



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 24 592 T2 2009.01.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 574 512 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 24 592.3

(96) Europäisches Aktenzeichen: 05 076 347.3

(96) Europäischer Anmeldetag: 01.03.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.09.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 09.01.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.01.2009

(51) Int Cl.⁸: C07D 411/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

272560 P 01.03.2001 US
309605 P 02.08.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US; Gilead
Sciences, Inc., Foster City, Calif., US

(72) Erfinder:

Phares, Kenneth R., Chapel Hill, NC 27516, US;
Law, Devalina, Libertyville, IL 60048, US; Hu,
Yuerong, Lafayette, IN 47901, US

(74) Vertreter:

Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München

(54) Bezeichnung: Polymorphe und andere kristalline Formen von cis-FTC

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

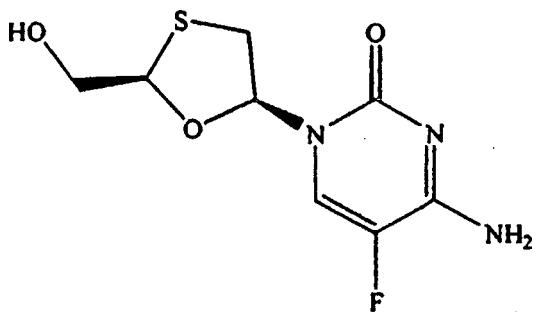
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft polymorphe und andere kristalline Formen von (–)- und (±)-cis-FTC (4-Amino-5-fluor-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-2(1H)-pyrimidinon), pharmazeutische Zusammensetzungen davon und Verwendungen für solche Zusammensetzungen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Der Erfolg verschiedener synthetischer Nukleoside, wie z. B. AZT, D4T, DDI und DDC bei der Inhibition der Replikation von HIV *in vivo* oder *in vitro* hat Forscher in den späten 1980'er Jahren dazu gebracht, Nukleoside zu entwickeln und zu testen, bei denen an der 3'-Position des Nukleosids ein Kohlenstoffatom durch ein Heteroatom substituiert ist. Norbeck et al. haben beschrieben, dass (±)-1-[*cis*-(2,4)-2-(Hydroxymethyl)-4-dioxolanyl]thymin (als (±)-Dioxolan-T bezeichnet) eine mäßige Aktivität gegen HIV aufweist (EC_{50} von 20 μ M in ATH8-Zellen) und bezüglich nicht infizierter Kontrollzellen bei einer Konzentration von 200 μ M nicht toxisch ist, vgl. Tetrahedron Letters 30 (46), 6246 (1989). Die europäische Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 337 713 und das US-Patent 5,041,449 von BioChem Pharma, Inc. beschreiben racemische 2-substituierte-4-substituierte 1,3-Dioxolane, die eine antivirale Aktivität zeigen. Die veröffentlichten PCT-Anmeldungen PCT US91/09124 und PCT US93/08044 beschreiben die Verwendung isolierter β -D-1,3-Dioxolanyl nukleoside zur Behandlung einer HIV-Infektion. Die WO 94/09793 beschreibt die Verwendung isolierter β -D-1,3-Dioxolanyl nukleoside zur Behandlung einer HBV-Infektion.

[0003] Das US-Patent 5,047,407 und die europäische Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 0 382 526, ebenfalls von BioChem Pharma, Inc., beschreiben, dass eine Anzahl racemischer 2-substituierter-5-substituierter 1,3-Oxathiolannukleoside eine antivirale Aktivität aufweist, und insbesondere, dass das racemische Gemisch von 2-Hydroxymethyl-5-(cytosin-1-yl)-1,3-oxathiolan (nachstehend als BCH-189 bezeichnet) bei einer geringeren Toxizität etwa die gleiche Aktivität gegen HIV aufweist wie AZT. Das (–)-Enantiomer von BCH-189 (US-Patent 5,539,116 (Liotta et al.)), das als 3TC bekannt ist, ist nunmehr zur Behandlung von HIV in Menschen in den Vereinigten Staaten im Handel. Vgl. auch die EP 513 200 B1.

[0004] Es wurde auch beschrieben, dass (–)-cis-FTC (4-Amino-5-fluor-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)-2(1H)-pyrimidinon (2R-cis) oder β -L-2-Hydroxymethyl-5-(5-fluorcytosin-1-yl)-1,3-oxathiolan) eine starke HIV-Aktivität aufweist, vgl. Schinazi et al., „Selective Inhibition of Human Immunodeficiency viruses by Racemates and Enantiomers of *cis*-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolane-5-yl]Cytosine“, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, November 1992, Seiten 2423–2431. Vgl. auch die US-Patente 5,814,639, 5,914,331, 5,210,085, das US-Patent 5,204,466, die WO 91/11186 und die WO 92/14743. Die chemische Struktur von (–)-cis-FTC ist nachstehend gezeigt:

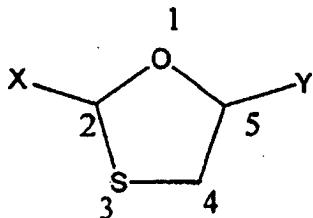


$C_8H_{10}FN_3O_3S$
Molekulargewicht: 247,25

[0005] Aufgrund der kommerziellen Bedeutung von 1,3-Oxathiolannukleosiden, wie z. B. FTC, wurde in Patenten und in der wissenschaftlichen Literatur eine Anzahl von Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Substituenten an den chiralen Kohlenstoffatomen (der angegebenen Purin- oder Pyrimidinbase (als C5-Substituent bezeichnet) und CH_2OH (als C2-Substituent bezeichnet)) von 1,3-Oxathiolannukleosiden können bezüglich des Oxathiolanringsystems entweder *cis* (auf der gleichen Seite) oder *trans* (auf gegenüber liegenden Seiten) vorliegen. Sowohl das *cis*- als auch das *trans*-Racemat besteht aus einem Paar von optischen Isomeren. Somit weist jede Verbindung vier einzelne optische Isomere auf. Die vier optischen Isomere werden durch die folgenden Konfigurationen dargestellt (wenn der Oxathiolanrest derart in einer horizontalen Ebene

orientiert wird, dass sich der -S-CH₂-Rest hinten befindet): (1) cis (auch als β bezeichnet) mit beiden Gruppen „nach oben“, wobei es sich um die natürlich vorkommende L-cis-Konfiguration handelt, (2) cis mit beiden Gruppen „nach unten“, wobei es sich um die nicht natürlich vorkommende β -cis-Konfiguration handelt, (3) trans (auch als α -Konfiguration bezeichnet) mit dem C2-Substituenten „nach oben“ und dem C5-Substituenten „nach unten“, und (4) trans mit dem C2-Substituenten „nach unten“ und dem C5-Substituenten „nach oben“. Die beiden cis-Enantiomere zusammen werden als racemisches Gemisch von β -Enantiomeren bezeichnet und die beiden trans-Enantiomere werden als racemisches Gemisch von α -Enantiomeren bezeichnet. Im Allgemeinen ist es vergleichsweise Standard, das Paar von racemischen optischen cis-Isomeren von dem Paar von racemischen optischen trans-Isomeren trennen zu können. Es ist signifikant schwieriger, die einzelnen Enantiomere der cis-Konfiguration zu trennen oder in anderer Weise zu erhalten. Für 3TC und FTC ist die gewünschte stereochemische Konfiguration das β -L-Isomer.

[0006] Das Nummerierungsschema für den 1,3-Oxathiolanring in FTC ist nachstehend angegeben.



Wege zur Kondensation des 1,3-Oxathiolanrings mit einer geschützten Base

[0007] Das US-Patent 5,204,466 beschreibt ein Verfahren zur Kondensation eines 1,3-Oxathiolans mit einer geschützten Pyrimidinbase unter Verwendung von Zinnchlorid als Lewissäure, das eine nahezu vollständige β -Stereoselektivität bereitstellt. Vgl. auch Choi et al., „In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues“, J. Am. Chem. Soc. 1991, 213, 9377–9379. Die Verwendung von Zinnchlorid erzeugt unerwünschte Rückstände und Nebenprodukte während der Reaktion, die nur schwer entfernt werden können.

[0008] Eine Anzahl von US-Patenten beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Oxathiolannukleosiden über die Kondensation eines 1,3-Oxathiolan-Zwischenprodukts, das an der 2-Position des Rings einen chiralen Ester aufweist, mit einer geschützten Base in der Gegenwart einer Lewissäure auf Siliziumbasis. Der Ester an der 2-Position muss dann zu der entsprechenden Hydroxymethylgruppe reduziert werden, um das Endprodukt zu erhalten, vgl. die US-Patente 5,663,320, 5,864,164, 5,693,787, 5,696,254, 5,744,596 und 5,756,706.

[0009] Das US-Patent 5,763,606 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorwiegend cis-2-Carbonsäure- oder -Thiocarbonsäure-1,3-oxathiolannukleosiden, das die Kupplung einer gewünschten, im Vorhinein silylierten Purin- oder Pyrimidinbase mit einem bicyclischen Zwischenprodukt in der Gegenwart einer Lewissäure umfasst. Das US-Patent 5,272,151 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxolannukleosiden, welches das Umsetzen eines 2-O-geschützten, 5-O-acylierten 1,3-Dioxolans mit einer Sauerstoff- oder Stickstoffgeschützten Purin- oder Pyrimidinbase in der Gegenwart eines Titankatalysators umfasst.

[0010] Choi et al., „In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues“, J. Am. Chem. Soc. 1991, 213, 9377–9379, haben berichtet, dass mit HgCl₂, Et₂AlCl oder TiCl₂(O-isopropyl)₂ keine Kupplung des 1,3-Oxathiolans mit einer geschützten Pyrimidinbase stattfindet (vgl. die Fußnote 2). Choi hat auch berichtet, dass die Reaktion zwischen anomeren 1,3-Oxathiolanacetaten mit silyliertem Cytosin und nahezu jedweder üblichen Lewissäure, die von Zinnchlorid verschieden ist, zur Bildung nicht trennbarer Gemische N-glycosylierter Anomere führt.

[0011] Das US-Patent 5,922,867 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Dioxolannukleosids, welches das Glycosylieren einer Purin- oder Pyrimidinbase mit einem 2-geschützten Oxymethyl-4-halogen-1,3-dioxolan umfasst.

[0012] Unter anderem die US-Patente 5,914,331, 5,700,937, 5,827,727 und 5,892,025 (Liotta et al.) beschreiben die Kupplung der darin beschriebenen 1,3-Oxathiolane mit silyliertem 5-Fluorcytosin in der Gegenwart von SnCl₄ zur Bildung des β -(-)-Isomers von FTC und gegebenenfalls das Entfernen der Schutzgruppen.

Wege zur Bereitstellung des 1,3-Oxathiolannukleosids in der gewünschten Stereokonfiguration

[0013] Spezielle Verfahren zur Herstellung von FTC in der gewünschten Stereokonfiguration in einer im Wesentlichen reinen Form sind unter anderem in den US-Patenten 5,914,331, 5,700,937, 5,827,727 und 5,892,025 (Liotta et al.) beschrieben. In einer Ausführungsform wird die C5'-Hydroxylgruppe eines Gemischs von Nukleosidracematen mit einer Acylverbindung umgesetzt, um C5'-Ester zu bilden, bei denen das Nukleosid im „Carbinol“-Ende des Esters vorliegt. Das gewünschte Enantiomer kann durch Behandeln des racemischen Gemischs mit einem Enzym isoliert werden, welches das gewünschte Enantiomer hydrolysiert (gefolgt von einer Extraktion des polaren Hydrolysats mit einem polaren Lösungsmittel), oder durch die Behandlung mit einem Enzym, welches das nicht gewünschte Enantiomer hydrolysiert (gefolgt von der Entfernung des unerwünschten Enantiomers mit einem polaren Lösungsmittel). Enzyme, welche die Hydrolyse von 1,3-Oxathiolanpyrimidinnukleosiden katalysieren, umfassen Schweineleberesterase, Schweinepankreaslipase, Amano PS-800-Lipase, Subtilisin und α -Chymotrypsin.

[0014] Die WO-A-00/09494 beschreibt Verfahren zur Herstellung von 1,3-Oxathiolannukleosiden, die effiziente Verfahren zur Herstellung des 1,3-Oxathiolanrings und eine anschließende Kondensation des 1,3-Oxathiolans mit einer Pyrimidin- oder Purinbase umfassen. Unter Verwendung der beschriebenen Verfahren können die Verbindungen als isolierte Enantiomere bereitgestellt werden.

[0015] Cytidin-Desoxycytidin-Desaminase kann verwendet werden, um racemische Gemische von 2-Hydroxymethyl-5-(cytosin-1-yl)-1,3-oxathiolan und dessen Derivate, einschließlich 2-Hydroxymethyl-5-(5-fluorcytosin-1-yl)-1,3-oxathiolan zu trennen. Das Enzym katalysiert die Desaminierung des Cytosinrests zu einem Uridin. Eines der Enantiomere von 1,3-Oxathiolannukleosiden ist ein bevorzugtes Substrat für Cytidin-Desoxycytidin-Desaminase. Das Enantiomer, das nicht in ein Uridin umgewandelt wird (und daher nach wie vor basisch ist), wird mit einer sauren Lösung aus der Lösung extrahiert. Cytidin-Desoxycytidin-Desaminase kann aus Rattenleber oder menschlicher Leber isoliert oder aus rekombinanten Sequenzen in einem prokaryotischen System, wie z. B. *E. coli*, exprimiert werden.

[0016] Zur Trennung von cis-FTC-Enantiomeren kann auch eine chirale Chromatographie verwendet werden. Beispielsweise beschreibt das US-Patent 5,892,025 (Liotta et al.) ein Verfahren zum Trennen einer Kombination der Enantiomere von cis-FTC durch Leiten des cis-FTC durch eine chirale Säule mit acetyliertem β -Cyclodextrin.

