(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P990182A A2

HR P990182A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **C 07 D 265/18**
A 61 K 31/535

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 08.06.1999.
(43) Datum objave prijave patenta: 29.02.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/088,981 (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.06.1998. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: **Bristol-Myers Squibb Pharma Company, Rt. 206 & Provinceline Road, 08543-4000 Princeton, NJ, US**

(72) Izumitelji: **Lilian A. Radesca, 203 Cheltenham Road, Newark, 19711 DE, US**
Michael B. Maurin, 28 Country Gates Road, Wilmington, 19810 DE, US
Shelley R. Rabel, 431 Buttonwood Road, Landenberg, 19350, US
James R. Moore, 39 Flinthill Drive, Newark, 19702 DE, US

(74) Punomoćnik: Mladen VUKMIR, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **KRISTALNI EFAVIRENC**

(57) Sažetak: Efavirenz, moćni inhibitor obrnute transkriptaze, dobiva se u kristalnom obliku. Kristalni Efavirenz postoji u nekoliko fizikalnih oblika, koji se nazivaju Oblik 1, 2, 3, 4 i 5, a razlikuju se prema praškastom lomu x-zraka i prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji. Farmaceutski pripravci i postupci korisni su pri liječenju virusa ljudske imunonedostatnosti (HIV).

HR P990182A A2

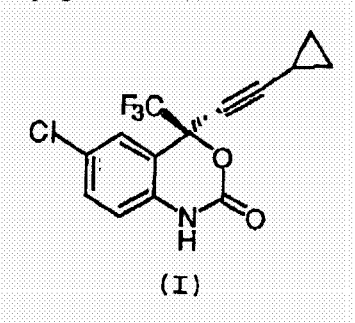
Područje tehnike

Efavirenz, moćni inhibitor obrnute transkriptaze, dobiva se u kristalnom obliku. Kristalni Efavirenz postoji u nekoliko fizikalnih oblika, koji se nazivaju Oblik 1, 2, 3, 4 i 5, a razlikuju se prema praškastom lomu x-zraka i prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji. Farmaceutski pripravci i postupci korisni su pri liječenju virusa ljudske imunonedostatnosti (HIV).

Stanje tehnike

Obrnuta transkriptaza je uobičajen oblik replikacije retrovirusa. Replikacija virusa nalaže da virusno kodirana obrnuta transkriptaza proizvede DNK kopije virusnih slijedova (sekvenci) obrnutim prepisivanjem virusnog RNK genoma. Stoga je obrnuta transkriptaza klinički značajan cilj kemoterapije retrovirusnih infekcija, budući da inhibicija virusno kodirane obrnute transkriptaze prekida replikaciju virusa.

Efavirenz je spoj učinkovit u liječenju virusa ljudske imunonedostatnosti (HIV), retrovirusa koji uzrokuje progresivno uništenje ljudskog imunosnog sustava, s posljedičnom pojavom AIDS-a. Učinkovito liječenje inhibicijom obrnute transkriptaze HIV-a postiže se inhibitorima na bazi nukleozida, poput azidotimidina, kao i ne-nukleozidnim inhibitorima. Benzoksazinoni poput Efavirenza pokazali su se korisnim ne-nukleozidnim inhibitorima obrnute transkriptaze HIV-a. Efavirenz je, po svojem kemijskom nazivu, (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-on, a predstavlja ga formula (I):



(I)

Efavirenz nije samo visoko učinkoviti inhibitor obrnute transkriptaze, već je također učinkovit u slučaju otpornosti obrnute transkriptaze. Zbog važnosti (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona kao inhibitora obrnute transkriptaze, neophodni su kristalni oblici koji pokazuju kemijske i fizikalne prednosti u pripravi, pročišćavanju i oblikovanju pripravaka.

Liječenje ili sprečavanje navedenih poremećaja postiže se primjenom terapijski učinkovite količine Efavirenza na čovjeka ili životinju kojemu je takvo liječenje ili sprečavanje potrebno. Liječenje Efavirenzom može se provesti njegovom pojedinačnom primjenom, primjenom kao sastojka farmaceutskog pripravka ili u kombinaciji s drugim protuvirusnim sredstvima, imunomodulatorima, antibioticima i cjepivima. Spoj se može primjeniti enteralno ili parenteralno, u krutim ili tekućim oblicima za doziranje.

Za Efavirenz ranije nije bilo poznato da postoji u stabilnim kristalnim polimorfnim oblicima. Prema tome, postoji potreba za stabilnim kristalnim oblicima lijeka, kao i za pouzdanim i ponovljivim postupcima za njihovu pripravu.

Izlaganje biti izuma

U jednom aspektu, ovaj se izum odnosi na kristalni Efavirenz. Aspekt srodan ovome odnosi se na kristalne oblike Efavirenza, nazvane Oblik 1, Oblik 2, Oblik 3, Oblik 4 i Oblik 5. Ovi se oblici međusobno razlikuju prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji (DSC) i analizi praškastog loma x-zraka.

Daljnji aspekti izuma uključuju farmaceutske pripravke kristalnog Efavirenza i njegovih pet oblika. Kristalni proizvodi ovog izuma mogu se oblikovati u uobičajene krute farmaceutske oblike za doziranje ili koristiti za pripravu tekućih oblika za doziranje kombiniranjem terapijski učinkovite količine kristalnog lijeka s farmaceutski prikladnim nosačem. Kristalni proizvodi mogu se primijeniti u farmaceutskim pripravcima koji se mogu kombinirati s drugim protuvirusnim sredstvima, imunomodulatorima, antibioticima ili cjepivima.

U slijedećem aspektu, ovaj izum uključuje postupak inhibiranja obrnute transkriptaze koji se sastoji od primjene količine Efavirenza koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.

U pojedinim aspektima, izum uključuje postupke za liječenje infekcija uzrokovanih retrovirusima, kao što je virus ljudske imunonedostatnosti, i poremećaja koji uključuju virusnu replikaciju, a sastoje se od primjene terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži nove kristalne oblike Efavirenza ovog izuma.

Slijedeći je cilj ovog izuma opis novog postupka za liječenje infekcije HIV-om, koji sadrži primjenu na domaćina kojemu je to potrebno terapijski učinkovite kombinacije Oblika 1, 2, 3, 4 i 5 Efavirenza s jednim ili više spojeva odabranih iz skupine koja se sastoji od inhibitora obrnute transkriptaze HIV-a i inhibitora proteaze HIV-a.

Kratak opis crteža

Izum je ilustriran prema priloženim, dolje opisanim crtežima.

Slika 1 prikazuje praškasti difraktogram x-zraka Oblika 1 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4 -trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 2 prikazuje praškasti difraktogram x-zraka Oblika 2 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4 -trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 3 prikazuje praškasti difraktogram x-zraka Oblika 3 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4 -trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 4 prikazuje praškasti difraktogram x-zraka Oblika 4 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4 -trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 5 prikazuje diferencijalni kalorimetrijski termogram Oblika 1 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil -4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 6 prikazuje diferencijalni kalorimetrijski termogram Oblika 2 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil -4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 7 prikazuje diferencijalni kalorimetrijski termogram Oblika 3 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil -4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 8 prikazuje diferencijalni kalorimetrijski termogram Oblika 4 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil -4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 9 prikazuje praškasti difraktogram x-zraka Oblika 5 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4 -trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Slika 10 prikazuje diferencijalni kalorimetrijski termogram Oblika 5 kristalnog oblika (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil -4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Detaljan opis izuma

U prvom obliku, ovaj izum opisuje Oblik 1 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza je u uglavnom čistom obliku.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 6.0 ± 0.2, 6.3 ± 0.2, 10.3 ± 0.2, 10.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 16.8 ± 0.2, 20.0 ± 0.2, 20.5 ± 0.2, 21.1 ± 0.2 i 24.8 ± 0.2.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 1.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 138°C do 140°C.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 5.

U više preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 6.0 ± 0.2, 6.3 ± 0.2, 10.3 ± 0.2, 10.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 16.8 ± 0.2, 20.0 ± 0.2, 20.5 ± 0.2, 21.1 ± 0.2 i 24.8 ± 0.2, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 138°C do oko 140°C.

U slijedećem više preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 1, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 138°C do oko 140°C.

U drugom obliku, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji sadrži terapijski učinkovitu količinu Oblika 1 kristalnog Efavirenza i farmaceutski prikladan nosač.

U preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 1 mg do oko 1000 mg Oblika 1 kristalnog Efavirenza.

U više preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 50 mg do oko 200 mg Oblika 1 kristalnog Efavirenza.

U slijedećem više preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje sadrži više od oko 10 mas% sredstva za dezintegriranje u odnosu na ukupnu suhu težinu oblika za doziranje.

U slijedećem preporučenom obliku, farmaceutski pripravak je u tekućem obliku.

U više preporučenom obliku, tekući oblik sadrži oko 0.1 do oko 15 mas% Oblika 1 kristalnog Efavirenza i tekući nosač koji sadrži oko 50 do oko 99 mas% poliolestera srednjelančanih masnih kiselina.

U još više preporučenom obliku, pripravak je sadržan u mekoj želatinskoj kapsuli, pri čemu se poliolni esteri srednjelančanih masnih kiselina sastoje uglavnom od triglicerida C_8 do C_{10} masnih kiselina.

U slijedećem više preporučenom obliku, tekući oblik sadrži oko 0.1 do oko15 mas% Oblika 1 kristalnog Efavirenza i tekući nosač koji sadrži oko 50 do oko 99 mas% poliolestera srednjelančanih masnih kiselina, a sadrži zasladivač u rasponu od oko 0.1 do oko 50 mas%.

U slijedećem više preporučenom obliku, farmaceutski pripravak koji je u tekućem obliku sastoji se od oko 0.1 do oko 10 mas% Oblika 1 kristalnog Efavirenza i tekućeg nosača oko 50 do oko 99 mas% biljnog ulja.

U još više preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u mekoj želatinskoj kapsuli, pri čemu je biljno ulje sojino ulje ili ulje kikirikija.

U slijedećem više preporučenom obliku, farmaceutski pripravak koji je u tekućem obliku sastoji se od oko 0.1 do oko 10 mas% Oblika 1 kristalnog Efavirenza i tekućeg nosača oko 50 do oko 99 mas% biljnog ulja, a sadrži zasladivač u rasponu od oko 1.0 do oko 50 mas%.

U trećem obliku, kapsula ili stlačena tableta kao farmaceutski oblik za doziranje sastoji se od:

a) terapijski učinkovite količine Oblika 1 kristalnog Efavirenza;
b) surfaktanta;
c) dezintegratora,
d) sredstva za vezanje, i
e) lubrikansa.

U preporučenom obliku, terapijski učinkovita količina je oko 50 mg do oko 200 mg Oblika 1 kristalnog Efavirenza, surfaktant je natrij lauril sulfat, dezintegrator je natrij škrobni glikolat, sredstvo za vezanje je laktoza, a lubrikans je magnezij stearat.

U četvrtom obliku, ovaj izum opisuje postupak za inhibiranje virusne replikacije virusno kodiranom obrnutom transkriptazom, koji obuhvaća davanje Oblika 1 kristalnog Efavirenza, u količini koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze HIV-a s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.

U preporučenom obliku, spoj se primjenjuje na čovjeka ili životinju u svrhu inhibiranja obrnute transkriptaze HIV-a *in vivo*.

U petom obliku, ovaj izum opisuje postupak za liječenje infekcije uzrokovane virusom ljudske imunonedostatnosti, a sastoji se od primjene na domaćina kojem je potrebno takvo liječenje terapijski učinkovite količine Oblika 1 kristalnog Efavirenza.
U preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza se primjenjuje u dozama od oko 1 do oko 1000 mg po dozi.

U više preporučenom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza se primjenjuje u dozama od oko 50 do oko 200 mg po dozi.

U šestom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza se pripravlja rekristalizacijom Efavirenza iz ugljikovodičnog otapala.

U sedmom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza se pripravlja postupkom koji obuhvaća:
1) rekristaliziranje Efavirenza iz prikladnog otapala;
2) izoliranja kristala, i
3) sušenja kristala na odgovarajuću temperaturu, čime se dobije Oblik 1 kristalnog Efavirenza u uglavnom čistom obliku.

U više preporučenom obliku, prikladno otapalo je heptan ili smjesa tetrahidrofurana i heptana, kristali se izoliraju filtriranjem, prikladna temperatura je oko 70 do oko 95°C, a uglavnom čist znači čistiji od 90 posto.

U osmom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza se pripravlja grijanjem Oblika 2, Oblika 3, Oblika 4 ili Oblika 5 Efavirenza ili njihovih mješavina.

U devetom obliku, Oblik 1 kristalnog Efavirenza se pripravlja miješanjem guste otopine Oblika 2 Efavirenza, Oblika 3 Efavirenza, ili njihovih smjesa u ugljikovodičnom otapalu.

U desetom obliku, ovaj izum opisuje Oblik 2 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza je u uglavnom čistom obliku.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 6.8 ± 0.2, 9.2 ± 0.2, 12.3 ± 0.2, 16.2 ± 0.2, 21.4 ± 0.2, 22.7 ± 0.2, 24.1 ± 0.2 i 28.0 ± 0.2.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 2.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 116°C do oko 119°C.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 6.

U više preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 6.8 ± 0.2, 9.2 ± 0.2, 12.3 ± 0.2, 16.2 ± 0.2, 21.4 ± 0.2, 22.7 ± 0.2, 24.1 ± 0.2 i 28.0 ± 0.2, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 116°C do oko 119°C.

U slijedećem više preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 2, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 116°C do oko 119°C.

U jedanaestom obliku, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji sadrži terapijski učinkovitu količinu Oblika 2 kristalnog Efavirenza i farmaceutski prikladan nosač.

U preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 1 mg do oko 1000 mg Oblika 2 kristalnog Efavirenza.

U slijedećem preporučenom obliku, farmaceutski pripravak je u tekućem obliku, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 0.1 posto do oko 15 posto Oblika 2 kristalnog Efavirenza.

U dvanaestom obliku, ovaj izum opisuje postupak za inhibiranje virusne replikacije virusno kodiranom obrnutom transkriptazom, koji obuhvaća davanje Oblika 2 kristalnog Efavirenza, u količini koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze HIV-a s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.

U trinaestom obliku, ovaj izum opisuje postupak za liječenje virusnih poremećaja, poput infekcije uzrokovane virusom ljudske imunonedostatnosti, i drugih indikacija, koji se sastoji od primjene na domaćina kojem je potrebno takvo liječenje terapijski učinkovite količine Oblika 2 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza se primjenjuje u dozama od oko 1 do oko 1000 mg po dozi.

U četrnaestom obliku, Oblik 2 kristalnog Efavirenza se pripravlja postupkom brze kristalizacije iz zasićene alkanske otopine Efavirenza.

U preporučenom obliku, brza kristalizacija obuhvaća:
1) otapanje Efavirenza u prikladnom otapalu na prikladnoj temperaturi, čime se dobije zasićena otopina;
2) filtriranje zasićene otopine; i
3) brzo hlađenje zasićene otopine, čime se proizvodi Oblik 2 kristalnog Efavirenza.

U više preporučenom obliku, prikladno otapalo je heptan, prikladna temperatura je oko 70 do 80°C, a brzo hlađenje zasićene otopine sastoji se od dovođenja u dodir zasićene otopine s hladnom površinom.

U petnaestom obliku, ovaj izum opisuje Oblik 3 kristalnog Efavirenza u uglavnom čistom obliku.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 7.1 ± 0.2, 7.3 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 13.8 ± 0.2, 20.9 ± 0.2, 23.3 ± 0.2, 27.9 ± 0.2 i 33.5 ± 0.2.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 3.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 7.

U više preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 7.1 ± 0.2, 7.3 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 13.8 ± 0.2, 20.9 ± 0.2, 23.3 ± 0.2, 27.9 ± 0.2 i 33.5 ± 0.2, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.

U slijedećem više preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 3, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.

U šesnaestom obliku, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji sadrži terapijski učinkovitu količinu Oblika 3 kristalnog Efavirenza i farmaceutski prikladan nosač.

U preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 1 mg do oko 1000 mg Oblika 3 kristalnog Efavirenza.

U slijedećem preporučenom obliku, farmaceutski pripravak je u tekućem obliku, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 0.1 posto do oko 15 posto Oblika 3 kristalnog Efavirenza.

U sedamnaestom obliku, ovaj izum opisuje postupak za inhibiranje virusne replikacije virusno kodiranom obrnutom transkriptazom, koji obuhvaća davanje Oblika 3 kristalnog Efavirenza, u količini koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze HIV-a s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.

U osamnaestom obliku, ovaj izum opisuje postupak za liječenje virusnih infekcije uzrokovane virusom ljudske imunonedostatnosti, koji se sastoji od primjene na domaćina kojem je potrebno takvo liječenje terapijski učinkovite količine Oblika 3 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza se primjenjuje u dozama od oko 1 do oko 1000 mg po dozi.

U devetnaestom obliku, Oblik 3 kristalnog Efavirenza se pripravlja postupkom miješanja guste otopine Oblika 1 Efavirenza, Oblika 2 Efavirenza ili njihove smjese, u ugljikovodičnom otapalu, i izoliranjem kristala.

