíťovaného polymeru a respektive zesíťovaného škrobu. Sodný škrobový glykolát bobtná 7 až 12 krát za dobu kratší než 30 sekund při efektivní dezintegraci granulací, které obsahuje.

Dezintegrační látka přednostně použitá v předkládaném vynálezu je vybraná ze skupiny obsahující modifikované škroby, sodnou kroskarmelózu, vápenatou karboxymetylcelulózu a krospovidon. Přednostnější dezintegrační látkou je v předkládaném vynálezu modifikovaný škrob, jako je například sodný škrobový glykolát.

Přednostní nosiče zahrnují kapsle nebo komprimované tablety, které obsahují pevné farmaceutické dávkové formy zde popsané. Preferované kapsle nebo komprimované tabletové formy obsahují obecně terapeuticky účinné množství sloučeniny Efavirenz a jednu nebo více dezintegračních látek v množství větším než zhruba 10% váhově relativně k celkové váze obsahu kapsle nebo celkové váze tablety.

Přednostní kapslové preparáty mohou obsahovat sloučeninu Efavirenz v množství od zhruba 5 do zhruba 1000 mg na kapsli. Přednostní komprimované tabletové preparáty obsahují sloučeninu

Efavirenz v množství od zhruba 5 mg do zhruba 800 mg na tabletu. Nejpřednostnější preparáty obsahují zhruba 50 mg až do zhruba 200 mg na kapsli nebo komprimovanou tabletu. Kapslová nebo komprimovaná tabletová farmaceutická dávková forma obsahuje terapeuticky účinné množství Formy 1, 2, 3 nebo 4 sloučeniny Efavirenz; surfaktant; dezintegrační látku; vazebnou látku; lubrikační látku; volitelně další farmaceuticky přijatelné excipientní látky, jako jsou látky ředící, klouzavé a podobně; kde dezintegrační látka je vybrána z modifikovaných škrobů, sodné kroskarmelózy, vápenaté karboxymethylcelulózy a krospovidonu.

Tekuté farmaceutické preparáty pro perorální podání mají obecně obsah inhibitoru HIV reverzní transkriptázy, který se pohybuje od zhruba 0,1% do zhruba 15% váhově. Přednostněji se obsah lékové substance pohybuje v preparátu od zhruba 1 do zhruba 10% váhově.

Pro perorální podání v tekuté formě může být krystalická sloučenina Efavirenz zkombinována s jakýmkoli perorálním, netoxickým, farmaceuticky přijatelným inertním nosičem, jako je například etanol, glycerol, voda, a podobně. V přednostním tekutém preparátu se tekuté vehikulum skládá z výlučně polyol esterů mastných kyselin o středně dlouhém řetězci. Termín polyol estery mastných kyselin o středně dlouhém řetězci se týká esterů a smíšených esterů glycerolu, propylen glykolu a dalších polyolů s otevřeným řetězcem, jako je polyetylen glykol, které jsou podrobeny reakci s mastnými kyselinami o středně dlouhém řetězci, kde řečená kyselina má řetězec o délce 6 až 12 uhlíkových atomů. Obzvláště preferované pro preparáty jsou triglyceridy nebo diglyceridy C_8 - C_{10} mastných kyselin komerčně dostupných frakcionací kokosového oleje. Komerčně dostupné produkty tohoto popisu jsou prodávány pod obchodním názvem "Miglyol" a "Captex 300", které jsou popisovány, že mají typické složení okolo 68% triglyceridů z C_8 mastných kyselin

(kaprylová) a 28% triglyceridů z C_{10} mastných kyselin (kaprová) s menším množstvím triglyceridů z C_6 a C_{14} mastných kyselin.

Pokud je přítomna složka esteru mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem, slouží jako rozpouštěcí vehikulum pro aktivní látku při přípravě preparátu vynálezu a její obsah se pohybuje v preparátu v rozmezí od zhruba 50% do zhruba 99% váhově, ale přednostněji od 70% do 99% váhově.

Tekutý preparát obsahující polyol estery obsahuje přednostně sladidlo, které je užitečné pro zmenšení olejové chuti esteru mastných kyselin o středně dlouhém řetězci a které se tak významně podílí na zlepšení chuti preparátu.

Sladidlo může být vybráno z cukrů, jako jsou například sacharóza, manitol, sorbitol, xylitol, laktóza, atd., nebo z náhrad cukru, jako je například cyklamát, sacharin, aspartam, atd. Pokud jsou jako sladidlo vybrány náhrady cukru, je jejich množství v preparátu významně nižší než při použití cukrů. Z tohoto důvodu může být sladidlo použito v preparátu v rozmezí od 0,1 do 50% váhově a přednostněji v rozmezí od 0,5 do 30% váhově.

Přednostnějšími sladidly jsou cukry a zejména sacharóza. Bylo zjištěno, že velikost částic použité práškové sacharózy má významný vliv na fyzikální vzhled konečného preparátu a jeho konečnou chuť. Pokud je použita sacharózová komponenta, je přednostní velikost jejích částic v rozmezí od 200 do méně než 325 podle standard US Standard Screen.

V dalším přednostním tekutém farmaceutickém preparátu je sloučenina Efavirenz zkombinována s tekutým vehikulem, kterým je rostlinný olej vybraný ze skupiny obsahující olivový olej, olej z burských oříšků, sójový olej, kukuřičný olej, olej ze světlice barvířské, slunečnicový olej, kanolový olej, nebo

kaštanový olej. Tyto rostlinné oleje jsou komerčně dostupné z celé řady zdrojů dobře známých osobám znalým oboru.

Složka rostlinného oleje slouží jako rozpouštěcí vehikulum pro aktivní látku při přípravě preparátu, který je předmětem vynálezu a je přítomen v preparátu v rozmezí od 50% do 99% váhově, přednostněji od 70% do 99% váhově.

Farmaceutické preparáty obsahující polyol estery obsahují přednostně sladidlo, které je užitečné pro zmenšení olejové chuti esteru mastných kyselin o středně dlouhém řetězci a které se tak významně podílí na zlepšení chuti preparátu.

Tekuté preparáty mohou obsahovat také další složky používané rutinně při přípravě farmaceutických preparátů. Jedním z příkladů těchto složek je lecitin. Jeho použití jako emulzifikační látky v rozmezí od 0,05% do 1%, přednostněji od 0,1% do 0,5% váhově v preparátech, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, může zlepšovat absorpci aktivní lékové látky. Dalšími příklady složek, které mohou být použity, jsou antimikrobiální prezervační látky, jako jsou například kyselina benzoová nebo parabeny, látky suspenzační, jako je například koloidní silikon dioxid, antioxidační, topická perorální anestetika, dochucující látky a barviva.

Výběr těchto volitelných složek a jejich koncentrace v preparátech, které jsou předmětem vynálezu záleží na zkušenostech v oboru a toto bude lépe oceněno v pracovních příkladech uvedených níže.

Krystalická sloučenina Efavirenz může být také spojena s rozpustnými polymery, jako jsou lékové nosiče se schopností zacílení. Tyto polymery zahrnují kopolymer polyvinylpyrolidon pyranu, polyhydroxypropylmetakrylamid-fenol, polyhydroxyetyl aspartamidenfenol, nebo polyetylen oxid polylysin substituovaný palmitolyl rezidui. Krystalická sloučenina Efavirenz může být

navíc spojena s třídou biodegradabilních polymerů užitečných pro dosažení kontrolovaného uvolňování léku, například se jedná o kyselinu polymléčnou, polyglykolovou, kopolymery kyseliny polymléčné a polyglykolové, polyepsilon kaprolakton, polyhydroxymáselnou kyselinu, polyortoestery, polyacetaly, polydihydropyrany, polykanoakryláty a zesíťované nebo nezesíťované blokové kopolymery hydrogelů.

Želatinové kapsle krystalické sloučeniny Efavirenz obsahují sloučeninu Efavirenz a tekutý nebo pevný preparát zde popsany. Želatinové kapsle mohou také obsahovat práškové nosiče, jako jsou například laktóza, škrob, deriváty celulózy, magnézium stearát, kyselina stearová, a podobně. Podobné ředící látky mohou být použity pro přípravu komprimovaných tablet. Jak tablety, tak také kapsle mohou být připraveny jako přípravky s trvalým uvolňováním k zajištění kontinuálního uvolňování léku po dobu několika hodin. Tablety mohou být potaženy cukrem nebo filmem k zamaskování nepříjemné chuti a ochránění tablety před atmosférickými vlivy, nebo mohou být potaženy entericky pro selektivní dezintegraci v gastrointestinálním traktu.

Vhodnými nosiči pro parenterální roztoky jsou obecně voda, vhodný olej, fyziologický roztok, vodná dextróza (glukóza), roztoky příbuzných cukrů a glykoly, jako jsou například propylen glykol nebo polyetylen glykoly. Roztoky pro parenterální podání jsou připraveny rozpuštěním krystalické sloučeniny Efavirenz v nosiči a pokud je to nezbytné, jsou přidány pufrující látky. Antioxidační látky, jako jsou například bisulfit sodný, sulfit sodný, nebo kyselina askorbová samotná nebo v kombinaci, jsou vhodnými stabilizačními látkami. Mohou být také použity kyselina citrónová a její soli a také sodná EDTA. Parenterální roztoky mohou obsahovat prezervační látky, jako jsou například benzalkonium chlorid, metyl nebo propyl paraben a chlorobutanol.

Vhodné farmaceutické nosiče jsou popsány v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., což je standardní referenční publikace v tomto oboru. Užitečné farmaceutické dávkové formy pro podání sloučenin, které jsou předmětem tohoto vynálezu, mohou být ilustrovány následujícím způsobem:

Kapsle

Velké množství jednotkových kapslí může být připraveno naplněním standardních dvoudílných tvrdých želatinových kapslí 100 mg práškové aktivní složky, 150 mg laktózy, 50 mg celulózy a 6 mg stearátu hořečnatého.

Kapsle z měkké želatiny

Směs aktivní složky ve stravitelném oleji, jako je například sójový olej, bavlněný olej, nebo olej olivový, může být připravena a injikována prostřednictvím pozitivní přemísťovací pumpy do želatiny za vzniku kapslí z měkké želatiny obsahujících 100 mg aktivní složky. Kapsle by měly být poté promyty a vysušeny.

Tablety

Velké množství tablet může být připraveno konvenčními postupy tak, že dávková jednotka obsahuje 100 mg aktivní složky, 0,2 mg koloidního silikon dioxidu, 5 mg stearátu hořečnatého, 275 mg mikrokrytalické celulózy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktózy. Ke zvýšení chutnosti a ke zpomalení absorpce mohou být aplikovány příslušné potahy.

Suspenze

Pro perorální podání může být připravena vodná suspenze tak, že každých 5 ml obsahuje 25 mg dobře rozdělené aktivní složky, 200 mg sodné karboxymethylcelulózy, 5 mg benzoátu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu, U.S.P. a 0,025 mg vanilinu.

Injekční preparáty

Parenterální preparát vhodný pro injekční podání může být připraven promícháním 1,5% váhově aktivní složky v 10% objemově propylen glykolu a vody. Roztok je sterilizován běžně používanými technikami.