Polymorphe Charakterisierung

[0017] Das Vermögen einer Verbindung, in verschiedenen Kristallstrukturen vorzuliegen, ist als Polymorphismus bekannt. Diese unterschiedlichen kristallinen Formen sind als „polymorphe Modifizierungen“ oder „Polymorphe“ bekannt. Während Polymorphe die gleiche chemische Zusammensetzung aufweisen, unterscheiden sie sich bezüglich der Packung und der geometrischen Anordnung und zeigen unterschiedliche physikalische Eigenschaften, wie z. B. Schmelzpunkt, Form, Farbe, Dichte, Härte, Verformbarkeit, Stabilität, Lösungsverhalten und dergleichen. Abhängig von ihrer Temperatur-Stabilitäts-Beziehung können zwei Polymorphe entweder monotrop oder enantiotrop sein. Bei einem monotropen System bleibt die relative Stabilität zwischen den beiden festen Phasen bei einer Temperaturänderung unverändert. Im Gegensatz dazu liegt bei einem enantiotropen System eine Umwandlungstemperatur vor, bei der sich die Stabilität der beiden Phasen umkehrt (Theory and Origin of Polymorphism, in „Polymorphism in Pharmaceutical Solids“ (1999), ISBN:-)8247-0237).

[0018] Von einer Anzahl von Verbindungen wurde berichtet, dass sie einen Polymorphismus aufweisen. Als ein frühes Beispiel haben Gordon et al. im US-Patent 4,476,248 eine neue kristalline Form des Arzneistoffs Ibuprofen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung beschrieben und beansprucht. Es wurde berichtet, dass die neue kristalline Form die Herstellbarkeit von Ibuprofen verbessert. Es wurde berichtet, dass eine Struktur, die näher mit FTC verwandt ist, nämlich 3TC (($-$)-cis-4-Amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on; Lamivudin) ebenfalls in mehr als einer kristallinen Form vorliegt, vgl. M.J. Jozwiakowski, N.T. Nguyen, J.M. Sisco, C.W. Spangake, „Solubility Behavior of Lamivudine Crystal Forms in Recrystallization Solvents“, *J. Pharm. Sci.*, 85, 2, Seiten 193–199 (1996). Vgl. auch das US-Patent 5,905,082 (Roberts et al.) mit dem Titel „Crystalline Oxathiolane Derivatives“, veröffentlicht am 18. Mai 1999, und dessen PCT-Genenstück PCT/EP92/01213, die zwei polymorphe Formen von 3TC beschreiben. Roberts et al. beschreiben, dass ein Polymorph erhalten wird, wenn 3TC aus einer wässrigen Lösung kristallisiert wird. Ein zweiter Polymorph wird erhalten, wenn 3TC aus nicht-wässrigen Medien kristallisiert wird, oder wenn die erste Form geschmolzen und abkühlen gelassen wird, oder wenn die erste Form zerkleinert oder gemahlen wird. Beide polymorphe Formen zeigen eigene Absorptionsbanden, Schmelztemperaturen und Kristallenergien.

[0019] (-)-cis-FTC, das mit den vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt worden ist, weist eine spezielle kristalline Form auf, die hier als Form I (-)-cis-FTC bezeichnet wird. Die Winkelstellungen (zwei Theta) der charakteristischen Peaks in einem Pulverröntgenbeugungsbild bzw. -muster von Form I (-)-cis-FTC, die in der [Fig. 7](#) gezeigt sind, sind: $14,1^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,1^\circ$, $28,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $29,5^\circ \pm 0,1^\circ$ und $32,6^\circ \pm 0,1^\circ$.

[0020] Zusätzliche Polymorphe und andere kristalline Formen von FTC könnten bei der Herstellung oder anderen Anwendungen einen kommerziellen Wert aufweisen. Es ist daher eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Polymorphe und andere kristalline Formen von FTC bereitzustellen.

[0021] Es ist eine weitere Aufgabe, neue Verfahren zur Herstellung und Isolierung polymorpher und anderer kristalliner Formen von FTC bereitzustellen.

[0022] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, therapeutische Anwendungen von FTC-Polymorphen und anderen Phasen von FTC bereitzustellen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0023] In einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an Form II (-)-cis-FTC in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.

[0024] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an Form III (-)-cis-FTC in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.

[0025] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an (\pm)-cis-FTC-Sesquihydrat in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.

[0026] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an dehydratisiertem (\pm)-cis-FTC-Sesquihydrat in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.

[0027] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an amorphem (-)-cis-FTC in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.

[0028] Besonders bevorzugte Verwendungen dieser Formen sind Verwendungen bei der Behandlung von HIV oder Hepatitis B.

[0029] Form II (-)-cis-FTC kann durch Schmelzen von Form I (-)-cis-FTC und Rekristallisieren der Schmelze bei einer Temperatur nahe am Schmelzpunkt von Form I erhalten werden. Form III (-)-cis-FTC kann durch Abkühlen von Form II (-)-cis-FTC unter die thermodynamische Umwandlungstemperatur für die Formen II und III erhalten werden. Amorphes (-)-cis-FTC kann durch schnelles Abkühlen von flüssigem (-)-cis-FTC erhalten werden. Die hydratisierte kristalline Form von (\pm)-cis-FTC ist ein Sesquihydrat und kann durch Lösen von (\pm)-cis-FTC in Wasser und Umkristallisieren des FTC erhalten werden. Die dehydratisierte Form des Sesquihydrats kann durch Entfernen des Hydratationswassers von dem Sesquihydrat erhalten werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0030] [Fig. 1](#) ist ein typisches DSC-Thermogramm („Differentialscanningkalorimetrie“-Thermogramm) von Form I (-)-cis-FTC mit einem endothermen Peak bei 151°C , das durch Aufheizen mit einer Geschwindigkeit von $10^\circ\text{C}/\text{min}$ erhalten worden ist.

[0031] [Fig. 2](#) ist ein DSC-Thermogramm von Form I (-)-cis-FTC, das durch Aufheizen mit $1^\circ\text{C}/\text{min}$ erhalten worden ist.

[0032] [Fig. 3](#) ist ein DSC-Thermogramm von Form I (-)-cis-FTC, das durch Aufheizen mit $2^\circ\text{C}/\text{min}$ erhalten

worden ist.

[0033] [Fig. 4](#) ist ein DSC-Thermogramm von Form I (-)-cis-FTC, das durch Aufheizen mit 5°C/min erhalten worden ist.

[0034] [Fig. 5](#) ist ein DSC-Thermogramm von Form II und Form III (-)-cis-FTC.

[0035] [Fig. 6](#) ist ein DSC-Thermogramm, das zeigt, dass die Umwandlung von Form II in Form III reversibel ist.

[0036] [Fig. 7](#) ist ein PXRD-Muster („Pulverröntgenbeugungs“-Muster) von Form I (-)-cis-FTC.

[0037] [Fig. 8](#) ist ein PXRD-Muster von Form II (-)-cis-FTC.

[0038] [Fig. 9](#) ist ein PXRD-Muster von Form III (-)-cis-FTC.

[0039] [Fig. 10](#) ist ein PXRD-Muster des Sesquihydrats von (\pm)-cis-FTC.

[0040] [Fig. 11](#) ist ein PXRD-Muster einer dehydratisierten Form von racemischem cis-FTC-Sesquihydrat.

[0041] [Fig. 12](#) ist ein DSC-Thermogramm von (\pm)-cis-FTC-Sesquihydrat und (-)-cis-FTC.

[0042] [Fig. 13](#) ist ein TGA-Scan („thermogravimetrische Analyse“-Scan) des Sesquihydrats von (\pm)-cis-FTC.

[0043] [Fig. 14](#) zeigt eine freie Energie-Temperatur-Beziehung für drei Polymorphe von (-)-cis-FTC (Formen I, II und III). Die stabilen Phasen sind durch eine durchgezogene Linie und die metastabilen Phasen durch eine Punktlinie dargestellt.

[0044] [Fig. 15](#) ist ein DSC-Thermogramm von amorphem (-)-cis-FTC, das durch Schmelzen und Einfrieren einer kristallinen Probe von (-)-cis-FTC erhalten worden ist. Die Aufheizgeschwindigkeit beim letzten Erhitzen betrug 10°C/min.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0045] Es werden zwei neue polymorphe Formen von (-)-cis-FTC, die amorphe Phase von (-)-cis-FTC, eine neue hydratisierte kristalline Form von (\pm)-cis-FTC und eine dehydratisierte Form des (\pm)-cis-FTC-Hydrats in pharmazeutischen Zusammensetzungen bereitgestellt. Die verschiedenen Formen können von anderen Phasen von (-)-cis-FTC und (\pm)-cis-FTC durch Röntgenbeugungsmuster, thermische Eigenschaften und die Verfahren, mit denen sie hergestellt werden, unterschieden werden. Diese Formen von FTC zusammen mit der amorphen Phase können als Zwischenprodukte bei der Herstellung von FTC verwendet werden oder sie können wie in der vorliegenden Erfindung zu pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert und zur Behandlung von HIV oder Hepatitis B verwendet werden.

[0046] Die zwei polymorphen Formen von (-)-cis-FTC, die in dieser Erfindung verwendet werden, werden als Form II und III (-)-cis-FTC bezeichnet und durch die Pulverröntgenbeugungsmuster in den [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) charakterisiert. Diese Formen sollten im Gegensatz zu Form I (-)-cis-FTC gesehen werden, bei dem es sich um die polymorphe Form von (-)-cis-FTC handelt, die mit den Verfahren hergestellt worden ist, die im einleitenden Teil dieses Dokuments beschrieben sind. Form I (-)-cis-FTC kann durch das in der [Fig. 7](#) gezeigte Pulverröntgenbeugungsmuster oder durch die Peaks bei den Beugungswinkel, die im einleitenden Teil dieses Dokuments beschrieben sind, charakterisiert werden.

[0047] Die hydratisierte kristalline Form von (\pm)-cis-FTC ist durch das Pulverröntgenbeugungsmuster in der [Fig. 10](#) charakterisiert. Diese Form sollte im Gegensatz zu dem (\pm)-cis-FTC gesehen werden, das gemäß des Standes der Technik hergestellt wird. Die thermischen Eigenschaften für die verschiedenen Formen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Art der Umwandlung $T_{\text{Umwandlung}}^{\text{Phase}}$	Ungefährre Temperatur (°C)	Temperaturbereich (°C)
T_m^I	151	148-153
T_m^{II}	166	162-167
T_m^{III}	bei dieser Untersuchung nicht festgestellt	nicht festgestellt
T_g^{amorph}	67	+/- 3°C bei einer Aufheizgeschwindigkeit von 10°C/min
$T_t^{I,II}$	130 (berechnet)	N/A
$T_t^{II,III}$	102	96-112
T_d^{Hydrat}	>30	-
T_m^{Racemat}	190	182-192

Form II (-)-cis-FTC

[0048] Form II (-)-cis-FTC wird beobachtet, wenn Form I (-)-cis-FTC geschmolzen und rekristallisiert gelassen wird. Wie alle Polymorphe kann Form II durch das Pulverbeugungsmuster charakterisiert werden, das sie zeigt, wenn sie einer Pulverröntgenkristallographie unterworfen wird. Die Winkelpositionen (zwei Theta) der charakteristischen Peaks in dem Pulverröntgenbeugungsmuster von Form II (-)-cis-FTC, das in der [Fig. 8](#) gezeigt ist, sind: $14,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,1^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $24,6^\circ \pm 0,1^\circ$ und $25,6^\circ \pm 0,1^\circ$.

[0049] Form II (-)-cis-FTC kann auch durch dessen Schmelztemperatur und/oder Schmelzwärme charakterisiert werden. Form II (-)-cis-FTC weist eine Schmelztemperatur von etwa 166°C bei Atmosphärendruck auf und zeigt typischerweise eine Schmelzwärme im Bereich von etwa 15 bis 19 kJ/mol. Es ist bekannt, dass die Schmelzwärme abhängig von experimentellen Bedingungen variieren kann.

[0050] Alternativ kann Form II (-)-cis-FTC durch dessen enantiotropes Verhalten und das Verfahren, mit dem es hergestellt wird, charakterisiert werden. Form II (-)-cis-FTC ist mit Form I und Form III Polymorphen von (-)-cis-FTC in dem Sinn enantiotrop, dass es eine Umwandlungstemperatur gibt, unterhalb derer und oberhalb derer die Stabilitätsreihenfolge umgekehrt wird. Aufgrund dieses enantiotropen Verhaltens kann Form II (-)-cis-FTC entweder aus Form I (-)-cis-FTC oder aus Form III (-)-cis-FTC hergestellt werden. In den in diesem Dokument gezeigten Beispielen wurde Form II (-)-cis-FTC erhalten durch:

(1) Erhitzen von (-)-cis-FTC (Form I) über dessen Schmelztemperatur (für Form I etwa 151°C) und Halten von (-)-cis-FTC bei dieser erhöhten Temperatur. Beim langsamen Abkühlen rekristallisierte das geschmolzene (-)-cis-FTC zu Form II und nahm bei Temperaturen über der thermodynamischen Umwandlungstemperatur zwischen Form II und Form III die kristalline Form von Form II an.

(2) Erhitzen von Form III (-)-cis-FTC über die thermodynamische Umwandlungstemperatur für Form II und Form III, die im Bereich von etwa 96°C bis etwa 112°C liegt (da Form II mit Form III (-)-cis-FTC enantiotrop ist).

[0051] Folglich kann Form II (-)-cis-FTC erhalten werden, wenn Form I (-)-cis-FTC geschmolzen und die Temperatur der Schmelze unterhalb der Schmelztemperatur von Form II, jedoch oberhalb der thermodynamischen Umwandlungstemperatur zwischen Form II und Form III gehalten wird. Insbesondere wird eine entsprechende Umwandlung von Form II nicht festgestellt, wenn Form II oberhalb deren Schmelzpunkt (etwa 166°C) erhitzt und langsam abkühlen gelassen wird. Vielmehr rekristallisiert Form II einfach zu Form II. Form II würde jedoch nicht aus der gleichen Schmelze kristallisieren, wenn die Schmelze abschreckgekühlt wird, sondern es würde sich eine amorphe Phase ergeben.