U preporučenom obliku, ugljikovodik je heptan, a kristali se izoliraju filtriranjem.

U dvadesetom obliku, ovaj izum opisuje Oblik 4 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza je u uglavnom čistom obliku.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 3.6 ± 0.2, 6.3 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 12.7 ± 0.2, 13.2 ± 0.2, 16.1 ± 0.2, 19.2 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.6 ± 0.2 i 24.3 ± 0.2.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 4.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 95°C do oko 100°C.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 8.

U više preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 3.6 ± 0.2, 6.3 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 12.7 ± 0.2, 13.2 ± 0.2, 16.1 ± 0.2, 19.2 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.6 ± 0.2 i 24.3 ± 0.2, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 95°C do oko 100°C.

U slijedećem više preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 4, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 95°C do oko 100°C.

U dvadesetprvom obliku, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji sadrži terapijski učinkovitu količinu Oblika 4 kristalnog Efavirenza i farmaceutski prikladan nosač.

U preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 1 mg do oko 1000 mg Oblika 4 kristalnog Efavirenza.

U slijedećem preporučenom obliku, farmaceutski pripravak je u tekućem obliku, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 0.1 posto do oko 15 posto Oblika 4 kristalnog Efavirenza.

U dvadesetdrugom obliku, ovaj izum opisuje postupak za inhibiranje virusne replikacije virusno kodiranom obrnutom transkriptazom, koji obuhvaća davanje Oblika 4 kristalnog Efavirenza, u količini koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze HIV-a s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.

U dvadesttrećem obliku, ovaj izum opisuje postupak za liječenje infekcije uzrokovane virusom ljudske imunonedostatnosti, koji se sastoji od primjene na domaćina kojem je potrebno takvo liječenje terapijski učinkovite količine Oblika 4 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza se primjenjuje u dozama od oko 1 do oko 1000 mg po dozi.

U dvadesetčetvrtom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza se pripravlja rekristalizacijom iz miješanog sustava otapala.

U dvadesetpetom obliku, Oblik 4 kristalnog Efavirenza se pripravlja postupkom koji obuhvaća:
1) dodavanje prikladnog otapala otopini Efavirenza, kako bi se dobila konačna otopina;
2) destiliranje konačne otopine u složenu otopinu iz koje Efavirenz kristalizira u vidu kristala Oblika 4; i
3) izoliranje kristala.

U preporučenom obliku, prikladno otapalo je heptan, otopina sadrži tetrahidrofuran i Efavirenz, složeno otapalo ima oko 1 do oko 10 posto tetrahidrofurana u heptanu, a izoliranje se provodi filtriranjem.

U dvadesetšestom obliku, ovaj izum opisuje Oblik 5 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza je u uglavnom čistom obliku.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 10.2 ± 0.2, 11.4 ± 0.2, 11.6 ± 0.2, 12.6 ± 0.2, 19.1 ± 0.2, 20.6 ± 0.2, 21.3 ± 0.2, 22.8 ± 0.2, 24.8 ± 0.2, 27.4 ± 0.2, 28.2 ± 0.2 i 31.6 ± 0.2.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 9.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.

U slijedećem preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 10.

U više preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 10.2 ± 0.2, 11.4 ± 0.2, 11.6 ± 0.2, 12.6 ± 0.2, 19.1 ± 0.2, 20.6 ± 0.2, 21.3 ± 0.2, 22.8 ± 0.2, 24.8 ± 0.2, 27.4 ± 0.2, 28.2 ± 0.2 i 31.6 ± 0.2, te diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.

U slijedećem više preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza opisan je uzorkom praškastog loma x-zraka koji je u osnovi sukladan prikazanome na Slici 9, te diferencijalnim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.

U dvadesetsedmom obliku, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji sadrži terapijski učinkovitu količinu Oblika 5 kristalnog Efavirenza i farmaceutski prikladan nosač.

U preporučenom obliku, farmaceutski pripravak sadržan je u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 1 mg do oko 1000 mg Oblika 5 kristalnog Efavirenza.

U slijedećem preporučenom obliku, farmaceutski pripravak je u tekućem obliku, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 0.1 posto do oko 15 posto Oblika 5 kristalnog Efavirenza.

U dvadesetosmom obliku, ovaj izum opisuje postupak za inhibiranje virusne replikacije virusno kodiranom obrnutom transkriptazom, koji obuhvaća davanje Oblika 5 kristalnog Efavirenza, u količini koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze HIV-a s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.

U dvadestdevetom obliku, ovaj izum opisuje postupak za liječenje infekcije uzrokovane virusom ljudske imunonedostatnosti, koji se sastoji od primjene na domaćina kojem je potrebno takvo liječenje terapijski učinkovite količine Oblika 5 kristalnog Efavirenza.

U preporučenom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza se primjenjuje u dozama od oko 1 do oko 1000 mg po dozi.

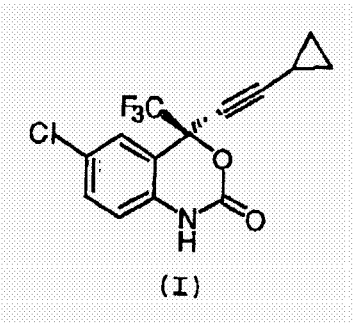
U tridesetom obliku, Oblik 5 kristalnog Efavirenza se pripravlja rekristalizacijom iz miješanog sustava otapala.

U tridesetprvom obliku, ovaj izum opisuje postupak liječenja infekcije HIV-om koji obuhvaća primjenu, u kombinaciji, na domaćina kojemu je to potrebno, terapijski učinkovite količine:

a) Oblika 1, 2, 3, 4 ili 5 kristalnog Efavirenza; i
b) najmanje jednog spoja odabranog iz skupine koja se sastoji od inhibitora obrnute transkriptaze HIV-a i inhibitora proteaze HIV-a.

U tridesetdrugom obliku, ovaj izum opisuje farmaceutski pripravak koji se sastoji od terapijski učinkovite količine Oblika 1, Oblika 2, Oblika 3, Oblika 4, Oblika 5 ili njihovih smjesa, i farmaceutski prikladnog nosača.

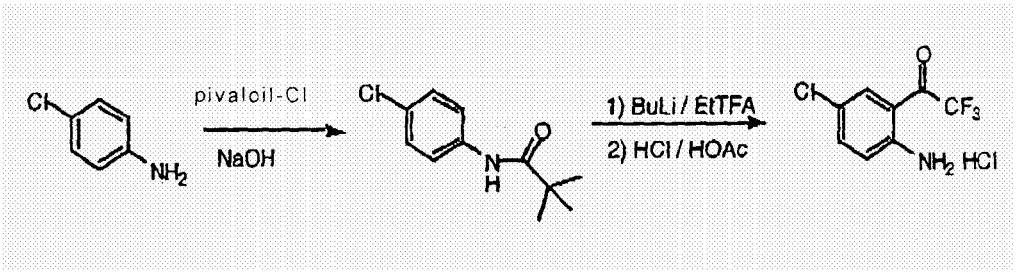
Efavirenz je poznat pod svojim kemijskim nazivom, (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-on, a predstavljen je formulom (I):



(I)

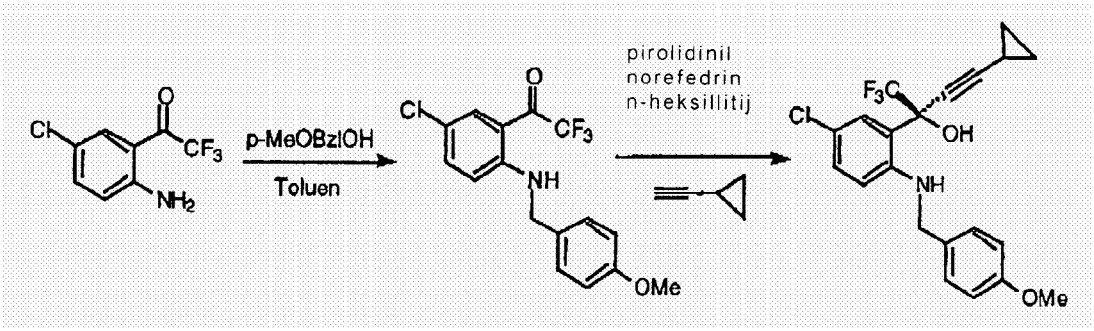
Sinteza (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona moguća je uporabom 4-kloroanilina koji je dostupan na tržištu. Nakon reakcije s pivaloil kloridom u nazočnosti hidroksida da bi se dobio odgovarajući amid, slijedi obrada s alkil litijem i etil trifluoroacetatom, a potom zakiseljavanje mineralnom kiselinom, čime se dobije sol trifluoroketona (Shema 1).

Shema 1



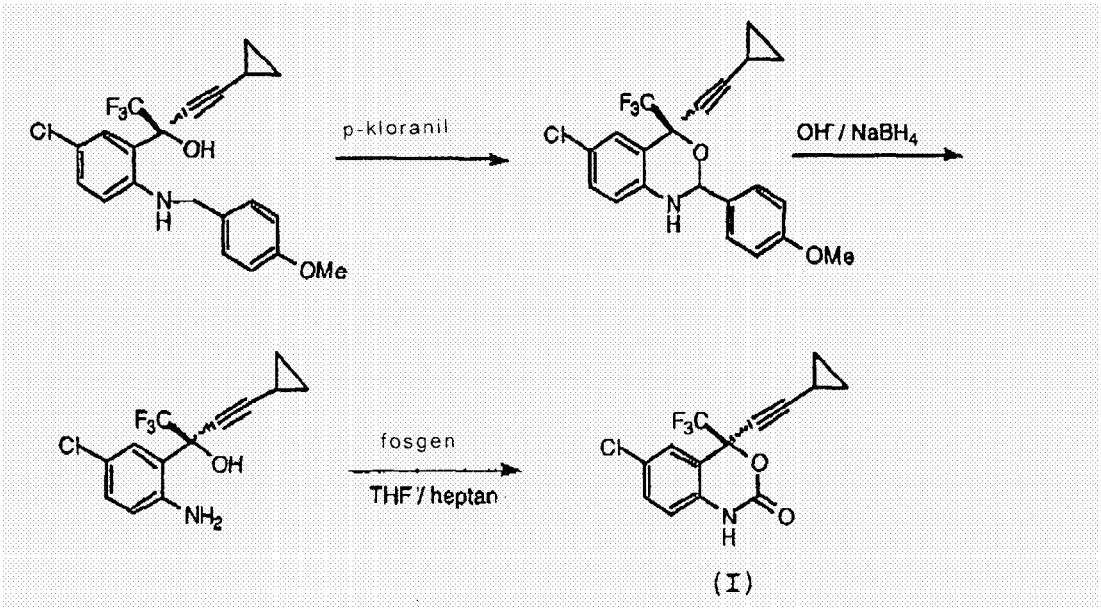
Slobodna baza posljedično reagira s benzilnim alkoholom u nazočnosti kiseline, čime se dobije benzilamin, koji se alkilira u nazočnosti kiralnog sredstva za induciranje s ciklopropiletinil litijem, što daje kiralni alkohol (Shema 2).

Shema 2



Karbinol se oksidira do benzil imina, koji podliježe intramolekulskoj ciklizaciji. Benzilna skupina se ukloni, a slobodni amin se ciklizira, što daje aktivni sastojak lijeka predstavljen formulom (I) (Shema 3).

Shema 3



Postupci za sintetsku pripravu Efavirenza se dalje opisuju u često citiranoj SAD patentnoj prijavi br. 60/032980, koja je ovdje uključena kao referenca.

Razlikuje se pet oblika, označenih kao Oblik 1, Oblik 2, Oblik 3, Oblik 4 i Oblik 5. Svaki je pojedini oblik razlučiv od ostalih pomoću praškastog loma x-zraka (XRD) i diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC). Svaki se oblik može izolirati u uglavnom čistom obliku prema opisanim uvjetima. Nadalje, moguća je međusobna pretvorba oblika iz jednog u drugi, prema ovdje izloženim postupcima.

Oblik 1 je termodinamički najstabilniji. Talište mu je na temperaturi od oko 138 do 140°C, što je najviša temperatura prema ostala 4 oblika. Zbog svoje povećane stabilnosti, često se koristi za pripravljanje lijeka. Svi se ostali oblici mogu prevesti u Oblik 1 tijekom sušenja na oko 60°C do oko 110°C. Prevođenje i sušenje preporučljivo je provesti u peći za sušenje na oko 70 do oko 110°C, pri smanjenom tlaku. Više se preporučuje raspon od oko 75 do oko 85°C. Oblik 5 se prevodi u Oblik 1 zagrijavanjem na 95°C pri smanjenom tlaku. Oblici 2 i 3 se također mogu prevesti u Oblik 1 pomoću ugljikovodične otopine, na oko 65°C do oko 75°C. Heptan je najpreporučljiviji ugljikovodik za ovo prevođenje. Oblik 4, naprotiv, nije moguće prevesti u Oblik 1 pod ovim uvjetima, jer je topljiv na oko 70°C. Oblik 1 se može izravno kristalizirati iz heptana kada se zasićena otopina sije na oko 60 do oko 75°C i održava na toj temperaturi do početka kristaliziranja Oblika 1.

Oblik 2 se može dobiti brzom kristalizacijom. Brza kristalizacija može se postići filtriranjem zasićene heptanske otopine Efavirenza na oko 70 do oko 80°C, a kristalizacija se preporučljivo događa kada se otopina dovodi u dodir s površinom za hlađenje. Oblik 2 ima talište na oko 116 do oko 119°C, prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji, pa stoga ima iznimnu stabilnost. Iglice su obično veće nego u ostalih oblika. Oblik 2 odbija različita onečišćenja česta u postupku dobivanja Efavirenza. Oblik 2 je stoga važno oruđe za tržišnu pripravu Efavirenza koja uključuje pročišćavanje drugog prinosa i ponovnu obradu onih serija koje ne odgovaraju specifikacijama lijeka. Nadalje, veći kristali pružaju brojne prednosti u postupku dobivanja, uključujući skraćenje vremena filtracije i sušenja, kao i bolju tečnost gustih otopina. Oblik 2 se može prevesti u Oblik 1 grijanjem u sušilu na oko 95 do 100°C tijekom približno 15 minuta. Alternativno, Oblik 1 se može pripraviti od Oblika 2 otapanjem Oblika 2 u heptanu grijanom na oko 70°C i držanjem u tim uvjetima približno 2 sata. Preporučljiva koncentracija ove guste otopine je oko 12 mL otapala po gramu Oblika 2 Efavirenza. Oblik 2 se također može prevesti u u Oblik 3 otapanjem u heptanu na sobnoj temperaturi, u razdoblju od približno 8 sati do približno 24 sata. Oblik 2 može se prevesti u Oblik 4 otapanjem Oblika 2 u heptanu, čime se postigne koncentracija od oko 10 mL otapala po gramu Efavirenza, te dodavanjem THF do koncentracije od oko 4 do oko 6 mL THF u oko 100 mL otopine heptan/THF.