Nosní sprej

Vodný roztok je připraven tak, že každý 1 mililitr obsahuje 10 mg aktivní složky, 1,8 mg metylparabenu, 0,2 mg propylparabenu a 10 mg metylcelulózy. Roztok je rozdělen do 1 mililitrových lahviček.

Plicní inhalační preparát

Homogenní směs aktivní složky v polysorbátu 80 je připravena tak, že finální koncentrace aktivní složky je 10 miligramů na nádobku a finální koncentrace polysorbátu 80 je 1% váhově. Směs je rozdělena do lahviček, záklopy jsou zplisovány na lahvičky a požadované množství dichlorotetrafluoroetanu je přidáno pod tlakem.

Kombinace složek (a) a (b)

Terapeutické složka (a) Formy 1, Formy 2, Formy 3, Formy 4 a Formy 5, které jsou předmětem tohoto vynálezu, může být nezávisle v jakékoli dávkové formě, jako jsou například formy popsané výše. V následujícím popisu je rozuměno, že složka (b) reprezentuje jednu nebo více látek popsaných výše. Z tohoto důvodu pokud složky (a) a (b) jsou použity stejně nebo nezávisle, každá látka složky (b) může být použita stejným způsobem nebo nezávisle.

Složky (a) a (b), které jsou předmětem předkládaného vynálezu, mohou být připraveny dohromady v jedné dávkové jednotce (tedy kombinované dohromady v jedné kapsli, tabletě, prášku nebo tekutině, atd.) jako kombinační produkt. Pokud složky (a) a (b) nejsou připraveny dohromady v jedné dávkové jednotce, může být složka (a) podána ve stejnou dobu jako složka (b), nebo

v jakémkoli jiném pořádku; například složka (a) tohoto vynálezu může být podána první následovaná složkou (b), nebo mohou být podány v opačném pořádku. Pokud složka (b) obsahuje více než jednu látku, např. jeden inhibitor RT a jeden inhibitor proteázy, mohou být tyto látky podány společně nebo v jakémkoli pořádku. Pokud nejsou podány ve stejný čas, je přednostně podána složka (a) a složka (b) za méně než jednu hodinu. Způsob podání složky (a) a (b) je přednostně perorální. Termíny perorální látka, perorální inhibitor, perorální sloučenina, nebo podobné látky, jak jsou používány zde, se týkají sloučenin, které mohou být perorálně podány. Ačkoli je preferováno podání složek (a) a (b) stejným způsobem (to znamená například perorálně, dávková forma, pokud je to požadováno, může být podána různým způsobem (to znamená například jedna složka kombinačního produktu může být podána perorálně a jiná složka může být podána intravenózně).

Jak je oceněno zdravotním pracovníkem znalým oboru, dávkování kombinační terapie, která je předmětem vynálezu se může lišit v závislosti na různých faktorech, jako jsou například farmakodynamické charakteristiky konkrétní látky a způsob jejího podání, věk, zdraví a váha příjemce, typ a rozsah symptomů, druh souběžné léčby, četnost podávání léčby a vyžadovaný efekt, jak je popsáno výše.

Vlastní dávkování složek (a) a (b), které jsou předmětem předkládaného vynálezu, bude snadno zjistitelné zdravotním pracovníkem znalým oboru v závislosti na předkládaném vynálezu. Obecně řečeno může být denní dávkování zhruba 100 miligramů až zhruba 1,5 gramů každé komponenty. Pokud komponenta (b) reprezentuje více než jednu sloučeninu, poté může být typicky denní dávkování od zhruba 100 miligramů do zhruba 1,5 gramu každé látky ze složky (b). Obecně řečeno, pokud jsou podány sloučeniny složky (a) a složky (b) v kombinaci, může být dávka každé ze složek snížena o 70 až 80% relativně k obvyklé dávce

složky, pokud je podána samotná jako jediná látka pro léčbu HIV infekce, z pohledu synergického efektu kombinace.

Kombinační produkty tohoto vynálezu mohou být připraveny tak, že ačkoli aktivní složky jsou zkombinovány v jedné dávkové jednotce, je fyzikální kontakt mezi aktivními složkami minimalizován. Aby se tento kontakt minimalizoval, například je-li produkt podán perorálně, může být jedna ze složek entericky potažena. Enterickým potažením jedné z aktivních složek je možné nikoli pouze minimalizovat kontakt mezi zkombinovanými aktivními složkami, ale také je možné kontrolovat uvolňování jedné z těchto složek v gastrointestinálním traktu, takže jedna z těchto složek není uvolňována v žaludku, ale spíše ve střevě. Další forma tohoto vynálezu, kde je vyžadováno perorální podání, poskytuje kombinační produkt, kde jedna z aktivních složek je potažena materiálem k trvalému uvolňování aktivních látek, které umožňuje trvalé uvolňování v gastrointestinálním traktu a také slouží k minimalizaci fyzikálního kontaktu zkombinovanými aktivními složkami. Složka s trvalým uvolňováním aktivní látky může být navíc entericky potažena, takže uvolňování této složky se vyskytuje pouze ve střevě. Další přístup zahrnuje přípravu kombinace produktu, v které je jedna složka potažena polymerem s trvalým a/nebo enterickým uvolňováním, a další složka je také potažena polymerem, jako je například hydroxypropyl metylcelulóza s nízkou viskozitou, nebo jiné materiály známé v oboru za účelem separace aktivních sloučenin. Polymer slouží jako dodatečná bariéra interakce s jinou složkou. V každém preparátu, v kterém je zabráněno kontaktu mezi složkami (a) a (b) prostřednictvím potahu nebo použitím nějakého jiného materiálu, může být zabráněno kontaktu také mezi jednotlivými látkami složky (b).

Dávkové formy kombinačních produktů předkládaného vynálezu, kde jedna aktivní složka entericky potažena, mohou být ve formě tablet, takže entericky potažená komponenta a další aktivní

složka jsou smíšeny dohromady a poté komprimovány do tablety, nebo je entericky potažená složka komprimována do jedné tabletové vrstvy a další aktivní složka je komprimována do vrstvy jiné. Za účelem další separace dvou vrstev mohou být přítomny volitelně jedna nebo více placebo vrstev, takže placebo vrstva je mezi vrstvami aktivních složek. Navíc dávkové formy, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, mohou být ve formě kapslí, kde jedna aktivní složka je komprimována do tablety, nebo mohou být ve formě celé řady mikrotablet, částic nebo granulí, které jsou poté entericky potaženy. Tyto entericky potažené mikrotablety, částice nebo granule jsou poté umístěny do kapsle nebo komprimovány do kapsle spolu s granulátem další aktivní složky.

Tyto, stejně tak jako ostatní způsoby minimalizace kontaktu mezi složkami kombinačních produktů, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, ať použité v jednotlivé dávkové formě, nebo v separátních formách, ale ve stejný čas, nebo podané stejným způsobem, budou na podkladě předkládaného vynálezu snadno zřejmé osobám znalým oboru.

Farmaceutické kity užitečné pro léčbu HIV infekce, které obsahují terapeuticky užitečné množství farmaceutického preparátu obsahující sloučeninu složky (a) a jednu nebo více sloučenin složky (b) v jedné nebo více sterilních nádobkách, jsou také v rozsahu předkládaného vynálezu. Sterilizace nádobky může být provedena pomocí konvenčních sterilizačních způsobů dobře známých osobám znalým oboru. Složka (a) a složka (b) mohou být ve stejné sterilní nádobce, nebo v separátních sterilních nádobkách. Je-li to vyžadováno mohou sterilní nádobky s materiály obsahovat separátní nádobky, nebo jednu či více nádobek s více částmi. Složka (a) a složka (b) mohou být odděleny, nebo fyzikálně zkombinovány do individuální dávkové formy nebo jednotky, jak je popsáno výše. Takové kity mohou dále obsahovat, pokud je to vyžadováno, jednu nebo více různých složek konvenčního farmaceutického kitu, jako je například

jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů, dodatečné lahvičky pro smíšení složek, atd., jak bude zřejmé osobám znalým oboru. V kitu mohou být umístěny také instrukce, buďto vložené, nebo ve formě nálepky, poukazující na množství složek, které mají být podány, směrnice týkající se způsobu podání, a/nebo směrnice pro smíšení složek.

Samozřejmě ve světle výše zmíněného jsou možné různé modifikace a úpravy předkládaného vynálezu. Proto by mělo být rozuměno, že v rozsahu přiložených patentových nároků je použití vynálezu jinak než je specificky popsáno zde.

Analytické metody

Rentgenová prášková difrakce

Data z rentgenové práškové difrakce sloučeniny Efavirenz byly získány na automatizovaném práškovém difraktometru Philips Model 3720. Vzorky byly analyzovány v sériovém módu za pomoci multipozičního výměníku vzorků Model PW 1775. Difraktometr byl vybaven variabilní štěrbinou (9-kompenzační štěrbinou), scintilačním počítačem a grafitovým monochromátorem. Záření bylo $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 30 mA). Data byla sbírána při pokojové teplotě od 2 do 60 stupňů 2 θ ; velikost kroků byla 0,02 stupně; počítací čas byl 0,5 sekundy na krok. Vzorky byly připraveny na skleněném držáku vzorků ve formě tenké vrstvy práškového materiálu bez rozpouštědla.

Diferenciální skenovací kalorimetrie

Termální vlastnosti sloučeniny Efavirenz byly charakterizovány diferenciální skenovací kalorimetrií za použití zařízení TA Instruments DSC 910, s analýzou dat pomocí analyzátoru TA Instruments Thermal Analyzer 2100. Vzorky byly umístěny do zapečetěných hliníkových misek pro analýzu s prázdnou hliníkovou miskou sloužící jako reference. Bylo použito

zahřívání 5°C za minutu nebo 10°C za minutu v teplotním rozmezí 25°C až 200°C. Zařízení bylo kalibrováno indiovou standardou.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ukazují přípravu (S)-6-chloro-4-cyklopropyletynyl-4-trifluorometyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-onu.

Příklad 1

Příprava N-(4-chlorofenyl)-2,2-dimetyl propanamidu.

4-chloroanilin (52,7 kg, 413 molů) byl rozpuštěn ve směsi t-butyl metyl éteru (180 kg), 30% vodném hydroxidu sodném (61,6 kg, 463 molů) a vodě (24,2 kg) a směs byla poté ochlazena na 15°C. K výslednému hrubému materiálu byl přidán trimetylacetylchlorid (52,2 kg, 448 molů) na dobu 1 hodiny při udržování teploty pod 40°C. Po 30 minutovém promíchávání při teplotě 30°C byl hrubý materiál ochlazen na -10°C a udržován při této teplotě po dobu 2 hodin. Produkt byl poté sbírán filtrací, promyt roztokem 90/10 vody/metanolu (175 kg), poté vysušen ve vakuu za vzniku 85 kg (97% výtěžek) sloučeniny uvedené v titulku ve formě krystalické pevné látky: bod tání 152-153°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2 H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d 176,7, 136,6, 129,1, 128,9, 121,4, 39,6, 27,6.