Form III (-)-cis-FTC

[0052] Da Form II (-)-cis-FTC einer Umwandlung im festen Zustand zu Form III (-)-cis-FTC unterliegt, wird diese Form aus Form II (-)-cis-FTC erhalten, wenn die Temperatur von Form II (-)-cis-FTC unter die Umwandlungstemperatur gesenkt wird, die im Bereich von etwa 96°C bis etwa 112°C liegt. Form III (-)-cis-FTC ist ein anderer Polymorph von (-)-cis-FTC und kann durch das Pulverbeugungsmuster charakterisiert werden, das

sie zeigt, wenn sie einer Pulverröntgenkristallographie unterworfen wird. Die Winkelpositionen (zwei Theta) der charakteristischen Peaks in dem Pulverröntgenbeugungsmuster von Form III (–)-cis-FTC, das in der [Fig. 9](#) gezeigt ist, sind: $14,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,1^\circ$ und $26,2^\circ \pm 0,1^\circ$.

[0053] Form III (–)-cis-FTC kann auch durch die Verfahren zu deren Herstellung charakterisiert werden. Aufgrund des enantiotropen Verhalten von Form III mit Form II kann Form III (–)-cis-FTC aus Form II (–)-cis-FTC durch Abkühlen von Form II (–)-cis-FTC unter die Umwandlungstemperatur im festen Zustand für Form II und Form III, wodurch eine Umwandlung des festen Zustands von Form II (–)-cis-FTC verursacht wird, hergestellt werden. Selbstverständlich kann Form III (–)-cis-FTC auch direkt aus Form I (–)-cis-FTC mit Form II als Zwischenprodukt durch Schmelzen von Form I und langsames Abkühlen der Schmelze unter die Umwandlungstemperatur im festen Zustand für Form II und Form III hergestellt werden. Aufgrund dieser Stabilität unterhalb deren Umwandlungstemperatur im festen Zustand kann Form III (–)-cis-FTC auch durch den Bereich von Temperaturen charakterisiert werden, über den sie eine Umwandlung im festen Zustand zeigt, wird jedoch vorzugsweise am unteren Ende dieses Bereichs charakterisiert (d. h. etwa 96°C bei Atmosphärendruck).

(±)-cis-FTC-Sesquihydrat

[0054] (±)-cis-FTC-Sesquihydrat ist eine kristalline Form von racemischem cis-FTC, die erhalten wird, wenn (±)-cis-FTC in Wasser gelöst und umkristallisiert wird. Insbesondere resultiert das Hydrat nur aus dem Racemat von cis-FTC und nicht aus reinem (–)-cis-FTC. Das (±)-cis-FTC-Sesquihydrat kann durch das Pulverbeugungsmuster charakterisiert werden, das es zeigt, wenn es einer Pulverröntgenkristallographie unterworfen wird. Die Winkelpositionen (zwei Theta) der charakteristischen Peaks in dem Pulverröntgenbeugungsmuster von (±)-cis-FTC-Sesquihydrat, das in der [Fig. 10](#) gezeigt ist, sind: $11,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,1^\circ$ und $30,9^\circ \pm 0,1^\circ$.

[0055] Die TGA-Analysen bestätigen ein Sesquihydrat von (±)-cis-FTC. Das Sesquihydrat beginnt bei etwa 30°C und Atmosphärendruck sein Hydratationswasser durch Verdampfen zu verlieren.

[0056] (±)-cis-FTC-Sesquihydrat kann auch durch eines der Verfahren zu dessen Herstellung charakterisiert werden. (±)-cis-FTC-Sesquihydrat wird vorzugsweise einfach durch Lösen von (±)-cis-FTC in Wasser und Umkristallisieren des gelösten FTC zu einer hydratisierten kristallinen Form hergestellt. Während des Lösens kann erwärmt werden, um die Menge des gelösten FTC zu erhöhen. Das (±)-FTC kann in einem reinen racemischen Gemisch von cis-FTC oder als Verunreinigung einer Zusammensetzung, die vorwiegend (+)-cis-FTC oder (–)-cis-FTC umfasst, vorliegen. Wenn es als Verunreinigung vorliegt, umfasst (±)-FTC vorzugsweise mindestens etwa 4 Gew.-% der (+)-cis-FTC- oder (–)-cis-FTC-Zusammensetzung (d. h., wenn es als Verunreinigung von (–)-cis-FTC vorliegt, umfasst das FTC vorzugsweise mindestens 2 Gew.-% des (+)-Enantiomers, und wenn es als Verunreinigung von (+)-cis-FTC vorliegt, umfasst das FTC vorzugsweise mindestens 2 Gew.-% des (–)-Enantiomers).

[0057] Ein DSC-Thermogramm von (±)-cis-FTC ist in der [Fig. 12](#) gezeigt. Das umkristallisierte FTC ist ein Sesquihydrat, wie es sich durch eine DSC-, TGA- und PXRD-Analyse zeigt.

[0058] Beim Verdampfen des Hydratationswassers von (±)-cis-FTC-Sesquihydrat wird eine dehydratisierte kristalline Form von racemischem cis-FTC gebildet. Das so erhaltene racemische cis-FTC kann durch das Pulverbeugungsmuster charakterisiert werden, das es zeigt, wenn es einer Pulverröntgenkristallographie unterworfen wird. Die Winkelpositionen (zwei Theta) der charakteristischen Peaks in dem Pulverröntgenbeugungsmuster von dehydratisiertem, racemischen cis-FTC, das in der [Fig. 11](#) gezeigt ist, sind: $12,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,1^\circ$ und $25,5^\circ \pm 0,1^\circ$. Das dehydratisierte racemische cis-FTC weist eine Schmelztemperatur von etwa 190°C bei Atmosphärendruck und eine Schmelzwärme von etwa 23 kJ/mol auf.

[0059] Das DSC-Thermogramm in der [Fig. 12](#) ist (±)-cis-FTC-Sesquihydrat. Wie es durch eine TGA-Analyse bestätigt wird, stammte der große endotherme Peak bei etwa 80°C von (±)-cis-FTC-Sesquihydrat, das dessen Hydratationswasser verliert. Der zweite endotherme Peak bei 190°C ist das Schmelzen des dehydratisierten racemischen cis-FTC.

Amorphes (–)-cis-FTC

[0060] Eine amorphe Form von (–)-cis-FTC wird erhalten, wenn geschmolzenes (–)-cis-FTC schnell auf unter

etwa 40 oder 50°C abgeschreckt wird, wodurch jedwede Umwandlung in Form II oder III (–)-cis-FTC umgangen wird. Ein DSC-Thermogramm von amorphem (–)-cis-FTC ist in der [Fig. 15](#) dargestellt, die zeigt, dass die Glasübergangstemperatur für diese Phase 67°C beträgt.

Definitionen

[0061] Der hier verwendete Ausdruck „im Wesentlichen rein“, wenn er bezüglich einer Phase oder einer kristallinen Form von FTC verwendet wird, bezieht sich auf eine Phase oder kristalline Form von FTC, die eine Reinheit von mehr als etwa 95% aufweist. Dies bedeutet, dass die polymorphe oder hydratisierte Form von FTC nicht mehr als etwa 5% jedweder anderen Verbindung und, in einer Ausführungsform, nicht mehr als etwa 5% jedweder anderer Phasen oder kristalliner Formen von FTC enthält (und zwar gleich ob racemisch, (–), (+), cis oder trans). In anderen Ausführungsformen bezieht sich der Ausdruck „im Wesentlichen rein“ auf eine Phase oder eine kristalline Form von FTC, die eine Reinheit von mehr als etwa 96% aufweist. In einer anderen Ausführungsform bezieht sich der Ausdruck „im Wesentlichen rein“ auf eine Phase oder eine kristalline Form von FTC, die eine Reinheit von mehr als etwa 97% oder 99% aufweist.

[0062] Entsprechend bezieht sich der Ausdruck „im Wesentlichen in Abwesenheit einer zweiten Komponente“, wenn er bezüglich einer Phase oder einer kristallinen Form von FTC verwendet wird, auf eine Phase oder eine kristalline Form von FTC, die nicht mehr als etwa 5% der zweiten Komponente enthält. Mehr bevorzugt bezieht sich der Ausdruck „im Wesentlichen in Abwesenheit einer zweiten Komponente“ auf eine Phase oder eine kristalline Form von FTC, die nicht mehr als etwa 4% der zweiten Komponente enthält, und noch mehr bevorzugt nicht mehr als etwa 3% oder 1% der zweiten Komponente enthält.

[0063] Die charakteristischen Pulverröntgenbeugungsmuster-Peakpositionen sind für kristalline Formen als Winkelstellungen (zwei Theta) innerhalb einer zulässigen Variabilität von plus oder minus 0,1° angegeben. Diese zulässige Variabilität ist im US-Arzneibuch, Seiten 1843–1844 (1995) spezifiziert. Die Variabilität plus oder minus 0,1° soll verwendet werden, wenn zwei Pulverröntgenbeugungsmuster verglichen werden. In der Praxis werden dann, wenn einem Beugungsmusterpeak von einem Muster ein Bereich von Winkelstellungen (zwei Theta) zugeordnet wird, bei denen es sich um eine gemessene Peakposition plus oder minus 0,1° handelt, und einem Beugungsmusterpeak von dem anderen Muster ein Bereich von Winkelstellungen (zwei Theta) zugeordnet wird, bei denen es sich um eine gemessene Peakposition plus oder minus 0,1° handelt, und wenn diese Bereiche von Peakpositionen überlappen, die beiden Peaks so betrachtet, dass sie die gleiche Winkelstellung (zwei Theta) aufweisen. Wenn beispielsweise ein Beugungsmusterpeak von einem Muster so bestimmt wird, dass er eine Peakposition von 5,20° aufweist, ermöglicht die zulässige Variabilität für Vergleichszwecke, dass der Peak einer Position im Bereich von 5,10° bis 5,30° zugeordnet wird. Wenn ein Vergleichspeak von dem anderen Beugungsmuster so bestimmt wird, dass er eine Peakposition von 5,35° aufweist, ermöglicht die zulässige Variabilität für Vergleichszwecke, dass der Peak einer Position im Bereich von 5,25° bis 5,45° zugeordnet wird. Da es eine Überlappung zwischen den beiden Bereichen von Peakpositionen gibt, wird davon ausgegangen, dass die beiden verglichenen Peaks die gleiche Winkelposition aufweisen (zwei Theta).

[0064] In dieser Beschreibung wird das Wort „umfasst“ oder Variationen davon, wie z. B. „umfassen“ oder „umfassend“, so aufgefasst, dass es das Einbeziehen eines angegebenen Elements, einer angegebenen ganzen Zahl oder eines angegebenen Schritts, oder einer Gruppe von Elementen, ganzen Zahlen oder Schritten impliziert, jedoch nicht den Ausschluss jedweden anderen Elements, jedweder anderen ganzen Zahl oder jedweden anderen Schritts oder von jedweden anderen Gruppen von Elementen, ganzen Zahlen oder Schritten.

Beispiele

Materialien und Verfahren

[0065] (–)-cis-FTC-Ausgangsmaterial für alle Tests, falls nichts anderes angegeben ist, wurde durch Vereinigen und Behandeln von zwei Chargen (–)-cis-FTC wie folgt erhalten. Ein Kolben wurde mit 1109 g (–)-cis-FTC und 2750 ml Ethylacetat beschickt. Diese Aufschämmung wurde zwei Stunden bei Umgebungstemperatur geführt, filtriert und mit 550 ml Ethylacetat gewaschen. Der Filterkuchen wurde in einem Vakuumofen über Nacht bei 50°C und etwa 2 mm Hg getrocknet. Alle Lösungsmittel hatten HPLC-Qualität und wurden so verwendet, wie sie erhalten worden sind. Ein HPLC-Test des (–)-cis-FTC-Ausgangsmaterials zeigte eine Reinheit von 98,8%.

[0066] Differentialscanningkalorimetrie (DSC): Die DSC-Experimente wurden unter Verwendung eines der folgenden Geräte durchgeführt:

DSC-Untersuchungen wurden unter Verwendung eines TA-Geräts DSC 2920 (mit Kühlung) durchgeführt. Proben mit etwa 5 mg wurden in abgedichtete Aluminiumtiegel eingebracht. Die DSC-Zelle wurde mit 30 ml/min Stickstoff gespült. Die Aufheizgeschwindigkeit betrug 10°C/min, falls nichts anderes angegeben ist. Die Temperatur- und Wärmefflusskalibrierungen wurden mit einem Indiumstandard unter den gleichen experimentellen Bedingungen durchgeführt.

[0067] DSC-Messungen wurden in einem Mettler DSC30 (Mettler instrument, Hightstown, NJ) durchgeführt, das mit einem Datenanalysegerät (STAR^e, Mettler Instrument) ausgestattet war. Die Proben (etwa 2 bis 5 mg) wurden in 40 µl-Standard-Aluminiumtiegel eingebracht, wobei in den Deckel ein einzelnes Loch gestanzt war. Als Referenz wurde ein leerer Tiegel des gleichen Typs verwendet. Die Proben wurden bei 1 bis 10°C/min mit einer Spülung mit 50 ml/min trockenem Stickstoff gescannt. Das DSC wurde bezüglich des Wärmeffusses und der Temperatur kalibriert.

[0068] Thermogravimetrische Analyse (TGA): TGA-Untersuchungen wurden mit einem TA Instruments TGA 2950 durchgeführt. Proben mit etwa 5 mg wurden in offene Platintiegel eingebracht und die Probe wurde mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 10°C/min aufgeheizt.

