

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00307
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 21.
(30) Elsőbbségi adatok:
90 112458 1990. 06. 29. EP

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 0 536 197 országkódja: EP
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1991. 06. 05.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(11) Lajstromszám:

211 168 A9

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 498/08
A 61 K 31/495

(72) Feltalálók:

Cavalleri, Bruno, Milánó (IT)
Nebuloni, Marino, Rho (IT)
Occelli, Emilio, Parabiago/Milánó (IT)

(73) Szabadalmaz:

Gruppo Lepetit S.p.A., Lainate/Milánó (IT)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

A rifapentine új, tiszta formája

Az átmeneti oltalom az 1. és 9–11. igénypontokra vonatkozik.

A találmány a rifapentin új, tiszta kristályformájára, az új, tiszta kristályformára mint olyanra, valamint az ezt tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A jelen leírásban és igénypontokban ezt az új, tiszta kristályformát tiszta I. kristályforma vagy tiszta, polimorf I. kristályforma néven hivatkozzuk.

A rifapentine annak az antibiotikus anyagnak a nemzetközileg be nem jegyzett neve, amelyet a 4 002 752 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertettek, s amelyről azt találták, hogy különösen alkalmas az akut tüdőfertőzések kezelésére; lásd például M. Tsukamura et. al., *Kekkaku* (Tuberculosis, Japan), 1986, 61/12, (633–639); P. E. Varaldo et. al., *Antimicrobial Agents Chemother.* (USA), 1985, 27/4, (615–618); Yi Lu et. al., *Chin. J. Antib. (China)*, 1987, 12/5, (314–344), valamint L. B. Heifets et. al., *Am. Rev. Respir. Dis* 1990; 141, 626–360; az utóbbi helyen ismertetik a rifapentin *Mycobacterium avium*-mal szembeni baktericid aktivitását.

A 4 002 752 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállított rifapentine-termék általában a rifapentine-bázis különböző szilárd formáinak a keveréke. Ezek a különböző formák eltérő stabilitással, formálhatósággal és biológiai jellemzőkkel rendelkeznek. Általában ezek a formák – a kristályosítási oldószertől vagy oldószerektől függően – szolvátok vagy szolvátok keverékei. A fenti eljárás segítségével előállították és ismertették a rifapentine-bázisnak egy amorf formáját is, amely azonban nem tiszta kristályforma.

A WO 90/00 553 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben a rifapentine-nek néhány tiszta kristályformában lévő hidrohalogénidjét ismertetik.

A pontos, megbízható és standardizált módon végrehajtható előállítási, formálási, tárolási és szállítási lépések optimalizálása érdekében a rifapentine új és stabil formáinak ki kell továbbá elégtennie a szokásos tárolási és formálási körülmények közötti stabilitási követelményeket is. Ezen túlmenően egy aktív anyag esetén a jól meghatározott és stabil kristályforma gyakran előfeltételét jelenti azoknak a megbízható és pontos biológiai tulajdonságoknak, amelyek nem változhatnak előállítási sarzsonként.

A tárolási és formálási eljárásokban gyakran a hatóanyag erősen higroszkópos jellege okoz komoly problémát. A szokásos kezelési és tárolási körülmények között a rifapentine általában itt ismertetett kristályformája nem bizonyult különösebben higroszkóposnak.

A fentieknek megfelelően a találmány egyik tárgya a rifapentine-nek egy mindeddig nem ismert tiszta I. kristályformája, amely a találmány szerinti eljárás segítségével egyszerűen és megbízhatóan, tiszta formában előállítható. A „tiszta I. kristályforma” kifejezés azt jelenti, hogy az ismertetett kristályforma egy olyan szilárd anyag, amelyet a rifapentine olyan kristályai építenek fel, amely kristályok a mintában lévő teljes rifapentine-tartalom több, mint 95%-ában az I. kristályformában vannak. Az ilyen tiszta kristályformát – véleményünk szerint – a korábbiakban még soha nem ismertették vagy állították elő.

Ez a tiszta kristályforma a szokásos tárolási körülmények között, illetve a szokásos formálási kezelések során stabilnak bizonyult, ugyanakkor nem volt higroszkópos. A formálási és tárolási eljárások során tapasztalt stabilitás igen lényeges továbbá a beadott dózis megbízható biológiai hatásának szempontjából is.

Amint azt a fentiekben már említettük, a találmány egy további tárgyát a rifapentine tiszta I. kristályformájának előállítási eljárása képezi. Az eljárás kiindulási anyaga az I. kristályforma és egy etanolszolvát [más néven (SII)] keveréke, amely etanolszolvátot viszont a rifapentine-nek egy olyan, nyers vagy tisztított preparátumából nyerünk, amely preparátum akár milyen formában, így szolvátok vagy amorf formák és ezek keverékeinek formájában lehet.