Příklad 2

Příprava 4-chloro-2-trifluoroacetylanilin hydrochlorid hydrátu. N-(4-chlorofenyl)-2,2-dimetyl propanamid (36,7 kg, 173 molů) byl přidán k roztoku TMEDA (20,2 kg, 174 molů) v bezvodém t-butyl metyl éteru (271,5 kg) a směs byla ochlazena na -20°C. Ke studenému hrubému materiálu bylo přidáno 2,7 N n-butyllithium (101,9 kg, 393 molů) při udržování teploty pod 5°C. Po 2 hodinách při teplotě 0 až 5°C byl roztok ochlazen na -15°C a poté rychle podroben reakci s ethyl trifluoroacetátem (34,5 kg,

243 molů). Po 30 minutách byl výsledný roztok nalit do 3N HCl (196 l, 589 molů) při udržení teploty pod 25°C. Po odstranění vodné fáze byl organický roztok koncentrován destilací přibližně 200 l rozpouštědla. Kyselina octová (352 kg) byla přidána po destilaci 325 kg rozpouštědla pod 100 mm vakua. Po ochlazení na 30°C byla přidána 12 N HCl (43,4 kg, 434 molů) a směs byla zahřívána na 65 až 70°C a udržována za těchto podmínek po dobu 4 hodin. Výsledný hrubý materiál byl ochlazen na 5°C a produkt byl sbírán filtrací, promyt etylacetátem (50,5 kg) a vysušen ve vakuu za vzniku 42,1 kg (87%) sloučeniny uvedené v titulku ve formě krystalické pevné látky: bod tání 159-162°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,5 (komplex, 2H), 7,1 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,0 (brs, 3 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -69,5.

Příklad 3

Příprava N-((4'-metoxy)benzyl)-4-chloro-2-trifluoroacetyl anilinu.

K hrubému materiálu 4-chloro-2-trifluoroacetylanilin hydrochlorid hydrátu (40,0 kg, 144 molů) v toluenu (140 kg) a vodě (50 l) byl přidán 30% NaOH (18 kg) do pH 7,0. Po odstranění vodné fáze byly přidány 4-metoxybenzyl alkohol (20 kg), 144 molů) a TsOH (1,0 kg, 5,3 molu). Roztok byl zahříván pod zpětným chlazením a azeotrop voda/toluen (30l) byl destilován. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a promyt nasyceným solným roztokem (80 kg). Organický roztok byl zakoncentrován ve vakuu na objem 35-40 l, a poté naředěn pomocí THF (52 kg). Váhové procento sloučeniny uvedené v titulku v toluenu/THF bylo vypočítáno pomocí HPLC jako 43%. Výtěžek na podkladě váhových procent z HPLC analýzy byl 47,7 kg (96%). Analytický vzorek byl získán odstraněním rozpouštědla ve vakuu a rekrystalizací z heptanu: bod tání 82-84°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 2, 9 Hz), 7,24 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3

H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180,5, 159,2, 151,9, 137,4, 130,8, 128,9, 128,4, 119,9, 117,0, 114,5, 114,4, 111,3, 55,3, 46,6.

Příklad 3a

Syntéza (1R, 2S)-pyrolidinyl norefedrinu.

Ke směsi n-butanolu (227 kg), vodě (144 kg) a karbonátu draselnému (144 kg, 1043 molů) byl přidán (1R, 2S)-norefedrin (68,6 kg, 454 molů). Směs byla zahřata na 90°C a byl přidán na dobu 2 hodin 1,4-dibromobutan (113,4 kg, 525 molů). Reakce byla chlazená zpětným chladičem po dobu 5 hodin a poté ochlazená na 40°C . Byla přidána voda (181 kg) a fáze byly separovány při teplotě 30°C . K organické fázi byla přidána 12 N HCl (54,3 kg, 543 molů). Roztok byl zahříván pod zpětným chlazením a 150 l destilátu bylo odstraněno při 200 až 300 mm. Při teplotě 70°C byl přidán toluen (39,5 kg) a výsledný hrubý materiál byl ochlazen na teplotu $0-5^\circ\text{C}$ pro krystalizaci. Produkt byl sbírán, dvakrát promyt toluenem (pokaždé 39 kg) a vysušen pod dusíkem za vzniku sloučeniny uvedené v titulku ve formě její hydrochloridové soli. Hydrochloridová sůl byla přidána k toluenu (392 kg a vodě (42 kg) a podrobena reakci s 30% NaOH (přibližně 55 kg, 414 molů) až do pH nad 12. Po odstranění nižší vodné fáze byl organický roztok částečně zakoncentrován destilací 140 l rozpouštědla za vzniku roztoku o 20 váhových procentech sloučeniny uvedené v titulku v toluenu. Vypočítaný výtěžek byl 50 kg (75%). Analytický vzorek byl získán zakoncentrováním toluenového roztoku sloučeniny uvedené v titulku ve vakuu s následnou rekrystalizací z heptanu: bod tání $46-48^\circ\text{C}$.

Příklad 3b

Příprava cyklopropylacetylenu.

Směs 5-chloro-1-pentynu (23,0 kg, 224 molu) a bezvodého THF (150 kg) je ochlazená na -20°C . Do směsi je přidáno n-hexyllithium (2,3 eq.; 158 kg 30% váhově) v hexanu takovou rychlostí, aby teplota nepřesáhla 5°C (přibližně 2 hodiny).

Během druhé poloviny přidávání n-hexyllithia musí teplota zůstat nad -5°C k zabránění akumulace organolithia a indukci nebezpečné exotermní reakce. Reakce probíhá při teplotě 5 až 0°C po dobu 2 hodin, až analýza plynovou chromatografií ukazuje alespoň 99% přeměnu. Poté je přidán toluen (35-40 kg) a produkt je zakoncentrován ve vakuu až do snížení objemu na přibližně 1/3 původního objemu. Směs je zahřívána (na přibližně 40°C) po dobu zakoncentrovávání za účelem udržení dobrého stupně destilace. Směs je poté ochlazená na 15 až -20°C a poté je přidán roztok chloridu amonného (11 až 12 kg) v 50 až 60 l vody takovou rychlostí, která neumožňuje zvýšení teploty nad 10°C . Po oddělení vodné fáze (přibližně 70 kg) je reakční směs cirkulována přes kolonu obsahující 15 kg 3A molekulového síta až do dosažení obsahu vody zhruba 300 ppm neb méně, určeno analýzou Karla Fishera. Vysušený organický roztok je poté při atmosférickém tlaku destilován přes kolonu naplněnou ocelovou vlnou a sbírá se cyklopropylacetylén jako roztok v THF/toluenu/hexanu. Vypočítaný výtěžek je 14,0 kg.

Příklad 4

Příprava (S)-5-chloro- α -(cyklopropyletynyl)-2-[(4-metoxyfenyl)metyl]-amino] α -(trifluorometyl) benzenmetanolu.

K toluenovému roztoku (1R,2S)-pyrolidinyl norefedrinu (80 kg, obsahující 60,7 molu (1R,2S)-pyrolidinyl norefedrinu) byl přidán trifenylmetan (100 g). Roztok byl zakoncentrován ve vakuu na zhruba polovinu původního objemu. Byl přidán bezvodý THF (35 kg) a roztok byl ochlazen pomocí chladicího pláště na teplotu -50°C . Po dosažení teploty -20°C bylo přidáno n-hexyllithium (33% váhově v hexanu, 33,4 kg, 119,5 molu) při udržování teploty pod 0°C . K výslednému červenému roztoku byl přidán roztok cyklopropylacetylénu (30% váhově v THF/hexanu/toluenu; obsahující okolo 4 kg, 65 molů cyklopropylacetylénu) při udržování vnitřní teploty pod -20°C . Výsledný roztok byl udržován při teplotě -45 až -50°C po dobu 1 hodiny. Ke studenému roztoku byl přidán roztok N-

((4'-metoxy)benzyl)-4-chloro-2-trifluoroacetylanilinu (43% váhově v THF/toluenu; obsahující zhruba 10 kg, 28,8 molu N-((4'-metoxy)benzyl)-4-chloro-2-trifluoroacetylanilinu při udržování reakční teploty pod -40°C . Po inkubaci směsi při teplotě $-43^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny byla reakce ukončena nalitím do 140 kg 1N HCl, předem vychlazené na 0°C . Organická vrstva byla separována a dvakrát extrahována 40 kg vody, poté zakoncentrována ve vakuu na objem zhruba 29 l. Byl přidán toluen (47 kg) a roztok byl zakoncentrován na objem 28 až 30 l. Byl přidán heptan (23 kg) a směs byla ochlazena a udržována při teplotě 5°C po dobu 4 hodin. Produkt byl zfiltrován, dvakrát promyt 10 kg porcemi heptanu a vysušen ve vakuu za vzniku 10 kg (85%) sloučeniny uvedené v titulku ve formě bělavé pevné látky: bod tání $163-165^{\circ}\text{C}$; $(a)^{25}_{\text{D}} +8,15^{\circ}$ (c 1,006, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (brs, 1H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,13 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4,95 (bs, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 1,34 (m, 1 H), 0,84 (m, 2 H), 0,76 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158,9, 145,5, 130,6, 130,3, 130,2, 128,6, 125,9, 122,0, 121,6, 119,5, 114,8, 114,1, 94,0, 75,2, 74,7, 70,6, 55,3, 48,0, 8,6, 8,5, $-0,6$; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -80,19.

Příklad 5

Příprava (S)-6-chloro-4-(cyklopropyletynyl)-1,4-dihydro-4-trifluorometyl)-2-(4'-metoxyfenyl)-3,1-benzoxazinu.

K roztoku heptanu (295,5 kg) a etylacetátu (32,5 kg) byl přidán p-chloranilin (57 kg, 232 molů) a (S)-5-chloro- α -(cyklopropyletynyl)-2-[(4-metoxyfenyl) metyl]-amino] α -(trifluorometyl) benzenmetanol (89 kg, 217 molů). Směs byla zahřívána pod zpětným chlazením při dobrém promíchávání po dobu 5,5 hodiny, poté byla naředěna etylacetátem (64,1 kg) a ochlazena na 30°C . Tetrachloro p-hydrochinon byl odstraněn filtrací a promyt směsí heptanu (104,7 kg) a etylacetátu (31 kg). Filtrát byl částečně zakoncentrován destilací 260 l

rozpouštědla, poté naředěn heptanem (177 kg) a ochlazen a teplotu -10 až -15°C . Výsledný hrubý materiál byl zfiltrován a produkt byl promyt heptanem (41 kg) a vysušen na filtru na méně než 20 váhových procent heptanu (ztrátou při vysoušení). Výtěžek vypočítaný podle HPLC byl 71 kg (80%). Analytický vzorek byl získán triturací vzorku pomocí 1N NaOH s následnou rekrytalizací z hexanu/etylacetátu: bod tání $130-131,7^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,0 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 5,52 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,52-1,47 (m, 1 H), 0,90-0,84 (m, 2 H), 0,72-0,68 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160,3, 143,8, 129,6, 129,3, 128,9, 125,8, 123,1, 121,7, 118,1, 117,8, 113,8, 93,6, 80,9, 74,1, 70,3, 55,2, 8,5, 8,4, -1,07,; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -157,5.

Příklad 6

(S)-5-chloro- α -(cyklopropyletynyl)-2-amino- α -trifluorometyl) benzenmetanol.