[0069] PXRD mit variabler Temperatur: Das Diffraktometer (XDS 2000, Scintag, Sunnyvale, CA) umfasste einen 4 kW-Generator (Spannung 45 kV und Strom 40 mA) mit einer Cu-Anodenröhre, einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Ge-Detektor (GLP-10195/07-S, EG & G ORTEC, Oak Ridge, TN), ein Datenanalysegerät (MicroVax 3100, Digital Equipment Corporation, Ontario, Canada), einen Heiztisch (Scintag) und eine Temperatursteuereinrichtung (Microstar, Research Inc., Minneapolis, MN). Die Proben wurden in einer dünnen Schicht auf einen Probenhalter aufgebracht und ohne Rotation mit einer Geschwindigkeit von 1° pro Minute gescannt.

[0070] Heiztischmikroskopie (HSM): Die Mikroskopie mit polarisiertem Licht wurde mit einem Olympus BX60-Mikroskop, das mit einem Mettler-Toledo FP82HT-Heiztisch ausgestattet war, durchgeführt. Eine dünne Schicht einer Probe wurde auf einen Objektträger aufgebracht und mit 10°C/min erhitzt. Thermische Vorgänge wurden mit der ImagePro®-Software erfasst.

[0071] Rekrystallisationsverfahren: Etwa 5 g (-)-cis-FTC wurden in einen Rundkolben eingebracht und im Temperaturbereich von 155 bis 160°C 30 min unter Rühren erhitzt. Die Probe wurde in dem Kolben bei Umgebungsbedingungen auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0072] Gleichgewichtslöslichkeit: Gleichgewichtslöslichkeitswerte wurden unter Verwendung eines Überschusses an Feststoff in einem mit einem Stopfen verschlossenen Kolben, der in einem temperaturgesteuerten Wasserbad mit 25°C 52 Stunden geschüttelt wurde, erhalten. Restliches festes Material wurde nach der Gleichgewichtseinstellung mittels Heiztischmikroskopie und PXRD identifiziert. Der Überstand wurde vor der Verdünnung für eine HPLC-Analyse durch 0,45 µm-Membranfilter filtriert.

[0073] Mahlen: (-)-cis-FTC wurde in einer Fitzpatrick-Mühle bei hoher Geschwindigkeit (4000 U/min) mit vorwärts gerichteten Hämmern mit einem 000-Band-Sieb gemahlen. Der Arzneistoff wurde einmal durch den Filter geschickt und in einem Kunststoffbeutel gesammelt.

[0074] Hydratbildung: Eine Überstandlösung (0,5 g/ml) von Form I wurde bei 50°C hergestellt. Diese Lösung wurde dann unter Rühren für etwa 2 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde vakuumfiltriert und luftgetrocknet. Dieser Feststoff wurde mittels HPLC, DSC, PXRD und TGA analysiert. Diese Analyse zeigte, dass der Feststoff ein Sesquihydrat von (±)-cis-FTC war.

[0075] Kristallisation: (-)-cis-FTC wurde in einem der folgenden Lösungsmittel gelöst: Methanol, Ethylacetat, Wasser, Tetrahydrofuran und Aceton. Jede Suspension wurde etwa 15 min gekocht und sofort durch einen 0,45 µm-Nylonfilter filtriert. Der Überstand wurde bis zur Krisallisation bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Kristallisation wurden die Suspensionen filtriert, um den Filterkuchen zu sammeln. Der Filterkuchen wurde in eine Glasschale eingebracht, mit einem fusselfreien Papierhandtuch bedeckt und für 2 Tage bei Umgebungsbedingungen in einen Abzug gestellt.

Beispiel 1: DSC-Charakterisierung von Form I und II (-)-cis-FTC

[0076] Die thermischen Vorgänge von Polymorph Form I (-)-cis-FTC wurden bei Aufheizgeschwindigkeiten von 10, 1, 2 und 5°C/min untersucht. Diese DSC-Thermogramme sind in den [Fig. 1](#), [Fig. 2](#), [Fig. 3](#) bzw. 4 gezeigt. Die Probengrößen betrugen 6,8400 mg, 5,290 mg, 5,0430 mg bzw. 5,1500 mg.

[0077] Der endotherme Peak bei 151°C entspricht der Schmelztemperatur von Form I (–)-cis-FTC. Dieser endotherme Peak lag bei allen untersuchten Aufheizgeschwindigkeiten vor. Die mit dem Schmelzen dieser Phase verbundene Schmelzwärme beträgt 25 kJ/mol. Nach diesem Schmelzen findet eine Rekristallisation zu einem höher schmelzenden Feststoff, Form II, statt. Das Vorliegen des endothermen Peaks bei hoher Temperatur (162°C) war von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig. Insbesondere nahm bei verminderter Aufheizgeschwindigkeit die Wahrscheinlichkeit zu, dass der endotherme Peak bei hoher Temperatur auftritt. Auch der Wert der Schmelzwärme nahm bei dem endothermen Peak bei hoher Temperatur zu, wenn die Aufheizgeschwindigkeit abnahm. Diese Beobachtungen sind mit der Tatsache konsistent, dass die Flüssigkeit bei niedrigeren Aufheizgeschwindigkeiten in einem größeren Ausmaß rekristallisiert. Dieser von der Aufheizgeschwindigkeit abhängige endotherme Peak zeigte, dass Form I nach dem Schmelzen bei 151°C einer Rekristallisation unterliegen kann und dass die resultierende Kristallform bei etwa 162°C schmilzt. Die Phase, die bei 162°C schmilzt, wurde als „Form II (–)-cis-FTC“ bezeichnet.

Beispiel 2: DSC-Charakterisierung von Form II und III (–)-cis-FTC

[0078] Thermische Vorgänge für Form I (–)-cis-FTC beim Schmelzen und anschließenden Abkühlen auf Raumtemperatur wurden mittels DSC untersucht. Eine 5,5500 mg-Probe von Form I (–)-cis-FTC wurde auf 160°C erhitzt, d. h. gerade über die Schmelztemperatur von Form I, und dann wieder auf 25°C abgekühlt. Beim erneuten Erhitzen in dem DSC mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 10°C/min lag der endotherme Peak bei 151°C für Form I (–)-cis-FTC nicht vor. Endotherme Peaks traten jedoch bei 102°C und 162°C auf, wie es in der [Fig. 5](#) gezeigt ist. Der endotherme Peak bei 102°C war eine Umwandlung im festen Zustand von Form III (–)-cis-FTC zu Form II (–)-cis-FTC, wie es in der [Fig. 6](#) gezeigt ist. Die PXRD-Daten ([Fig. 7](#) und [Fig. 9](#)), die oberhalb und unterhalb der 102°C-Umwandlung gesammelt worden sind, bestätigten die DSC-Interpretation. Der endotherme Peak bei 162°C war die Schmelze von Form II (–)-cis-FTC. Eine HPLC bestätigte, dass mit diesen thermischen Vorgängen keine Änderung der Wirksamkeit verbunden war.

Beispiel 3: DSC-Charakterisierung von amorphem (–)-cis-FTC

[0079] 7,315 mg Form I FTC wurden in dem DSC mit 5°C/min auf 180°C erhitzt. Dann wurde die Probe mit –20°C/min auf –20°C abschreckgekühlt. Diese Probe zeigte, wenn sie mit 10°C/min erneut erhitzt wurde, eine Verschiebung der Grundlinie, die mit dem Glasübergang bei etwa 67°C zusammenhängt. Diese Verschiebung der Grundlinie fand sowohl während des Aufheiz- als auch während des Kühlzyklus statt, wodurch bestätigt wurde, dass diese Verschiebung aufgrund des Glasübergangs stattfand. Ein DSC-Thermogramm des amorphen (–)-cis-FTC ist in der [Fig. 15](#) gezeigt.

Beispiel 4: HSM-Untersuchungen von Form I, II und III (–)-cis-FTC

[0080] Die Zuordnung von Form I, II und III auf der Basis der während der DSC-Analyse beobachteten thermischen Vorgänge war mit HSM-Untersuchungen konsistent. Unter dem Mikroskop lag das Form I-Material bei Raumtemperatur in Form von Platten vor. Beim Erhitzen auf 160°C mit 10°C/min schmolz Form I zu einer klaren Flüssigkeit. Beim Abkühlen dieser Flüssigkeit kristallisierten aus der Schmelze Nadeln, die verglichen mit Form I dunkler aussahen. Beim erneuten Erhitzen unterlagen diese Nadeln beginnend bei etwa 102°C und endend bei etwa 115°C einer Veränderung der Doppelbrechung. Die Nadeln schmolzen schließlich bei 166°C.

Beispiel 5: Effekt des Mahlens auf die Kristallform

[0081] Zwei Chargen von gemahlenem Form I (–)-cis-FTC wurden hergestellt: Eine durch Zerreiben per Hand mit Mörser und Pistill für 5 min, eine andere durch Mahlen in einer Fitzpatrick-Mühle. Eine Lichtmikroskopie zeigte, dass die Teilchengröße von zerriebenem (–)-cis-FTC am kleinsten erschien, gefolgt von (–)-cis-FTC, das mit der Fitzpatrick-Mühle erhalten worden ist, und von ungemahlenem (–)-cis-FTC, obwohl dies nicht quantitativ gemessen worden ist. Das DSC-Thermogramm einer Probe, die mit der Fitzpatrick-Mühle gemahlen worden ist, und von ungemahlenem (–)-cis-FTC wies nur einen endothermen Peak bei 151°C auf. Zerriebenes (–)-cis-FTC wies zwei endotherme Peaks bei 151°C und 162°C auf. Das PXRD-Muster des zerriebenen (–)-cis-FTC bei Raumtemperatur war mit dem Muster für Form I identisch, was zeigte, dass die Umwandlung von Form I zu Form II während des DSC-Experiments stattfand. Insgesamt zeigen diese Daten, dass das Mahlen unter den beschriebenen Bedingungen die Kristallform von (–)-cis-FTC, wenn von Form I ausgegangen wird, nicht beeinflusst.

Beispiel 6: Effekt von Wärme auf die Kristallform

[0082] Das PXRD-Muster für Form III bei 25°C und 95°C ist in der [Fig. 9](#) gezeigt. Ein bei 120°C aufgenommenes PXRD-Muster dieser Probe war jedoch von dem bei 95°C aufgenommenen Muster verschieden. Die Veränderung des PXRD-Musters über diesem Temperaturbereich war mit dem endothermen Peak konsistent, der bei etwa 102°C mittels DSC-Thermogramm-Analyse erhalten wurde ([Fig. 6](#)) und bestätigt, dass der endotherme Peak bei 102°C durch eine Umwandlung oder Veränderung im festen Zustand der Kristallstruktur verursacht wurde.

[0083] Das bei 120°C gemessene PXRD-Muster war mit demjenigen identisch, das bei 160°C gemessen worden ist. Beim Abkühlen der Probe auf 25°C war das PXRD-Muster jedoch mit demjenigen von Form III (-)-cis-FTC identisch. Die Kristallform, die oberhalb von 102°C vorliegt und bei 162°C schmilzt, wurde als Form II identifiziert. Das PXRD-Muster für Form I Material veränderte sich bei der Schmelztemperatur von 151°C nicht.

Beispiel 7: Analyse der thermodynamischen Stabilität

[0084] Die Schmelzdaten für Form I, II und III (-)-cis-FTC sind in der Tabelle I zusammengefasst. Auf der Basis dieser Daten wurde die thermodynamische Beziehung zwischen Form I und II erstellt. Diese Formen hängen enantiotrop zusammen und die berechnete Umwandlungstemperatur ist 130°C.

Tabelle I: Umwandlungstemperaturdaten für vier kristalline Formen von (-)-cis-FTC

Form	Umwandlungstemperatur (°C)	Schmelzwärme (kJ/mol)
I	151	25
II	166	18
III*	102	-
racemisches cis-FTC	186	22,8

* Form III schmilzt nicht, sondern unterliegt einer Umwandlung im festen Zustand bei etwa 112°C, so dass die Schmelzwärme nicht bekannt ist.

[0085] Die thermodynamische Stabilitätsbeziehung zwischen diesen Formen ist graphisch in der [Fig. 14](#) gezeigt.

Beispiel 8: Löslichkeit

[0086] Aus der [Fig. 14](#) ist ersichtlich, dass unterhalb von 130°C Form I die stabilste Phase ist. Daher ist unterhalb von 130°C Form I die am wenigsten lösliche Phase. Die Gleichgewichtslöslichkeit für Form I in Wasser bei 25°C betrug 0,482 M (119 mg/ml). Verbindungen, die einen Löslichkeitswert von mehr als 100 mg/ml aufweisen, werden als sehr gut löslich betrachtet, und Form I (-)-cis-FTC fällt in diese Kategorie. Die anderen Formen von (-)-cis-FTC, die hier beschrieben sind, weisen eine höhere Löslichkeit auf als Form I.

Beispiel 9: Kristallisationsuntersuchungen

[0087] Das (-)-cis-FTC-Ausgangsmaterial für alle Kristallisationsuntersuchungen war Form I (-)-cis-FTC, das gemäß PXRD bestimmt worden ist. Form I (-)-cis-FTC wurde aus Lösungen von Wasser, Methanol, Tetrahydrofuran, Ethylacetat und Aceton umkristallisiert. Alle Proben aus den Kristallisationsexperimenten wurden mittels PXRD und DSC analysiert. (-)-cis-FTC, das aus Ethylacetat und Aceton kristallisiert wurde, zeigte endotherme Peaks bei 151°C und 162°C und PXRD-Muster, die mit dem Muster für Form I (-)-cis-FTC identisch waren.