Az I. formából és SII-ből álló kiindulási keveréket a következő eljárások egyikének segítségével tiszta I. kristályformává alakítjuk át.

a) a kiindulási keveréket vízzel vagy víztartalmú anyagokkal érintkeztetjük, vagy a kiindulási keveréket hosszabb ideig nagy páratartalmú levegő hatásának tesszük ki;

b) a kiindulási keveréket hőkezelésnek vetjük alá.

A vízzel történő érintkeztetést jellegzetesen úgy hajtjuk végre, hogy a keveréket vízben szuszpendáljuk, majd a tiszta I. kristályformát szűréssel kinyerjük. A víztartalmú anyagok egyik jellegzetes példáját azok a kiegészítőanyagok (excipiensek) jelentik, amelyeket egy nedves granulálási eljárásban szokásosan alkalmaznak. Ebben az esetben a kiindulási rifapentine anyag teljes egészében átalakul az I. kristályformába, azonban – magától értetődően – ez az I. kristályforma nem lesz „tiszta” vagy könnyen tisztítható, hanem az alkalmazott excipiensek keveréket alkot, amely keverékben szokásosan a végső keverék igen jelentős részét alkotja a felhasznált kiegészítőanyag.

A nagy páratartalmú levegő hatásának történő alátétét jellegzetesen egy 80%-osnál nagyobb relatív páratartalommal rendelkező zárt edényben vagy viszonylag zárt edényben legalább körülbelül 24 órán keresztül végezzük. A körülbelül 70%-os relatív páratartalmú levegő még több napos időtartam alatt sem eredményez elég nagy változást az I. formából és SII-ből álló kiindulási keverékben.

Az I. formából és SII-ből álló kiindulási keverék tiszta I. kristályformává történő átalakítására alkalmas jellegzetes hőkezelés során a kiindulási keveréket csökkentett nyomás (például 0,2–0,4 mmHg, 26,6–53,3 Pa) alatt 70–80 °C hőmérsékleten kezeljük mindaddig, amíg az átalakulás teljessé válik. A fenti körülmények között az átalakulás körülbelül 24–36 órás időtartamot igényel.

Az I. formából és SII-ből álló rifapentine-keverék 50 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten, csökkentett nyomás mellett (körülbelül 0,2–0,4 mmHg nyomástartományban) végzett hőkezelése általában elegendő a tiszta I. kristályformába történő kvantitatív átalakuláshoz. Az átalakuláshoz szükséges időtartam néhány nap, jellegzetesen 1–3 nap és néhány perc, jellegzetesen 3–10 perc közötti értékű; az előbbi értékek alacsony

nyabb hőmérsékleteken, míg az utóbbiak magasabb hőmérsékleteken szükségesek.

**A RIFAPENTINE TISZTA I.
KRISTÁLYFORMÁJÁNAK FIZIKAI JELLEMZŐI
A KÖVETKEZŐK:**

1. A szilárd állapot jellemzése

Az I. forma anizotróp kristályokként (kettős törés) meghatározatlan megjelenési formában tűnik fel.

Krisztallográfiai mikroszkóppal és Kofler-féle megfigyelhető asztalos mikroszkóppal (Kofler hot stage microscope) (HSM) kristályos megjelenési formák és fázisátmenetek figyelhetők meg.

2. Termikus analízis (DSC-TG)

A termikus analízist (I. ábra) Mettler TA 2000 vagy Du Pont 990 termoanalizátorral és hőmérleg alkalmazásával készítjük; a relatív adatokat az I. táblázatban tüntetjük fel. Az üzemi körülmények a következők: 25 ml/perc N₂ gáz áramlási sebesség; 10 °C/perc szkennelési sebesség; körülbelül 4 mg-os mintatömeg.

Az I. forma 172 °C-nál (az olvadásnak megfelelő) endotermális csúcsot mutat, amelyet közvetlenül követ a bomlás; a gyorsan bekövetkező bomlás megakadályozza az olvadáshő megbízható meghatározását. A 25 °C és 110 °C közötti hőmérséklet-tartományban (a víz eltávolításának megfelelő) endoterm deszolvatálódás történik.

3. Infravörös spektrum (IR)

Az infravörös spektrumot nyújtó mullban egy Perkin-Elmer 580 spektrofotométerrel vesszük fel; a spektrumot a 2. ábrán mutatjuk be, míg a funkcionálisan lényeges sávok (cm⁻¹) aszignációját a II. táblázatban foglaljuk össze.

I. táblázat

Olvadáspont vagy átalakulási hőmérséklet, °C	Tömegvesztés, %
25-110*	4
172**	–

* Vízvesztés

** Olvadást követő gyors bomlás

II. táblázat

Ansa v OH	3260*, 3440, 3280
Furanon v C=O	1730
Acetil v C=O	1705
Amid v C=O (amid I)	1660, 1615
Amid δ NH (amid II)	1510
Acetil v C–O–C	1250

* Víz közeli sávja

4. Por röntgensugár-diffrakció

Az I. kristályforma ASTM szerint mért, Philips (PM 1010/77, 1049/01, 4025/10) berendezéssel CuK_α sugárzás alkalmazása mellett meghatározott jellemzőit a III. táblázatban és a 3. ábrán mutatjuk be.