Hrubý (S)-6-chloro-4-(cyklopropyletynyl)-1,4-dihydro-4-trifluorometyl)-2-(4'-metoxyfenyl)-3,1-benzoxazin (71 kg vypočítané suché váhy) byl přidán ke směsi metanolu (301 kg), 30% NaOH (121 kg) a vody (61 l). Směs byla zahřáta na 60°C za vzniku čistého roztoku a poté ochlazená na 30°C . K metanolickeému roztoku byl přidán roztok borohydridu sodného (3,2 kg, 84,2 molu) v 0,2 N NaOH (29 l) na dobu 20 minut při udržení teploty pod 35°C . Po 30 minutách byl nadbytek borohydridu utlumen acetonem (5,8 kg) a roztok byl naředěn vodou (175 l), poté neutralizován na pH 8 až 9 pomocí kyseliny octové. Výsledný hrubý materiál byl ochlazen na teplotu okolo 0°C , zfiltrován a produkt byl promyt vodou a poté vysušen ve vakuu při teplotě 40°C . Hrubý produkt byl promyt směsí toluenu (133 kg a heptanu (106 kg), iniciálně při teplotě 25°C s následným ochlazením na teplotu -10°C . Produkt byl zfiltrován, promyt heptanem (41 kg) a vysušen ve vakuu při teplotě 40°C za vzniku 44,5 kg (88%) bělavé/nažloutlé

krystalické pevné látky. Analytický vzorek byl rekrystalizován z t-butyl metyl éteru/heptanu: bod tání 141-143⁰C; (a)²⁵D -28,3⁰ (c 0,106, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,61 (brs, 1H), 4,40 (brs, 1H), 1,44-1,35 (m, 1 H), 0,94-0,78 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 146,7, 129,4, 129,0, 124,3, 118,4, 118,07, 118,05, 92,3, 72,6, 71,0, 8,2, 8,1, -1,1; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -80,5.

Příklad 7

Příprava (S)-6-chloro-4-(cyklopropyletynyl)-1,4-dihydro-4-trifluorometyl)-2H-3,1 benzoxazin-2-onu.

(S)-5-chloro-α-(cyklopropyletynyl)-2-amino-α-trifluorometyl) benzenmetanol (15,7 kg, 54,3 molů) bylo rozpuštěno ve směsi heptanu (32 kg) a THF (52 kg) při teplotě pod -10⁰C. Pod povrch byl přidáván fosgen (zhruba 8 kg, 80 molů) po dobu zhruba 1 hodiny při udržování teploty pod 0⁰C. Výsledný hrubý materiál byl zahřát na teplotu 20-25⁰C a udržován při této teplotě po dobu 1 hodiny. Byl přidán metanol (6,5 kg, 203 molů) a roztok byl promícháván po dobu zhruba 30 minut. Byl přidán heptan (97 kg) a zhruba 140 litrů rozpouštědla bylo destilováno za sníženého tlaku. Byly přidány heptan (97 kg) a THF (22 kg) a roztok byl promyt 5% vodným bikarbonátem sodným (15 l) a následně vodou (15 l). Roztok byl zahřát na 50⁰C a zfiltrován do čistého reaktoru s následným promytím 40 kg heptanu. Roztok byl zakoncentrován za sníženého tlaku, naředěn heptanem (22 kg) a ochlazen na teplotu -10⁰C. Produkt byl zfiltrován, promyt heptanem (37 kg) a vysušen ve vakuu při teplotě 90-100⁰C za vzniku 16,0 kg (95%) bělavé až mírně fialové pevné látky. HPLC: 99,8 plochy %: bod tání 139-141⁰C; (a)²⁵D -94,1⁰ (c 0,300, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,5, 7 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7 Hz, 1 H), 1,58 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 146,23, 134,71, 132,04, 126,93, 126,57, 122,24,

Příklady 8-16 se týkají specificky přípravy každé z forem předkládaného vynálezu stejně tak jako způsobů pro provedení vzájemné přeměny těchto forem (Schéma 5). Následující příklady jsou míněny jako ilustrující předkládaný vynález a neměly by být brány jako omezující rozsah vynálezu.

The diagram illustrates the relationships between different forms of a substance and their corresponding examples. The nodes and transitions are as follows:

- Forma 3** (top left) connects to **Forma 2** (top right) via **Příklad 11** (top arrow) and **Příklad 12** (bottom arrow).
- Forma 2** (top right) connects to **Forma 1** (center) via **Příklad 9** (top arrow) and **Příklad 16** (bottom arrow).
- Forma 1** (center) connects to **Forma 3** (bottom left) via **Příklad 11** (top arrow) and **Příklad 12** (bottom arrow).
- Forma 1** (center) connects to **Forma 2** (bottom left) via **Příklad 15** (top arrow) and **Příklad 13** (bottom arrow).
- Forma 1** (center) connects to **Forma 4** (bottom right) via **Příklad 14** (top arrow) and **Příklad 10** (bottom arrow).
- Forma 2** (bottom left) connects to **Forma 4** (bottom right) via **Příklad 17** (top arrow) and **Příklad 18** (bottom arrow).
- Forma 4** (bottom right) connects to **Forma 1** (center) via **Příklad 14** (top arrow) and **Příklad 10** (bottom arrow).
- Forma 5** (bottom center) connects to **Forma 1** (center) via **Příklad 17** (top arrow) and **Příklad 18** (bottom arrow).
- Forma 5** (bottom center) connects to **Forma 4** (bottom right) via **Příklad 17** (top arrow) and **Příklad 18** (bottom arrow).
- Forma 1** (center) connects to **Nasycený roztok** (right) via **Příklad 8** (top arrow) and **Příklad 9** (bottom arrow).
- Nasycený roztok** (right) connects to **Forma 1** (center) via **Příklad 8** (top arrow) and **Příklad 9** (bottom arrow).
- Forma 1** (center) connects to **Naředit roztok** (left) via **Příklad 11** (top arrow) and **Příklad 12** (bottom arrow).
- Naředit roztok** (left) connects to **Forma 1** (center) via **Příklad 11** (top arrow) and **Příklad 12** (bottom arrow).

Přímá krystalizace Formy I.

Sloučenina Efavirenz (800 g, 2,5 molu) byla rozpuštěna v THF (1,2 l) a v heptanu) 6,8 l. Roztok byl vyčeren filtrací přes filtrační papír Whatman č. 1. THF byl poté odstraněn při

atmosférickém tlaku, objem byl udržován konstantní náhradou čerstvým heptanem. Když byla hladina THF pod 1%, byl roztok ochlazen na 70°C a usazen. Roztok byl dále ochlazen a při 64°C byla započata krystalizace. Pomocí rentgenové difraktometrie bylo zjištěno, že se ve vzorku jedná o formu I. Hrubý produkt byl dále ochlazen na 30°C a zfiltrován. Vlhký materiál byl vysušen při teplotě 65°C ve vakuové peci pod proudem dusíku až do ztráty vysoušením 0,36%, což vedlo ke vzniku 640 g produktu (80% výtěžek).

Příklad 9

Krystalizace Formy 2, přeměna na Formu 1.

Sloučenina Efavirenz (450 g), 1,4 molu) byla přidána do heptanu (3,5 l) a zahřívána pod zpětným chlazením až kompletního rozpuštění. Roztok byl ochlazen na 73°C a při této teplotě byl zfiltrován přes filtrační papír Whatman č. 1 a dále ochlazen na 6°C. Hrubý produkt byl zfiltrován a vlhký materiál byl promyt 300 ml heptanu. Vlhký materiál (389 g) byl vysušen ve vakuové peci při teplotě 100°C po dobu 15 hodin, což vedlo ke vzniku 388 g Formy 1 (86% výtěžek).

Příklad 10

Krystalizace Formy 4, přeměna na Formu 1.

Sloučenina Efavirenz (32 g, 0,1 molu) byla rozpuštěna v 390 ml heptanu a 20 ml THF při teplotě 60°C. Roztok byl ochlazen a při teplotě 45°C bylo přidáno 50 mg DMP 266. Po proběhnutí krystalizace bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a nahrazeno čerstvým heptanem. Hrubý produkt byl ochlazen na 0°C a zfiltrován. Pomocí rentgenové difraktometrie bylo zjištěno, že se jedná o formu IV. Produkt byl vysušen ve vakuové peci při teplotě 80°C po dobu 16 hodin, což vedlo ke vzniku 26 g Formy 1 (82% výtěžek).

Příklad 11

Krystalizace Formy 2, přeměna na Formu 3, přeměna na Formu 1. Sloučenina Efavirenz (105 g, 0,33 molu) byla přidána do 1,2 l heptanu a zahřívána pod zpětným chlazením až rozpuštění. Roztok byl ochlazen na 75°C a zfiltrován přes filtrační papír Whatman č. 1 a ochlazen. Hrubý produkt byl krystalizován a zfiltrován. Pomocí rentgenové difraktometrie bylo zjištěno, že se jedná o formu 2. Hrubý produkt byl promícháván při pokojové teplotě po dobu 24 hodin a výsledný zahuštěný hrubý produkt byl naředěn 200 ml heptanu, zfiltrován a vysušen pod vakuem při pokojové teplotě za vzniku 82,5 g (79%). Pomocí rentgenové difraktometrie byla pevná látka identifikována jako Forma 3. Pět gramů vzorku bylo vysušeno při teplotě 90°C po dobu 24 hodin a výsledná pevná látka byla identifikována pomocí rentgenové difraktometrie jako forma I.

Příklad 12

Přeměna Formy 1 na Formu 3.

Forma I sloučeniny Efavirenz (105 g, 0,33 molu) byla při pokojové teplotě přidána do 1,0 l heptanu na dobu 7 dnů. Pomocí rentgenové difraktometrie bylo zjištěno, že není přítomna Forma 1. Získaná maxima byla stejná jako při reakci s Formou 2, ačkoli relativní intenzity se mírně lišily.

Příklad 13

Přeměna Formy 2 na Formu 4.

Forma 2 sloučeniny Efavirenz (50 g, 0,16 molu) byla přidána do 580 ml heptanu. Byl přidán THF (7 ml, což vedlo k 1% koncentraci THF v heptanu), roztok byl zahřát na teplotu 40°C a po 50 minutách byl vzorek hrubého produktu zfiltrován a rentgenová difrakce stále prokazovala Formu 2. Ve čtyřech porcích byl přidán THF (28 ml, celkový objem 32 ml, což vedlo k 5% koncentraci THF v heptanu). Po přidání poslední porce byla směs ochlazená na 28°C, při této teplotě došlo k vytvoření velmi koncentrovaného hrubého produktu, který byl Formou 4 podle rentgenové difraktometrie.

Příklad 14

Přeměna Formy 1 na Formu 4.

Forma 1 sloučeniny Efavirenz (10 g, 0,03 molu) byla přidána do 90 ml heptanu. Hrubý materiál byl zahřát na teplotu 35°C. Po 2 ml porcích byl přidán THF. Po přidání celkového množství 6 ml (výsledný roztok byl zhruba 6% THF) došlo k vytvoření velmi koncentrovaného hrubého produktu, který byl Formou 4 podle rentgenové difraktometrie.

Příklad 15

Přeměna Formy 2 na Formu 1 zahříváním hrubého produktu na 70°C.

Forma 2 sloučeniny Efavirenz (3 g, 0,01 molu) byla přidána do heptanu (42 ml), zahřáta na teplotu 70°C udržována po dobu 2 hodin. Hrubý produkt byl ochlazen na pokojovou teplotu a vzorek byl zfiltrován pro rentgenovou difraktometrii, která prokázala pouze Formu 1.