[0088] Eine übersättigte Lösung (0,5 g/ml) von Form I wurde bei 50°C hergestellt. Diese Lösung wurde dann unter Röhren für etwa 2 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde vakuumfiltriert und luftgetrocknet. Dieser Feststoff wurde mittels HPLC, DSC, PXRD und TGA analysiert. Diese Analyse zeigte, dass der Feststoff ein Sesquihydrat von (\pm)-cis-FTC war. Die Gleichgewichtslöslichkeit des Sesquihydrats bei 25°C beträgt 0,34 M (93 mg/ml). Das DSC-Thermogramm des Hydrats ist in der [Fig. 12](#) gezeigt. Der große endotherme Peak bei niedrigen Temperaturen war auf den Verlust von Hydratationswasser von

(\pm)-cis-FTC-Sesquihydrat zurückzuführen, was mittels TGA bestätigt wurde ([Fig. 13](#)). Der endotherme Peak bei 190°C war auf das Schmelzen des dehydratisierten Hydrats zurückzuführen. Dem dehydratisierten Hydrat wurde anschließend eine spezielle Schmelztemperatur von etwa 190°C zugewiesen, [Fig. 12](#). Für das dehydratierte Hydrat wurde auch ein spezielles PXRD-Muster ermittelt (vgl. die [Fig. 11](#)).

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0089] Menschen, die an HIV und HBV leiden, können durch Verabreichen einer wirksamen Menge der verschiedenen erfindungsgemäßen Verbindungen (d. h. von Form II und Form III (\pm)-cis-FTC, racemischem cis-FTC-Sesquihydrat und der dehydratisierten Form von racemischem cis-FTC-Sesquihydrat) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon in der Gegenwart eines pharmazeutisch verträglichen Trägers oder Verdünnungsmittels an den Patienten behandelt werden. Die aktiven Materialien werden zweckmäßig für eine orale Verabreichung in flüssiger oder fester Form formuliert.

[0090] Eine bevorzugte Dosis der Verbindung für HIV oder HBV liegt im Bereich von etwa 1 bis 75 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 50 oder 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, allgemeiner 0,1 bis etwa 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers pro Tag. Der wirksame Dosierungsbereich der pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs kann auf der Basis des Gewichts des abzugebenden, zugrunde liegenden Nukleosids berechnet werden. Wenn das Salz als solches eine Aktivität aufweist, kann die wirksame Dosierung wie vorstehend unter Verwendung des Gewichts des Salzes oder mit einem anderen, dem Fachmann bekannten Mittel abgeschätzt werden.

[0091] Die Verbindung wird zweckmäßig in einer beliebigen zweckmäßigen Einheitsdosierungsform verabreicht, einschließlich unter anderem in einer Dosierungsform, die 7 bis 3000 mg, vorzugsweise 70 bis 1400 mg Wirkstoff pro Einheitsdosierungsform enthält. Eine orale Dosierung von 50 bis 1000 mg ist üblicherweise zweckmäßig.

[0092] Idealerweise sollte der Wirkstoff so verabreicht werden, dass Plasmapeakkonzentrationen des Wirkstoffs von etwa 0,2 bis 70 µm, vorzugsweise von etwa 1,0 bis 10 µm erreicht werden. Dies kann z. B. durch eine intravenöse Injektion einer 0,1 bis 5%igen Lösung des Wirkstoffs, gegebenenfalls in Kochsalzlösung, oder durch Verabreichen des Wirkstoffs als Bolus erreicht werden.

[0093] Die Konzentration des Wirkstoffs in der Arzneistoffzusammensetzung wird von der Absorptions-, Inaktivierungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs sowie von anderen, dem Fachmann bekannten Faktoren abhängen. Es sollte beachtet werden, dass Dosierungswerte auch mit der Schwere des zu lindernden Zustands variieren. Es sollte ferner beachtet werden, dass für die jeweilige Person spezielle Dosierungsvorschriften gemäß dem individuellen Bedarf und der professionellen Beurteilung der Person, welche die Verabreichung der Zusammensetzungen durchführt oder überwacht, im Zeitverlauf eingestellt werden sollten, und dass die Konzentrationsbereiche, die hier angegeben sind, lediglich beispielhaft sind und den Schutzbereich oder die praktische Ausführung der beanspruchten Zusammensetzung nicht einschränken sollen. Der Wirkstoff kann auf einmal verabreicht werden oder in eine Anzahl kleinerer Dosen aufgeteilt werden, die in variierenden Zeitintervallen verabreicht werden.

[0094] Ein bevorzugter Verabreichungsmodus des Wirkstoffs ist oral. Orale Zusammensetzungen werden im Allgemeinen ein inertes Verdünnungsmittel oder einen essbaren Träger umfassen. Sie können in Gelatinekapseln eingeschlossen oder zu Tabletten gepresst werden. Zur oralen therapeutischen Verabreichung kann der Wirkstoff mit Vehikeln gemischt und in Form von Tabletten, Pastillen oder Kapseln verwendet werden. Pharmazeutisch verträgliche Bindemittel und/oder Zusatzmaterialien können als Teil der Zusammensetzung einbezogen werden.

[0095] Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen und dergleichen können jedweden der folgenden Bestandteile oder Verbindungen entsprechender Natur enthalten: Ein Bindemittel, wie z. B. mikrokristalline Cellulose, Tragantgummi oder Gelatine, ein Vehikel, wie z. B. Stärke oder Lactose, ein Sprengmittel, wie z. B. Alginsäure, Primogel oder Maisstärke, ein Schmiermittel, wie z. B. Magnesiumstearat oder Sterotes, ein Gleitmittel, wie z. B. kolloidales Siliziumdioxid, ein Süßungsmittel, wie z. B. Saccharose oder Saccharin, oder einen Aromastoff, wie z. B. Pfefferminze, Methylsalicylat oder ein Orangenaroma. Wenn die Dosierungseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu einem Material des vorstehend genannten Typs einen flüssigen Träger, wie z. B. ein fettes Öl, enthalten. Darüber hinaus können Dosierungseinheitsformen verschiedene andere Materialien enthalten, welche die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren, wie z. B. Beschichtungen von Zucker, Schellack oder anderen enterischen Mitteln.

[0096] Die Verbindung kann als Komponente eines Elixiers, einer Suspension, eines Sirups, einer Oblate, eines Kaugummis oder dergleichen verabreicht werden. Ein Sirup kann zusätzlich zu den Wirkstoffen Saccharose als Süßungsmittel und bestimmte Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Farbmittel und Aromastoffe enthalten.

[0097] Die Verbindung oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon kann bzw. können auch mit anderen aktiven Materialien gemischt werden, welche die gewünschte Wirkung nicht beeinträchtigen, oder mit Materialien, welche die gewünschte Wirkung unterstützen, wie z. B. mit Antibiotika, Antipilzmitteln, entzündungshemmenden Mitteln oder anderen antiviralen Arzneistoffen, einschließlich anderen Nukleosidverbindungen.

[0098] In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Wirkstoffe mit Trägern hergestellt, welche die Verbindung gegen eine schnelle Eliminierung aus dem Körper schützen, wie z. B. eine Formulierung mit kontrollierter bzw. gesteuerter Freisetzung, einschließlich Implantate und mikroeingekapselte Abgabesysteme. Biologisch abbaubare, biologisch verträgliche Polymere können verwendet werden, wie z. B. Ethylen-Vinylacetat, Polyanhydride, Polyglykolsäure, Kollagen, Polyorthoester und Polymilchsäure. Verfahren zur Herstellung solcher Formulierungen sind dem Fachmann bekannt. Die Materialien können auch kommerziell von Alza Corporation erhalten werden.

[0099] Liposomale Suspensionen (einschließlich Liposomen, die auf infizierte Zellen gerichtet sind und monoklonale Antikörper gegen virale Antigene umfassen) sind auch als pharmazeutisch verträgliche Träger bevorzugt. Diese können mit Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind und z. B. im US-Patent 4,522,811 beschrieben sind. Beispielsweise können Liposomenformulierungen durch Lösen eines geeigneten Lipids bzw. geeigneter Lipide (wie z. B. Stearylphosphatidylethanolamin, Stearylphosphatidylcholin, Arachadylphosphatidylcholin und Cholesterin) in einem anorganischen Lösungsmittel, das dann verdampft wird, hergestellt werden, wobei ein dünner Film von getrocknetem Lipid auf der Oberfläche des Behälters zurückbleibt. Eine wässrige Lösung des Wirkstoffs oder dessen Monophosphat-, Diphosphat- und/oder Triphosphatderivats wird dann in den Behälter eingebracht. Der Behälter wird dann per Hand bewegt, um Lipidmaterial von den Seiten des Behälters freizusetzen und Lipidaggregate zu dispergieren, wodurch die liposomale Suspension gebildet wird.

[0100] Dem Fachmann ist klar, dass in der vorliegenden Erfindung verschiedene Modifizierungen und Variationen gemacht werden können, ohne vom Schutzbereich der Erfindung abzuweichen. Andere Ausführungsformen der Erfindung sind für den Fachmann aufgrund der Beschreibung und der darin beschriebenen Durchführung der Erfindung offensichtlich. Die Beschreibung und die Beispiele sollen lediglich als exemplarisch betrachtet werden, wobei sich der Schutzbereich der Erfindung aus den beigefügten Ansprüchen ergibt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an Form II (-)-cis-FTC in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an Form III (-)-cis-FTC in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an (\pm)-cis-FTC-Sesquihydrat in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an dehydratisiertem (\pm)-cis-FTC-Sesquihydrat in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an amorphem (-)-cis-FTC in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wobei der Träger zur oralen Verabreichung geeignet ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung in der Form einer Dosierungseinheit ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, wobei das cis-FTC in einer Menge von 70–1.400 mg vorliegt.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei cis-FTC in einer Menge von 50–1.000 mg vorliegt.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung in der Form einer Tablette vorliegt.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung in der Form einer Pille vorliegt.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung in der Form einer Kapsel vorliegt.