III. táblázat

Hullámhossz	Angström
ALFA 1	1,54051
ALFA 2	1,54433
ALFA-ÁTLAG	1,54178

Az öt legerősebb reflexió a következők:

Szám	Teta-fok	D Angström	Intenzitás
1	2,95	14,98	100
9	6,65	6,65	49
11	7,95	5,6	43
7	5,575	7,93	40
14	9	4,92	34

A teljes állomány:

Szám	Teta-fok	D Angström	Intenzitás
1	2,95	14,98	100
2	3,4	13	28
3	3,85	11,48	18
4	4,25	10,4	11
5	4,575	9,66	24
6	5,075	8,71	31
7	5,575	7,93	40
8	6,35	6,97	9
9	6,65	6,65	49
10	7,2	6,15	11
11	7,9	5,6	43
12	8,15	5,43	15
13	8,375	5,29	27
14	9	4,92	34
15	9,4	4,72	12
16	9,975	4,45	12
17	10,4	4,27	16
18	10,95	4,05	16
19	11,4	3,9	16
20	11,875	3,74	19
21	12,275	3,62	7
22	13	3,42	4
23	14,55	3,06	4
24	15,2	2,94	5

Amint azt a fentiekben említettük, a találmány szerinti átalakítási eljárás kiindulási anyaga a rifapentine I. forma és egy etanollal alkotott szolvát (SII) keveréke, amelyet az egyszerűség érdekében a leírásban I. forma+SII jelzéssel rövidítünk. Ezt a keveréket a rifapentine bármely formájának, így szolvátjainak vagy a

4 002 752 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint nyert keverékeinek a következő eljárás szerinti kezelésével állíthatjuk elő:

Rifapentine-t (bármely formában) szobahőmérsékleten, előnyösen körülbelül 30 °C hőmérsékleten végzett kevertetés közben feloldunk egy alacsony forráspontú oldószerben, jellegzetesen metilén-kloridban. Ezt követően etanolt adunk az oldathoz, majd az illékony fázist környezeti nyomáson végzett desztillációval részlegesen eltávolítjuk; a folyamatot addig véghezvük, amíg a keverék állandó (körülbelül 75–80 °C-os) hőmérsékletet ér el. Ilyen körülmények között gyakorlatilag az összes alacsony forráspontú oldószert (jellegzetesen metilén-kloridot) eltávolítjuk, és a maradéként nyert, a kívánt I. forma+SII rifapentine-keveréket tartalmazó szuszpenziót szűrővel kinyerjük, s a későbbiekben kiindulási anyagként használjuk a találmány szerinti eljárásban.

Előnyösen az alacsony forráspontú oldószert és az etanolt egyenlő térfogatrésznvi mennyiségben alkalmazzuk, legelőnyösebben a (bármely formájú) rifapentine és az etanol aránya körülbelül 1 g per 25 ml. Az etanol előnyösen 95%-os etanol, míg az alacsony forráspontú oldószert valamely olyan, környezeti nyomáson 20 °C és 70 °C közötti forráspontú oldószert, amely a szobahőmérséklet és 30–35 °C közötti hőmérséklet-tartományban alkalmas a rifapentine feloldására.

AZ I. FORMA+SII RIFAPENTINE FIZIKAI JELLEMZŐIT AZ ALÁBBIKBAK ISMERTETJÜK:

1. Termikus analízis (DSC–TG)

A termikus analízist Mettler TA 2000 vagy Du Pont 990 termoanalizátorral és hőmérleg alkalmazásával készítjük; a relatív adatokat a IV. táblázatban tüntetjük fel. Az üzemi körülmények a következők: 25 ml/perc N₂ gáz áramlási sebesség; 10 °C/perc szkennelési sebesség; körülbelül 4 mg-os mintatömeg.

IV. táblázat

Az I. FORMA + SII rifapentine termikus paraméterei

Olvadáspont vagy átalakulási hőmérséklet, °C	Tömegvesztés, %
30–110 °C*	körülbelül 3
140–160 °C**	körülbelül 1,3
172 °C***	–

* Vízvesztés

** A kristályosítási oldószert deszolvatációja [EtOH]

*** Olvadást követő bomlás

2. Infravörös spektrum (IR)

Az infravörös spektrumot nujol mullban egy Perkin–Elmer 580 spektrofotométerrel vesszük fel; a spektrumot a 2. ábrán mutatjuk be, míg a funkcionálisan lényeges sávok (cm⁻¹) aszignációját az V. táblázatban foglaljuk össze.

V. táblázat

Az I. FORMA+SII rifapentine funkcionálisan lényeges sávjainak (cm⁻¹) aszignációja

5	Ansa és etanol v OH	3620*, 3440, 3380, 3280, 3120
	Furanon v C=O	1730
	Acetil v C=O	1710, 1700
10	Amid v C=O (amid I)	1680, 1660, 1615
	Amid δ NH (amid II)	1500
	Acetil v C–O–C	1250, 1245

* Víz közeli sávja

15

3. Por röntgensugár-diffrakció

Az I. forma+SII rifapentine ASTM szerint mért, Philips (PW 1010/77, 1049/01, 4025/10) berendezéssel CuK_α sugárzás alkalmazása mellett meghatározott jellemzőit a VI. táblázatban mutatjuk be.