Příklad 16

Přeměna Formy 3 na Formu 1 zahříváním hrubého produktu na 70°C.

Forma 1 sloučeniny Efavirenz (3 g, 0,01 molu) byla přidána do heptanu (42 ml) na dobu 48 hodin. Rentgenová difraktometrie prokázala Formu 3. Hrubý produkt byl zahřát na teplotu 70°C, udržován při této teplotě po dobu 2 hodin, ochlazen na pokojovou teplotu a vzorek byl zfiltrován pro rentgenovou difraktometrii, která prokázala Formu 1.

Příklad 17

Přímá krystalizace Formy 5.

Forma 1 sloučeniny Efavirenz (přibližně 70 g) byla přidána při pokojové teplotě do 1 l 1% v/v THF/heptanu. Nerozpuštěný pevný materiál byl odstraněn filtrací a mateřská kapalina byla inkubována při pokojové teplotě s Formou 5. Došlo k pomalé tvorbě krystalů, které byly izolovány filtrací, což vedlo ke vzniku 0,92 g Formy 5. Pevná látka byla pomocí rentgenové difrakce identifikována jako Forma 5.

Alternativně byla Forma 1 sloučeniny Efavirenz (přibližně 70 g) byla přidána do 1,5 l 1% v/v THF/heptanu a zahřáta na 40°C. Roztok byl z tepla zfiltrován (40°C) za účelem odstranění všech nerozpuštěných pevných látek a mateřská kapalina byla při teplotě 40°C inkubována s Formou 5. Jakmile se roztok ochladil na pokojovou teplotu, došlo ke krystalizaci Formy 5. Pevná látka byla izolována filtrací při pokojové teplotě (9,43 g).

Alternativně byla Forma 1 sloučeniny Efavirenz (přibližně 70 g) byla přidána do 1 l teplého heptanu a 10 ml THF bylo přidáno k úpravě poměru rozpouštědel na 1% v/v THF/heptan. Hrubý produkt byl poté zahřát na 85°C až do úplného rozpuštění. Jakmile se roztok ochladil, byl periodicky přidáván k Formě až do zastavení rozpouštění (63°C), poté byl ochlazen na teplotu 45°C a zfiltrován. Izolovaná pevná látka byla Formou 1. Roztok byl poté ochlazen na pokojovou teplotu a inkubován přes noc a krystaly Formy 5 byly poté sbírány filtrací (15,41 g).

Příklad 18

Přeměna Formy 5 na Formu 1.

Forma 5 byla vysoušena při teplotě 95°C po dobu 3 dnů ve vakuové peci pod proudem dusíku, což vedlo ke vzniku Formy 1, která byla identifikována rentgenovou práškovou difrakcí.

PATENTOVÉ NÁROKY

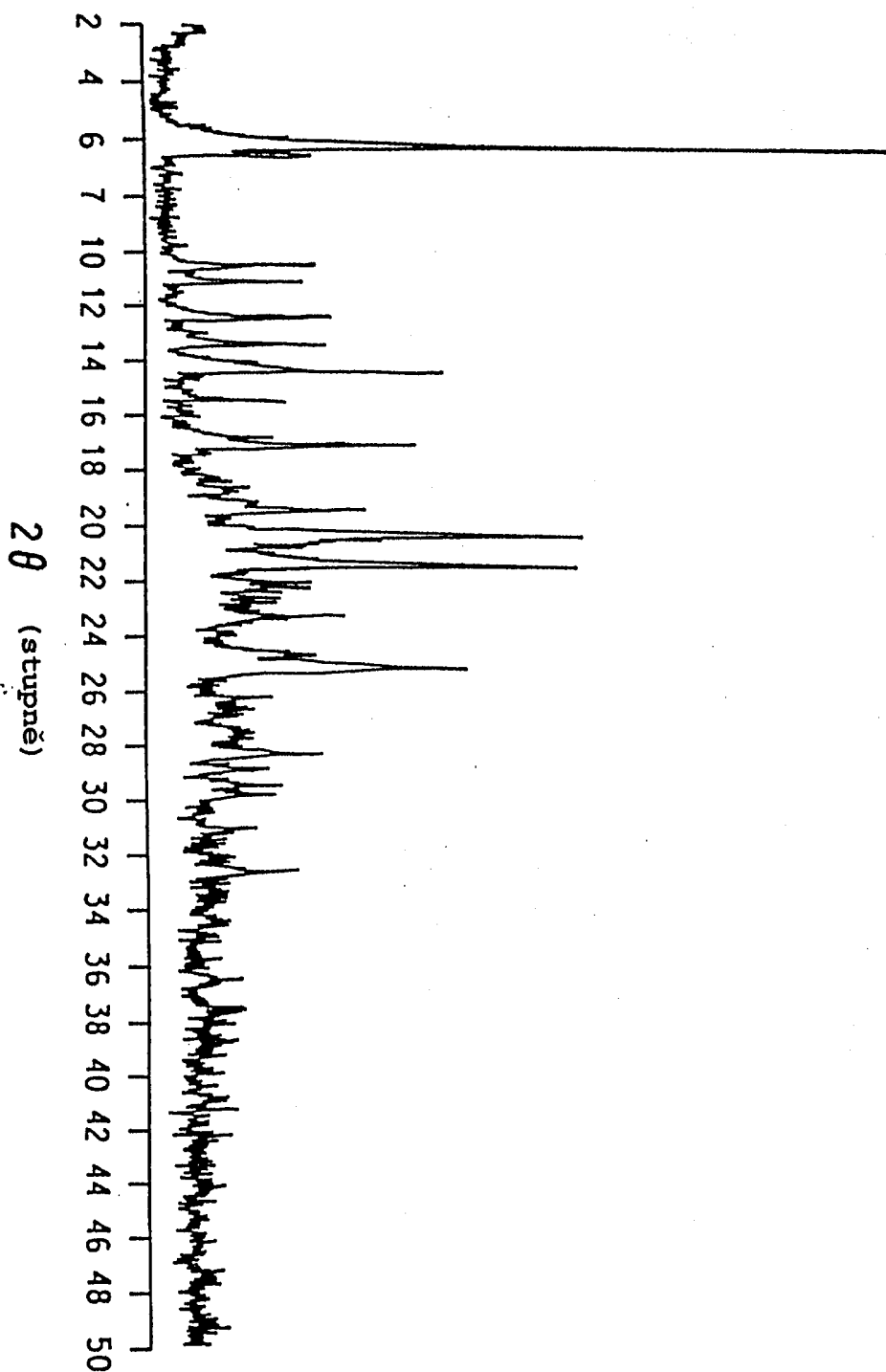
1. Forma 1 krystalické sloučeniny Efavirenz.
2. Sloučenina podle patentového nároku 1, která je charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující 6,0 $\pm$ 0,2, 6,3 $\pm$ 0,2, 10,3 $\pm$ 0,2, 10,8 $\pm$ 0,2, 14,1 $\pm$ 0,2, 16,8 $\pm$ 0,2, 20,0 $\pm$ 0,2, 20,5 $\pm$ 0,2, 21,1 $\pm$ 0,2 a 24,8 $\pm$ 0,2.
3. Sloučenina podle patentového nároku 1 nebo 2, která je charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 138°C až do zhruba 140°C.
4. Forma 2 krystalické sloučeniny Efavirenz.
5. Sloučenina podle patentového nároku 4, která je charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující 6,8 $\pm$ 0,2, 9,2 $\pm$ 0,2, 12,3 $\pm$ 0,2, 16,2 $\pm$ 0,2, 21,4 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 24,1 $\pm$ 0,2 a 28,0 $\pm$ 0,2.
6. Sloučenina podle patentového nároku 4 nebo 5, která je charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 116°C až do zhruba 119°C.
7. Forma 3 krystalické sloučeniny Efavirenz.
8. Sloučenina podle patentového nároku 7, která je charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující 7,1 $\pm$ 0,2, 7,3 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 13,8 $\pm$ 0,2, 20,9 $\pm$ 0,2, 23,3 $\pm$ 0,2, 27,9 $\pm$ 0,2 a 33,5 $\pm$ 0,2.
9. Sloučenina podle patentového nároku 7 nebo 8, která je charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.
10. Forma 4 krystalické sloučeniny Efavirenz.

11. Sloučenina podle patentového nároku 10, která je charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $3,6 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ a $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$ a $24,3 \pm 0,2$.
12. Sloučenina podle patentového nároku 7 nebo 8, která je charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 95°C až do zhruba 100°C.
13. Forma 5 krystalické sloučeniny Efavirenz.
14. Sloučenina podle patentového nároku 13, která je charakterizována nálezem na rentgenové práškové difrakci, který obsahuje 4 nebo více 2 θ hodnot vybraných ze skupiny obsahující $10,2 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ a $31,6 \pm 0,2$.
15. Sloučenina podle patentového nároku 13 nebo 14, která je charakterizována diferenciálním skenovacím kalorimetrickým termogramem majícím vrchol od zhruba 108°C až do zhruba 110°C.
16. Farmaceutický preparát obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny, která je předmětem patentových nároků 1, 4, 7, 10, nebo 13, a farmaceuticky přijatelný nosič.
17. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 16 obsažený v kapsli nebo v komprimované tabletové dávkové formě, kde terapeuticky účinné množství je od zhruba 1 mg do zhruba 1000 mg Forem 1, 2, 3, 4 nebo 5 krystalické sloučeniny Efavirenz.
18. Způsob inhibice virové replikace pomocí virem kódované reverzní transkriptázy, který zahrnuje poskytnutí sloučeniny, která je předmětem patentových nároků 1, 4, 7, 10 nebo 13 v množství dostatečném, aby došlo ke kontaktu HIV reverzní transkriptázy s účinným inhibičním množstvím aktivní lékové substance.

19. Způsob podle patentového nároku 18, kde je sloučenina podána člověku nebo živočichovi za účelem inhibice HIV reverzní transkriptázy in vivo.
20. Způsob léčby HIV infekce, který zahrnuje kombinační podání jedinci potřebujícímu tuto léčbu terapeuticky účinného množství:
- a) sloučeniny, která je předmětem patentových nároků 1, 4, 7, 10 nebo 13
 - b) alespoň jedné sloučeniny vybrané ze skupiny obsahující inhibitory HIV reverzní transkriptázy a HIV proteázy.