Es folgen 15 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

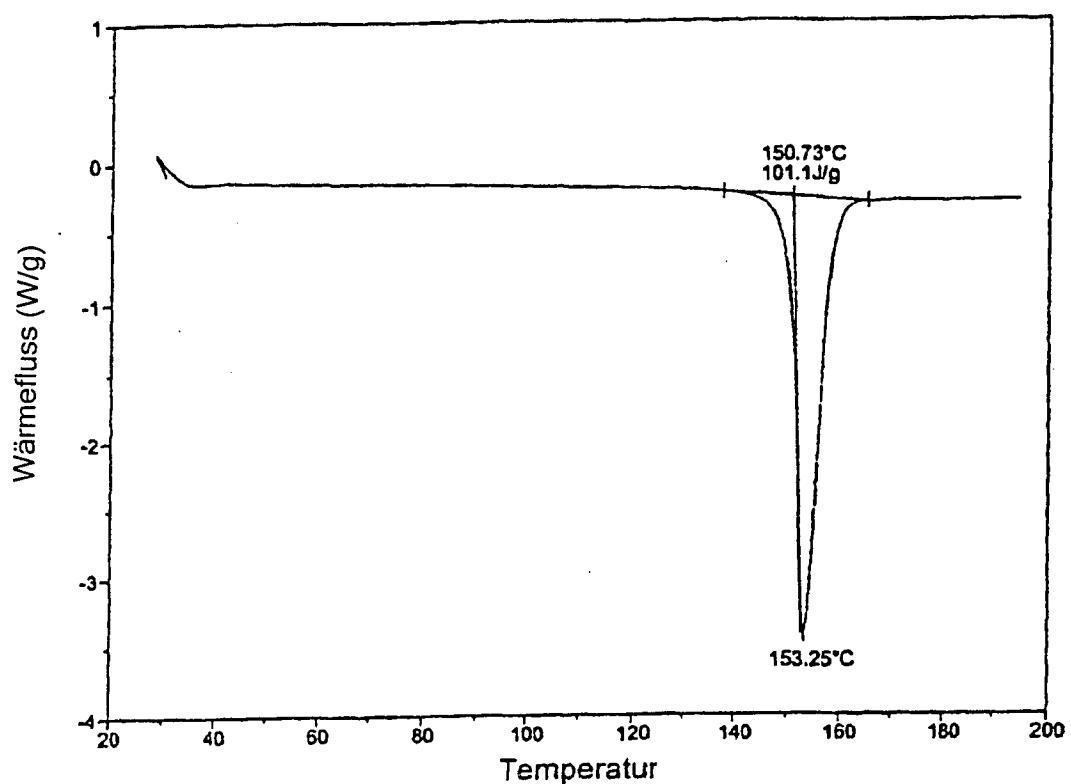


Fig. I

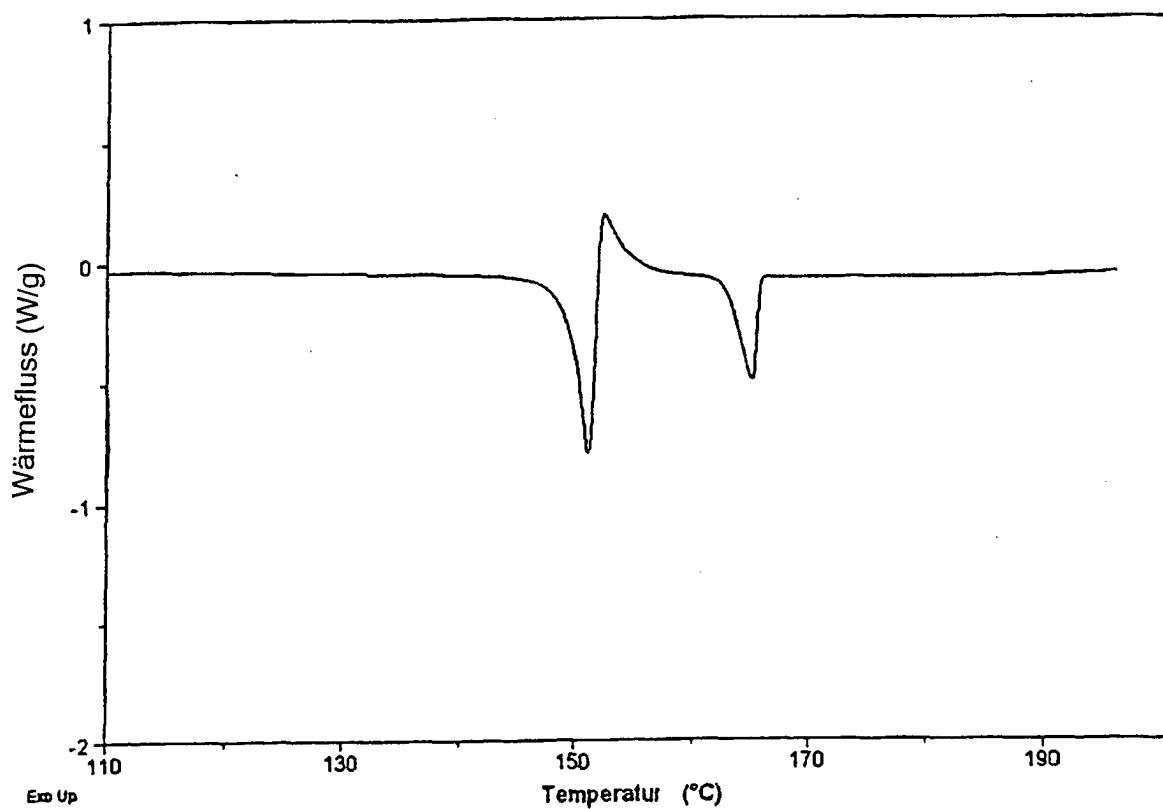


Fig. 2

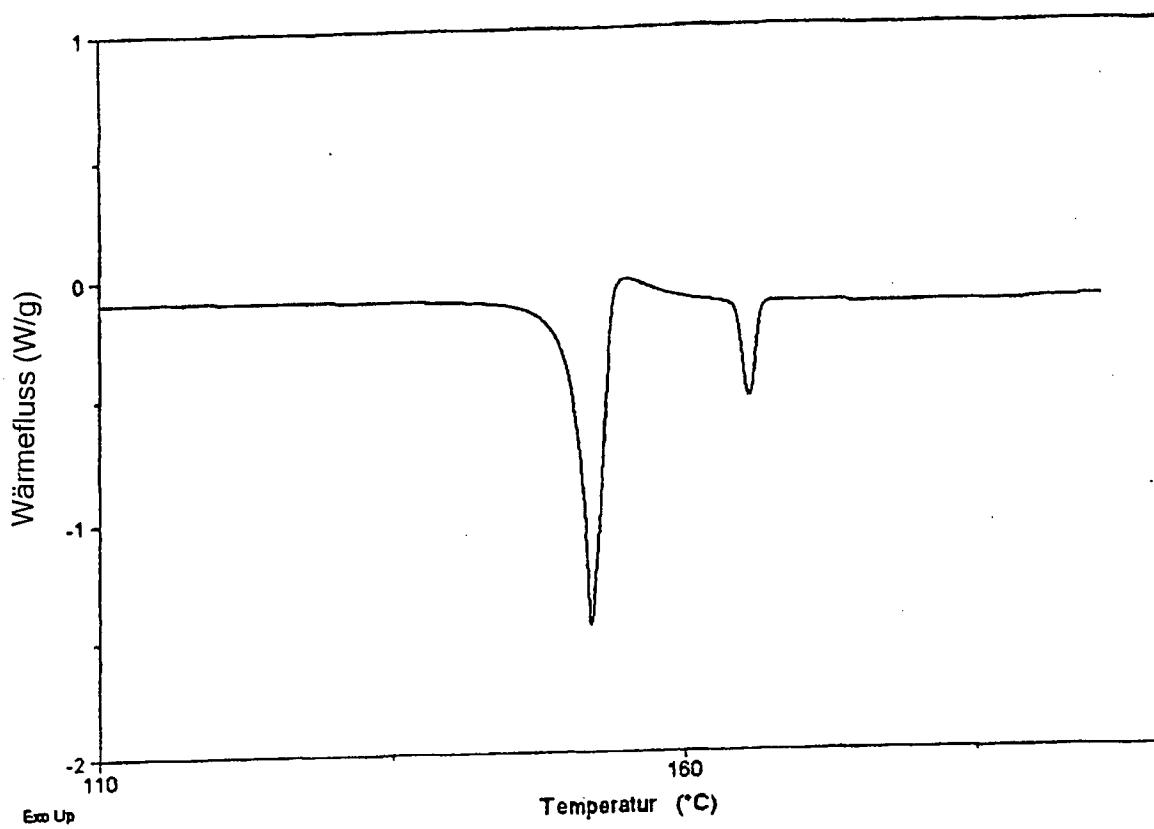


Fig. 3

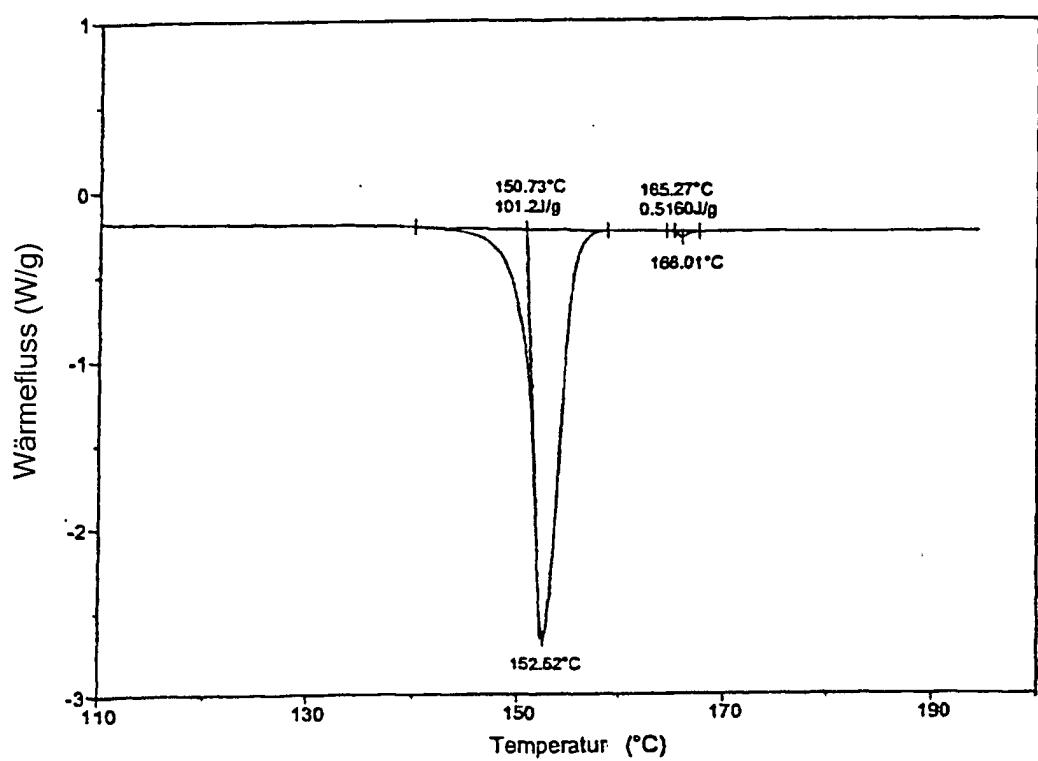


Fig. 4

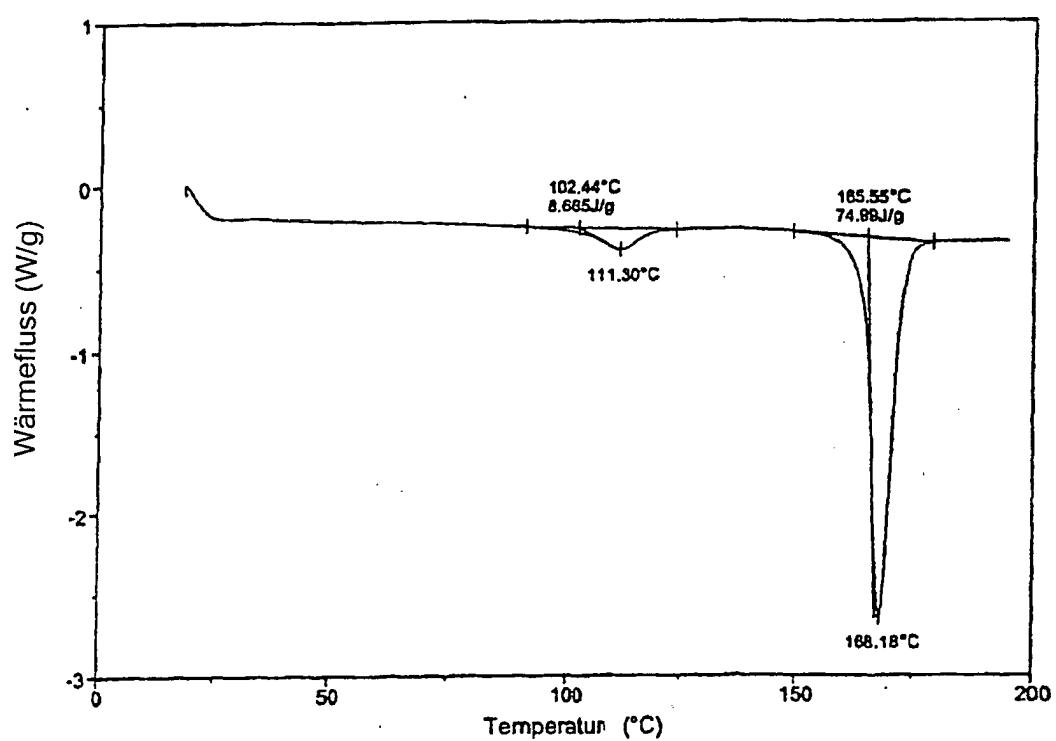
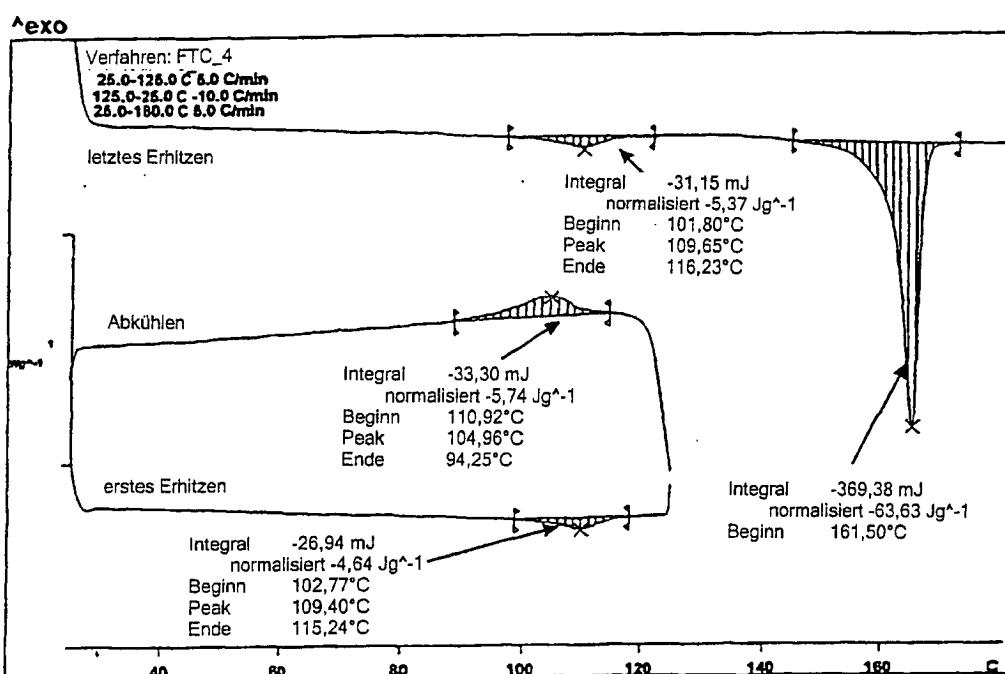


