



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2240433 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/22 (2006.01)
C07C 233/52 (2006.01)

Patentstyret

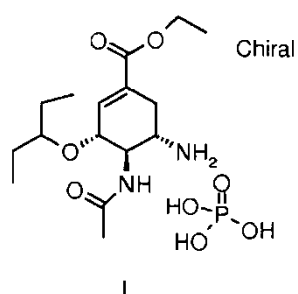
(21)	Oversettelse publisert	2013.05.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.03.20
(86)	Europeisk søknadsnr	08869959.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.12.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.10.20
(30)	Prioritet	2008.01.04, EP, 08150057
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Oppfinner	BUBENDORF, André, 35 rue du Général Bethouard, F-68510 Uffheim, Frankrike GOLDBACH, Pierre, 7 rue des Fleurs, F-68170 Rixheim, Frankrike GRASSMANN, Olaf, Rebweg 14, 79540 Loerrach, Tyskland HENNIG, Michael, Beethovenstrasse 16, 79576 Weil am Rhein, Tyskland SAUER, Ines, c/o Bevers, S6 34, 68161 Mannheim, Tyskland TRUSSARDI, René, Salinenstrasse 2a, CH-4127 Birsfelden, Sveits
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Polymorfe former av oseltamivir fosfat
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/112775 WO-A1-98/07685 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 HE ET AL: "Clinical Pharmacokinetics of the Prodrug Oseltamivir and its Active Metabolite Ro 64-0802", CLINICAL PHARMACOKINETICS, ADIS INTERNATIONAL LTD., AUCKLAND, NZ, vol. 37, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 471-484, XP008144964, ISSN: 0312-5963 Y. FUKUTA ET AL.: "De Novo Synthesis of Tamiflu via a Catalytic Asymmetric Ring-Opening of meso-Aziridines with TMSN ₃ ." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, [Online] vol. 128, 25 April 2006 (2006-04-25), pages 6312-6313, XP002523992 Retrieved from the Internet: URL: http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja061696k [retrieved on 2009-04-15] -& Y. FUKUTA ET AL.: SUPPORTING INFORMATION - J.A.C.S., 2006, pages S-1-S-15, XP002527216 Retrieved from the Internet: URL: http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ja061696k/suppl_file/ja061696ksi20060411_1_24405.pdf [retrieved on 2009-04-15]

Beskrivelse

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår polymorf form C av Oseltamivirfosfat, spesielt (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetylamino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etyler fosfat, som er en kraftig inhibitor av viral neuraminidase.

[0002] (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etyler fosfat med formel (I)



som er beskrevet i J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem. 63, 1998, 4545-4550 og WO 98/07685 har en kraftig hemmende aktivitet mot virus neuraminidase. Den har vært anvendt som en aktiv bestanddel av Tamiflu (Registrert Varemerke) som er et preventivt eller terapeutisk middel mot influensa.

[0003] Foreliggende oppfinnelse er basert på krystallinsk form C av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etyler fosfat som er egnet for fremstilling av en farmasøytisk formulering.

[0004] De spesifikke krystallinske former av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etyler fosfat er her referert til som "krystallinsk form A", "krystallinsk form B" og "krystallinsk form C".

[0005] Krystallinsk form A av forbindelsen med formel (I), som er karakterisert ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende minst tre, fortrinnsvis fem, mer foretrukket syv X-JZ / 3,10,2008 diffraksjonstopper (uttrykt i grader 2-theta) valgt fra gruppen bestående av omtrent 5,1, omtrent 12,4, omtrent 13,0, omtrent 14,3, omtrent 15,2, omtrent 16,1, omtrent 19,0, omtrent 19,3, omtrent 20,3, omtrent 20,6, omtrent 21,6, omtrent 24,4 og omtrent 26,3. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av grader 2Theta på $\pm 0,2$ (uttrykt i grader 2Theta).