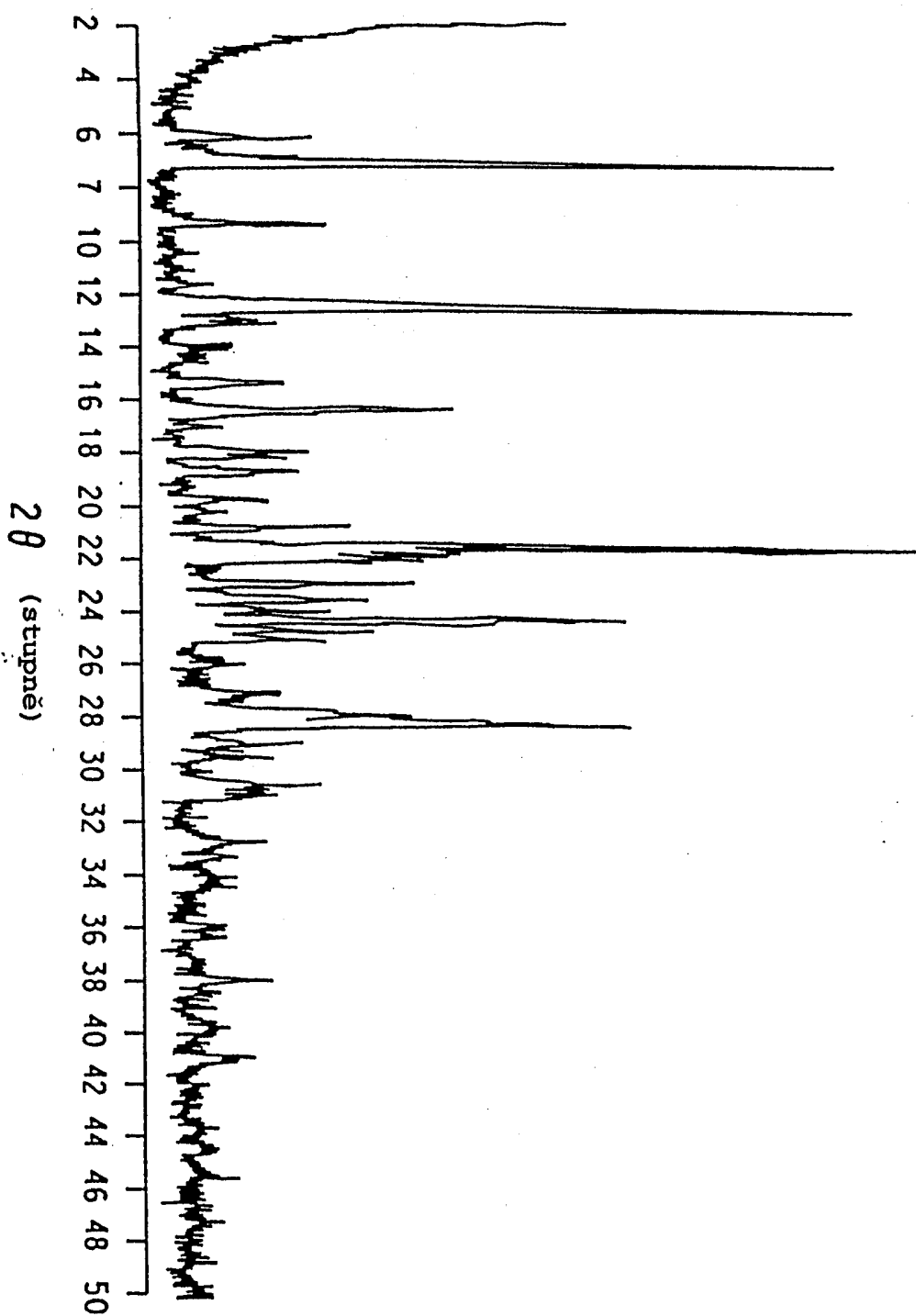
21.12.00

7V 2000 - 4417



Obrázek 1

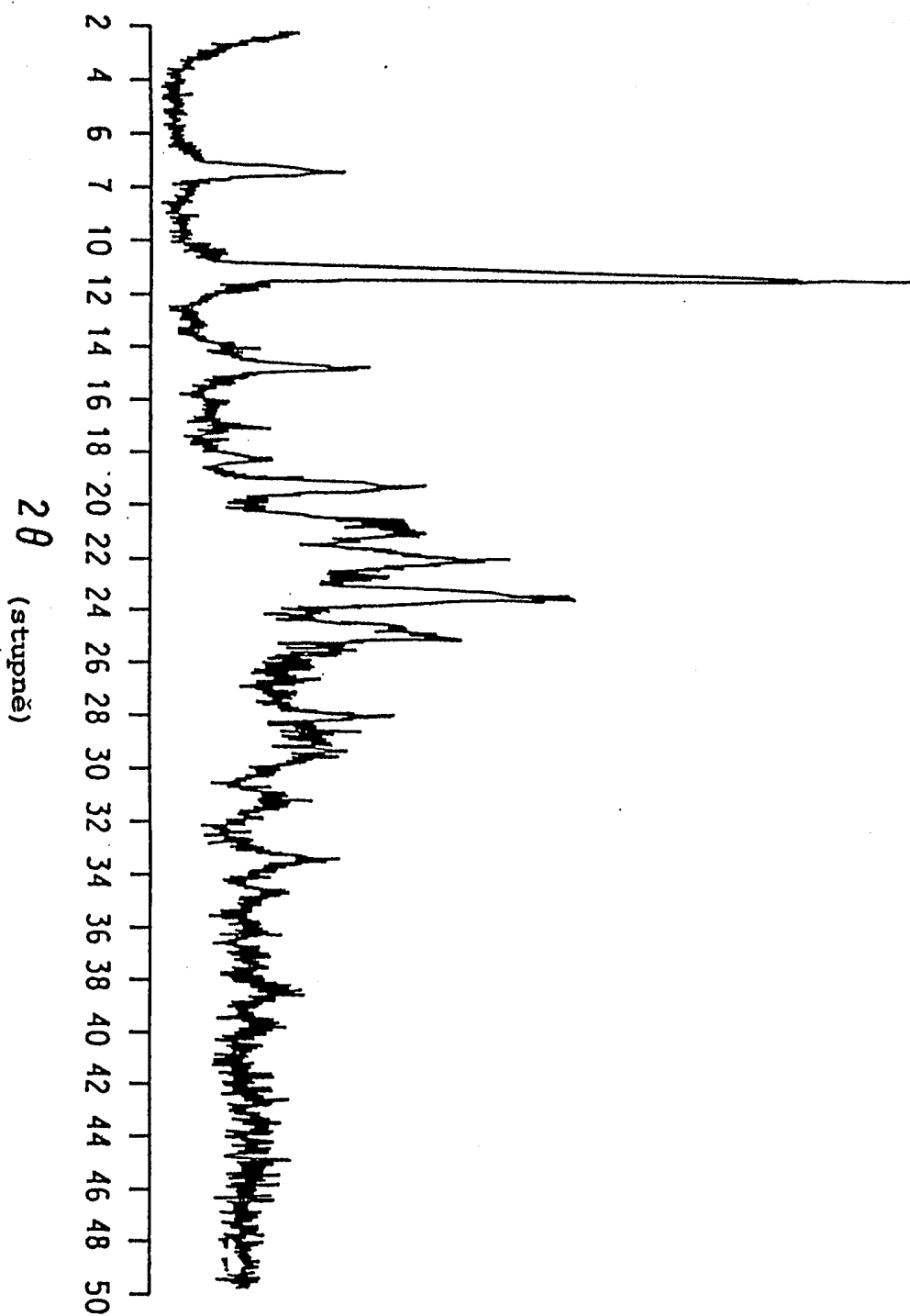
21.12.00



Obrázek 2

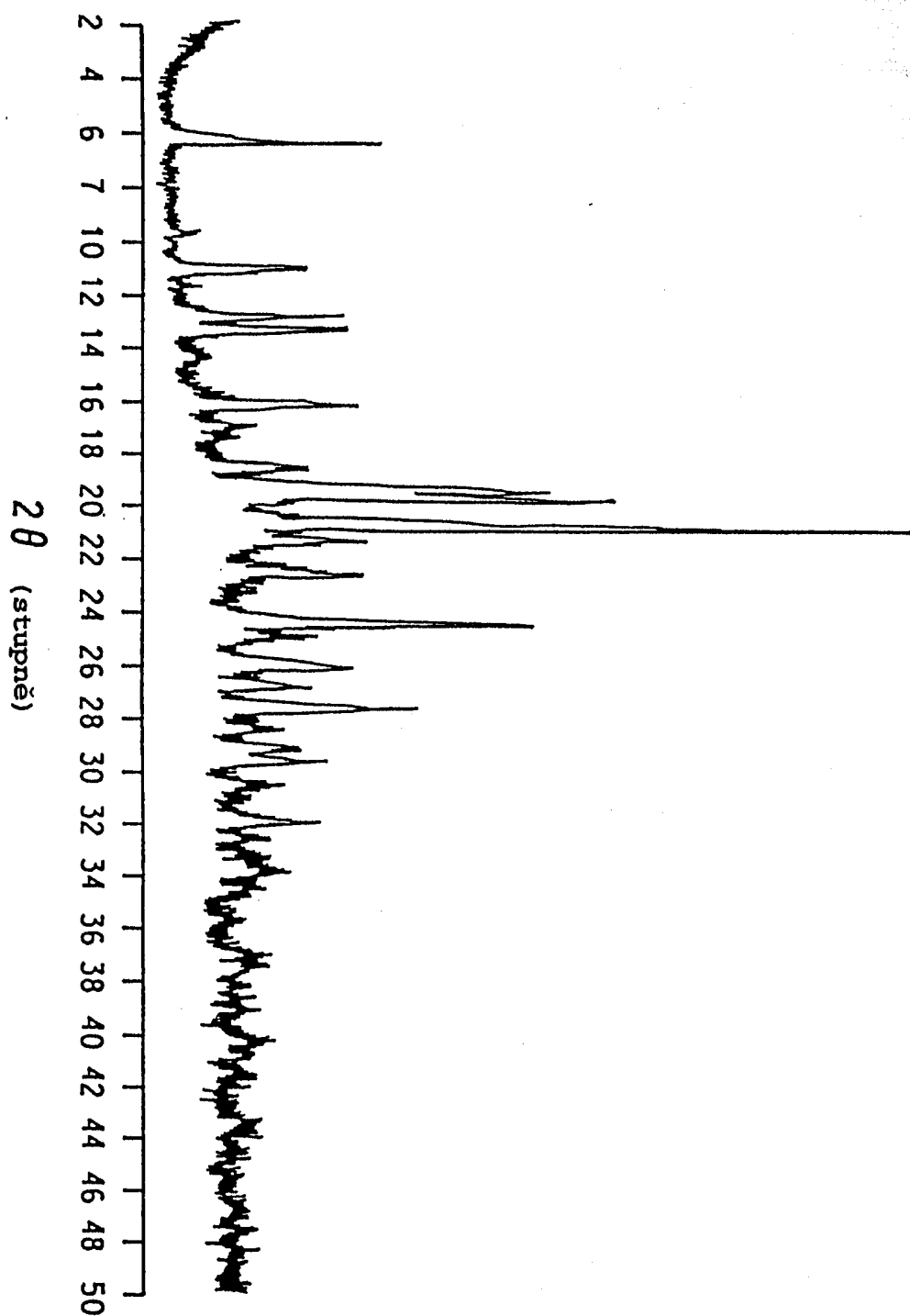
31.1.01, Ter

21.12.00