20

VI. táblázat

25	Hullámhossz	Angström
	ALFA 1	1,54051
	ALFA 2	1,54433
	ALFA-ÁTLAG	1,54178

Az öt legerősebb reflexió a következő:

30

Szám	Teta-fok	D Angström	Intenzitás
2	2,88	15,37	100
1	2,7	16,36	95
13	7,9	5,60	93
35	10	6,65	83
7	5,1	8,67	50

A teljes állomány:

40

Szám	Teta-fok	D Angström	Intenzitás
1	2,7	16,36	95
2	2,88	15,37	100
3	3,35	13,19	38
4	3,85	11,48	17
5	4,15	10,65	32
6	4,55	9,71	37
7	5,1	8,67	50
8	5,5	8,04	41
9	6,3	7,02	30
10	6,65	6,65	83
11	7,05	6,28	15
12	7,25	6,10	13
13	7,9	5,60	93
14	8,15	5,43	43
15	8,35	5,30	34

Szám	Teta-fok	D Angström	Intenzitás
16	8,75	5,06	27
17	8,95	4,95	43
18	9,35	4,74	12
19	9,36	4,74	12
20	9,9	4,48	21
21	10,4	4,27	17
22	10,75	4,13	7
23	11,05	4,02	16
24	11,35	3,91	22
25	11,65	3,81	7
26	11,9	3,73	22
27	12,25	3,63	7
28	13	3,42	5
29	13,65	3,26	5
30	15,15	2,95	7
31	16,35	2,73	4

A találmány további tárgyát képezik a tiszta I. kristályformájú rifapentine-t tartalmazó gyógyszerészeti dózisformák. Ezek a gyógyszerészeti dózisformák magukban foglalják az orális, szilárd formákat, így a kapszulákat, tablettákat, pasztillákat, filmbevonatos tablettákat, cukorbevonatos tablettákat, keményszelaín-kapszulákat, lágy elasztikus kapszulákat stb. Ezek a formák a rifapentine tiszta I. kristályformáját por formában, a szokásos inert excipiensekkel, így kötőanyagokkal, szétosztó segédanyagokkal, lubrikánsokkal és konzerválószerekkel összekeverve tartalmazzák. Ezek az adalékanyagok lényegében ugyanazok, mint amelyeket a hasonló antibiotikumok, például a rifampicin formálása során alkalmazunk.

Az orális beadásra vagy külsőleges felvitelre alkalmas további gyógyszerészeti dózisformák közé tartoznak az oldatok, szirupok, szuszpenziók, emulziók stb. Ezekben az esetekben is eredményesen felhasználhatjuk a hasonló antibiotikumok, például a rifampicin formálása során alkalmazott módszereket és alkotórészeket. A parenterális beadásra szolgáló gyógyszerészeti dózisformák ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak. Az ilyen gyógyszerészeti dózisformák magukban foglalják az olyan, intramuszkuláris vagy intravénás beadásra alkalmas készítményeket, amelyeket adott esetben száraz porként formálunk, majd a száraz porokból közvetlenül a felhasználást megelőzően állítjuk elő a beadásra alkalmas készítményformát.

A tiszta I. kristályformájú rifapentine-t különböző készítmények formájában beadhatjuk a bőrön vagy valamely testnyíláson keresztül is. Ennek megfelelően az ilyen készítményeket folyékony, félszilárd vagy szilárd formában vihetjük fel a bőrre, illetve illeszthetjük be a testnyílásokba. Az ilyen célra alkalmas gyógyszerészeti dózisformák közé tartoznak az aeroszolok, a kenőcsök és a kúpok.

A tiszta I. kristályformájú rifapentine-t tartalmazó gyógyszerészeti dózisformák előállítását általánosan ismert eljárások segítségével végezhetjük el; lásd például: Remington's Pharmaceuticals Sciences, 17 Edition, (1985) Mack Publishing Co., East, Pennsylvania 18 042.

A fentiekben említett dózisformák szokásos tárolási körülmények között megfelelőképpen hosszú időtartamú stabilitást mutatnak.

1. példa

Az I. forma+SII (etanollal alkotott szolvát) polimorf keverék rifapentine előállítása

Rifapentine (2 g) metilén-kloriddal (CH_2Cl_2) (50 ml) készült szuszpenzióját 30 °C hőmérsékleten egy órán keresztül mindaddig kevertetjük, amíg a por teljes egészében feloldódik. Ezt követően 95°-os etanolt (50 ml) adunk az oldathoz, majd atmoszferikus nyomáson végzett desztillációval addig távolítjuk el az oldószereket, amíg állandó belső hőmérsékletet (75–80 °C) érünk el.