Oblik 3 može se dobiti miješanjem ugljikovodične guste otopine Oblika 1 ili Oblika 2 na oko 25°C. Heptan je najpreporučljivije otapalo. Općenito, Oblik 2 se prevodi u Oblik 3 brže nego Oblik 1. Ova pretvorba traje od oko 8 h do oko 24 h. Prevođenje Oblika 1 u Oblik 3 traje najmanje oko 48 sati. Oblik 3 ima talište na oko 108 do oko 110°C, prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji, i predstavlja najstabilniji oblik u gustim otopinama Efavirenza na sobnoj temperaturi. Oblik 3 se može prevesti u Oblik 1 sušenjem na oko 85 do oko 90°C, tijekom oko 12 do oko 24 sata. Prevođenje Oblika 3 u Oblik 1 može se također postići grijanjem heptanske guste otopine, čija je koncentracija od

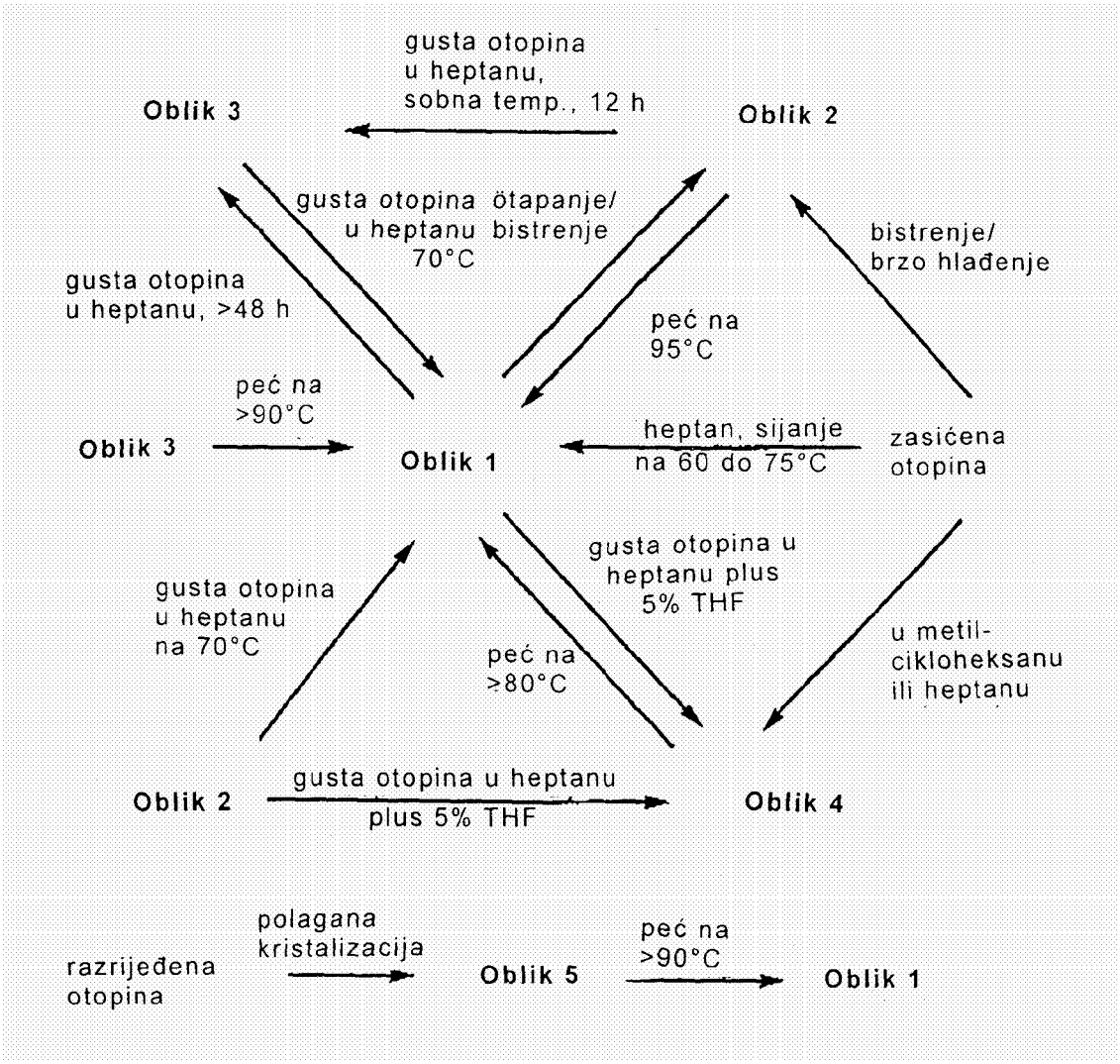
oko 10 mL do oko 14 mL otapala na gram Oblika 3 Efavirenza, na oko 65 do oko 75°C i održavanjem na ovoj temperaturi oko 2 sata.

Oblik 4 ima talište na oko 95 do oko 100°C, prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji. Oblik 4 ima najpogodniju morfologiju nakon sušenja, što omogućuje prednosti u procesu priprave vezano uz rukovanje kristalnom tvari. Nadalje, Oblik 4 posjeduje preporučljivi kristalni oblik, pa je stoga osobito podesan za oblikovanje pripravaka. Kristali se mogu dobiti iz ugljikovodične otopine Oblika 1 ili Oblika 2, kada se doda ciklički eter poput tetrahidrofurana (THF), tako se dobije sastav otapala od oko 4 do oko 6 posto THF u odnosu na ugljikovodik (vol/vol). Heptan je najpreporučljiviji ugljikovodik. Moguće je izravno kristaliziranje iz približno 5%-tnog THF u heptanskoj otopini. Topljivost Efavirenza u THF/heptanskim smjesama je općenito visoka, pa se u svrhu povećanja prinosa preporučuje slijediti određeni protokol postupaka. Nakon kristaliziranja Oblika 4, koncentracija THF se približno smanji na manje od 1%, što se postiže izmjenom otapala s heptanom. Oblik 4 se također može dobiti kristaliziranjem iz zasićene otopine u metilcikloheksanu. Rekristalizacija iz nerazgranatog heptana općenito daje Oblike 4, 1 i 2, kao i njihove smjese. Kako je Oblik 4 onaj oblik koji najčešće nastaje pri kristalizaciji Efavirenza iz ugljikovodik/THF smjese, upravo on se izolira kao mokri kolač u proizvodnji lijeka za tržište. Oblik 4 može se prevesti u Oblik 1 sušenjem kristala na oko 80 do oko 100°C, tijekom oko 12 do oko 24 h, preporučljivo u vakuumskom sušilu. Za pripravu većih količina Oblika 1 od Oblika 4, preporučljivo je da dobivanje obuhvati grijanje mokrog kolača Oblika 4 na oko 30 do oko 50°C, čime se uklanja najveći dio otapala, nakon čega se temperatura može podići na oko 80°C do oko 100°C, čime se prevođenje dovršava.

Oblik 5 ima talište na oko 108 do 110°C, prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji. Oblik 5 predstavlja termodinamički najstabilniji kristalni oblik ispod 40°C. Oblik 5 je visoko kristalan, a dodatna mu je prednost isključivanje onečišćenja, što je korisno u postupku dobivanja. Kristali se mogu dobiti rekristalizacijom iz razrijeđene otopine THF/heptana. Kristali se mogu dobiti iz otopina kojima su prethodno izolirani bilo Oblik 1, bilo Oblik 4.

Moguće pretvorbe između pojedinih oblika ovog izuma shvatit će se iz Sheme 4.

Shema 4



DEFINICIJE

Korištene su slijedeće kratice: "THF" znači tetrahidrofuran, "GC" znači plinsku kromatografiju, "DMSO" znači dimetilsulfoksid, "TMEDA" znači N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin.

Izraz "ugljikovodik", u značenju u kojem se ovdje koristi, odnosi se na alkanska otapala. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na, otapala poput pentana, heksana, heptana, oktana, nonana, dekana i sličnih. Preporučeni miješani sustavi otapala u ovom izumu su sustavi koji se sastoje od tetrahidrofurana i ugljikovodika.

Izraz "gusta otopina", u značenju u kojem se ovdje koristi, znači zasićenu otopinu Efavirenza i dodatnu količinu Efavirenza koja daje heterogenu otopinu Efavirenza i otapala.

Ovaj izum opisuje Oblik 1 Efavirenza, Oblik 2 Efavirenza, Oblik 3 Efavirenza, Oblik 4 Efavirenza i Oblik 5 Efavirenza, u uglavnom čistom obliku. U ovdje korištenom značenju, "uglavnom čist" označuje spoj čija je čistoća veća od 90 posto, uključujući 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 i 100 posto.

Kada se otopi, Efavirenz gubi svoju kristalnu strukturu, pa se govori o otopini Efavirenza. Svi oblici ovog izuma mogu se koristiti za pripravu tekućih pripravaka u kojima je lijek otopljen ili suspendiran. Pored toga, kristalni Efavirenz se može ugraditi u krute pripravke.

Terapijski učinkovita količina kristalnog Efavirenza kombinira se s farmaceutski prikladnim nosačem, čime se dobiju farmaceutski pripravci ovog izuma. Pod "terapijski učinkovitom količinom" se smatra količina koja je, kada se primjenjuje samostalno ili s dodatnim terapijskim sredstvom, učinkovita u sprečavanju, suzbijanju ili olakšavanju bolesti ili stanja ili napredovanja bolesti ili stanja. Kombinacija ovdje opisanih spojeva preporučljivo je sinergistička kombinacija. Sinergija, kako je opisuju Chou i Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55 (1984), nastaje kada je učinak (u ovom slučaju, inhibicija replikacije HIV-a) spojeva primijenjenih u kombinaciji veći od aditivnog učinka pojedinačno

primijenjenih spojeva. Općenito, sinergistički se učinak najjasnije opaža pri suboptimalnim koncentracijama spojeva. Sinergija se može očitovati kao manja citotoksičnost, povećan protuvirusni učinak ili kakav drugi poželjan učinak kombinacije u poredbi s pojedinačnim sastojcima.

Spojevi ovog izuma korisni su za inhibiciju obrnute transkriptaze HIV-a, liječenje infekcije uzrokovane virusom ljudske imunonedostatnosti (HIV-om), kao i za liječenje posljedičnih patoloških stanja poput sindroma stečene imunonedostatnosti (AIDS). Liječenje AIDS-a, ili liječenje infekcije HIV-om, po definiciji uključuje, bez ograničenja, liječenje i sprečavanje širokog spektra stanja HIV-infekcije: AIDS, ARC (AIDS related complex), i to simptomatskih i asimptomatskih oblika, aktualne i potencijalne izloženosti HIV-u putem transfuzije krvi, izmjene tjelesnih tekućina, ugriza, ubodnih incidenata ili izloženosti krvi tijekom kirurških zahvata.

Za ove svrhe, spojevi ovog izuma mogu se primijeniti peroralno, parenteralno (uključujući supkutane injekcije, intravenozne, intramuskularne, intrasternalne injekcije ili tehnike infuzije), inhalacijom spreja, rektalno, u pripravcima doziranja koji sadrže uobičajene neotrovne farmaceutski prikladne adjuvanse i nosače, u oblicima za doziranje koji su dobro poznati osobama prosječno upućenima u farmaceutiku.

Kristalni oblici Efavirenza koji su ovdje opisani mogu se oblikovati u farmaceutske pripravke i koristiti za terapijske i profilaktičke postupke, kao što je opisano u SAD patentu 5519021, koji je ovdje uključen kao referenca. Ovi postupci uključuju uklapanje oblika ovog izuma u kombinacije s jednim ili više sredstava korisnih za liječenje AIDS-a, kao što su drugi inhibitori obrnute transkriptaze HIV-a, inhibitori proteaze HIV-a, protuvirusna sredstva, imunomodulatori, antibiotici, protuinfektivna sredstva ili cjepiva.

U ovdje korištenom značenju, "inhibitor obrnute transkriptaze HIV-a" označuje nukleozidne i ne-nukleozidne inhibitore obrnute transkriptaze (RT, reverse transcriptase) HIV-a. Primjeri nukleozidnih inhibitora RT uključuju, ali nisu ograničeni na, AZT, ddC, ddI, d4T i 3TC. Primjeri ne-nukleozidnih inhibitora RT uključuju, ali nisu ograničeni na, delavirdin (Pharmacia and Upjohn U90152S), nevirapin (Boehinger Ingelheim), Ro 18893 (Roche), trovirdin (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), ACT (Korean Research Institute), UC-781 (Rega Institute), UC-782 (Rega Institute), RD4-2025 (Tosoh Co. Ltd.) i MEN 10979 (Menarini Farmaceutici).

U ovdje korištenom značenju, "inhibitori proteaze HIV-a" označuju spojeve koji inhibiraju proteazu HIV-a. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na, sakvinavir (Roche, Ro31-8959), ritonavir (Abbott, ABT-538), indinavir (Merck, MK-639), amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome), nelfinavir (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) i ABT-378. Dodatni primjeri uključuju cikličke inhibitore proteaze opisane u WO 93/07128, WO 94/19329, WO 94/22840 i PTC prijava br. SAD 96/03426.

Kristalni oblici Efavirenza ovog izuma mogu se primjenjivati u peroralnim oblicima za doziranje kao što su tablete, kapsule (uključujući pripravke s postupnim oslobađanjem ili vremenski programiranim oslobađanjem), pilule, prašci, zrnca, eliksiri, tinkture, suspenzije, sirupi i emulzije.

Kruti oblici za doziranje (farmaceutski pripravci) prikladni za primjenu općenito sadrže od oko 1 mg do oko 1000 mg kristalnog Efavirenza po jedinici za doziranje.

Za peroralnu primjenu u krutom obliku kao što je tableta ili kapsula, kristalni Efavirenz se može kombinirati s neotrovnim, farmaceutski prikladnim inertnim nosačem poput laktoze, škroba, saharoze, glukoze, metilceluloze, magnezij stearata, dikalcij fosfata, kalcij sulfata, manitola, sorbitola i sličnih.

Preporučuje se da pored aktivnog sastojka kruti oblici za doziranje sadrže različite dodatne sastojke, koji se nazivaju "ekscipijensi". Između ostaloga, ovi ekscipijensi uključuju sredstva za razrjeđivanje, vezanje, lubrikanse, glidanse i dezintegratore. Također se mogu dodati i sredstva za bojenje. "Sredstva za razrjeđivanje", u ovdje korištenom značenju, su sredstva koja pretvaraju smjesu u pripravak, čime se dobije tableta čija je veličina praktična za stlačivanje. Primjeri sredstava za razrjeđivanje su laktoza i celuloza. "Sredstva za vezanje", u ovdje korištenom značenju, su sredstva koja povećavaju kohezijska svojstva praškaste tvari, što omogućuje da tableta ostane nepromijenjena nakon stlačivanja, i poboljšava tečnost praška. Primjeri tipičnih sredstava za vezanje su laktoza, škrob i različiti šećeri. "Lubrikansi", u ovdje korištenom značenju, imaju nekoliko uloga, uključujući sprečavanje adhezije tableta na opremu za stlačivanje i poboljšavanje tečnosti granulacije prije stlačivanja ili zatvaranja u kapsulu. Lubrikansi su većinom hidrofobne tvari. Pretjerana uporaba lubrikansa može dovesti do pripravka sa smanjenom razgradnjom i/ili odgođenim otapanjem ljekovite tvari. "Glidansi", u ovdje korištenom značenju, su tvari koje poboljšavaju tečnost granulirane tvari. Primjeri glidansa uključuju talk i koloidni silicij dioksid. "Dezintegratori", u ovdje korištenom značenju, su tvari ili smjese tvari koje se dodaju pripravku radi pospješivanja razgradnje krutog oblika za doziranje nakon primjene. Tvari koje služe kao

dezintegratori uključuju škrobove, gline, celuloze, algine, gume i križno vezane polimere. Skupina dezintegratora nazvana "superdezintegratori" obično se koriste u malim dozama kod oblika za kruto doziranje, tipično 1 do 10 mas% u odnosu na ukupnu masu jedinice za doziranje. Kroskarmeloza, krospovidon i natrijev škrobni glikolat predstavljaju primjere križno vezane celuloze, križno vezanog polimera, odnosno križno vezanog škroba. Natrij škrobni glikolat bubri sedam do dvanaest puta u manje od 30 sekundi, što dovodi do učinkovite razgradnje granulacija koje ga sadrže.

Dezintegratori koji se preporučljivo koriste u ovom izumu odabrani su iz skupine koja se sastoji od modificiranih škrobova, kroskarmaloza natrija, karboksimetilceluloza kalcija i krospovidona. Preporučljiviji dezintegrator u ovom izumu je modificirani škrob poput natrijevog škrobnog glikolata.

Preporučeni nosači uključuju kapsule ili stlačene tablete koje sadrže krute farmaceutske oblike za doziranje, ovdje opisane. Preporučljivi oblici kapsule ili stlačene tablete općenito sadrže terapijski učinkovitu količinu Efavirenza i jedan ili više dezintegratora u količini većoj od oko 10 mas% u odnosu na ukupnu masu sastojaka kapsule ili ukupnu masu tablete.

Preporučeni pripravci u obliku kapsule mogu sadržavati Efavirenz u količini od oko 5 do oko 1000 mg po kapsuli. Preporučljivi pripravci u obliku stlačenih tableta sadrže Efavirenz u količini od oko 5 mg do oko 800 mg po tableti. Preporučljiviji pripravci sadrže oko 50 do oko 200 mg po kapsuli ili stlačenoj tableti. Preporučljivo, kapsula ili stlačena tableta kao farmaceutski oblik za doziranje sadrži terapijski učinkovitu količinu Oblika 1, 2, 3 ili 4 Efavirenza; surfaktant; dezintegrator; sredstvo za vezanje; lubrikans; eventualno i dodatni farmaceutski prikladan ekscipijens, kao što su sredstva za razrjeđivanje, glidansi i slično; pri čemu je dezintegrator odabran između modificiranih škrobova, kroskarmaloza natrija, karboksimetilceluloza kalcija i krospovidona.

Općenito, tekući farmaceutski pripravci za peroralnu primjenu sadrže sredstva koja su inhibitori obrnute transkriptaze HIV-a u rasponu od oko 0.1 do oko 15 mas%. Preporučljivije je da udio ljekovite tvari bude u rasponu od 1 do oko 10 mas% u pripravku.

Za peroralnu primjenu u tekućem obliku, kristalni Efavirenz se može kombinirati s bilo kojim peroralnim, neotrovnim, farmaceutski prikladnim nosačem poput etanola, glicerola, vode i sličnih. U preporučenom tekućem pripravku, tekući nosač se sastoji od esencijalnih poliolnih estera srednjelančanih masnih kiselina. Izraz polioloni esteri srednjelančanih masnih kiselina uključuje estere i miješane estere glicerola, propilen glikola ili drugih poliola otvorenog lanca poput polietilen glikola, reagiranog sa srednjelančanim masnim kiselinama, pri čemu te kiseline imaju duljinu lanca između 6 i 12 ugljikovih atoma. Za pripravke su osobito preporučljivi trigliceridi ili digliceridi C_8-C_{10} masnih kiselina koji su na tržištu dostupni kao proizvodi frakcioniranja kokosovog ulja. Pripravci iz ovog opisa koji su dostupni na tržištu prodaju se pod komercijalnim imenima "Miglyol" i "Captex 300", a opisuje se njihov tipičan sastav od oko 68% triglicerida C_8 masne kiseline (kaprilne) i oko 28% triglicerida C_{10} masne kiseline (kaprične), uz manje količine triglicerida C_6 i C_{14} masnih kiselina.