[0006] En enkel krystallstrukturanalyse av form A ble utført. Tabell 1 viser krystallstrukturdata. Det eksperimentelle røntgen pulverdiffraksjonsmønster oppsamlet med formen A tilsvarer det teoretiske mønsteret beregnet fra krystallstrukturdata. Den absolutte konfigurasjon av molekylene ble bestemt fra enkeltkrystall strukturdata.

Krystallpakkingen av form A viser hydrogenbindinger mellom den protonerte aminogruppen til tre fosfatmolekyler. Amidoksygenet aksepterer et hydrogen fra et annet fosfatmolekyl. Følgelig danner også fosfatmolekylet hydrogenbindinger til fire forskjellige molekyler i det aktive molekylet. Dette resulterer i et hydrogenbindingsmønster med tette bindingskolonner parallelt med den krystallografiske c-aksen. Et termisk ellipsoid plot av krystallstrukturen er vist i figur 8.

Tabell 1: Krystallstruktur data av form A

form	---	A
krystallsystem	---	ortorombisk
romgruppe	---	P 2(1) 2(1) 2
krystalltype	---	nål
enhetscelle dimensjoner	[Å]	a = 23,8
	[Å]	b = 24,4
	[Å]	c = 7,4
	[°]	$\alpha, \beta, \gamma = 90,0$
temperatur	[K]	89
cellevolum	[Å ³]	4289
molekyler i enhetscelle	---	8
beregnet densitet	[g/cm ³]	1,27

[0007] For enkeltkrystall struktur analyse ble en enkel krystall montert i en sløyfe på et goniometer og målt ved omgivelsesbetingelser. Alternativt ble krystallen avkjølt under en nitrogenstrøm under måling. Data ble oppsamlet med et STOE Imaging Plate Diffraction System (IPDS) fra STOE (Darmstadt). I dette tilfellet ble Mo-stråling på 0,71 Å bølgelengde anvendt for dataoppsamling. Data ble prosessert med STOE IPDS-programvare. Krystallstrukturen ble bestemt og raffinert med standard krystallografisk programvare. I dette tilfellet ble programmet ShelXTL fra Bruker AXS (Karlsruhe) anvendt.

Alternativt ble synkrotron stråling anvendt for dataoppsamling. En enkeltkrystall ble montert i en sløyfe og avkjølt til 100 K under en nitrogenstrøm. Data ble oppsamlet ved Swiss Light Source beamline X10SA ved anvendelse av en MAR CCD225 detektor med synkrotron stråling og data behandlet med programmet XDS. Krystallstrukturen ble

bestemt og raffinert med standard krystallografisk programvare. I dette tilfellet ble programmet ShelXTL fra Bruker AXS (Karlsruhe) anvendt.

[0008] Den aktive farmasøytiske bestanddel av det kommersielt tilgjengelig medikament Tamiflu har en krystallinsk form A.

[0009] En ny krystallinsk form B av forbindelsen med formel (I) er karakterisert ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende minst tre, fortrinnsvis fem, mer foretrukket syv røntgen diffraksjonstopper (uttrykt i grader 2-theta) valgt fra gruppen bestående av omtrent 5,3, omtrent 6,0, omtrent 7,4, omtrent 12,1, omtrent 12,8, omtrent 13,6, omtrent 16,1, omtrent 18,0, omtrent 18,7, omtrent 21,4, omtrent 23,8 og omtrent 24,3. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av grader 2Theta på $\pm 0,2$ (uttrykt i grader 2Theta).

[0010] Foreliggende oppfinnelse angår en ny krystallinsk form C av forbindelsen med formel (I), som er karakterisert ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende minst to, fortrinnsvis tre røntgen diffraksjonstopper (uttrykt i grader 2-theta) valgt fra gruppen bestående av omtrent 4,5, omtrent 9,1 og omtrent 13,6. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av grader 2Theta på $\pm 0,2$ (uttrykt i grader 2Theta).

[0011] En amorf form av forbindelsen med formel (I) er karakterisert ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster som mangler en Bragg diffraksjonstopp. Denne amorfe form er også karakterisert ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere amorfe halogenatomer.

[0012] Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske preparater omfattende krystallinsk form C nevnt ovenfor av forbindelsen med formel (I) og et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel.