Körülbelül 60 °C hőmérsékletnél megfigyelhető a rifapentine kristályosodása. A szuszpenzió végtérfozta körülbelül 40–50 ml és a visszamaradó metilén-klorid 1–3% között változik (gázkromatográfiás úton meghatározva), míg a víztartalom a 2–5 közötti tartományban van.

A rifapentine-t szűrővel kinyerjük és hideg, 95%-os etanollal mossuk.

A nedves port statikus szárítóban 60 °C hőmérsékleten és csökkentett nyomás alatt addig szárítjuk, amíg a visszamaradt etanoltartalom 2%-nál kisebb lesz (ez körülbelül 6–8 órát vesz igénybe).

Az így nyert termék fizikai jellemzőit mikroszkópiás úton, termikus analízissel (DSC-TG), IR spektroszkópiával és por röntgensugár-diffrakcióval határozzuk meg. Az adatokat a IV., V. és VI. táblázatban tüntetjük fel.

A kibocsátott gáz analízise megerősítette, hogy a 140–160 °C hőmérsékleten elvesztett oldószer a kristályosítási etanol volt.

2. példa

A tiszta I. kristályformájú rifapentine előállítása I. forma+SII keverék rifapentine vizes szuszpenziójából

A fentiek szerint előállított I. forma+SII polimorf keverék rifapentine (1 g) körülbelül 100 ml vízzel készült szuszpenzióját 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a szilárd anyagot szűrővel kinyerjük és 10 ml hideg vízzel háromszor mossuk. A vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten végzett szárítást követően a tiszta I. kristályformájú rifapentine-t körülbelül 900 mg mennyiségben és tús megjelenési formával rendelkező, kisméretű izotróp kristályokként nyerjük; az így kapott terméket mikroszkópiás úton, termikus analízissel (DSC-TG), IR spektroszkópiával, valamint por röntgensugár-diffrakcióval analizáltuk.

Az adatokat az I., II. és III. táblázatban foglaljuk össze.

3. példa

A tiszta I. kristályformájú rifapentine előállításához I. forma+SII polimorf keverék rifapentine-ből, magas páratartalmú levegő hosszú időtartamú hatásának segítségével

Az I. forma+SII polimorf keverék rifapentine mintáját szobahőmérsékleten körülbelül 90%-os relatív páratartalmú levegőn tartjuk 24 órán keresztül. A fizikai analízisek adatai alapján megfigyelhető, hogy ilyen körülmények között az anyag teljes egészében átalakul a tiszta I. kristályformájú rifapentine-né; az elemzési adatok megegyeznek a fentiekben bemutatottakkal.

4. példa

A tiszta I. kristályformájú rifapentine előállításához I. forma+SII polimorf keverék rifapentine hőkezelésével

Amikor a (10 mikrométer alatti szemcseméretű) I. forma+SII polimorf keverék rifapentine-t csökkentett nyomás alatt és az alábbiakban megadott hőmérsékleti értékeken és időtartamokban kemencében tartjuk, a keverék teljes egészében átalakul a tiszta I. kristályformájú rifapentine-né.

Nyomás	Hőmérséklet (°C)	Idő
0,2–0,4 mmHg	50	2–3 nap
(26,6–53,3 Pa)	70–80	36 óra
	100	6–10 óra
	130	5–10 perc

5. példa

A tiszta I. kristályformájú rifapentine fizikai stabilitása

a) Légnedvesség

Amikor a tiszta I. kristályformájú rifapentine-t szobahőmérsékleten 1 héten keresztül körülbelül 70%-os relatív páratartalmú levegőben tartjuk, mindvégig fennmarad az eredeti állapot, s semmiféle kristálmódosulás nem történik. Ilyen tárolási körülmények mellett az I. forma kristályosodásának mértéke változatlan marad.

b) Őrlés

Amikor a tiszta I. kristályformájú rifapentine-t mosárban vagy golyós malomban megőröljük, a kristályszerkezet széttöredezik és ezt követően amorf rifapentine-t nyerünk ki.

Ugyanakkor azonban ha Fitz-malomban végzünk őrlést vagy visszanyerjük a tiszta I. kristályformájú rifapentine-t

6. példa

A tiszta I. kristályformájú rifapentine fizikai stabilitása a tablettáformálás ideje alatt

Tekintettel arra, hogy a fizikai eljárások megváltoztathatják egy anyag kristályszerkezetét, vizsgálatot vé-

geztünk annak megfigyelésére, hogy a tabletták előállításának különböző lépéseiben mi történik a rifapentine I. forma kristályszerkezetében.

A granulálási, szárítási, őrlési, keverési és tablettázási eljárási lépések során mintákat vettünk, majd a minták fizikai jellemzőit DSC-TG, IR spektroszkópia és por röntgensugár-diffrakció segítségével meghatároztuk. Az eredmények megerősítették, hogy a rifapentine valamennyi eljárási lépés során mindvégig megmarad az I. formában, s a kristályosodás mértéke gyakorlatilag ugyanolyan az összes mintában.