Komponenta estera srednjelančane masne kiseline, kada je prisutna, služi kao nosač - otapalo za aktivno sredstvo prigodom izrade pripravka izuma, a prisutna je u rasponu od oko 50 do oko 99 mas%, preporučljivije od 70 do 99 mas%.

Preporučljivo je da tekući pripravak koji sadrži poliolne estere sadrži i zaslađivač, koji je koristan za ublažavanje uljnog okusa estera srednjelančane masne kiseline, i na taj način značajno pridonosi boljem okusu pripravka.

Zaslađivač može biti odabran između šećera poput saharoze, manitola, sorbitola, ksilitola, laktoze i sl., ili zamjene za šećer, kao što su ciklamat, saharin, aspartam i dr. Ako se kao zaslađivač odabere neka od zamjena za šećer, količina koja se koristi u pripravku bit će uglavnom manja nego u slučaju primjene šećera. Uzimajući ovo u obzir, zaslađivač se može upotrijebiti u pripravku u rasponu od 0.1 do 50 mas%, preporučljivije u rasponu od 0.5 do 30 mas%.

Preporučljiviji zaslađivači su šećeri, poglavito saharoza. Veličina čestica saharoze smrvljene u prašak koja se koristi ima značajan upliv na konačni fizički izgled pripravka i na njegovu okusnu prihvatljivost. Preporučena veličina čestica saharozne komponente, kada se ona koristi, je u rasponu od 200 do manje od 325 mesh, prema SAD standardu.

U drugom preporučljivom tekućem farmaceutskom pripravku, Efavirenz se kombinira s tekućim nosačem koji je biljno ulje, odabrano iz skupine koja se sastoji od maslinovog ulja, kikirikijevog ulja, sojinog ulja, kukuruznog ulja, ulja šafranike, suncokretovog ulja, *canola* ulja ili orahovog ulja. Ova su biljna ulja na tržištu dostupna iz brojnih izvora, koji su dobro poznati vještima u struci.

Biljno ulje kao sastojak služi kao otapalo - nosač za aktivni sastojak u pripravcima izuma i prisutno je u sastavu pripravka u rasponu od 50 do 99 mas%, preporučljivije od 70 do 99 mas%.

Preporučljivo, farmaceutski pripravci koji sadrže biljno ulje također trebaju sadržavati i zaslađivač koji je koristan za ublažavanje uljnog okusa biljog ulja, pa time značajno doprinosi prihvatljivosti okusa pripravka.

Tekući pripravci također mogu sadržavati druge sastojke koji se obično koriste za izradu farmaceutskih pripravaka. Jedan od primjera ovakvih sastojaka je lecitin. Njegova primjena u pripravcima izuma, kao sredstva za emulgiranje, i to u rasponu od 0.1 do 0.5 mas%, možda doprinosi boljoj apsorpciji aktivnog sastojka lijeka. Drugi primjeri sastojaka koji se mogu koristiti su protumikrobni konzervansi poput benzojeve kiseline i parabena; sredstva za suspendiranje, kao što je koloidni silicij dioksid; protuoksidansi; topički peroralni anestetici; arome; i boje.

Odabir pojedinih od ovih neobaveznih sastojaka i opseg njihove uporabe u pripravcima izuma je pitanje struke, koje će postati jasnije iz priloženih radnih primjera.

Kristalni Efavirenz također se može vezati s prikladnim polimerima kao nosačima ciljanog lijeka. Ovi polimeri uključuju polivinilpirolidin piran kopolimer, polihidroksipropilmetakrilamid-fenol, polihidroksietil-aspartamidfenol ili polictilcnoksid-polilizin supstituiran s palmitoilnim ostacima. Nadaljc, kristalni Efavircnz sc možc vczati na klasu biorazgradivih polimera korisnih u postizanju kontroliranog otpuštanja lijeka, na primjer, polimliječna kiselina, poliglikolna kiselina, kopolimeri polimliječne i poliglikolne kiseline, poliepsilon kaprolakton, polihidroksimaslačna kiselina, poliortoesteri, poliacetali, polidihidropirani, policijanoakrilati i križno vezani ili amfipatski blok kopolimeri hidrogelova.

Želatinske kapsule kristalnog Efavirenza sadrže Efavirenz i tekuće ili krute pripravke koji su ovdje opisani. Želatinske kapsule također mogu sadržavati nosače u obliku praška, kao što su laktoza, škrob, derivati celuloze, magnezij stearat, stearinska kiselina i drugi. Slična se sredstva za razrjeđivanje mogu koristiti za izradu stlačenih tableta. I tablete i kapsule se mogu pripraviti tako da produljeno oslobađaju proizvode, čime se postiže trajno otpuštanje lijeka tijekom nekoliko sati. Tablete mogu biti obložene šećerom ili filmom, kako bi se prikrio svaki neugodni okus, te kako bi se tabletu zaštitilo od atmosfere, ili mogu biti enterički obložene, kako bi se mogle selektivno razgraditi u probavnom traktu.

Općenito, voda, prikladno ulje, fiziološka otopina, vodena otopina dekstroze (glukoze) i srodne otopine šećera i glikola, kao što je propilen glikol ili polietilen glikoli, su pogodni nosači za parenteralne otopine. Otopine za parenteralne otopine se pripravljaju otapanjem kristalnog Efavirenza u nosaču i, ako je potrebno, dodavanjem puferskih tvari. Protuoksidansi poput natrij bisulfita, natrij sulfita ili askorbinske kiseline, pojedinačno ili u kombinaciji, predstavljaju prikladna sredstva za stabiliziranje. Također se mogu koristiti limunska kiselina i njezine soli, kao i natrij EDTA. Parenteralne otopine također mogu sadržavati konzervanse, poput benzalkonij klorida, metil- ili propil-parabena i klorobutanola.

Prikladni farmaceutski nosači opisani su u *Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,* koja predstavlja standardni referentni tekst na ovom području. Korisni farmaceutski oblici za doziranje za primjenu spojeva ovog izuma ilustrirani su na slijedeći način:

Kapsule

Velik broj različitih kapsula može se pripraviti punjenjem standardnih dvodjelnih kapsula od tvrde želatine sa 100 mg aktivnog sastojka u obliku praška, 150 mg laktoze, 50 mg celuloze i 6 mg magnezij stearata.

Meke želatinske kapsule

Smjesa aktivnog sastojka u probavljivom ulju, poput sojinog, pamučnog ili maslinovog ulja, može se pripraviti i injicirati putem pozitivne istisne crpke u želatinu, čime nastaju meke želatinske kapsule koje sadrže 100 mg aktivnog sastojka. Kapsule se potom trebaju isprati i osušiti.

Tablete

Velik broj tableta može se pripraviti uobičajenim postupcima, tako da je jedinica doziranja 100 mg aktivnog sastojka, 0.2 mg koloidnog silicij dioksida, 5 miligrama magnezij stearata, 275 mg mikrokristalne celuloze, 11 mg škroba i 98.8 mg laktoze. Može se primijeniti odgovarajuće oblaganje da bi se popravio okus ili odgodila apsorpcija.

Suspenzija

Vodena suspenzija može se pripraviti za peroralnu primjenu tako da svakih 5 mL sadrži 25 mg fino otopljenog aktivnog sastojka, 200 mg natrij karboksimetil celuloze, 5 mg natrij benzoata, 1.0 g otopine sorbitola, U.S.P., i 0.025 mg vanilina.

Pripravci za injiciranje

Parenteralni pripravci pogodni za primjenu u obliku injekcija mogu se pripraviti miješanjem 1.5 mas.% aktivnog sastojka u 10 vol.% propilen glikolu i vodi. Otopina se sterilizira uobičajenim tehnikama.

Nazalni sprej

Vodena otopina se pripravi tako da svaki mililitar sadrži 10 miligrama aktivnog sastojka, 1.8 mg metilparabena, 0.2 mg propilparabena i 10 mg metilceluloze. Otopina se puni u ampule od 1 mL.

Plućni inhalator

Homogena smjesa aktivnog sastojka u polisorbatu 80 se pripravi tako da konačna koncentracija aktivnog sastojka bude 10 mg po spremniku, a konačna koncentracija polisorbata 80 u spremniku bude 1 mas.%. Smjesa se puni u spremnike, na njih se montiraju ventili i pod tlakom se doda potrebna količina diklorotetrafluoroetana.

Kombinacija sastojaka (a) i (b)

Oblik 1, Oblik 2, Oblik 3, Oblik 4 i Oblik 5 kao terapijska sredstva sastojka (a) ovog izuma mogu se javiti neovisno u bilo kojem obliku za doziranje, poput gore opisanih, a također se mogu primijeniti u različitim kombinacijama, kao što je gore opisano. U slijedećem opisu sastojak (b) treba shvatiti kao predstavnika jednog ili više sredstava, kao što je prethodno opisano. Prema tome, ako se sastojci (a) i (b) obrađuju zajednički ili neovisno, svako sredstvo sastojka (b) se također može obraditi zajednički ili samostalno.

Sastojci (a) i (b) ovog izuma mogu se oblikovati u zajednički pripravak, u zajedničkoj jedinici doziranja (odnosno, kombinirati zajedno u jednoj kapsuli, tableti, prašku, tekućem obliku itd.) kao proizvodu kombiniranja. Kada se sastojci (a) i (b) ne oblikuju u zajedničkoj jedinici za doziranje, tada se sastojak (a) može primijeniti istodobno sa sastojkom (b), ili bilo kojim redoslijedom; primjerice, sastojak (a) ovog izuma može se dati prvi, a zatim se daje sastojak (b), ili redoslijed može biti obrnut. Ako sastojak (b) sadrži više od jednog sredstva, na pr. jednog inhibitora RT i jednog inhibitora proteaze, ova se sredstva mogu primijeniti istodobno ili bilo kojim redoslijedom. Kada se ne primjenjuju istodobno, preporučuje se da primjena sastojaka (a) i (b) uslijedi u vremenu unutar 1 sat. Preporučljivo je da put primjene sastojaka (a) i (b) bude peroralni. Izrazi peroralno sredstvo, peroralni inhibitor, peroralni spoj i slični, označuju spojeve koje je moguće primijeniti peroralno. lako je poželjno da se i sastojak (a) i sastojak (b) primijene na isti način (na primjer oba peroralno) i u istoj jedinici za doziranje, po želji se mogu dati na različite načine (odnosno, primjerice, jedan sastojak kombinacije pripravaka može se dati peroralno, a drugi sastojak intravenski) i u različitim oblicima za doziranje.

Medicinar praktičar koji je vješt u struci uvidjet će kako doziranje kombiniranog liječenja prema ovom izumu može varirati ovisno o raznovrsnim čimbenicima, kao što su farmakodinamske osobine pojedinačnog sredstva i njegov način i put primjene, dob, zdravlje i težina primatelja, narav i opseg simptoma, vrsta usporedne terapije, učestalost terapije te željeni učinak, kao što je to gore opisano.

Uvježbani medicinar praktičar lako će odrediti odgovarajuću dozu sastojaka (a) i (b) ovog izuma, a temeljem ovog izlaganja. Orijentacijski, tipična dnevna doza može biti oko 100 miligrama do oko 1.5 g svakog sastojka. Ako sastojak (b) predstavlja više od jednog spoja, tada je tipična dnevna doza oko 100 mg do oko 1.5 g svakog sredstva iz sastojka (b). Orijentacijski, kada se sastojak (a) i sastojak (b) primjenjuju u kombinaciji, doza svakog sastojka se može smanjiti na 70-80% u odnosu na uobičajenu dozu sastojka kada se on primjenjuje pojedinačno, kao samostalno sredstvo za liječenje infekcije HIV-om, a zbog sinergističkog učinka kombinacije.

Kombinirani proizvodi ovog izuma mogu biti tako pripravljeni da, iako su aktivni sastojci kombinirani u jednoj jedinici za doziranje, fizički dodir između aktivnih sastojaka bude što je moguće više smanjen. U cilju smanjivanja dodira, na primjer, kada se proizvod primjenjuje peroralno, jedan aktivni sastojak može biti enterički obložen. Enteričkim oblaganjem jednog od aktivnih sastojaka moguće je ne samo smanjiti dodir između kombiniranih aktivnih sastojaka, već i kontrolirati oslobađanje jednog od ovih sastojaka u probavnom sustavu tako da se jedan od ovih sastojaka ne oslobađa u želucu, nego u crijevima. Slijedeći oblik ovog izuma u kojem je poželjna peroralna primjena predviđa kombinaciju proizvoda pri čemu je jedan od aktivnih sastojaka obložen s tvari koja omogućuje produljeno oslobađanje u probavnom sustavu i ujedno služi smanjivanju fizičkog dodira između kombiniranih aktivnih sastojaka. Nadalje, sastojak koji se produljeno oslobađa može biti dodatno enterički obložen, tako da se oslobađanje ovog sastojka odvija samo u crijevima. Slijedeći pristup uključuje pripravu kombiniranog proizvoda pri čemu je jedan sastojak obložen polimerom za produljeno i/ili enteričko oslobađanje, a drugi sastojak je obložen polimerom poput hidroksipropil metilceluloze niskog stupnja viskoznosti ili kojom drugom prikladnom tvari poznatom u struci, sa svrhom dodatnog odjeljivanja aktivnih sastojaka. Polimerski ovoj služi oblikovanju dodatne prepreke međudjelovanju s drugim sastojkom. U svakom pripravku u kojem je dodir između sastojaka (a) i (b) spriječen oblaganjem ili nekom drugom tvari, također se može spriječiti dodir između pojedinih tvari sastojka (b).

Oblici za doziranje kombiniranog proizvoda ovog izuma u kojima je jedan aktivni sastojak enterički obložen mogu biti u obliku tableta, tako da enterički obložen sastojak i drugi aktivni sastojak budu pomiješani zajedno i stlačeni u jedan sloj tablete, ili tako da enterički obloženi sastojak bude stlačen u sjedan sloj tablete, a drugi aktivni sastojak bude stlačen u dodatni sloj. Po želji, ako se želi dodatno razdvojiti dva sloja, moguće je postaviti jedan ili dva placebo sloja, tako da placebo sloj bude između slojeva aktivnih sastojaka. Pored toga, oblici za doziranje ovog izuma mogu biti u obliku kapsula u kojima je jedan aktivni sastojak stlačen u tabletu ili je u obliku brojnih mikrotableta, čestica, zrnaca ili *non-perils*, koje se potom enterički oblože. Ove enterički obložene mikrotablete, čestice, zrnca ili *non-perils* se potom stave u kapsulu ili se stlače u kapsulu zajedno s granulacijom ili drugim aktivnim sastojkom.

Ovi, kao i drugi načini smanjivanja dodira između sastojaka kombiniranih proizvoda ovih izuma, bilo da su primjenjeni u jednom obliku za doziranje ili u odvojenim oblicima, ali istodobno i na isti način, bit će lako shvatljivi poznavateljima struke, prema ovom otkriću.

Ovaj izum također uključuje farmaceutske kitove korisne za liječenje infekcije HIV-om, koji sadrže terapijski učinkovitu količinu farmaceutskog pripravka koji sadrži spoj sastojka (a) i jedan ili više spojeva sastojka (b), u jednom ili više sterilnih spremnika. Sterilizacija spremnika može se provesti uobičajenim postupcima koji su dobro poznati u struci. Sastojak (a) i sastojak (b) mogu biti u istom sterilnom spremniku ili u posebnim sterilnim spremnicima. Sterilni spremnici za tvari mogu sadržavati odvojene spremnike, ili jedan ili više višedjelnih spremnika, ako se želi. Sastojak (a) i sastojak (b) mogu biti odvojeni, ili fizički kombinirani u jednom obliku za doziranje, kao što je gore opisano. Takvi kitovi mogu nadalje sadržavati, prema potrebi, jedan ili više raznovrsnih uobičajenih farmaceutskih sastojaka kitova, kao što su na primjer jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača, dodatne posudice za miješanje spojeva itd., kao što je poznato stručnjacima za ovo područje. Upute koje su priložene bilo kao umeci ili kao naljepnice, a koje govore o količinama sastojaka koji se primjenjuju, smjernicama za primjenu i/ili propisima za miješanje sastojaka, također mogu biti sastavni dio kita.

Treba uvidjeti kako su, u svjetlu gore iznesenog, moguće brojne modifikacije i varijacije ovog izuma. Stoga je, unutar područja patentnih zahtjeva, izum moguće prakticirati i na načine različite od ovdje specifično opisanih.

ANALITIČKI POSTUPCI

Praškasti lom x-zraka

Podaci praškastog loma x-zraka za Efavirenz dobiveni su automatskim praškastim difraktometrom tvrtke Philips, Model 3720. Uzorci su postavljeni u obliku serija pomoću višepoložajnog izmjenjivača uzoraka Model PW 1775. Difraktometar je bio opremljen varijabilnom pukotinom (θ-kompenzirajuća pukotina), scintilacijskim brojačem i grafitnim monokromatorom. Izvor zračenja je bio CuKα (40 kV, 30 mA). Podaci su prikupljeni na sobnoj temperaturi od 2 do 60 stupnjeva 2θ; veličina koraka je bila 0.02 stupnja; vrijeme brojenja bilo je 0.5 s po koraku. Uzorci su pripravljeni na staklenim držačima uzoraka kao tanki sloj raspršene tvari bez otapala.

Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija

Toplinska svojstva Efavirenza određena su diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom, uređajem TA Instruments DSC 910, a analiza podataka provedena je s TA Instruments Thermal Analyzer 2100. Uzorci se stave u zataljene aluminijske posude za analizu, a prazna aluminijska posuda služi za referentno očitavanje. Koristi se brzina grijanja od 5°C u minuti do 10°C u minuti unutar temperaturnog raspona od 25 do 200°C. Instrument se kalibrira standardom od indija.

PRIMJERI

Slijedeći primjeri opisuju pripravu (S)-6-kloro-4-ciklopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoksazin-2-ona.

Primjer 1

Priprava N-(4-klorofenil)-2,2-dimetil propanamida

4-kloroanilin (52.7 kg, 413 mol) se otopi u smjesi t-butil metil etera (180 kg), 30%-tnom vodenom natrij hidroksidu (61.6 kg, 463 mol) i vodi (24.2 kg), potom se hladi na 15°C. U dobivenu gustu otopinu se dodaje trimetilacetil klorid (52.2 kg, 448 mol) tijekom 1 h, uz održavanje temperature ispod 40°C. Nakon 30 minuta miješanja na 30°C, gusta otopina se hladi na -10°C i tako drži 2 sata. Proizvod se prikupi filtriranjem, ispire otopinom 90/10 voda/metanol (175 kg), potom se suši *in vacuo*, čime se dobije 85 kg (97% prinosa) naslovnog spoja u obliku kristalne krute tvari: t.t. 152-153°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H) 7.28 (d, J = 9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) d 176.7, 136.6, 129.1, 128.9, 121.4, 39.6, 27.6.

Primjer 2

Priprava 4-kloro-2-trifluoroacetil-anilina, hidroklorid hidrata

N-(4-klorofenil)-2,2-dimetil propanamid (36.7 kg, 173 mol) se dodaje otopini TMEDA (20.2 kg, 174 mol) u bezvodnom t-butil metil eteru (271.5 kg) i hladi na -20°C. U hladnu gustu otopinu se doda 2.7 N n-butillitij u heksanu (101.9 kg, 393 mol) uz održavanje temperature ispod 5°C. Nakon stajanja 2 h na 0 to 5°C, otopina se hladi ispod -15°C, a potom brzo dovede u reakciju s etil trifluoroacetatom (34.5 kg, 243 mol). Nakon 30 min., dobivena otopina se gasi u 3N HCl (196 L, 589 mol) uz održavanje temperature ispod 25°C. Nakon uklanjanja vodene faze, organska otopina se koncentrira destiliranjem približno 200 L otapala. Doda se octena kiselina (352 kg) uz destiliranje 325 kg otapala u vakuumu od 100 mm. Nakon hlađenja otopine na 30°C, doda se 12 N HCl (43.4 kg, 434 mol) i smjesa se grije na 65 do 70°C i drži tako 4 sata. Nastala gusta otopina se hladi na 5°C i proizvod se prikupi filtriranjem, ispire etil acetatom (50.5 kg) i suši *in vacuo*, čime se dobije 42.1 kg (87%) naslovnog spoja u obliku bijele kristalne krute tvari: t.t. 159-162°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) d 7.65-7.5 (kompleks, 2H), 7.1 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.0 (brs, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69.5.

Primjer 3

Priprava N-((4'-metoksi)benzil)-4-kloro-2-trifluoroacetilanilina

U gustu otopinu 4-kloro-2-trifluoroacetilanilina, hidroklorid hidrata (40.0 kg, 144 mol) u toluenu (140 kg) i vodi (50 L) se doda 30%-tna NaOH (18 kg) do postizanja pH 7.0. Nakon uklanjanja vodene faze, dodaju se 4-metoksibenzil alkohol (20 kg, 144 mol) and TsOH (1.0 kg, 5.3 mol). Otopina se grije do refluksa i destilira se voda/toluen azeotrop (30 L). Otopina se hladi na sobnu temperaturu i ispire zasićenom otopinom soli (80 kg). Organska otopina se koncentrira *in vacuo* do volumena od 35-40 L, potom razrijedi s THF (52 kg). Maseni udio naslovnog spoja u toluen/THF je 43%, izračunat pomoću HPLC. Prinos, prema HPLC mas% analizi je 47.7 kg (96%). Analitički uzorak se dobije uklanjanjem otapala *in vacuo* i rekristaliziranjem iz heptana: t.t. 82-84°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s,1H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.9 Hz), 7.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{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.

Primjer 3a

Sinteza (1R,2S)-pirolidinil norefedrina

Smjesi n-butanola (227 kg), vode (144 kg) i kalij karbonata (144 kg, 1043 mol) se doda (1R,2S)-norefedrin (68.6 kg, 454 mol). Smjesa se grije na 90°C i tijekom 2 sata se dodaje 1,4-dibromobutan (113.4 kg, 525 mol). Reakcija se drži u stanju refluksa 5 h, potom se hladi na 40°C. Dodaje se voda (181 kg) i faze se razdvoje na 30°C. Organskoj fazi se doda 12 N HCl (54.3 kg, 543 mol). Otopina se grije do refluksa i 150 L destilata se ukloni pri 200 to 300 mm. Doda se toluen (39.5 kg) na 70°C i dobivena gusta otopina se hladi na 0-5°C radi rekristaliziranja. Proizvod se prikupi, ispire dvaput toluenom (svaki puta po 39 kg) i suši u dušiku, čime se dobije 83.6 kg naslovnog spoja u obliku hidrokloridne soli. Hidrokloridna sol se prenese u toluen (392 kg) i vodu (42 kg) i izloži 30%-tnoj NaOH (približno 55 kg, 414 mol), do postizanja pH većeg od 12. Nakon uklanjanja donje vodene faze, organska otopina se djelomično koncentrira destiliranjem 140 L otapala, čime se dobije 20 mas% otopine naslovnog spoja u toluenu. Izračunati prinos je 50 kg (75%). Analitički uzorak se dobije koncentriranjem toluenske otopine naslovnog spoja *in vacuo*, a potom rekristaliziranjem iz heptana: t.t. 46-48°C.

Primjer 3b

Priprava ciklopropilacetilena

Smjesa 5-kloro-1-pentina (23.0 kg, 224 mol) i bezvodnog THF (150 kg) se hladi na -20°C. U smjesu se doda n-heksillitij (2.3 eq.; 158 kg 30 mas%) u heksanu, brzinom koja onemogućuje porast temperature iznad5°C (približno 2 sata). Tijekom druge polovice dodavanja n-heksillitija temperatura se mora održati iznad -5°C, kako bi se spriječilo nakupljanje organolitija i opasna egzotermna reakcija indukcije. Reakcija se ostavi stajati na -5 to 0°C tijekom 2 sata, dok GC analiza pokaže najmanje 99%-tnu pretvorbu. Potom se doda toluen (35 do 40 kg) i reakcija se koncentrira u vakuumu dok se volumen ne smanji na ~1/3 početnog. Smjesa se tijekom koncentriranja grije (na ~40°C) kako bi se održala odgovarajuća brzina destilacije. Smjesa se potom hladi na 15 do -20°C i doda se otopina amonij klorida (11 do 12 kg) u 50 do 60 L vode, brzinom koja ne podiže temperaturu iznad 10°C. Nakon razdvajanja vodenog sloja (približno 70 kg), reakcijska smjesa se propusti kroz toranj koji sadrži 15 kg 3Å molekularna sita dok sadržaj vode ne postane ~300 ppm ili manji, analizom prema Karlu Fisheru. Sušena organska otopina se potom destilira kroz stupac punjen čeličnom vunom, pri atmosferskom tlaku, tako da se prikupi ciklopropilacetilen u obliku otopine u THF/toluen/heksanu. Izračunati prinos je 14.0 kg.

Primjer 4

Priprava (S)-5-kloro-α-(ciklopropil-etinil)-2-[(4-metoksifenil)metil]- amino]α-(trifluorometil)benzenmetanola

U toluensku otopinu (1R,2S)-pirolidinil norefedrina (80 kg, sadrži 60.7 mol (1R,2S)-pirolidinil norefedrina) se doda trifenilmetan (100 g). Otopina se koncentrira *in vacuo* do približno polovice početnog volumena. Doda se bezvodni THF (35 kg) i otopina se hladi pomoću nastavka za hlađenje na -50°C. Kada temperatura dosegne -20°C, doda se n-heksillitij (33 mas% u heksanima, 33.4 kg, 119.5 mol) uz održavanje temperature ispod 0°C. U tako nastalu otopinu crvene boje se doda otopina ciklopropilacetilena (30 mas% u THF/hesani/toluenu; sadrži oko 4 kg, 65 mol ciklopropilacetilena) uz održavanje unutrašnje temperature ispod -20°C. Dobivena otopina se ostavi stajati na -45 do -50°C tijekom 1 sat. Hladnoj otopini se doda otopina N-((4'-metoksi)benzil)-4-kloro-2-trifluoroacetilanilina (43 mas% u THF/toluenu; sadrži oko 10 kg, 28.8 mol N-((4'-metoksi)benzil)-4-kloro-2-trifluoroacetilanilina) uz održavanje reakcijske temperature ispod -40°C. Nakon stajanja smjese na -43 +/- 3°C tijekom 1 h, reakcija se gasi u 140 kg 1N HCl, prethodno ohlađenoj na 0°C. Organski sloj se izdvoji i dvaput ekstrahira sa po 25 kg 1N HCl, dvaput s 40 kg vode, potom se koncentrira *in vacuo* do volumena od oko 29 L. Doda se toluen (47 kg) i otopina se koncentrira do volumena od 28 do 30 L. Doda se heptan (23 kg), smjesa se hladi i drži na -5°C 4 sata. Proizvod se filtrira, ispire dva puta sa po 10 kg heptana i suši *in vacuo*, čime se dobije 10 kg (85%) naslovnog spoja u obliku prljavobijele krute tvari: t.t. 163-165°C; $[a]^{25}D$ +8.15° (c 1.006, MeOH);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (brs, 1H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 3,9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.76 (m, 2H); ^{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.

Primjer 5

Priprava (S)-6-kloro-4-(ciklopropil-etinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2-(4'-metoksifenil)-3,1-benzoksazina

Otopini heptana (295.5 kg) i etil acetata (32.5 kg) se doda p-kloranil (57 kg, 232 mol) i (S)-5-kloro-α -(ciklopropiletinil)-2-[(4-metoksifenil)metil]-amino]-α-(trifluorometil)benzenmetanol (89 kg, 217 mol). Smjesa se drži u refluksu uz energično protresanje tijekom 5.5 h, potom se razrijedi etil acetatom (64.1 kg) i hladi na 30°C. Tetraklorophidrokvinon se ukloni filtriranjem i ispire smjesom heptana (104.7 kg) i etil acetata (31 kg). Filtrat se djelomično koncentrira destilacijom 260 L otapala, potom razrijedi heptanom (177 kg) i hladi na -10 to -15°C. Dobivena gusta otopina se filtrira, proizvod se ispire heptanom (41 kg) i suši na filteru do manje od 20 mas% heptana (prema gubitku sušenjem). Prinos, izračunat pomoću HPLC, je 71 kg (80%). Analitički uzorak dobiven je usitnjavanjem uzorka s 1N NaOH, nakon čega slijedi rekristalizacija iz heksan /etil acetata: t.t. 130-131.7°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.0 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.85 (d,J = 9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.52-1.47 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 1H); ^{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.

Primjer 6

(S)-5-kloro-α-(ciklopropiletinil)-2-amino-α-(trifluorometil)benzenmetanol

Sirovi (S)-5-kloro-4-(ciklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2-(4'-metoksifenil)-3,1-benzoksazin (71 kg, izračunata suha težina) se puni u smjesu metanola (301 kg), 30%-tne NaOH (121 kg) i vode (61 L). Smjesa se grije na 60°C, čime se dobije bistra otopina, a potom se hladi na 30°C. Otopina natrij borohidrida (3.2 kg, 84.2 mol) u 0.2 N NaOH (29 L) se dodaje u metanolsku otopinu tijekom 20 min, uz održavanje temperature ispod 35°C. Nakon 30 min, višak borohidrida se gasi acetonom (5.8 kg), otopina se razrijedi vodom (175 L) i neutralizira do pH 8 do 9 octenom kiselinom. Dobivena gusta otopina se hladi na oko 0°C, filtrira i proizvod se ispire vodom i potom se suši *in vacuo* na 40°C. Sirovi proizvod se ponovno dovede u oblik guste otopine smjesom toluena (133 kg) i heptana (106 kg) isprva na 25°C, potom s hlađenjem ispod -10°C. Proizvod se filtrira, ispire heptanima (41 kg) i suši *in vacuo* na 40°C, čime se dobije 44.5 kg (88%) u obliku prljavobijele/blijedožute kristalne krute tvari. Analitički uzorak se rekristalizira iz t-butil metil eter/heptana: t.t. 141-143°C; [a]^{25}D -28.3° (c 0.106, MeOH);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.40 (brs, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.94-0.78 (m, 2H): ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 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; ^{19}F NMR (282 MHz $CDCl_3$) δ -80.5.

Primjer 7

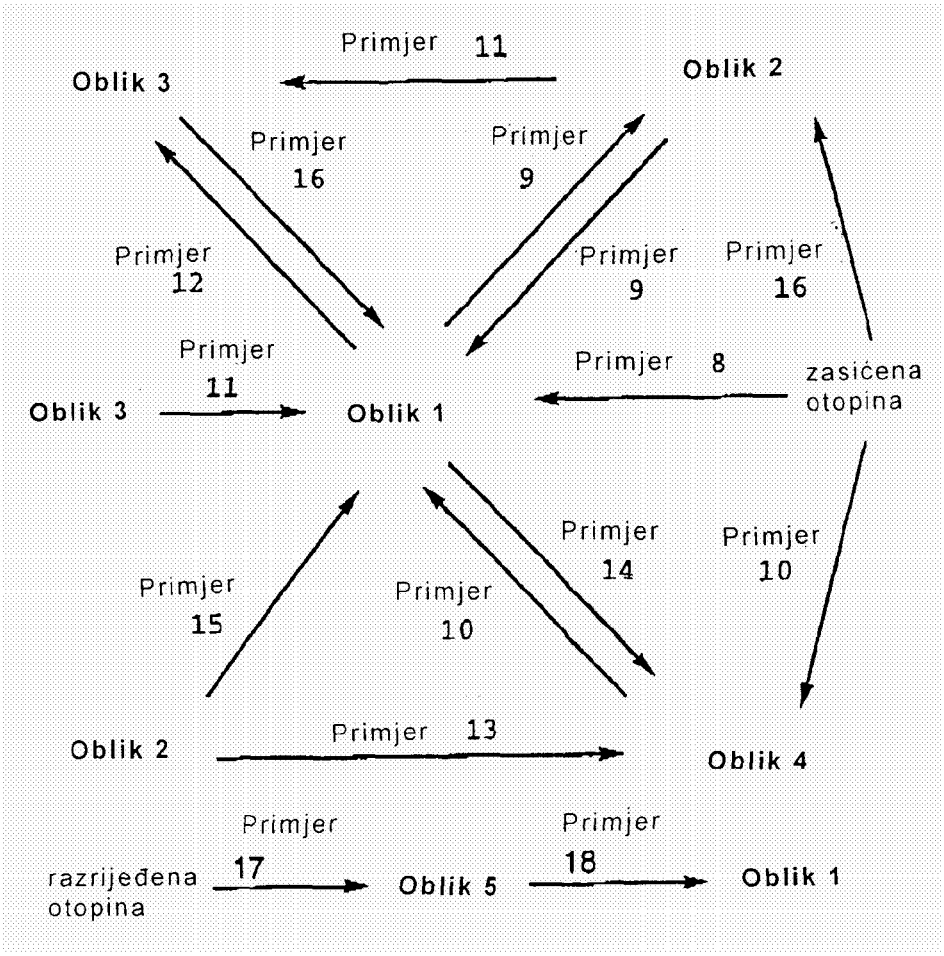
Priprava (S)-6-kloro-4-(ciklopropil-etinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoksazin-2-ona

(S)-5-kloro-α-(ciklopropiletinil)-2-amino-α-(trifluorometil)benzenmetanol (15.7 kg, 54.3 mol) se otopi u smjesi heptana (32 kg) i THF (52 kg) na manje od -10°C. Fosgen (~8.0 kg, 80 mol) se izravno uvodi ispod površine tijekom približno 1 h, uz održavanje temperature ispod 0°C. Dobivena gusta otopina se grije na to 20-25°C i drži tako 1 sat. Doda se metanol (6.5 kg, 203 mol) i otopina se miješa oko 30 min. Dodaju se heptani (97 kg) i ~140 L otapala se destilira pri smanjenom tlaku. Dodaju se heptani (97 kg) i THF (22 kg) i otopina se ispire 5%-tnim vodenim natrij bikarbonatom (15 L), a zatim vodom (15 L). Otopina se grije na 50°C i filtrira u čist reaktor, a potom slijedi ispiranje s 40 kg heptana. Otopina se koncentrira pri smanjenom tlaku, razrijedi heptanima (22 kg) i hladi ispod -10°C. Proizvod se filtrira, ispire heptanima (37 kg) i suši *in vacuo* na 90-100°C, čime se dobije 16.0 kg (95%) u obliku prljavobijele do lagano ružičaste krute tvari. HPLC: 99.8 površ.%: t.t. 139-141°C; [a]^{25}D -94.1° (c 0.300, MeOH);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.5, 7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.23, 134.71, 132.04, 126.93, 126.57, 122.24, 116.83, 114.08, 95.63, 77.62, 65.85, 8.48, 8.44, -1.32; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -81.1.