Fig. 5

**Fig. 6**

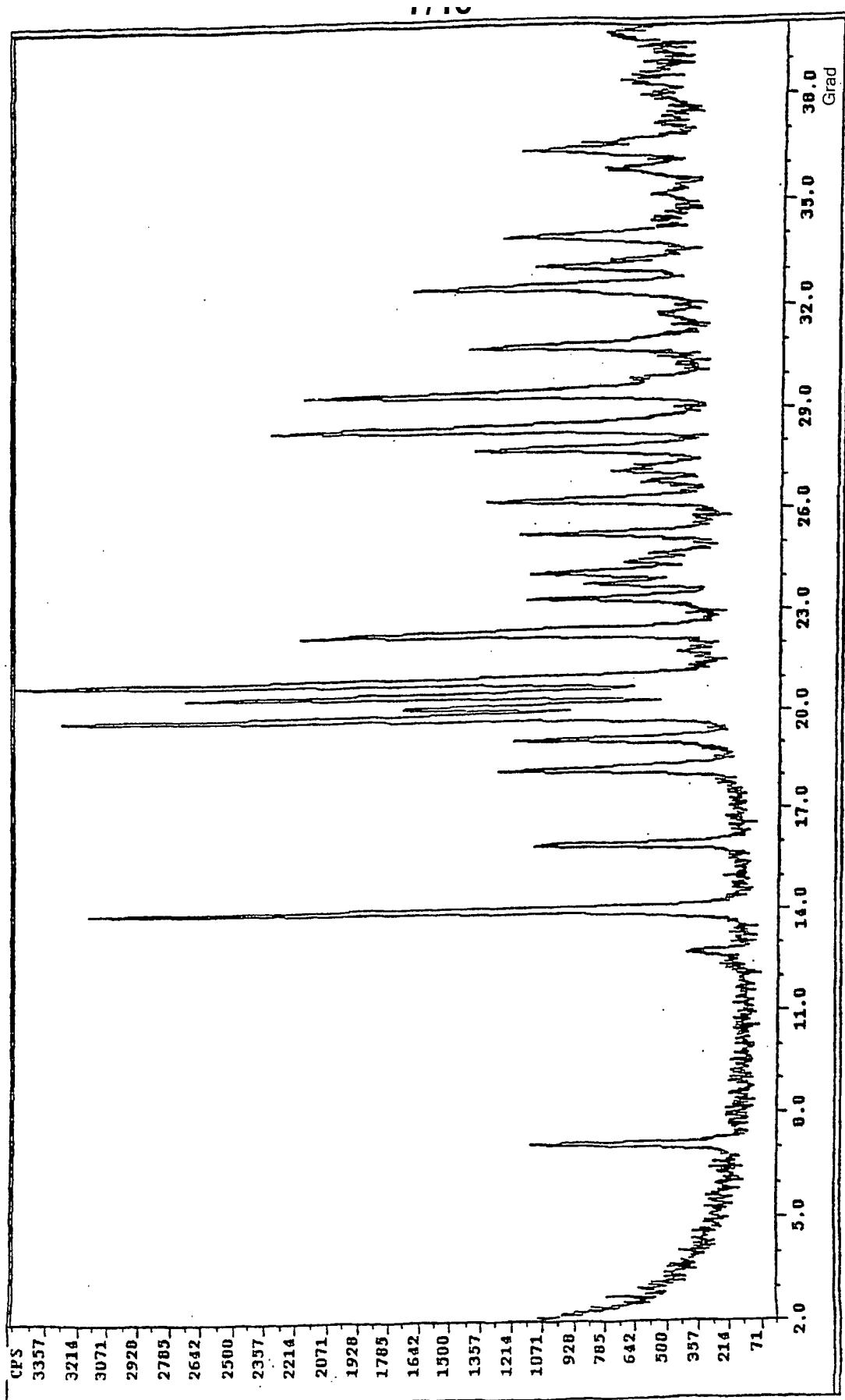


Fig. 7

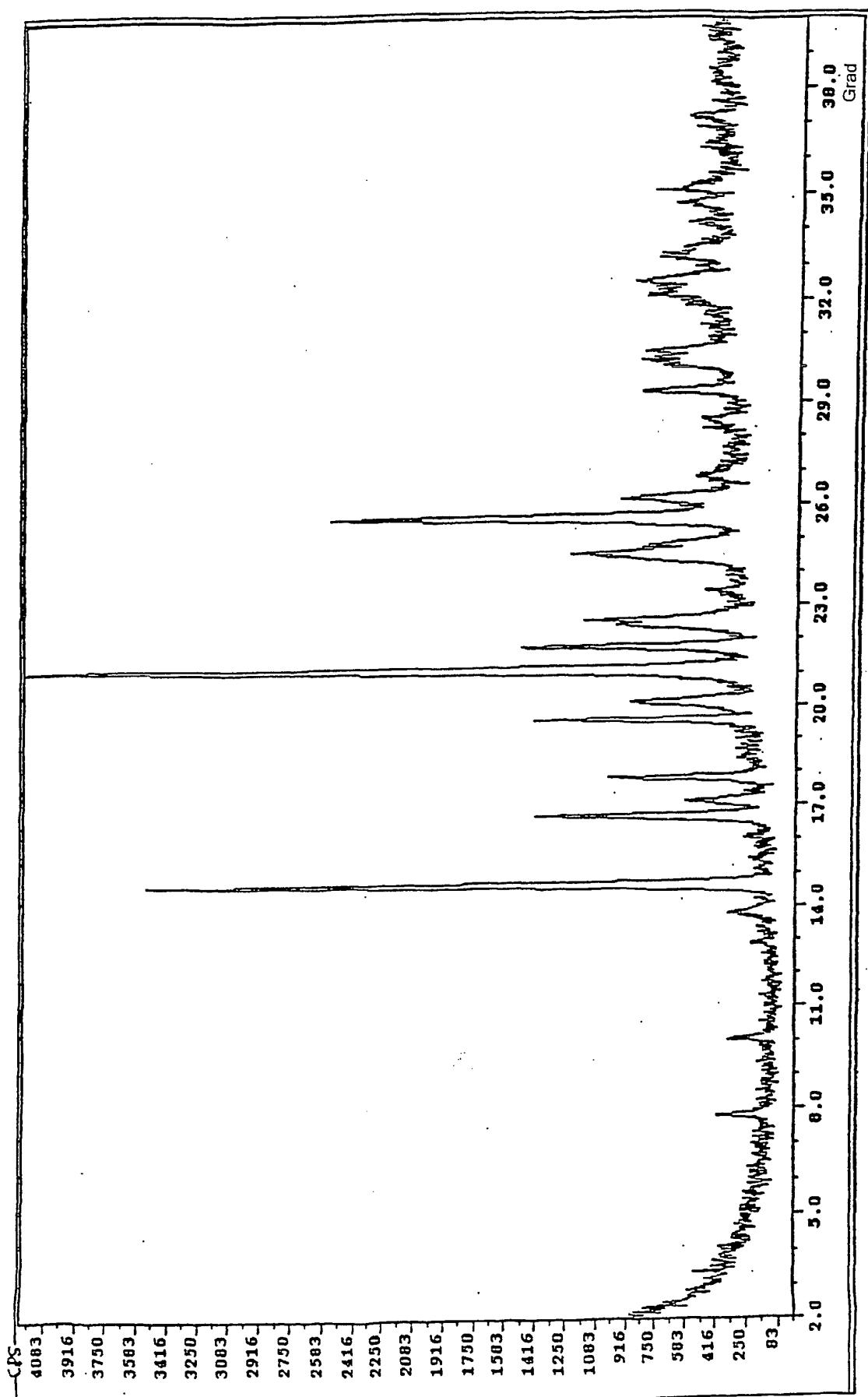
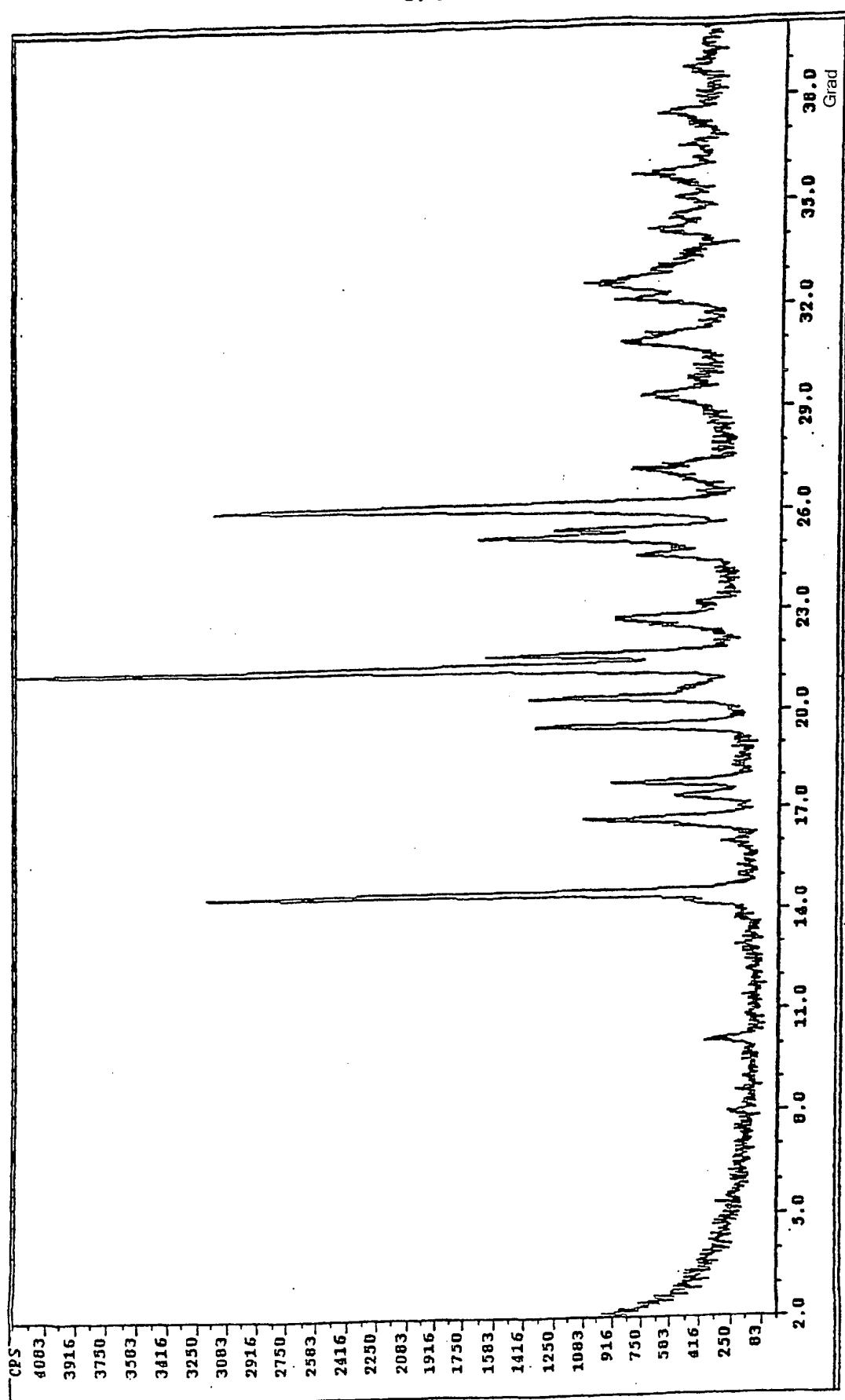