[0013] Foreliggende oppfinnelse angår også krystallinsk form C nevnt ovenfor av forbindelsen med formel (I) for anvendelse som en terapeutisk aktiv substans, spesielt som en terapeutisk aktiv substans for hemning av influensavirus, spesielt selektiv hemning av viral eller bakterielle neuraminidaser.

[0014] Foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av krystallinsk form C nevnt ovenfor av forbindelsen med formel (I) for fremstilling av medikamenter for hemning av influensavirus, spesielt selektiv hemning av viral eller bakterielle neuraminidaser.

[0015] Hvis ikke annet er angitt gjelder følgende definisjoner for å illustrere og definere betydningen og omfanget av de forskjellige betegnelser anvendt for å beskrive oppfinnelsen.

[0016] "Amorfe former" eller "amorft" betyr et materiale som ikke oppviser en Bragg diffraksjonstopp. XRPD mønsteret til et amorft materiale er også karakterisert ved én eller flere amorfe halogenatomer.

[0017] Braggs lov beskriver diffraksjon av et krystallinsk materiale med ligningen:

$$2d \sin \theta = n \lambda,$$

hvor d = vinkelrett avstand mellom par av tilsøtende plan i en krystall (d -avstand), θ = Bragg vinkel, λ = bølgelengde og n = heltall.

[0018] Når Braggs lov er oppfylt er de reflekterte stråler i fase og interferer konstruktivt slik at *Bragg diffraksjonstopper* observeres i røntgen diffraksjonsmønsteret. Ved forskjellig fra Bragg vinkel er reflekterte stråler ute av fase og destruktiv interferens eller kansellering forekommer. Amorft materiale tilfredsstiller ikke Braggs lov og ingen *Bragg diffraksjonstopper* observeres i røntgen diffraksjonsmønsteret.

[0019] "Et amorft halogen" har et omtrent klokkeformet diffraksjonsmaksimum i røntgen pulverdiffraksjonsmønsteret for en amorf substans. FWHM for et amorft halogen er prinsipielt større enn FWHM for en topp for et krystallinsk materiale.

[0020] "FWHM" betyr full bredde ved halvmaksimum, hvilet er bredden for en topp i et XRPD mønster ved halvhøyden.

[0021] "Form A" anvendes her som forkortelse for den krystallinske form A av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

[0022] "Form B" anvendes her som forkortelse for den krystallinske form B av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

[0023] "Form C" anvendes her som forkortelse for den krystallinske form C av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

[0024] "IR" anvendes her som et akronym for Infrarød spektroskopi. IR spektra ble registrert som film i en Nujol-suspensjon av omtrent 5 mg prøve og med Nujol mellom to natriumklorid plater, med et FTIR spektrometer i transmittans. Spektrometeret er et Nicolet™ 20SXB eller ekvivalent (oppløsning 2 cm^{-1} , 32 eller flere akkumulerte skann, MCT detektor).

[0025] "XRPD (anvendes her som et akronym for Røntgen Pulverdiffraksjon)" røntgen-diffraksjonsmønstre ble registrert ved omgivelsesbetingelser i transmisjonsgeometri med et STOE STADI P diffraktometer (Cu K_α stråling, primær monokromator, stillingssensitiv detektor, vinkelområde 3° til 42° 2Theta, omtrent 60 minutter total måletid). Prøvene ble fremstilt og analysert uten ytterligere prosessering (f.eks. oppmaling eller sikting) av substansen.

[0026] "Tilsetningsmiddel" og "farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel" betyr inaktivt farmasøytisk akseptabelt bestanddel som er forskjellig fra medikamentsubstanser og ikke ment for å behandle og/eller forhindre sykdommer. Det skal forstås at tilsetningsmidler, omfattende, men ikke begrenset til, fortynningsmidler, overflateaktive midler, fuktemidler, bindemidler, glattemidler, desintegreringsmidler, bærere, fyllmidler, etc. er av farmasøytisk akseptabel kvalitet.