A tiszta I. kristályformájú rifapentine-t tartalmazó tablettákat – a kristályosodás mértékében fellépő esetleges változások megfigyelése céljából – hosszú időtartamú stabilitási vizsgálatoknak is alávetettük. Az eredmények azt mutatják, hogy az ezekben a tablettákban lévő tiszta I. kristályforma stabil és egy éven át 20 °C vagy 35 °C hőmérsékleten, illetve 35 °C hőmérsékleten és 75%-os relatív páratartalmú levegőn végzett tárolás után sem történik semmilyen változás a kristályosodás mértékében. Ugyanilyen tárolási körülmények között semmiféle kémiai változást nem észleltünk.

25

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Rifapentine tiszta I. kristályformája, amely a következő jellemzőkkel rendelkezik:

a) a szilárd állapot jellemzése:

30 az I. forma anizotróp kristályokként (kettős törés) meghatározatlan megjelenési formában jelenik meg;

b) termikus analízis (DSC-TG):

35 a termikus analízist (I. ábra) Mettler TA 2000 vagy Du Pont 990 termoanalizátorral és hőmérleg alkalmazásával készítjük; a relatív adatokat az I. táblázatban tüntetjük fel; az üzemi körülmények a következők: 25 ml/perc N₂ gáz áramlási sebesség; 10 °C/perc szkennelési sebesség; körülbelül 4 mg-os mintatömeg;

40 az I. forma 172 °C-nál – az olvadásnak megfelelő – endotermális csúcsot mutat, amelyet közvetlenül követ a bomlás; a gyorsan bekövetkező bomlás megakadályozza az olvadáshő megbízható meghatározását; a 25 °C és 110 °C közötti hőmérséklet-tartományban – a víz eltávolításának megfelelő – endoterm deszolvatálódás történik;

45 c) infravörös spektrum (IR):

az infravörös spektrumot nujol mullban egy Perkin-Elmer 580 spektrofotométerrel vesszük fel; a spektrumot a 2. ábrán mutatjuk be, míg a funkcionálisan lényeges sávok (cm⁻¹) aszignációját a II. táblázatban foglaljuk össze;

I. táblázat

Olvadáspont vagy átalakulási hőmérséklet, °C	Tömegvesztesség, %
25–110*	4
172**	–

* Vízvesztés

60 ** Olvadáshoz vezető gyors bomlás

II. táblázat

Ansa v OH	3260*, 3440, 3280
Furanon v C=O	1730
Acetil v C=O	1705
Amid v C=O (amid I)	1660, 1615
Amid δ NH (amid II)	1510
Acetil v C—O—C	1250

* víz közeli sávja

d) *por röntgensugár-diffrakció:*

az I. kristályforma ASTM szerint mért, Philips (PM 1010/77, 1049/01, 4025/10) berendezéssel CuK_α sugárzás alkalmazása mellett meghatározott jellemzőit a III. táblázatban és a 3. ábrán mutatjuk be;

III. táblázat

Hullámhossz	Angström
ALFA 1	1,54051
ALFA 2	1,54433
ALFA-ÁTLAG	1,54178

az öt legerősebb reflexió a következő:

Szám	Teta-fok	D Angström	Intenzitás
1	2,95	14,98	100
9	6,65	6,65	49
11	7,95	5,6	43
7	5,575	7,93	40
14	9	4,92	34

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) I. forma+SII rifapentine-t vízzel vagy víztartalmú anyagokkal érintkeztetünk, vagy I. forma+SII rifapentine-t hosszabb ideig nagy páratartalmú levegő hatásának teszünk ki; vagy alternatív módon

b) I. forma+SII rifapentine-t 50 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten hőkezelésnek vetjük alá.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízzel történő érintkeztetést vízben végzett szuszpendálás útján hajtjuk végre.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) lépést vagy az alternatív (b) lépést csökkentett nyomás alatt hajtjuk végre.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a csökkentett nyomás 26,6–53,3 Pa közötti tartományban van.

5 6. A 2., 4. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hőkezelést 70 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

10 a) rifapentine bármely formáját szobahőmérsékleten végzett kevertetés mellett feloldjuk egy alacsony forráspontú oldószerben, majd

b) etanolt adunk az oldathoz és az illékony fázis környezeti nyomáson végzett desztillációval részlegesen eltávolítjuk; a folyamatot addig végezzük, amíg a visszamaradó keverék állandó, körülbelül 75–80 °C-os hőmérsékletet ér el,

c) az így képződött I. forma+SII rifapentine-keveréket szűréssel kinyerjük és

20 d) az I. forma+SII rifapentine-t vízzel vagy egy víztartalmú anyaggal érintkeztetjük vagy az I. forma+SII rifapentine-t legalább 24 órán keresztül, csökkentett nyomás alatt 80 %-osnál nagyobb relatív páratartalmú levegő hatásának vetjük alá, vagy alternatív módon

25 e) az I. forma+SII rifapentine-t csökkentett nyomás alatt 50 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten hőkezelésnek vetjük alá.