Primjeri 8-16 specifično govore o pripravi pojedinih oblika Efavirenza ovog izuma, kao i postupcima provođenja međusobnih pretvorbi ovih oblika (Shema 5). Slijedeći primjeri imaju svrhu ilustracije ovog izuma, i ne treba ih shvatiti kao ograničavanje područja izuma.

Shema 5



Primjer 8

Izravna kristalizacija Oblika 1

Efavirenz (800 g, 2.5 mol) se otopi u THF (1.2 L) i heptanu (6.8 L). Otopina se izbistri filtriranjem kroz #1 Whatmanov papir. THF se zatim ukloni destilacijom pri atmosferskom tlaku, a volumen se održava stalnim nadomještanjem svježim heptanom. Kada razina THF bude <1%, otopina se hladi na 70 °C i sije. Otopina se dalje hladi, a kristalizacija počinje na 64°C. Uzorak pokazuje prisutnost Oblika 1, prema XRD. Gusta otopina se dalje hladi do 30°C i filtrira. Mokri kolač se suši na 65°C u vakuumskoj peći, s dušikom, do gubitka sušenjem u iznosu od 0.36%, čime se dobije 640 g proizvoda (80% prinosa).

Primjer 9

Kristalizacija Oblika 2, pretvorba u Oblik 1

Efavirenz (450 g, 1.4 mol) se pripravi kao gusta otopina u heptanu (3.5 L) i grije uz refluks do potpunog otapanja. Otopina se ostavi hladiti na 73°C, i na toj točki se filtrira kroz #1 Whatmanov papir i hladi na 6°C. Gusta otopina se filtrira i mokri kolač se ispire s 300 mL heptana. Mokri kolač (389 g) se suši u vakuumskoj peći s pladnjem na 100°C tijekom 15 sati, čime se dobije prinos od 388 g (86% prinosa) Oblika 1.

Primjer 10

Kristalizacija Oblika 4, pretvorba u Oblik 1

Efavirenz (32 g, 0.1 mol) se otopi u 390 mL heptana i 20 mL THF na 60°C. Otopina se ostavi hladiti i na 45°C se zasije s 50 mg DMP 266. Nakon kristalizacije, otapalo se ukloni *in vacuo* i nadomjesti svježim heptanom. Gusta otopina se hladi na 0°C i filtrira. XRD pokazuje kako je riječ o Obliku 4. Slijedi sušenje u vakuumskoj peći na 80°C tijekom 16 sati, čime se dobije 26 g Oblika 1 (82% prinosa).

Primjer 11

Kristalizacija Oblika 2, pretvorba u Oblik 3, pretvorba u Oblik 1

Efavirenz (105 g, 0.33 mol) se pripravi kao gusta otopina u 1.2 L heptana i grije uz refluks do otapanja. Otopina se ostavi hladiti na 75°C, filtrira se kroz #1 Whatmanov papir i hladi. Razrijeđena otopina kristalizira, a uzorak se filtrira. Praškastim lomom x-zraka pokaže se da se radi o Obliku 2. Gusta otopina se miješa na sobnoj temperaturi 24 sata, i dobivena gusta otopina se razrijedi s 200 mL heptana, filtrira i suši u vakuumu na sobnoj temperaturi, čime se dobije 82.5 g (79%). Kruta tvar se prepozna kao Oblik 3 pomoću praškastog loma x-zraka. Uzorak od 5 g se suši na 90°C tijekom 24 sata, a dobivena kruta tvar se prepozna kao Oblik 1 pomoću praškastog loma x-zraka.

Primjer 12

Pretvorba Oblika 1 u Oblik 3

Oblik 1 Efavirenza (105 g, 0.33 mol) se pripravi kao gusta otopina u 1.0 L heptana na sobnoj temperaturi, tijekom sedam dana. U uzorku se, pomoću XRD, ne nađe prisutnost Oblika 1. Pokazani vrhovi su isti kao i oni dobiveni započinjanjem iz Oblika 2, iako relativni intenziteti pokazuju laganu razliku.

Primjer 13

Pretvorba Oblika 2 u Oblik 4

Oblik 2 Efavirenza (50 g, 0.16 mol) se pripravi kao gusta otopina u 580 mL heptana. Doda se THF (7 mL, dobije se 1%-tni THF u heptanu), vrši se zagrijavanje na 40°C i nakon 50 minuta se uzorak guste otopine filtrira; XRD (praškasti lom x-zraka) i dalje pokazuje Oblik 2. Doda se THF (28 mL, ukupno 32 mL, dobije se 5%-tni THF u heptanu) u četiri dijela. Nakon što se doda posljednji dio, smjesa se hladi na 28°C, što je točka na kojoj se oblikuje vrlo gusta otopina, za koju se pomoću XRD potvrdi da je Oblik 4.

Primjer 14

Pretvorba Oblika 1 u Oblik 4

Oblik 1 Efavirenza (10 g, 0.03 mol) se pripravi kao gusta otopina u 90 mL heptana. Gusta otopina se grije na 35°C. THF se doda u obrocima od 2 mL. Nakon što se doda ukupno 6 mL (što daje ~6%-tnu otopinu THF), otopina postaje vrlo gusta. XRD pokazuje da je riječ o Obliku 4.

Primjer 15

Pretvorba Oblika 2 u Oblik 1 grijanjem guste otopine na 70°C

Oblik 2 Efavirenza (3 g, 0.01 mol) se pripravi kao gusta otopina u heptanu (42 mL), grije na 70°C i drži tako 2 sata. Gusta otopina se hladi na sobnu temperaturu i uzorak se filtrira za XRD, koji pokazuje prisutnost samo Oblika 1.

Primjer 16

Pretvorba Oblika 3 u Oblik 1 grijanjem guste otopine na 70°C

Oblik 1 Efavirenza (3 g, 0.01 mol) se pripravi kao gusta otopina u heptanu (42 mL) i drži tako 48 sati. XRD pokazuje Oblik 3. Gusta otopina se potom grije na 70°C, drži tako 2 sata, hladi na sobnu temperaturu i uzorak se filtrira za XRD, koji pokazuje da je riječ o Obliku 1.

Primjer 17

Izravna kristalizacija Oblika 5

Oblik 1 Efavirenza (približno 70 g) se pripravi kao gusta otopina u 1 L 1%-tnog vol/vol THF/heptana na sobnoj temperaturi. Neotopljene krute tvari se uklone filtriranjem, a matična tekućina se sije na sobnoj temperaturi s Oblikom 5. Kristali se sporo oblikuju i izoliraju se filtracijom, što daje prinos od 0.92 g Oblika 5. Kruta tvar se ustanovi kao Oblik 5 pomoću praškastog loma x-zraka.

Alternativno, Oblik 1 Efavirenza (približno 70 g) se pripravi kao gusta otopina u 1.5 L 1%-tnog vol/vol THF/heptana i grije na 40°C. Otopina se filtrira topla (40°C) kako bi se uklonile neotopljene krute tvari, a matična tekućina se sije s Oblikom 5 na 40°C. Usporedo s hlađenjem otopine na sobnu temperaturu, kristalizira se Oblik 5. Kruta tvar se izolira filtriranjem na sobnoj temperaturi (9.43 g).

Alternativno, Oblik 1 Efavirenza (približno 70 g) se pripravi kao gusta otopina u 1 L toplog heptana i doda se 10 mL THF, kako bi se podesio omjer otapala na 1%-tni vol/vol THF/heptan. Gusta otopina se potom grije do potpunog otapanja na 85°C. Usporedo s hlađenjem, otopina se periodički sije s Oblikom 5 do prestanka njegova otapanja (63°C), potom se ostavi hladiti na 45°C i filtrira. Izolirana kruta tvar je Oblik 1. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu preko noći, a kristali Oblika 5 se potom prikupe filtriranjem (15.41 g).

Primjer 18

Pretvorba Oblika 5 u Oblik 1

Oblik 5 se suši na 95°C 3 dana, u vakuumskoj peći, uz dušik, čime se dobije Oblik 1, koji se ustanovi praškastim lomom x-zraka.

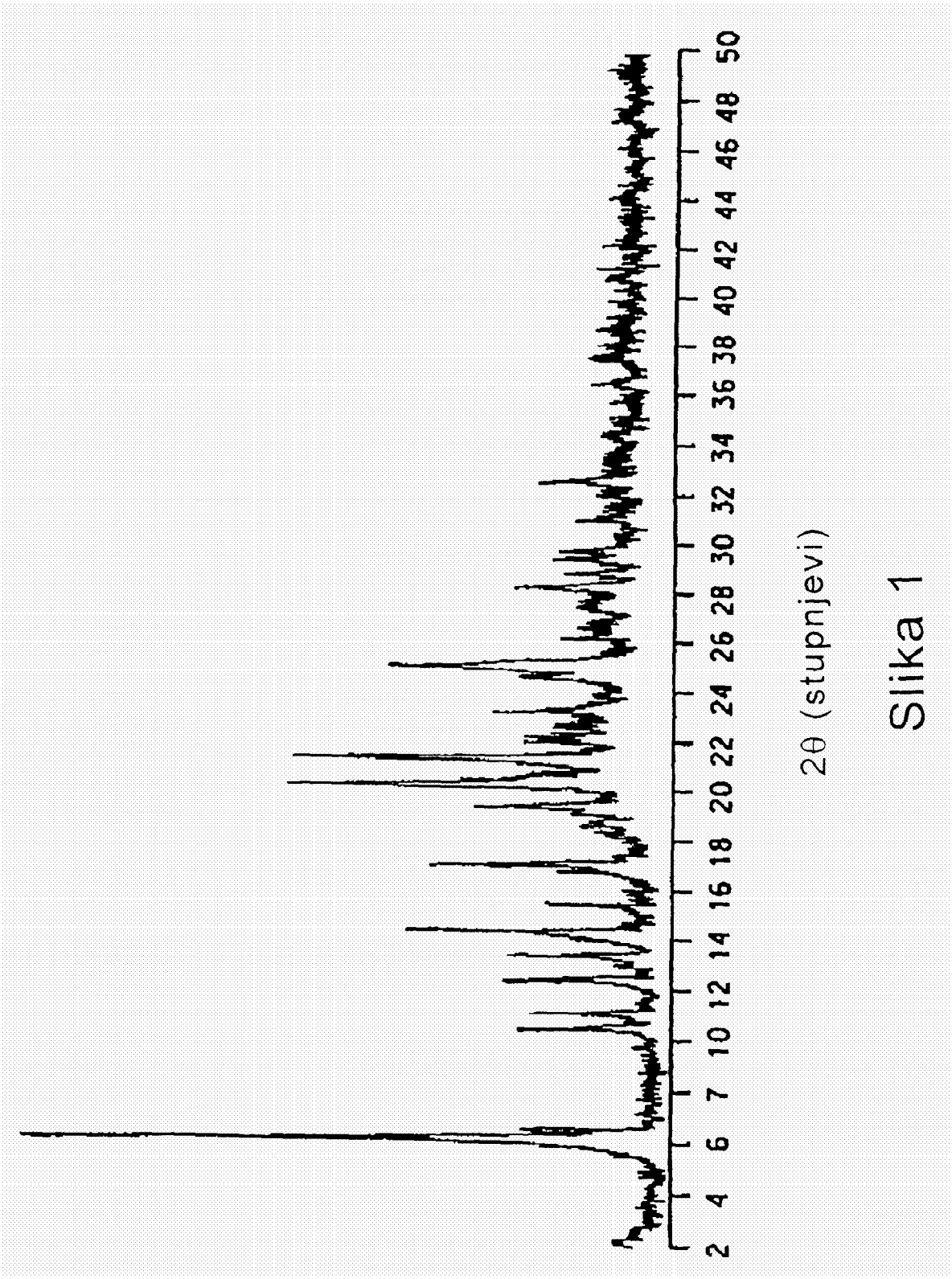
PATENTNI ZAHTJEV

1. Oblik 1 kristalnog Efavirenza.
2. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 6.0 ± 0.2, 6.3 ± 0.2, 10.3 ± 0.2, 10.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 16.8 ± 0.2, 20.0 ± 0.2, 20.5 ± 0.2, 21.1 ± 0.2 i 24.8 ± 0.2.
3. Spoj iz Zahtjeva 1 ili 2, **naznačen time**, što je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 138°C do 140°C.
4. Oblik 2 kristalnog Efavirenza.
5. Spoj iz Zahtjeva 4, **naznačen time**, što je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 6.8 ± 0.2, 9.2 ± 0.2, 12.3 ± 0.2, 16.2 ± 0.2, 21.4 ± 0.2, 22.7 ± 0.2, 24.1 ± 0.2 i 28.0 ± 0.2.
6. Spoj iz Zahtjeva 4 ili 5, **naznačen time**, što je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 116°C do oko 119°C.
7. Oblik 3 kristalnog Efavirenza.
8. Spoj iz Zahtjeva 7, **naznačen time**, što je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 7.1 ± 0.2, 7.3 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 13.8 ± 0.2, 20.9 ± 0.2, 23.3 ± 0.2, 27.9 ± 0.2 i 33.5 ± 0.2.
9. Spoj iz Zahtjeva 7 ili 8, **naznačen time**, što je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.
10. Oblik 4 kristalnog Efavirenza.
11. Spoj iz Zahtjeva 10, **naznačen time**, što je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 3.6 ± 0.2, 6.3 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 12.7 ± 0.2, 13.2 ± 0.2, 16.1 ± 0.2, 19.2 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.6 ± 0.2 i 24.3 ± 0.2.
12. Spoj iz Zahtjeva 10 ili 11, **naznačen time**, što je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 95°C do oko 100°C.
13. Oblik 5 kristalnog Efavirenza.
14. Spoj iz Zahtjeva 13, **naznačen time**, što je opisan uzorkom praškastog loma x-zraka koji sadrži četiri ili više 2θ vrijednosti odabranih iz skupine koja se sastoji od 10.2 ± 0.2, 11.4 ± 0.2, 11.6 ± 0.2, 12.6 ± 0.2, 19.1 ± 0.2, 20.6 ± 0.2, 21.3 ± 0.2, 22.8 ± 0.2, 24.8 ± 0.2, 27.4 ± 0.2, 28.2 ± 0.2 i 31.6 ± 0.2.
15. Spoj iz Zahtjeva 13 ili 14, **naznačen time**, što je opisan diferencijalnim skenirajućim kalorimetrijskim termogramom koji ima vrh na oko 108°C do oko 110°C.
16. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, što sadrži terapijski učinkovitu količinu Ospoja iz Zahtjeva 1, 4, 7, 10 ili 13 i farmaceutski prikladan nosač.
17. Farmaceutski pripravak iz Zahtjeva 16, **naznačen time**, što je sadržan u kapsuli ili stlačenoj tableti kao obliku za doziranje, pri čemu je terapijski učinkovita količina oko 1 mg do oko 1000 mg Oblika 1, 2, 3, 4 ili 5 kristalnog Efavirenza.
18. Postupak za inhibiranje virusne replikacije virusno kodiranom obrnutom transkriptazom, **naznačen time**, što obuhvaća davanje spoja iz Zahtjeva 1, 4, 7, 10 ili 13 u količini koja je dostatna za stupanje u dodir obrnute transkriptaze HIV-a s učinkovitom inhibicijskom količinom aktivne tvari lijeka.
19. Postupak iz Zahtjeva 18, **naznačen time**, što se spoj daje čovjeku ili životinji u svrhu inhibiranja obrnute transkriptaze *in vivo*.