[0027] "Farmasøytisk aktiv medikamentsubstans(er)" og "medikamentsubstans(er)" anvendes om hverandre og betyr en farmasøytisk aktiv bestanddel som er ment for å behandle og/eller forhindre sykdommer.

[0028] "Mikronisering" betyr fremgangsmåten hvorved partikkelstørrelsen for en enkel medikamentsubstans reduseres ved hjelp av en egnet mølle, f.eks. en luftstrålemølle.

[0029] "Ko-mikronisering" betyr at en blanding omfattende minst en medikamentsubstans og minst étt tilsetningsmiddel mikroniseres i en egnet mølle for å oppnå en redusert partikkelstørrelse av medikamentsubstansen.

Figur 1 viser et XRPD (Røntgen Pulverdiffraksjon) mønster av form A av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksylysyre-etyler ester fosfat.

Figur 2 viser et IR (Infrarød spektroskopi) spektrum av form A av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksylysyre-etyler ester fosfat.

Figur 3 viser et XRPD (Røntgen Pulverdiffraksjon) mønster av form B av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

Figur 4 viser et IR (Infrarød spektroskopi) spektrum av form B av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

Figur 5,1 viser et XRPD (Røntgen Pulverdiffraksjon) mønster av form C av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

Figur 5,2 omskalert XRPD (Røntgen Pulverdiffraksjon) mønster av figur 5,1.

Figur 6 viser et IR (Infrarød spektroskopi) spektrum av en amorf form av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

Figur 7 viser et XRPD (Røntgen Pulverdiffraksjon) mønster av en amorf form av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

Figur 8 viser et termisk ellipsoid plott av krystallstrukturen til form A

[0030] Krystallinske former og amorfe former kan fremstilles, for eksempel ved de generelle fremstillingsprosedyrene beskrevet nedenfor.

Generelle fremstillingsprosedyrer

Fremstilling av form A av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-metylester fosfat.

[0031] Form A kan fremstilles ved spontan eller podet løsningsmediert fasetransformasjon eller ved spontan eller podet krystallisering i organiske løsningsmidler så som metanol, etanol, acetonitril, isopropanol, etylacetat, metylacetat, isopropylacetat, aceton, benzylalkohol, metyl sykloheksan og andre til slutt blanding derav eller andre lavpolaritets løsningsmidler. Form A blir oppnådd etter tørking. Tilgjengeligheten kan påvirkes urenhetsprofilen til forbindelsen og valg av løsningsmiddel.

Fremstilling av form B av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

[0032] Form B kan fremstilles ved tilsetning av (3R,4R,SS)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester til fosforsyren og avkjøling av den supermettede løsningen fra 50 °C til -40 °C så raskt som mulig (uten poding).

Fremstilling av form C av (3R,4R,SS)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

[0033] Krystallinsk form C av 3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat kan fremstilles ved fremgangsmåten som omfatter følgende trinn: Trinn a) oppløsning av forbindelse med formel (I) i vann og justering av pH til 4,0; Trinn b) sterilfiltrering av løsningen gjennom et sterilisert 0,22 µm membran; Trinn c) aseptisk fylling av løsningen i sterile depyrogenerte medisinglass og lukking av medisinglasset med en steril propp; Trinn d) frysetørring av løsningen i en damp-sterilisert frysetørke.

[0034] En injiserbar farmasøytiske formulering kan omfatte en farmasøytisk effektiv mengde av krystallinsk form C av forbindelse med formel (I) og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Fremstilling av den amorfe formen av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat.

[0035] Inndampning av en løsning av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat i organiske løsningsmidler så som diklormetan, etylacetat eller andre hvilket fører til amorf faststoff tilstand vanligvis som et skum.

[0036] En amorf form av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat kan overraskende også oppnås ved mikronisering av en initielt krystallinsk prøve av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat i en agat kulemølle.

[0037] Alternativt blir den amorfe form oppnådd ved spraytørring av en løsning av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat i organiske løsningsmidler så som etanol.