30 8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a csökkentett nyomás 26,6–53,3 Pa közötti tartományban van.

9. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként az 1. igénypontban meghatározott tiszta I. kristályformájú rifapentine-t tartalmaz.

35 10. A 9. igénypont szerinti készítmény, amelyben a gyógyszerkészítmény egy orális dózisforma.

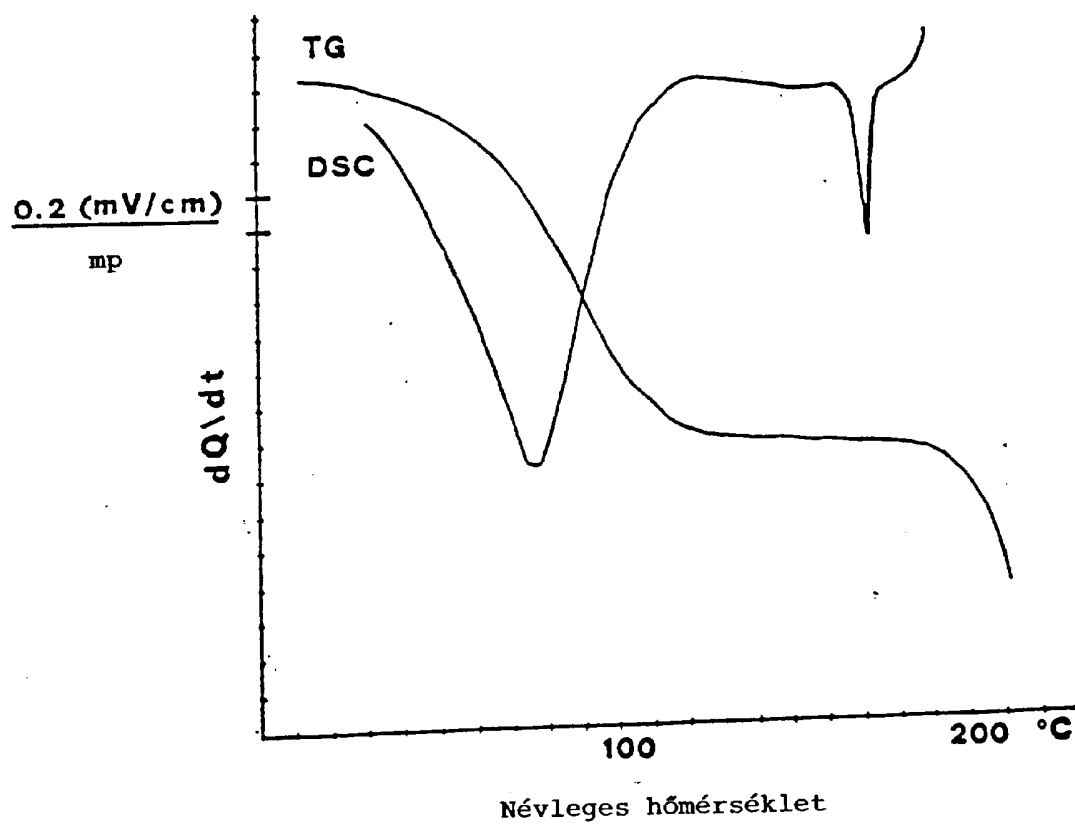
11. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelyben az orális dózisforma tabletta vagy kapszula.

40 12. Eljárás egy rifapentine-gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypontban meghatározott tiszta I. kristályformájú rifapentine-t összekeverjük egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható töltőanyaggal.

45 13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerkészítmény orális dózisformában van.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az orális dózisforma tabletta vagy kapszula.

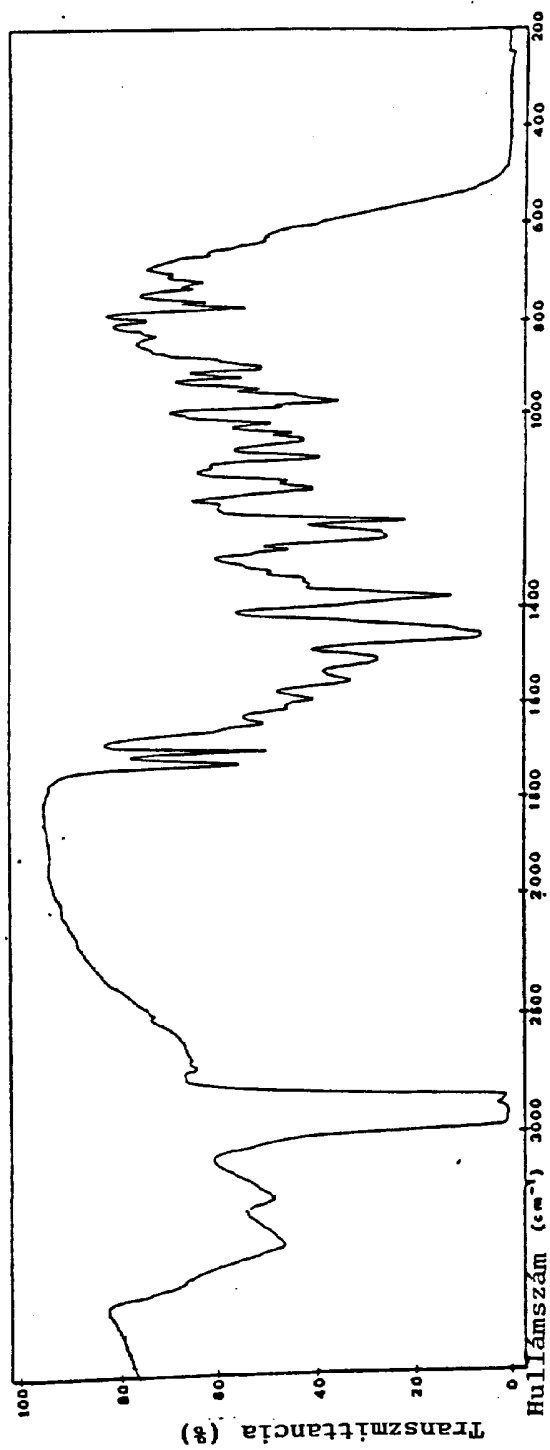
Az I. formájú rifapentine TG-DSC hevítési körbéi