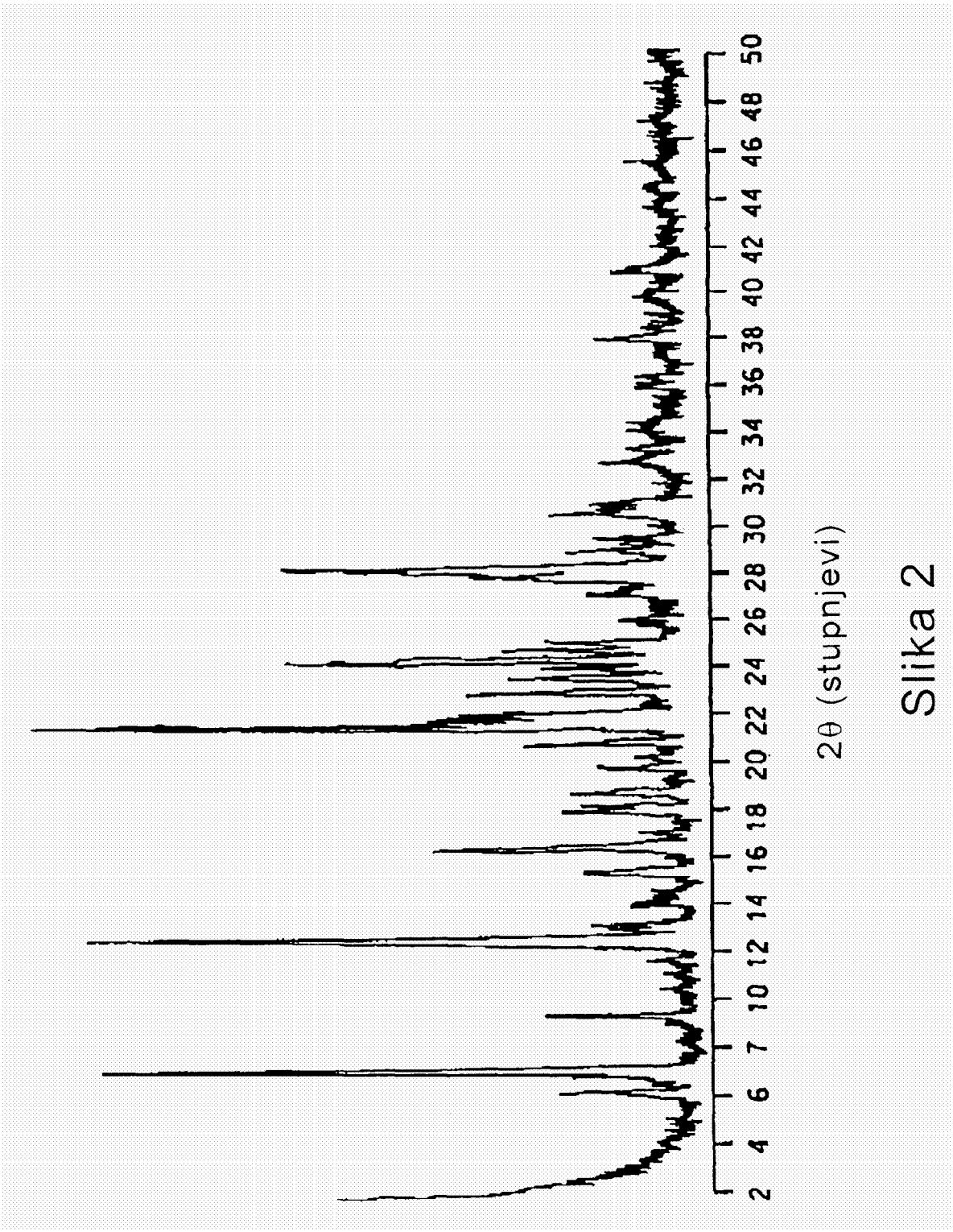
20. Postupak liječenja infekcije HIV-om, **naznačen time**, što obuhvaća primjenu, u kombinaciji, na domaćina kojemu je to potrebno, terapijski učinkovite količine:
    a) spoja iz Zahtjeva 1, 4, 7, 10 ili 13; i
    b) najmanje jednog spoja odabranog iz skupine koja se sastoji od inhibitora obrnute transkriptaze HIV-a i inhibitora proteaze HIV-a.

SAŽETAK

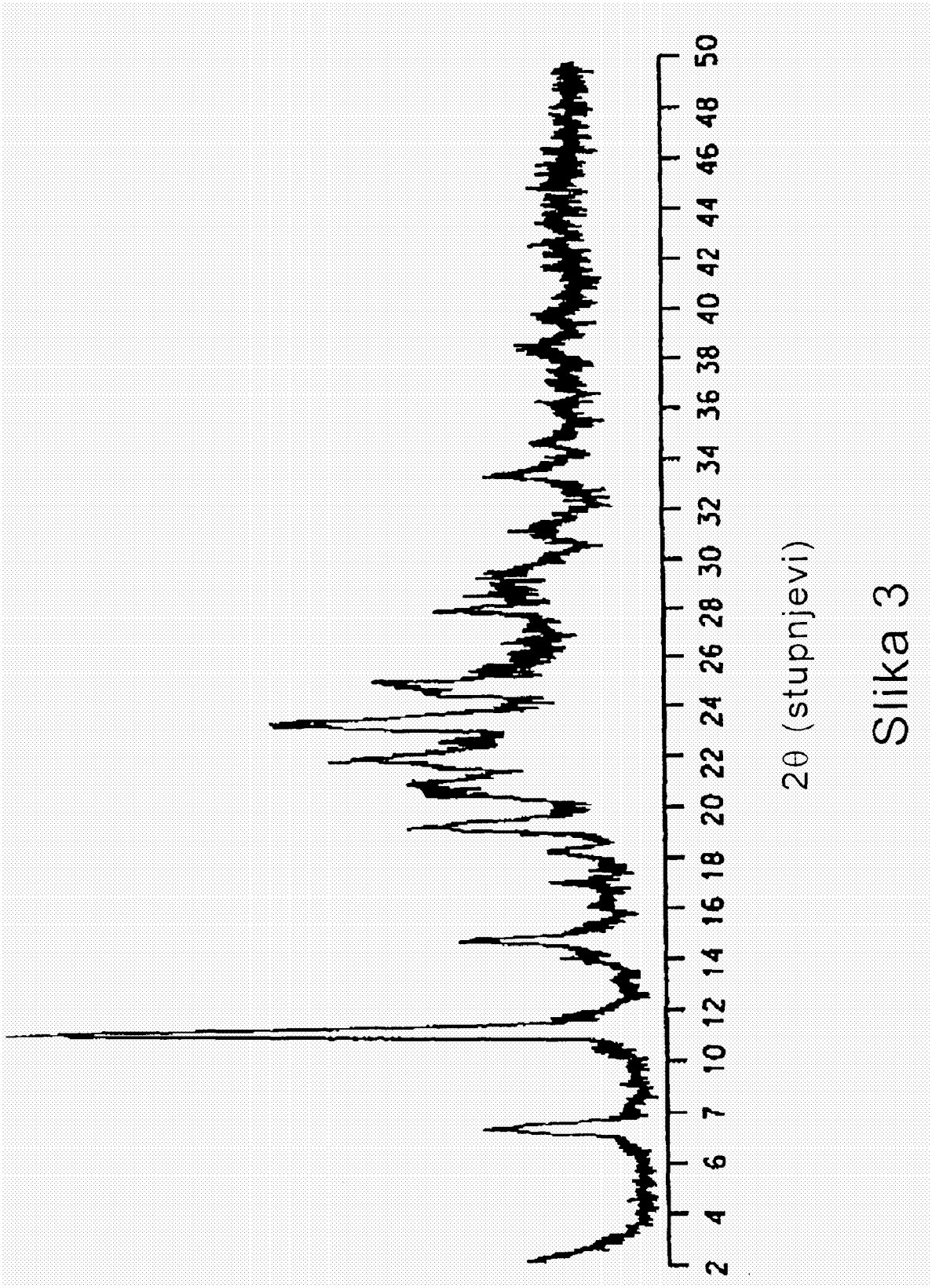
Efavirenz, moćni inhibitor obrnute transkriptaze, dobiva se u kristalnom obliku. Kristalni Efavirenz postoji u nekoliko fizikalnih oblika, koji se nazivaju Oblik 1, 2, 3, 4 i 5, a razlikuju se prema praškastom lomu x-zraka i prema diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji. Farmaceutski pripravci i postupci korisni su pri liječenju virusa ljudske imunonedostatnosti (HIV).


2 4 6 7 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50
2θ (stupnjevi)

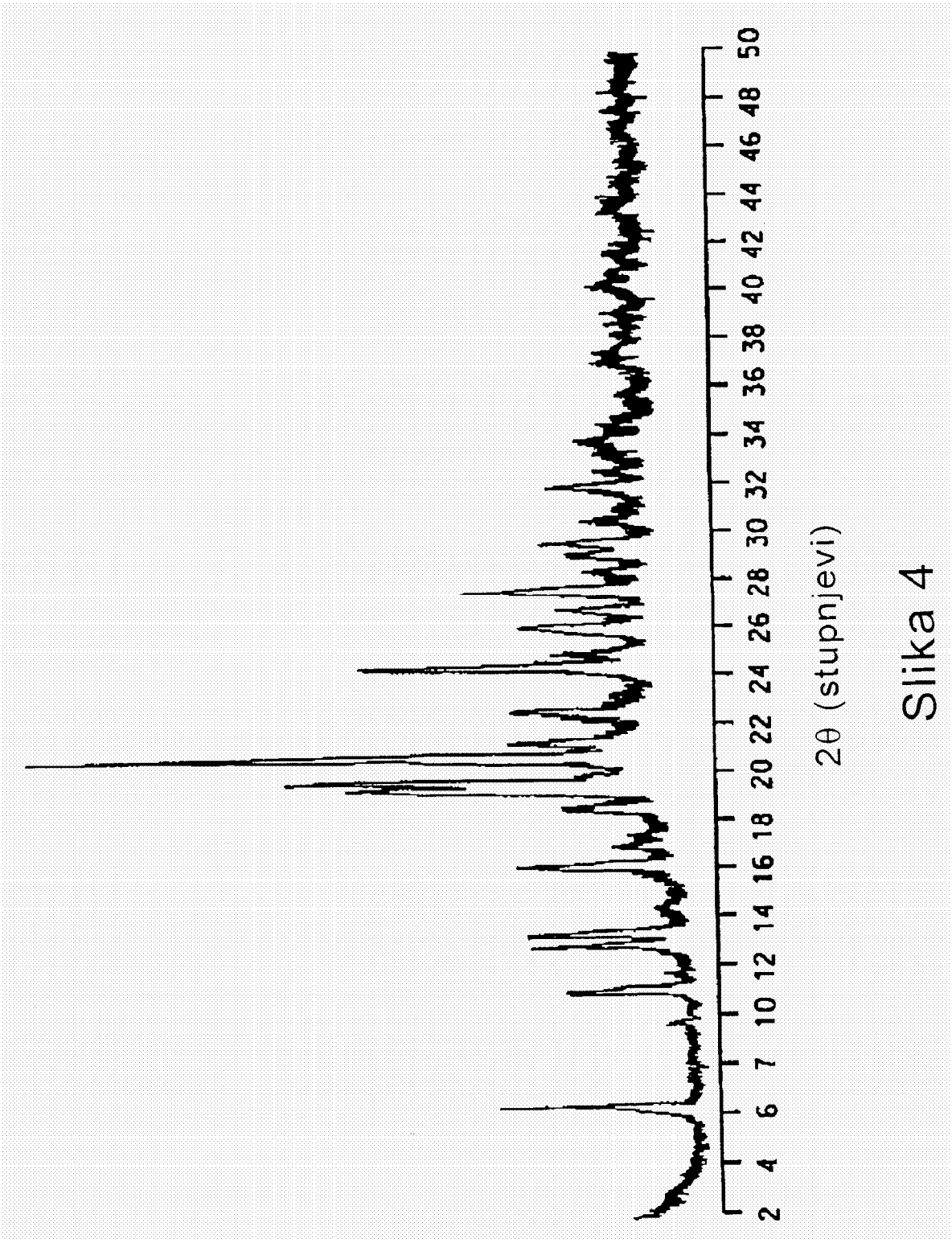
Slika 1


2 4 6 7 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50
2θ (stupnjevi)

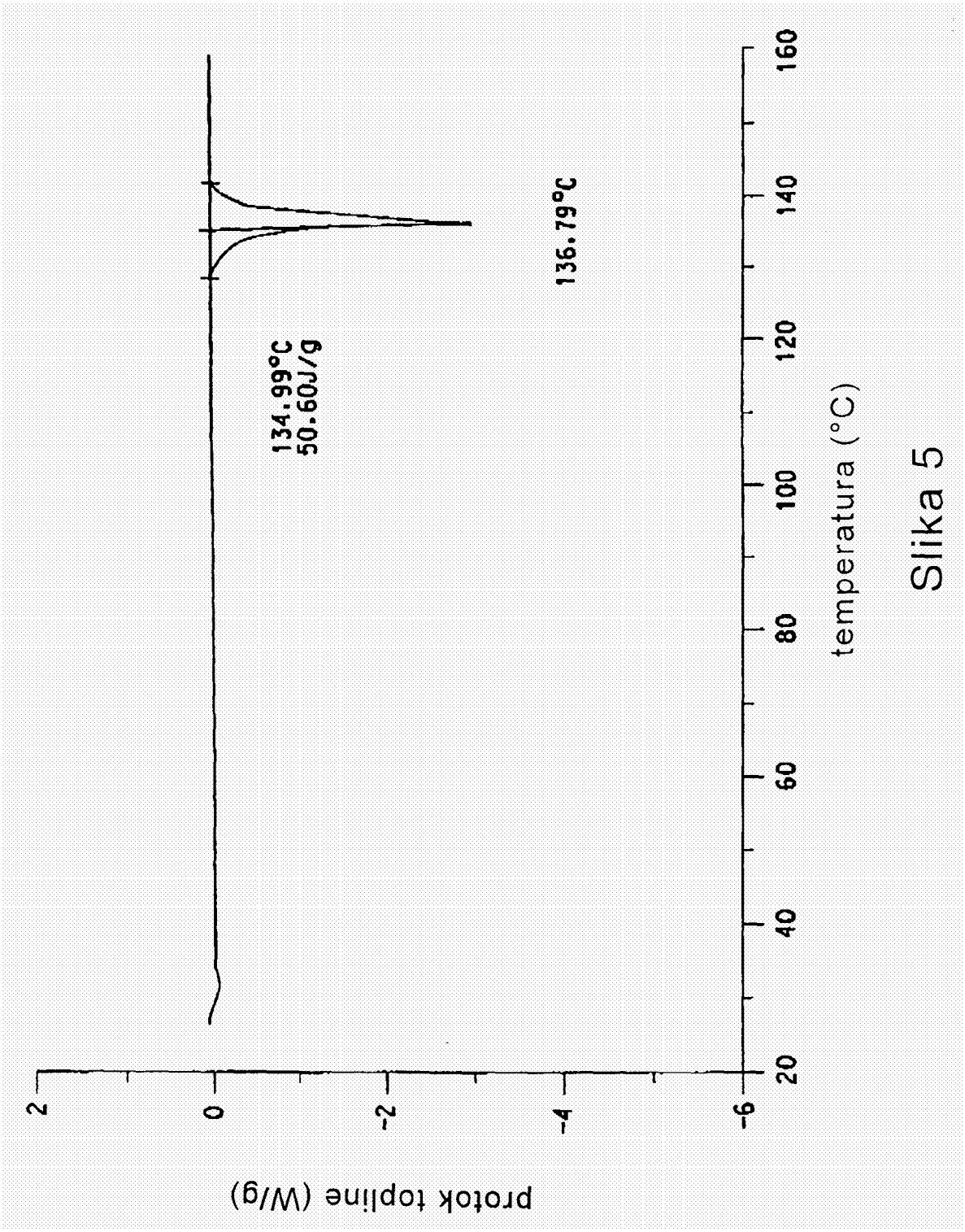
Slika 2


2 4 6 7 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50
2θ (stupnjevi)

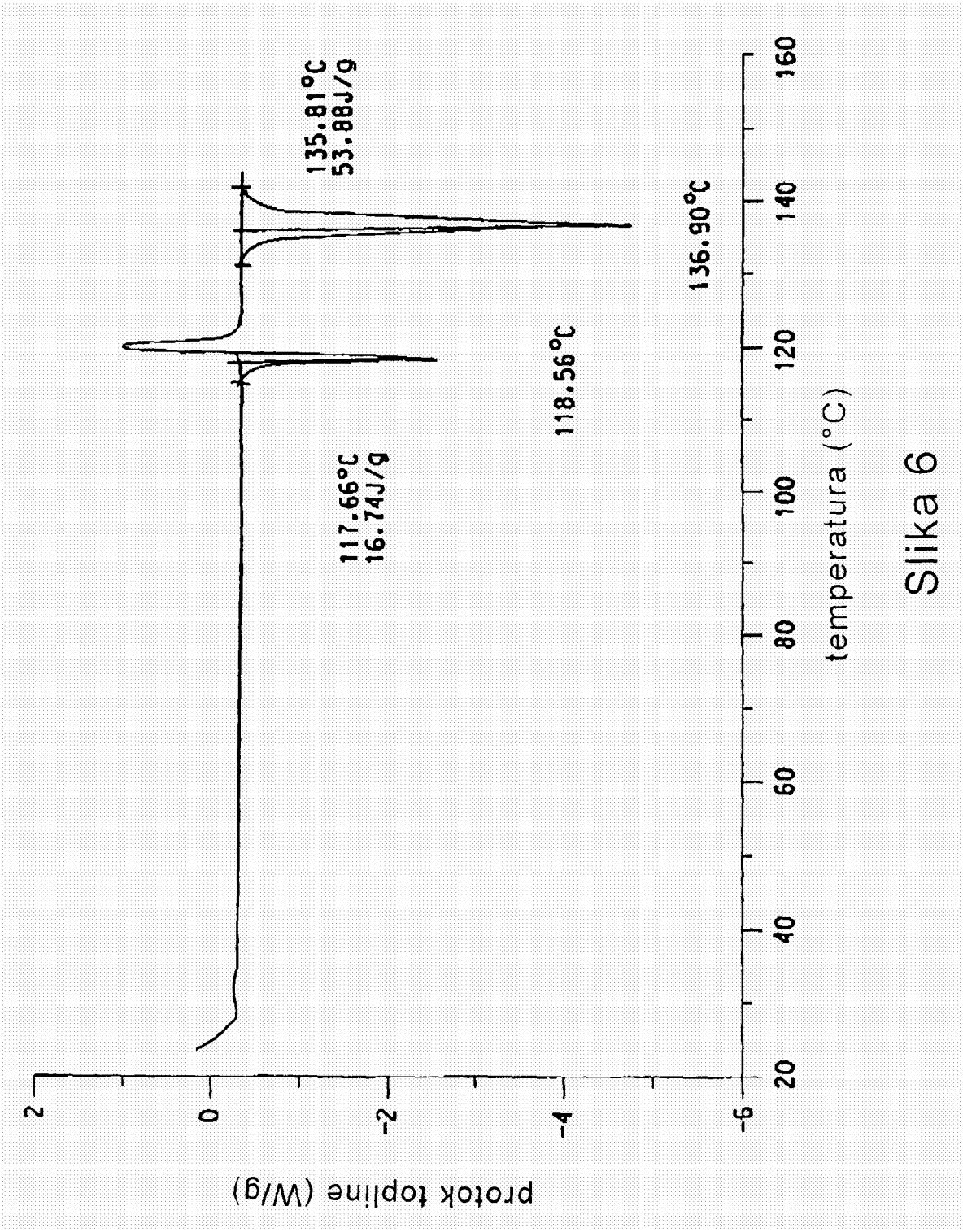
Slika 3


2 4 6 7 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50
2θ (stupnjevi)