[0038] Den krystallinske form C ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes som medikamenter, f.eks. i form av farmasøytiske preparater for enteral, parenteral eller topisk administrering. Den kan administreres, for eksempel peroralt, f.eks. i form av

tabletter, belagte tabletter, dragéer, harde og myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner, rektalt, f.eks. i form av suppositorier, parenteralt, f.eks. i form av injeksjonsløsninger eller suspensjoner eller infusjonsløsninger eller topisk, f.eks. i form av salver, kremer eller oljer. Oral administrering er foretrukket.

[0039] Fremstilling av de farmasøytiske preparater kan utføres på en måte som vil være kjent for hvilken som helst fagmann på området ved å bringe de beskrevne krystallinske former eller den amorfe formen av forbindelsen med formel (I), eventuelt i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle substanser, over i en galenisk administrasjonsform sammen med egnede, ikke-toksiske, inerte, terapeutisk kompatible faststoff eller flytende bærermaterialer og, om ønsket, vanlig farmasøytiske tilsetningsstoffer.

[0040] Egnede bærermaterialer er ikke bare uorganiske bærermaterialer, men også organiske bærermaterialer. Således kan for eksempel laktose, maisstivelse eller derivater derav, talk, stearinsyre eller dens salter anvendes som bærermaterialer for tabletter, belagte tabletter, dragéer og harde gelatinkapsler. Egnede bærermaterialer for myke gelatinkapsler er for eksempel vegetabiliske oljer, vokser, fett og halvfast og væske polyoler (avhengig av naturen til den aktive bestanddel er imidlertid ingen bærer nødvendig i tilfellet av myke gelatinkapsler). Egnede bærermaterialer for fremstilling av løsninger og siruper er for eksempel vann, polyoler, sukrose, invertsukker. Egnede bærermaterialer for injeksjonsløsninger er for eksempel vann, alkoholer, polyoler, glycerol og vegetabiliske oljer. Egnede bærermaterialer for suppositorier er for eksempel naturlige eller herdede oljer, vokser, fett og semi-væske eller væskepolyoler. Egnede bærermaterialer for topiske preparater er glycerider, semi-syntetiske og syntetiske glycerider, hydrogenerte oljer, væske vokser, flytende paraffiner, væske fettalkoholer, steroler, polyetylenglykoler og cellulosederivater.

[0041] Vanlige stabiliseringsmidler, konserveringsmidler, fukte og emulgeringsmidler, konsistens-forbedrende midler, smaksforbedrende midler, salter for å justere det osmotiske trykket, buffersubstanser, solubiliseringssmidler, fargemidler og maskeringsmidler og antioksidanter kommer i betraktning som farmasøytiske tilsetningsstoffer.

[0042] Dosen av de beskrevne krystallinske former eller den amorfe form av forbindelsen med formel (I) kan variere innen vide grenser avhengig av sykdommen som skal håndteres, alderen og den individuelle tilstanden til pasienten og administreringsmetoden og vil, selvfølgelig, være tilpasset de individuelle krav i hvert tilfelle. For voksne pasienter kommer en daglig dose på ca. 1 til 1000 mg, spesielt ca. 1

til 100 mg, i betraktning. Avhengig av alvorlighetsgraden av sykdommen og den nøyaktige farmakokinetiske profil kan de krystallinske former eller amorfe former administreres med én eller flere daglig doseenheter, f.eks. i 1 til 3 doseenheter.

[0043] De farmasøytiske preparater inneholder hensiktsmessig ca. 1-500 mg, fortrinnsvis 1-100 mg, av den krystallinske form(er) eller de amorfe former av forbindelsen med formel (I).

[0044] For å fremstille de farmasøytiske preparater, inneholdende den krystallinske form(er) eller de amorfe former av forbindelsen med formel (I), er disse materialer ofte mikronisert. Mikronisering er en vanlig anvendt og velkjent prosess i farmasøytisk industri for å redusere partikkelstørrelsen av medikamentsubstanser. Grunnen til mikronisering er vanligvis for å øke biotilgjengeligheten av medikamentsubstansen eller for å forbedre dens totale tekniske prosesserbarhet.