1. ábra

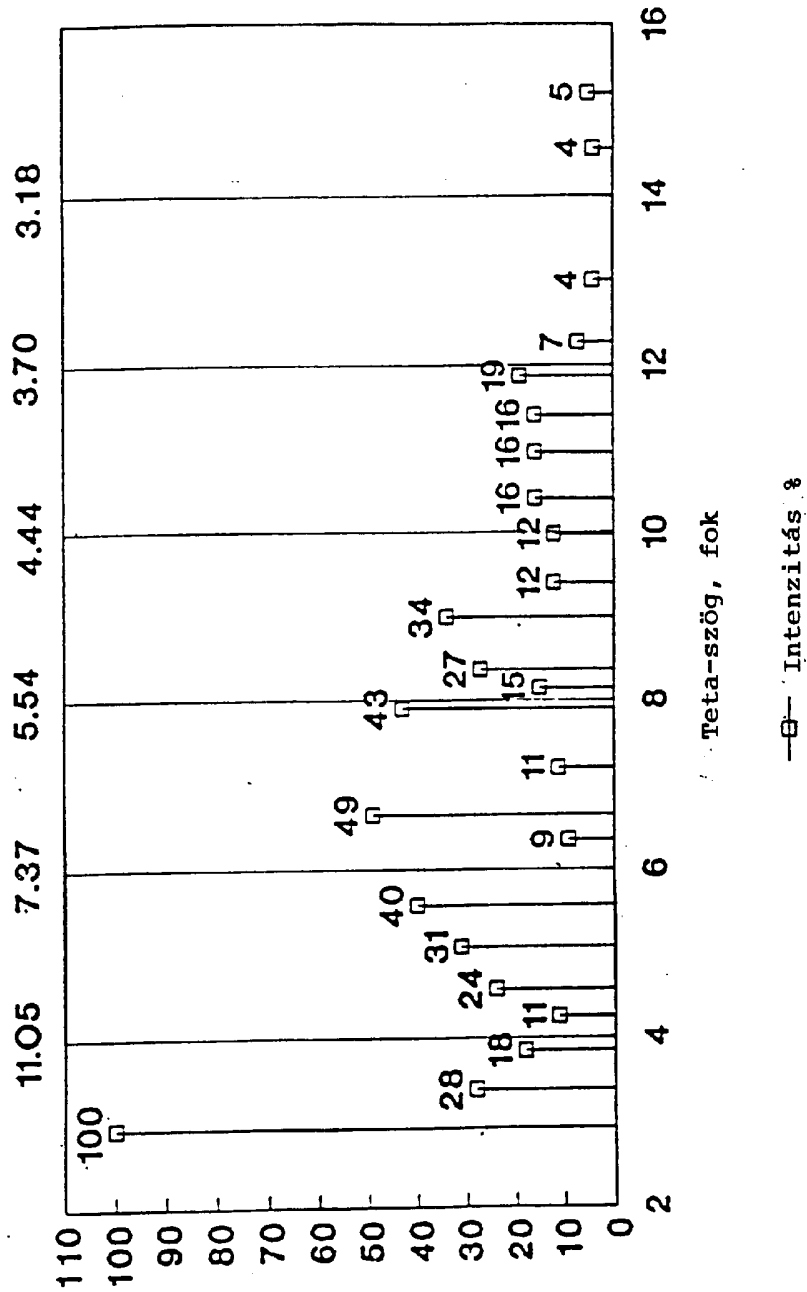
HU 211 168 A9
Int. Cl.⁶: C 07 D 498/08

Az I. formájú rifapentine IR spektruma nujol mullban fel-
véve



2. ábra

Az I. formájú rifapentine röntgensugár-diffrakciós jellemzői
Retikuláris távolság, Angström



3. ábra