Fig. 8



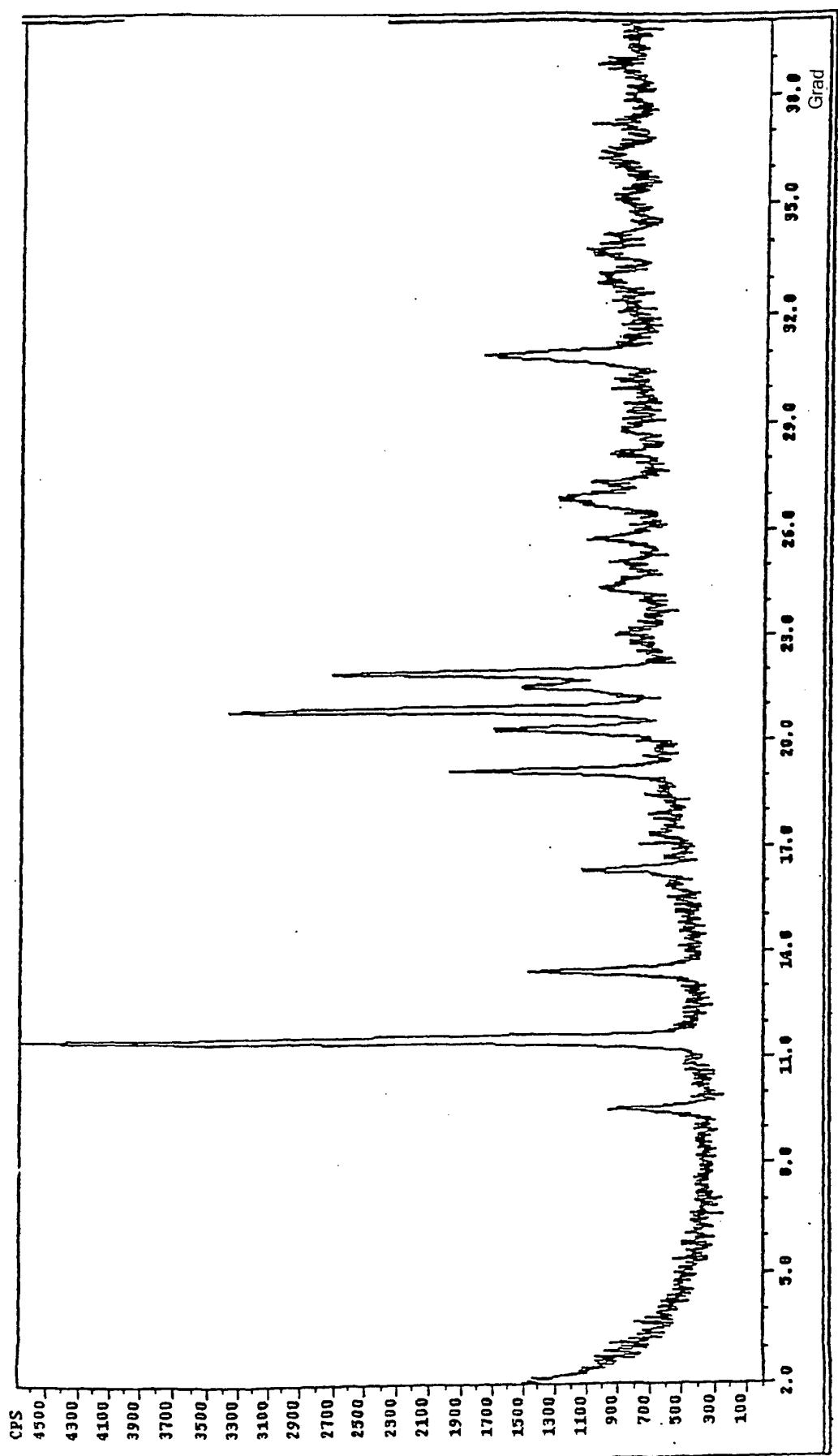


Fig 10

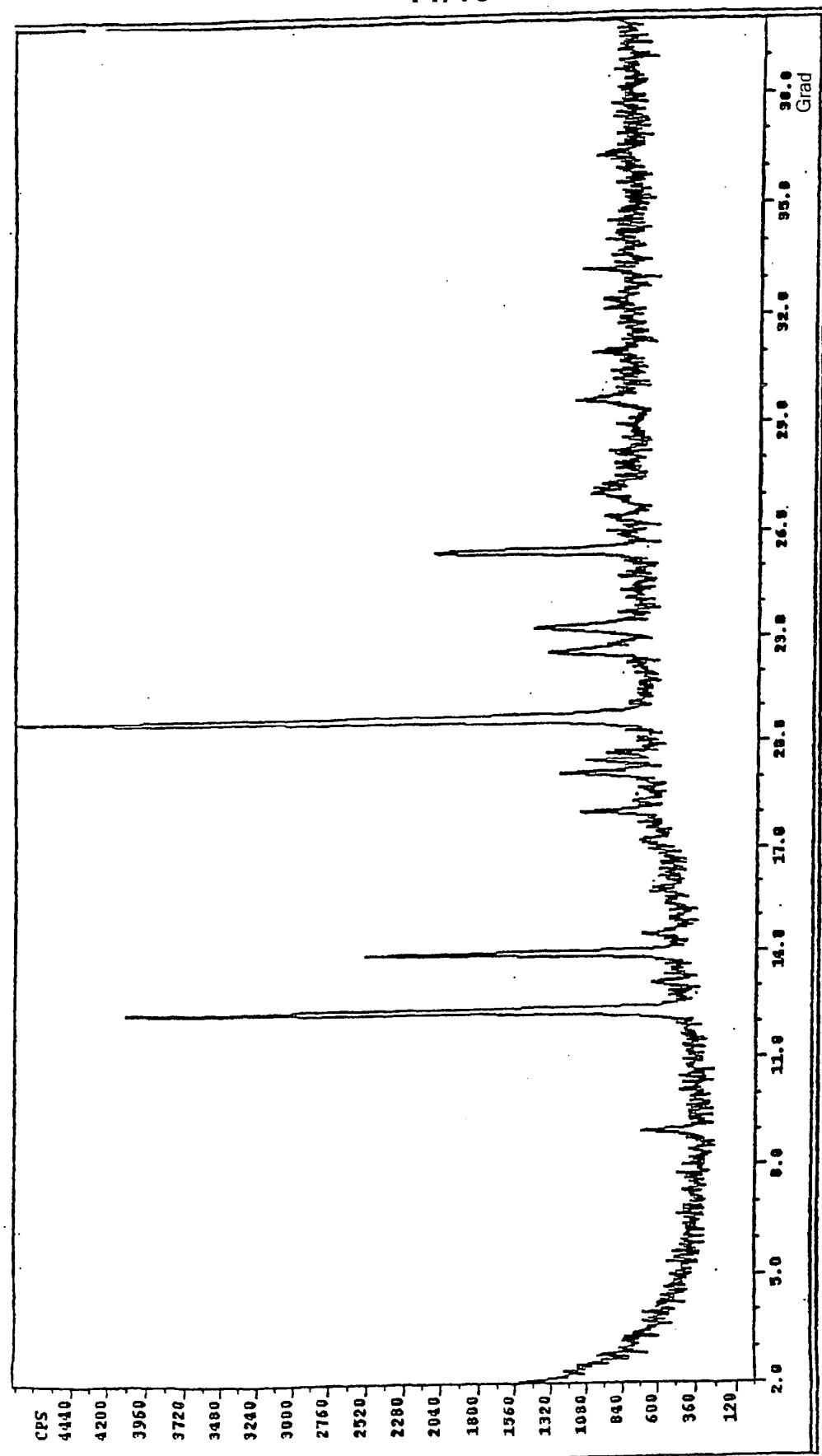


Fig. 11

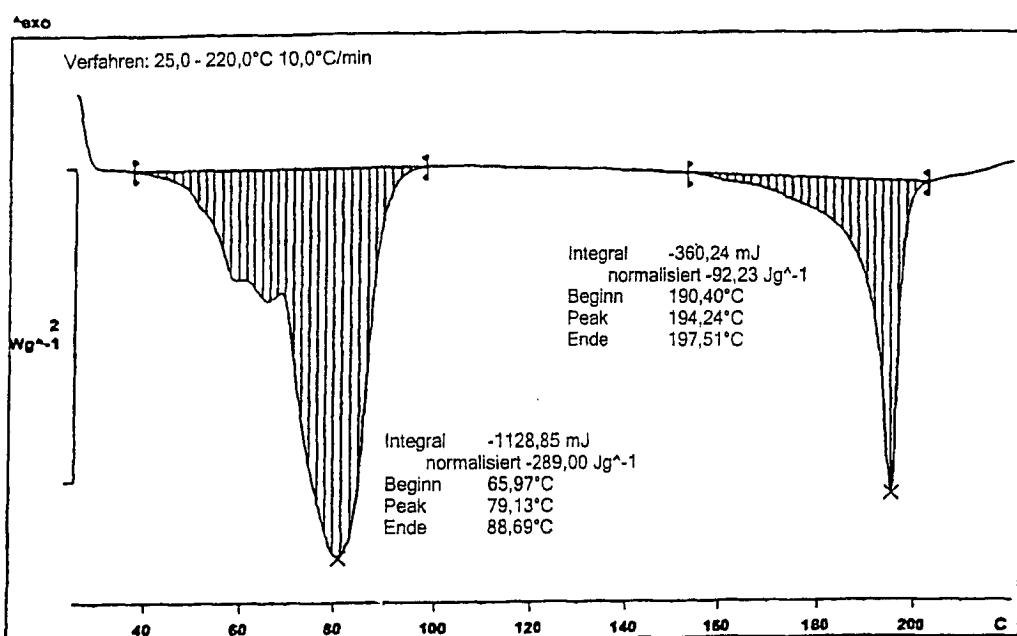


Fig. 12

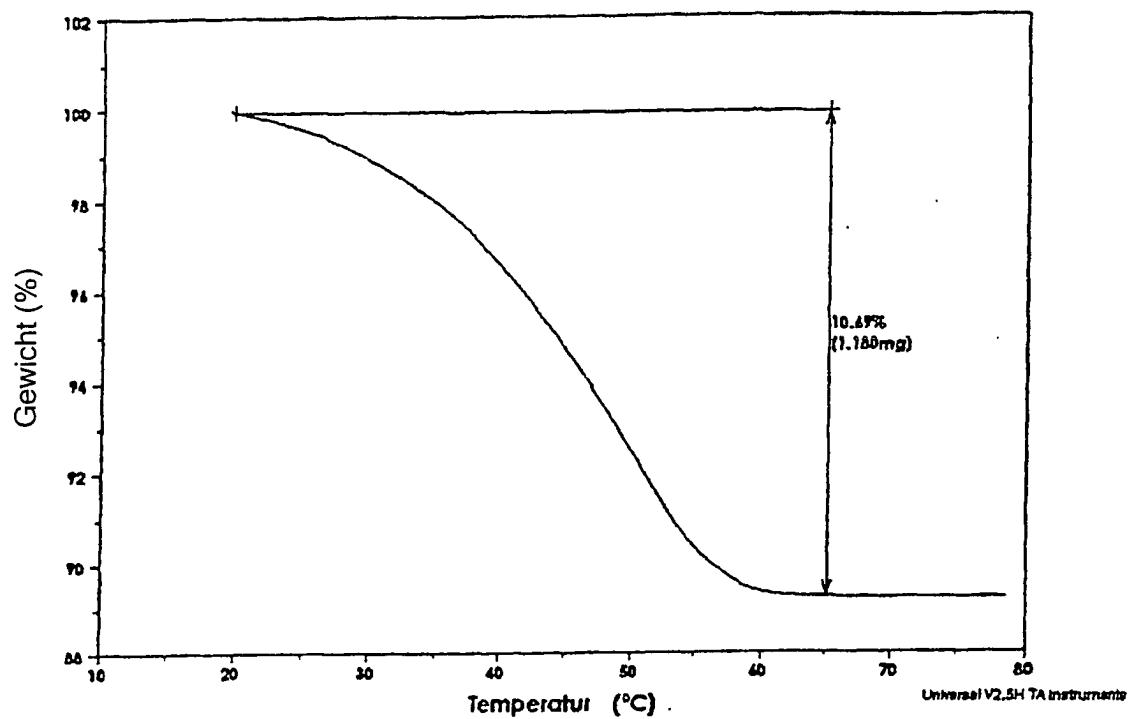


Fig. 13

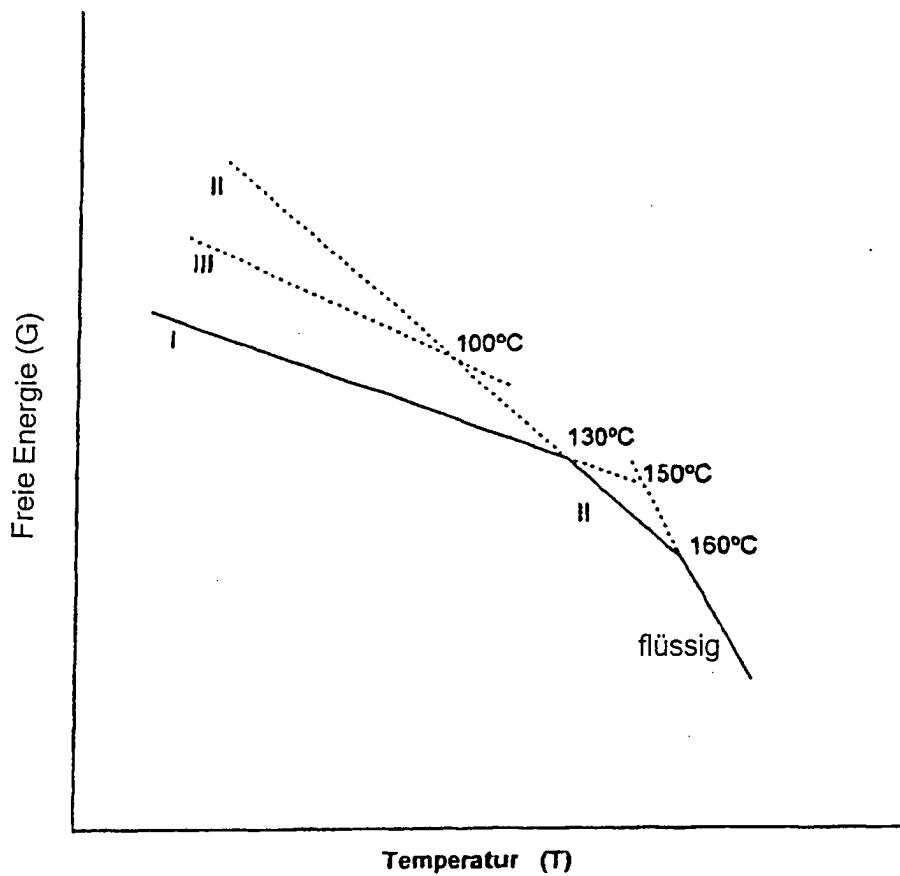


Fig. 14

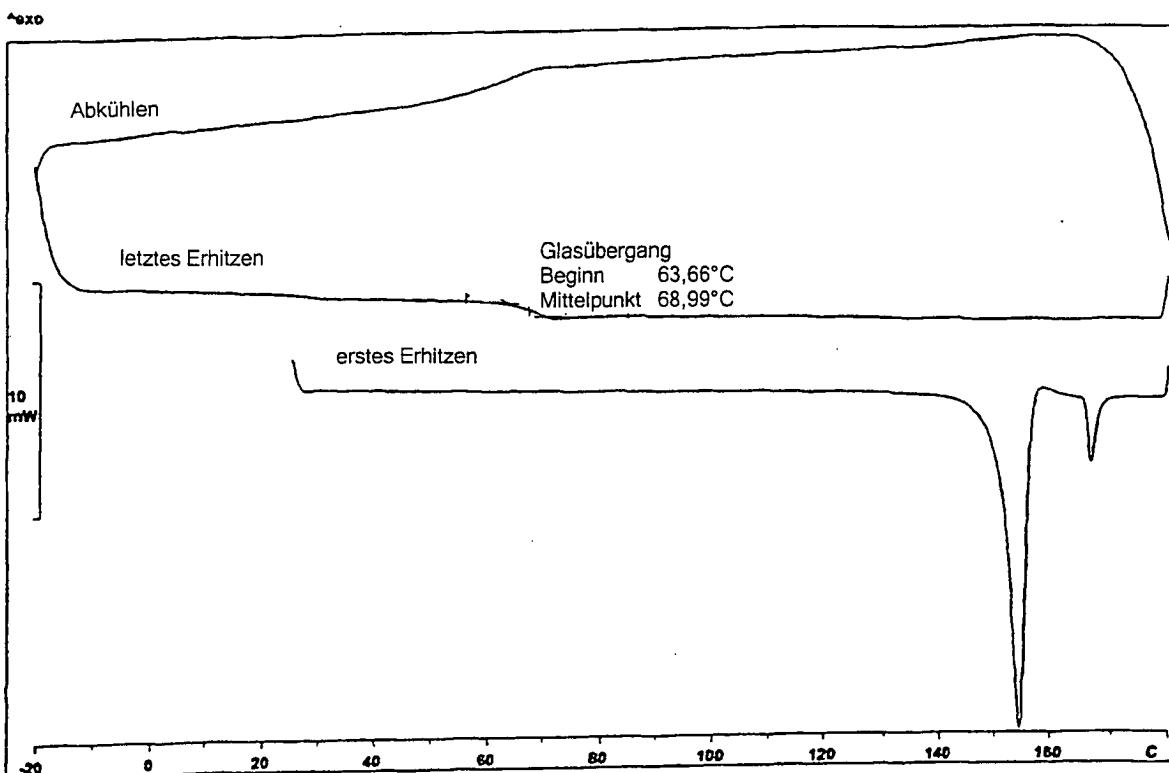


Fig. 15