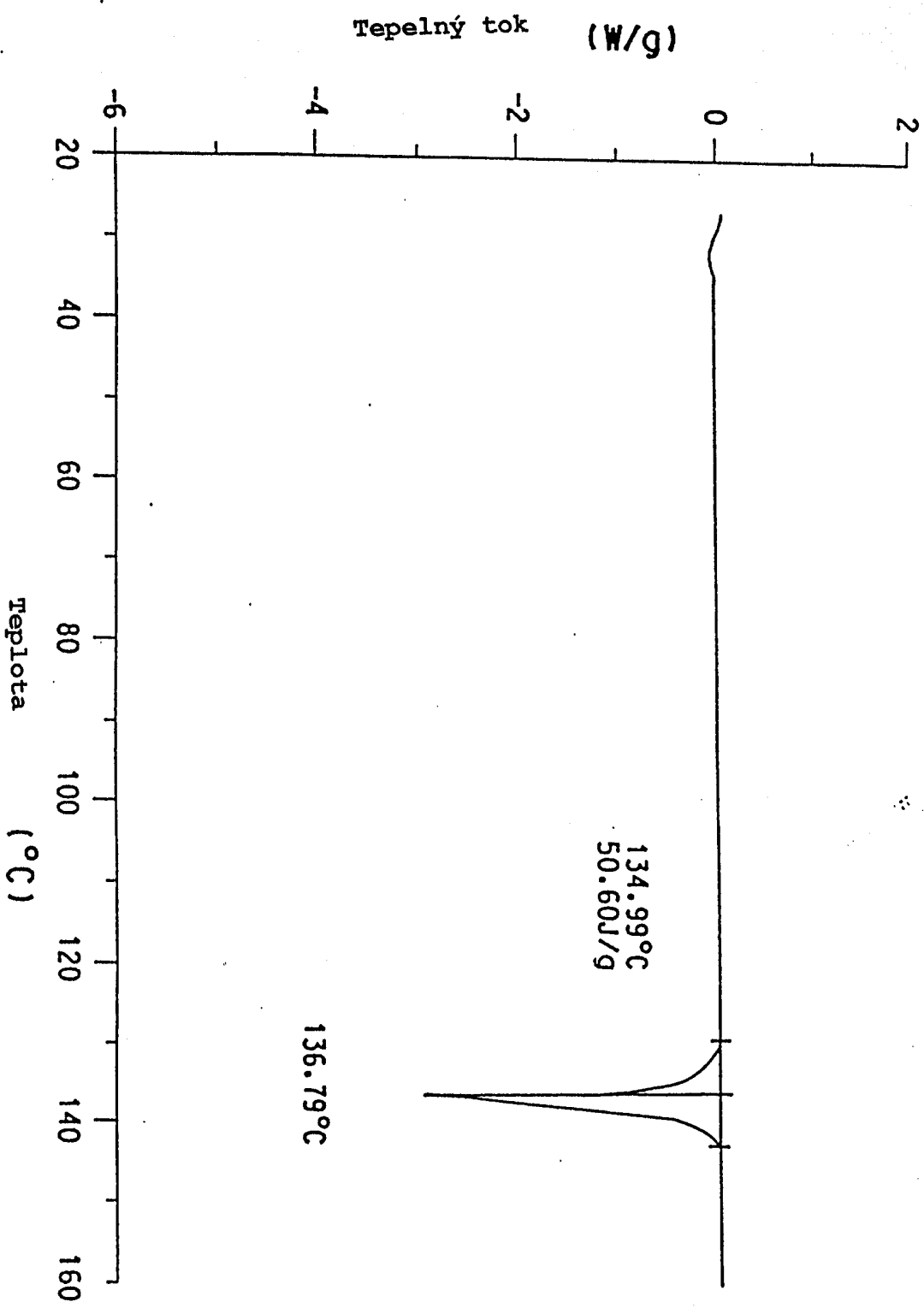
Obrázek 3

21.12.00



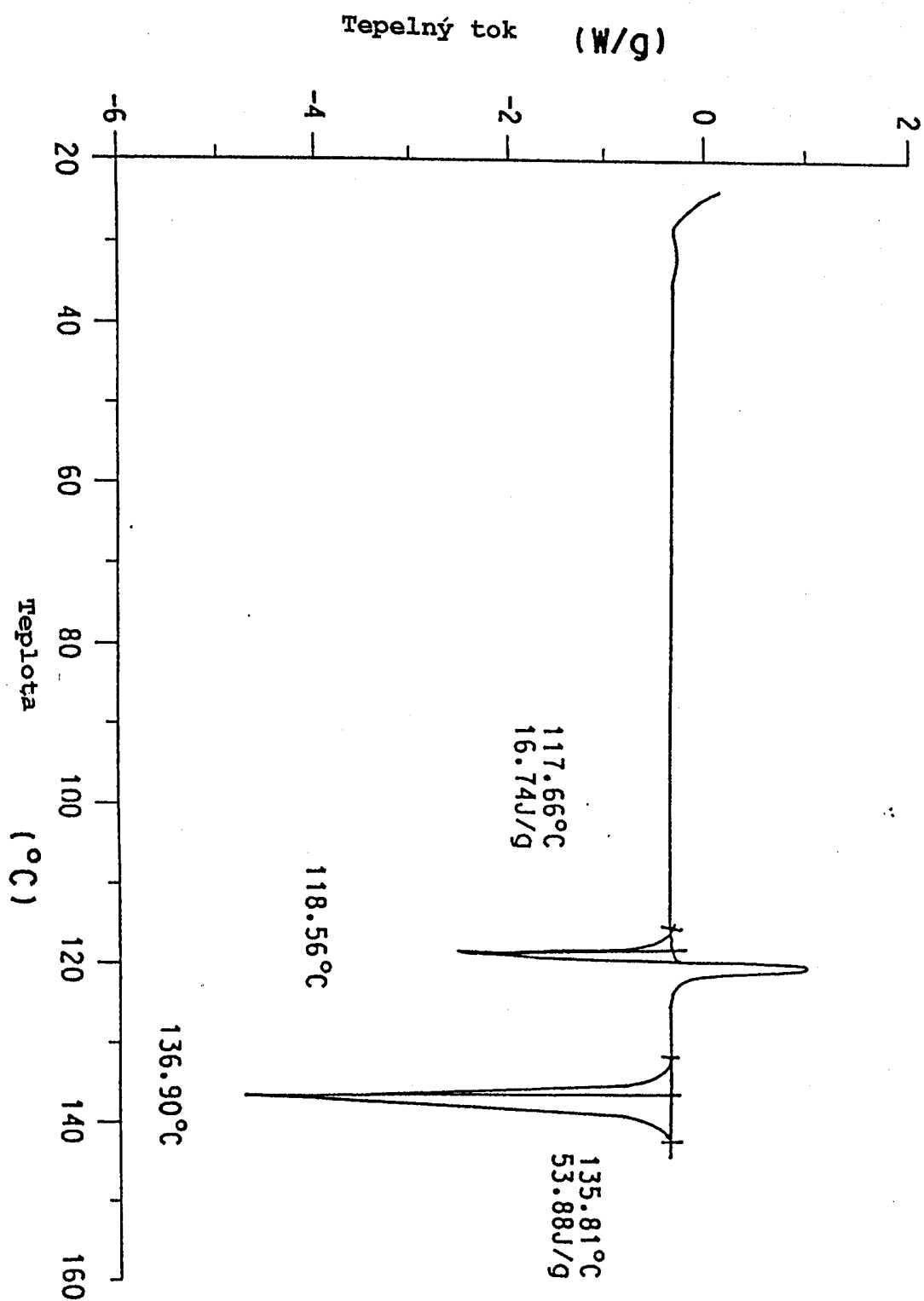
Obrázek 4

21.12.00



Obrázek 5

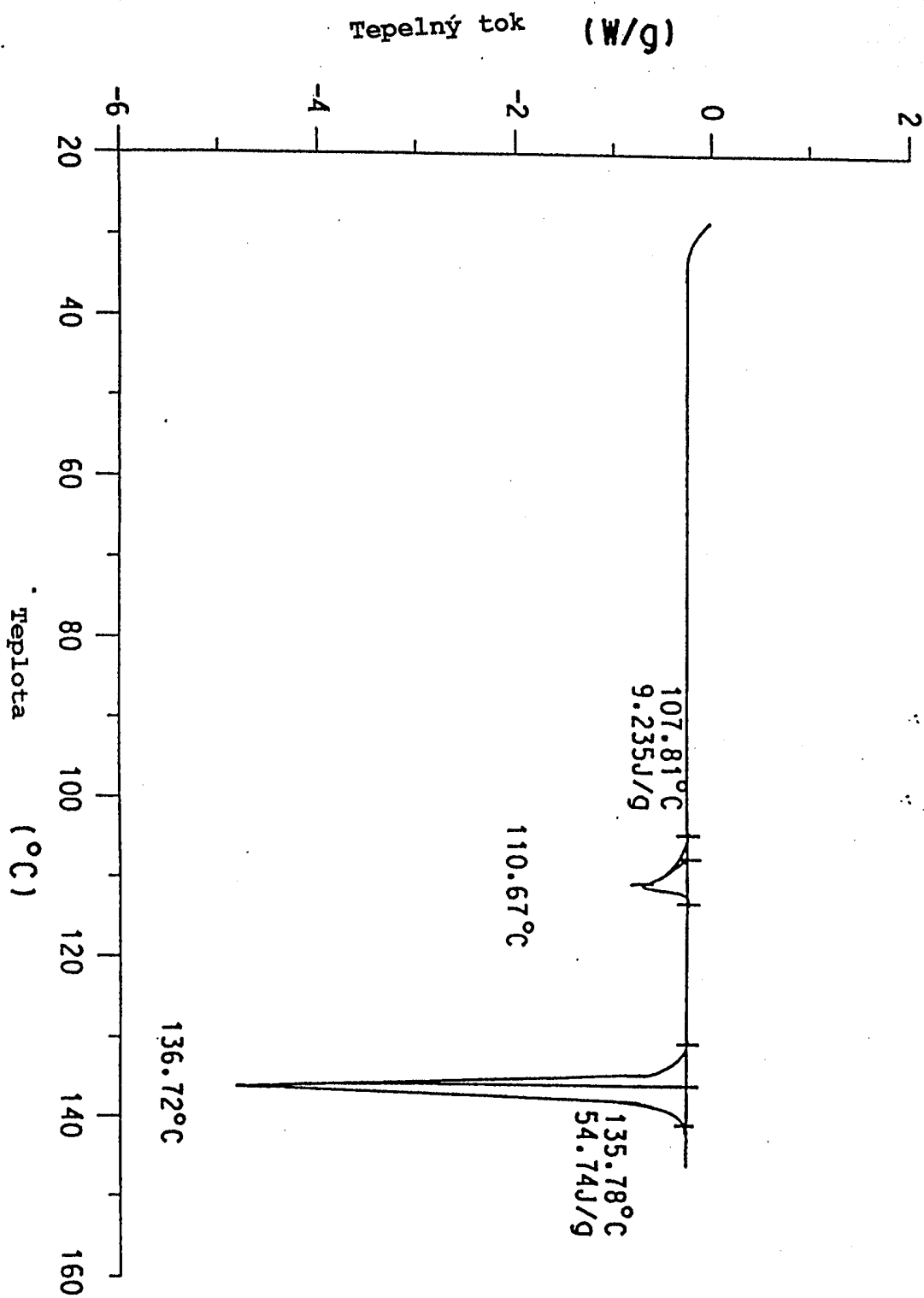
21.12.00



Obrázek 6

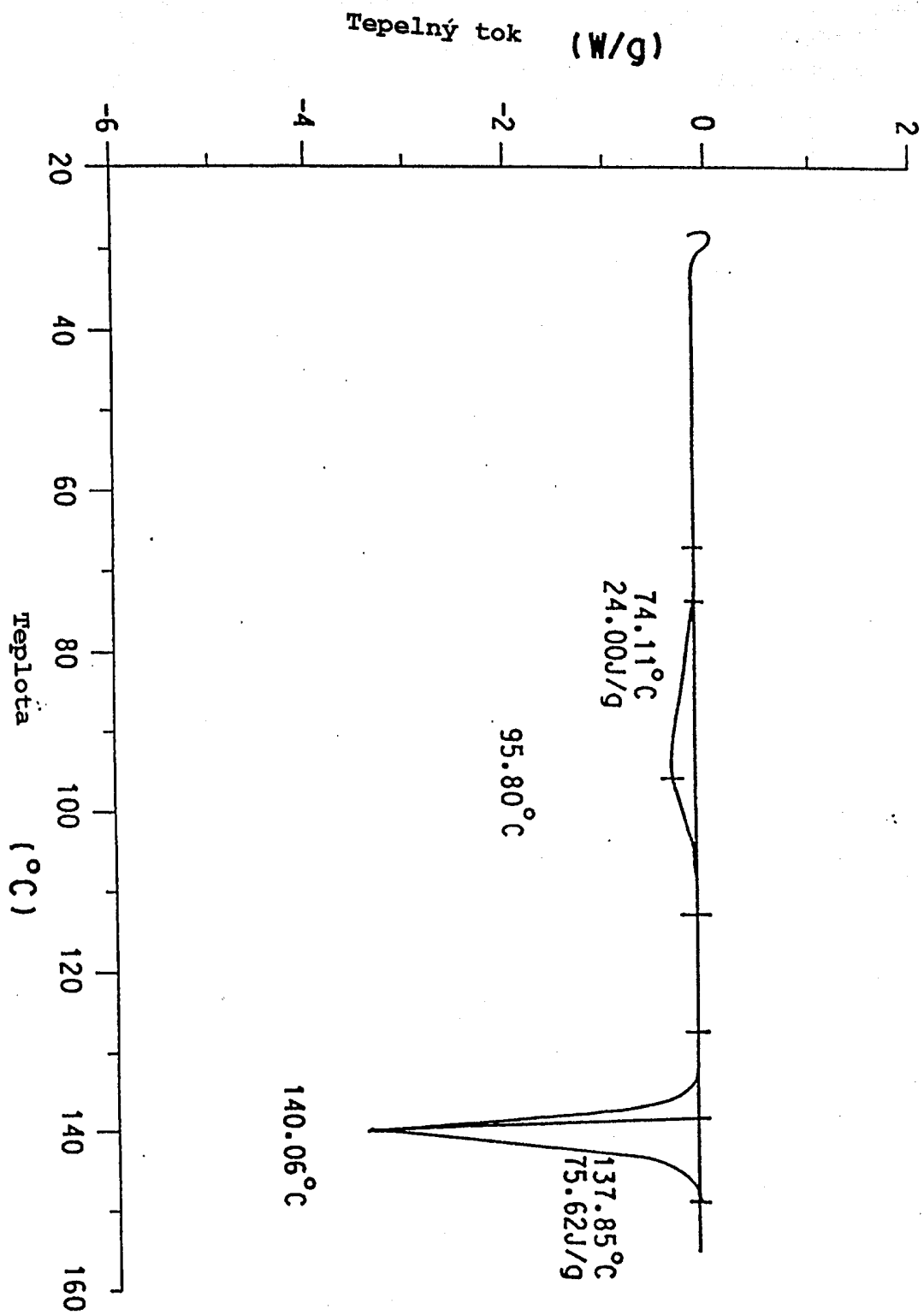