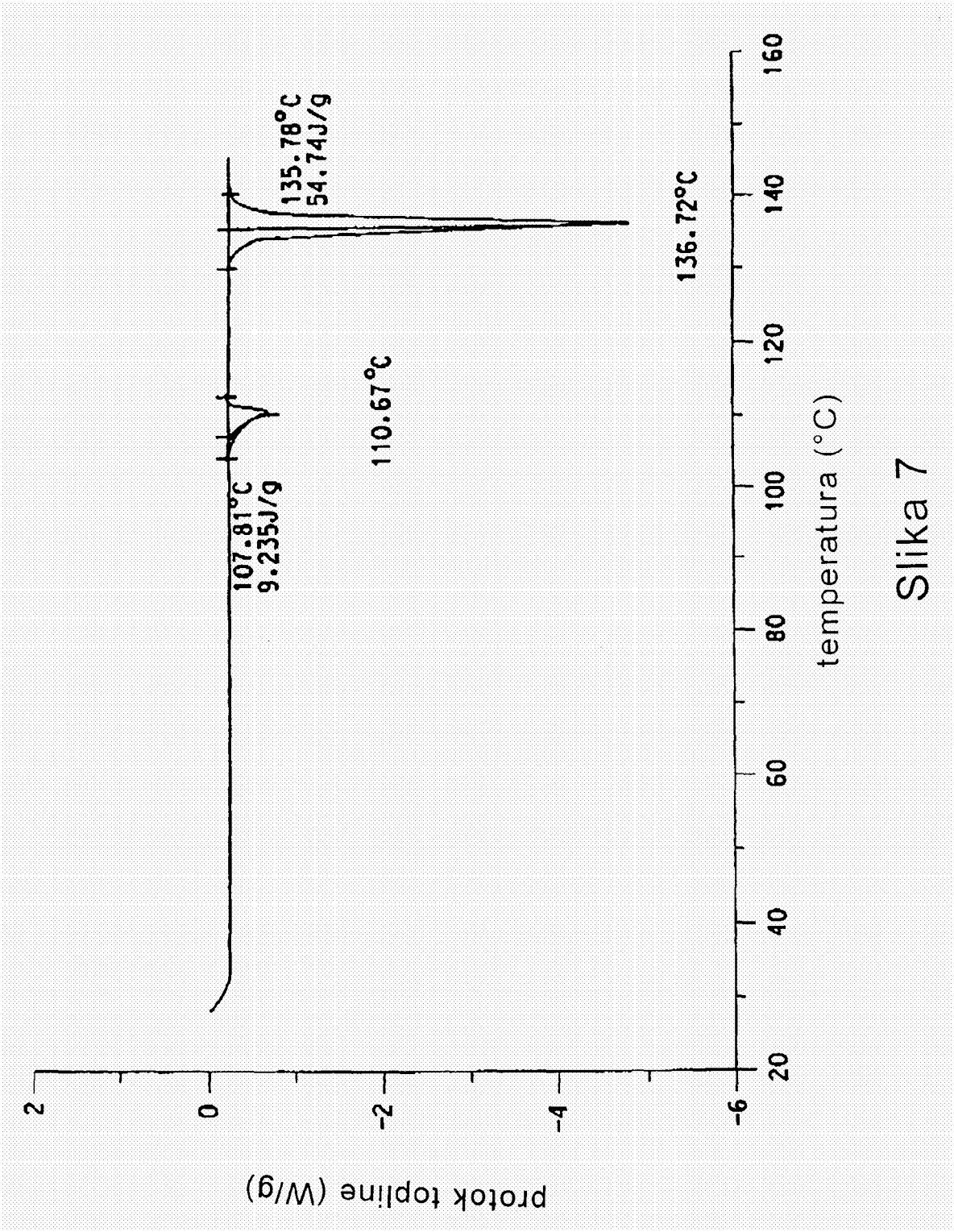
Slika 4


protok toplina (W/g)
2
0
-2
-4
-6
20
40
60
80
100
120
140
160
temperatura (°C)
134.99°C
50.60J/g
136.79°C

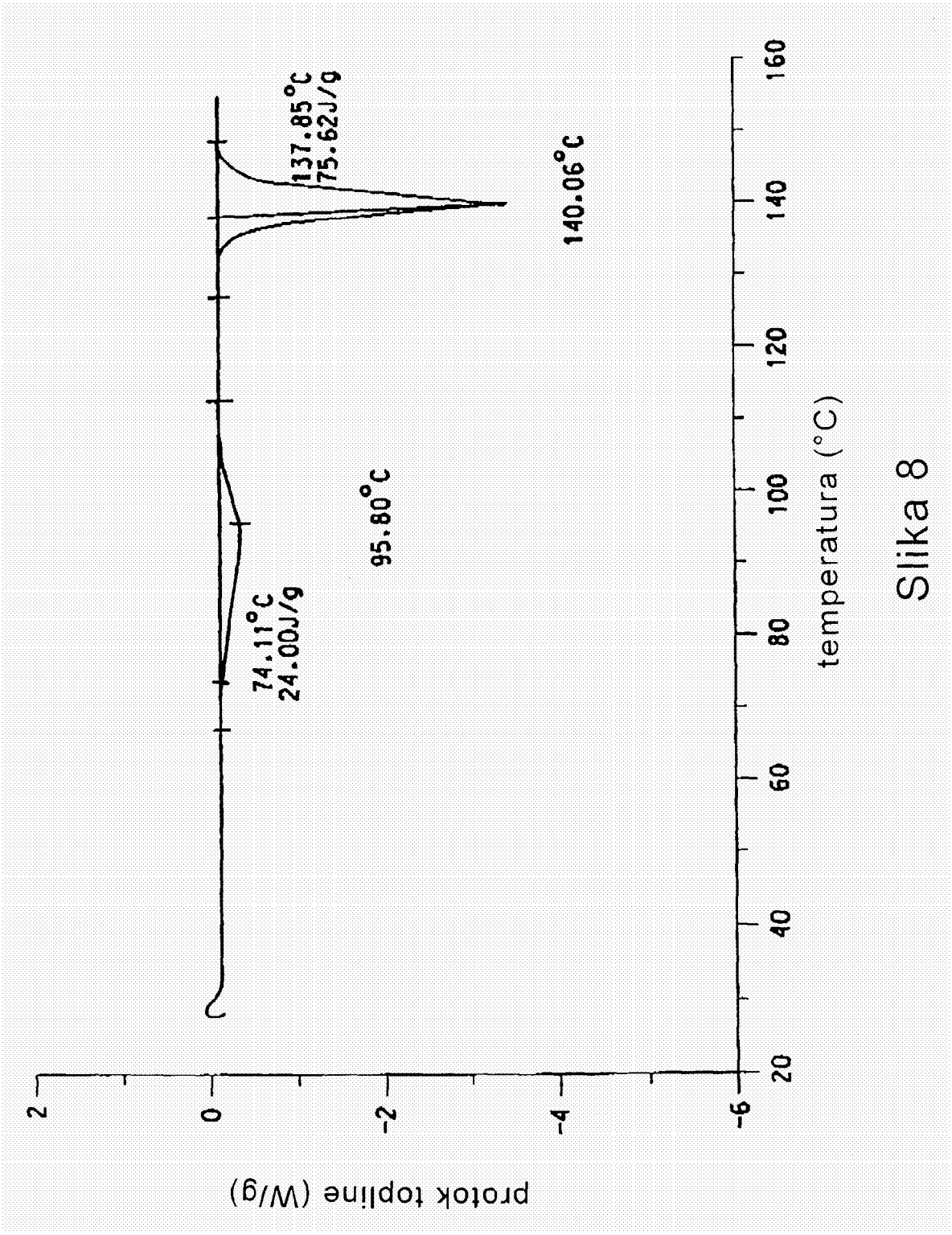
Slika 5


135.81°C
53.88J/g
136.90°C
118.56°C
117.66°C
16.74J/g
protok toplina (W/g)
temperatura (°C)
2
0
-2
-4
-6
20
40
60
80
100
120
140
160

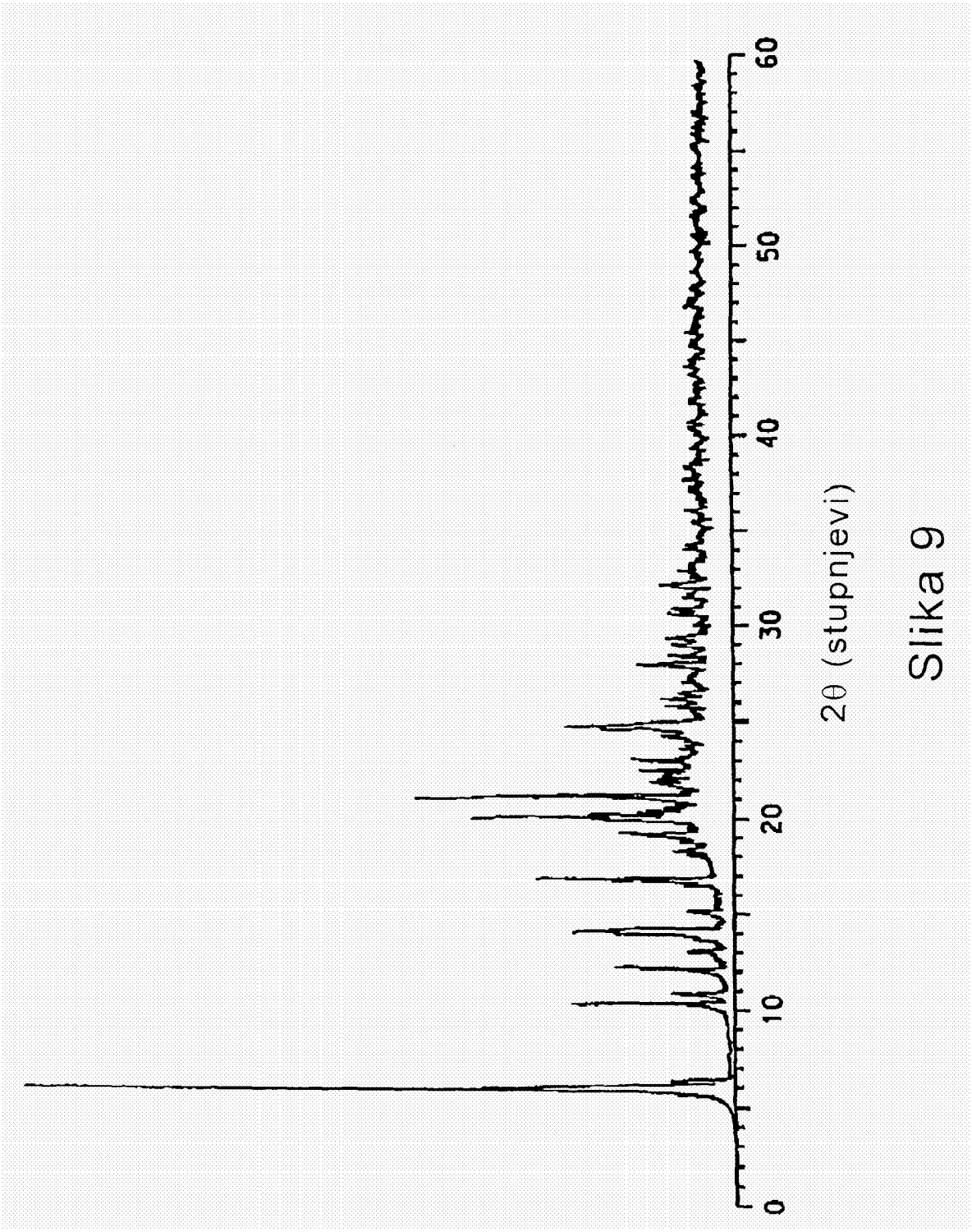
Slika 6


protok toplina (W/g)
2
0
-2
-4
-6
20
40
60
80
100
120
140
160
temperatura (°C)
107.81°C
9.235J/g
110.67°C
135.78°C
54.74J/g
136.72°C

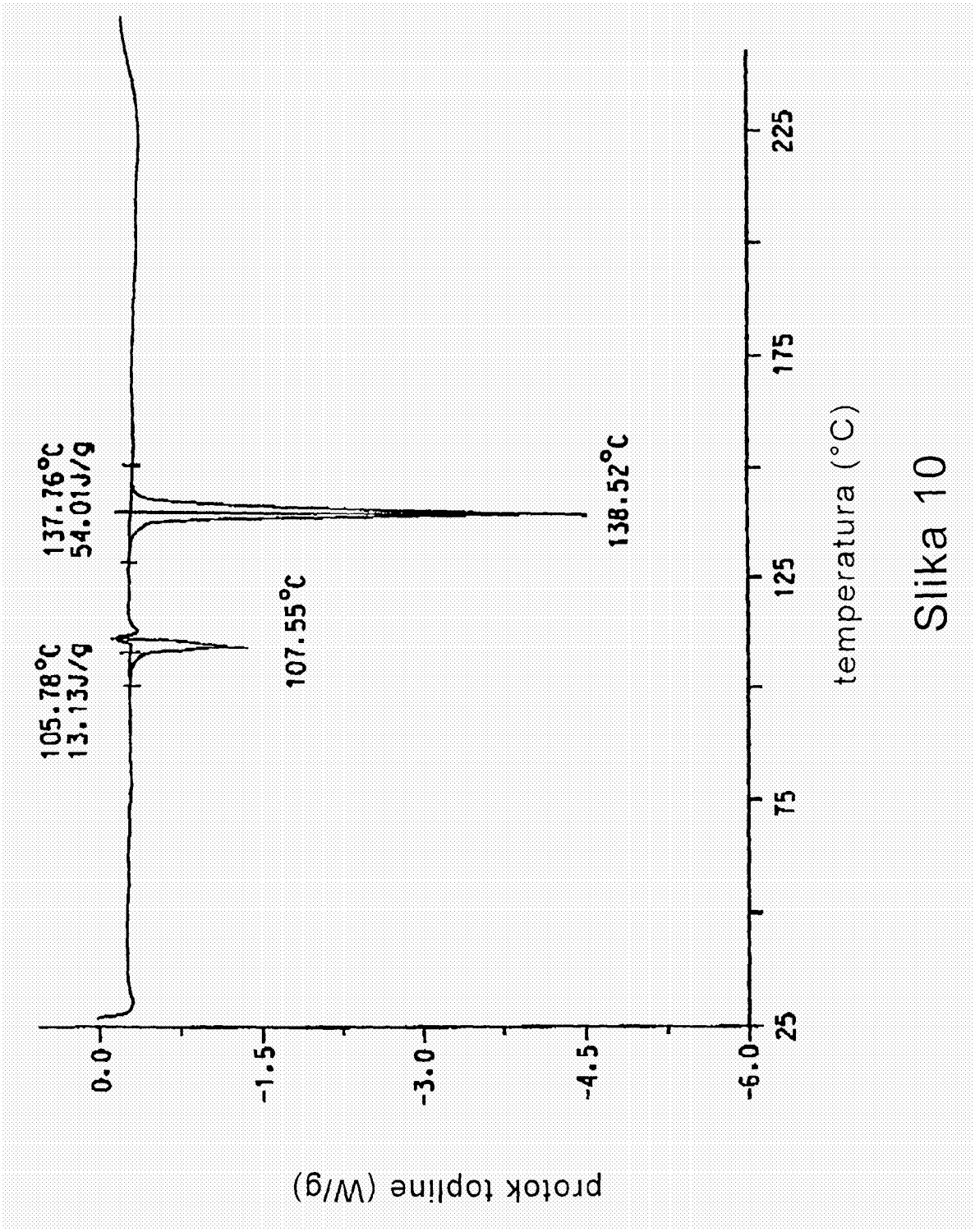
Slika 7


137.85°C
75.62J/g
140.06°C
95.80°C
74.11°C
24.00J/g
protok topline (W/g)
temperatura (°C)
2
0
-2
-4
-6
20
40
60
80
100
120
140
160

Slika 8



Slika 9


105.78°C
13.13J/g
137.76°C
54.01J/g
107.55°C
138.52°C
0.0
-1.5
-3.0
-4.5
-6.0
25
75
125
175
225
protok toplina (W/g)
temperatura (°C)

Slika 10