31.1.01, M

21.12.00



Obrázek 7

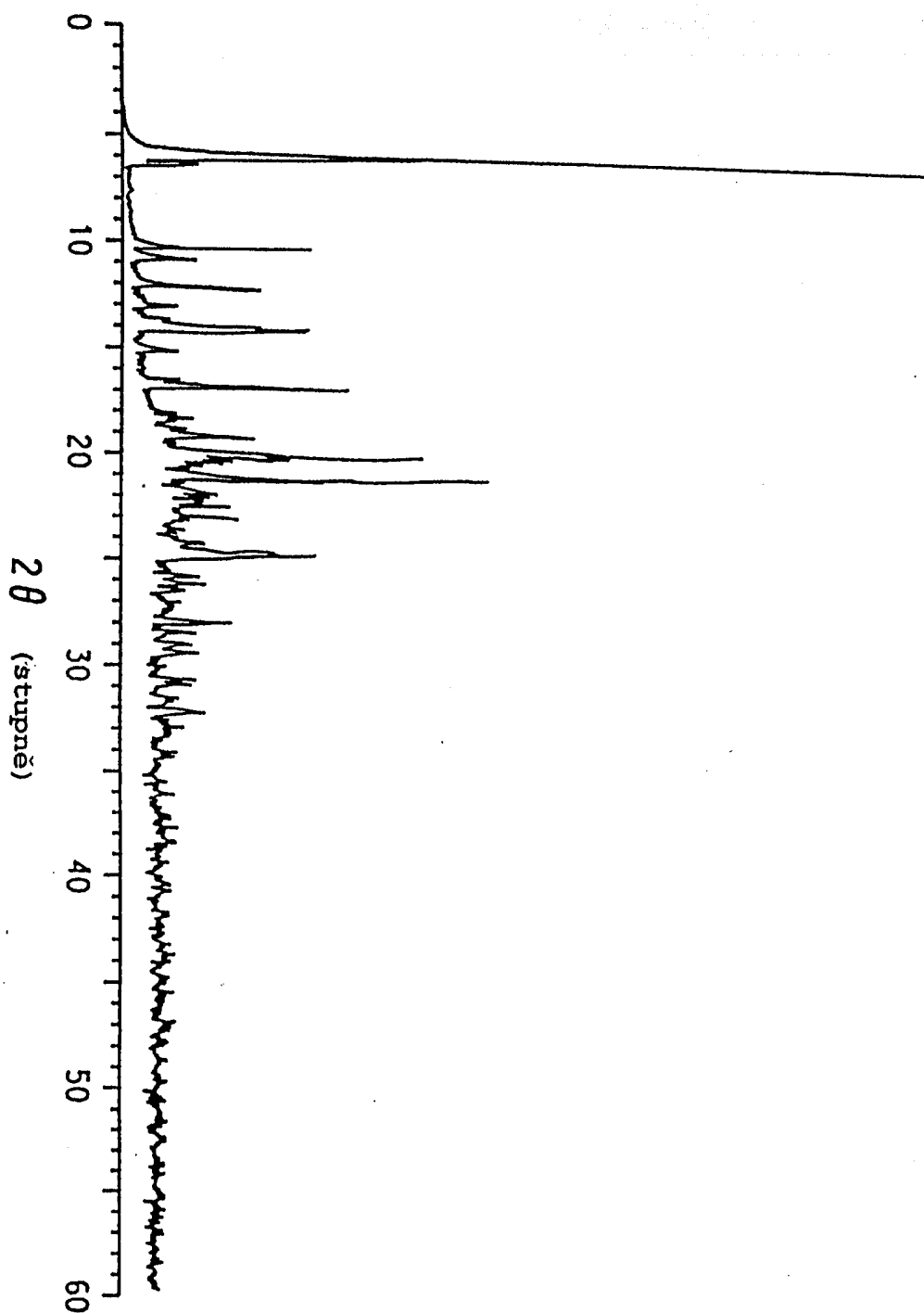
PV 2000-4417
21.12.00



Obrázek 8

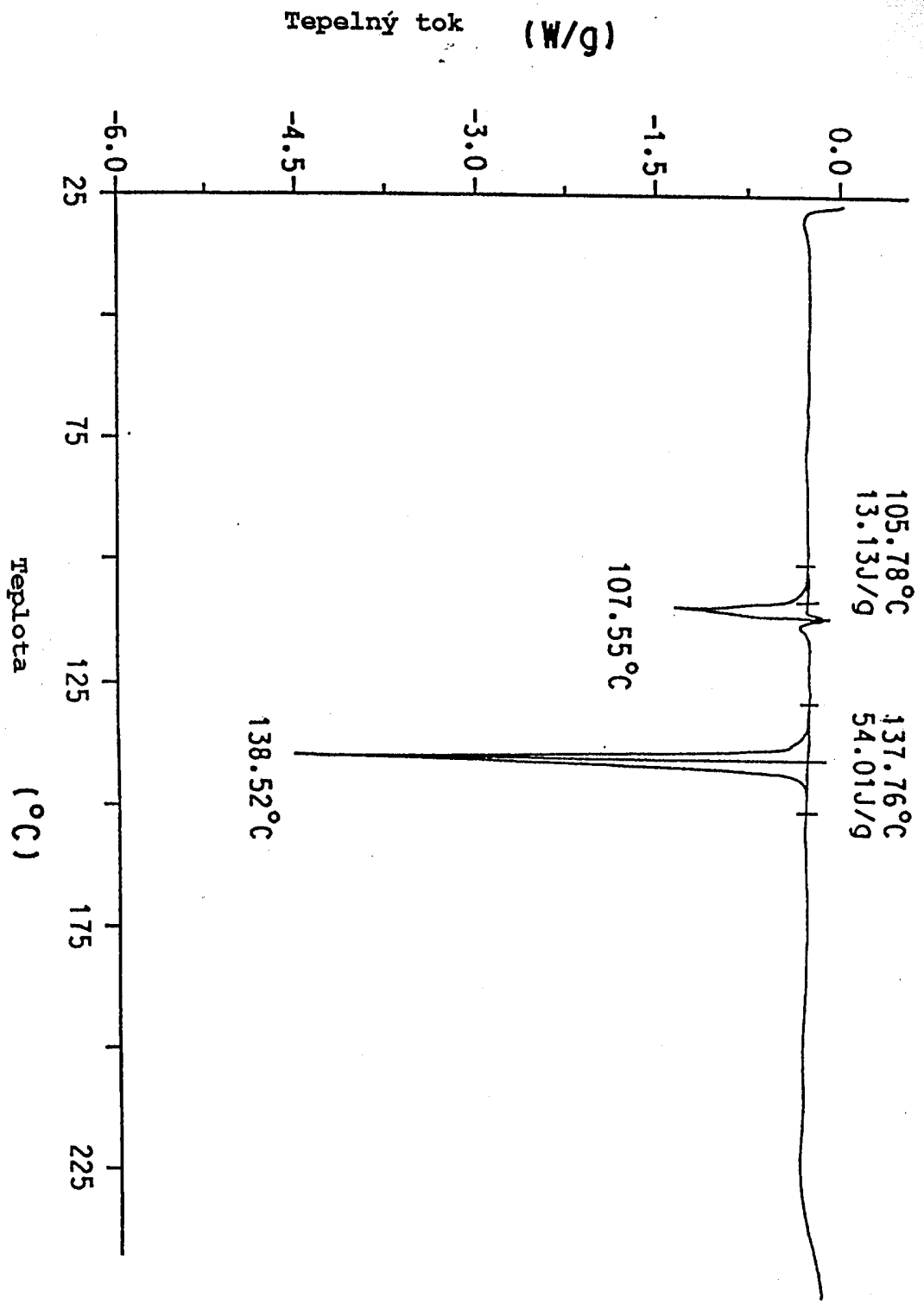
SA. 1.09.18

21.12.00



Obrázek 9

21.12.00



Obrázek 10

31.1.01, [signature]