Eksempel 1 (referanseeksempel)

Fremstilling av krystallinsk form A av forbindelsen med formel (I)

[0045] 0,2 g (3R,4R,SS)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat ble oppvarmet til tilbaketilbake i mengden av løsningsmiddel angitt i tabell 1 inntil den ble oppløst. Løsningen ble deretter avkjølt langsomt i et oljebad og deretter plassert i et kjøleskap ved omtrent 4 °C natten over. Alle prøver ble tørket i vakuum ved romtemperatur.

[0046] Krystallene oppnådd ble analysert og viste ikke signifikante forskjeller mellom prøvene og referansesubstans.

Tabell 1 Forsøksbetingelser for krystallisering av form A med formel (I)

Løsningsmiddel (inkl. temperaturområde)	<i>Volum løsemiddel</i>
Etanol (78 °C til romtemperatur)	6.7 ml
Etanol/acetone (59 °C til romtemperatur)	16 ml/72 ml
Isopropanol (83 °C til romtemperatur)	32.5 ml
Etanol/etylacetat (77 °C til 4 °C)	25 ml/40 ml
Metanol/acetonitril (80 °C til 4 °C)	16 ml/60 ml
Metanol/acetone (36 °C til 4 °C)	2 ml/7 ml
Dimetylformamid (125 °C til romtemperatur)	1 ml

Løsningsmiddel (inkl. temperaturområde)	<i>Volum løsemiddel</i>
Benzylalkohol/metyl cykloheksan (120 °C til 4	<i>1 ml/5 ml</i>
Etanol (60 °C til romtemperatur)	<i>7 ml</i>
<i>Metanol/acetone (50 °C to RT)</i>	<i>2 ml/7 ml</i>

Karakterisering av krystallform A

[0047] Form A kan karakteriseres:

- ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster oppnådd med en Cu K α stråling som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2Theta ved omtrent: 5,1, 12,4, 13,0, 14,3, 15,2, 16,1, 19,0, 19,3, 20,3, 20,6, 21,6, 24,4 og 26,3. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av grader 2Theta på $\pm 0,2$ (uttrykt i grader 2Theta).
- ved et infrarødt spektrum som har skarpe bånd ved omtrent: 3352, 3162, 1724, 1663, 1623, 1551, 1376, 1337, 1263, 1173, 1132, 1071, 1027, 953, 880, 854, 731 cm^{-1} . Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av bølgetall på $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel 2 (referanseeksempel)

Fremstilling av krystallinsk form B av forbindelsen med formel (I)

[0048] 16,9 g fosforsyre ble blandet med 700 ml etanol i en nitrogenspylt 1000 ml glassreaktor utstyrt med en mekanisk rører og oppvarmet til 50 til 55 °C. En løsning av 45,8 g (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksylysyre-etylerster i 250 ml etanol ble satt til fosforsyreløsningen i løpet av 3 til 5 minutter under omrøring. Den resulterende klare løsning ble avkjølt til -40 °C i løpet av 1 time uten poding. Den oppnådde krystallsuspensjonen ble langsomt omrørt ved -40 °C natten over. Suspensjonen ble filtrert og vasket med 240 ml acetone og 300 ml n-heptan. Krystallene ble deretter tørket under vakuum under maksimal temperatur på 50 °C. 53 g fin hvit krystallform B ble oppnådd, tilsvarende et utbytte på 88,6%.

Karakterisering av krystallform B

[0049] Form B kan karakteriseres:

- ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster oppnådd med en Cu K α stråling som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2Theta ved omtrent: 5,3, 6,0, 7,4, 12,1, 12,8, 13,6, 16,1, 18,0, 18,7, 21,4, 23,8 og 24,3. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av grader 2Theta på $\pm 0,2$ (uttrykt i grader 2Theta).
- ved et infrarødt spektrum som har skarpe bånd ved omtrent: 3347, 3172, 2719, 1728, 1713, 1661, 1619, 1552, 1377, 1335, 1293, 1262, 1245, 1199, 1132, 1072, 1031, 968, 953, 938, 875, 851, 730 cm⁻¹. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av bølgetallet på ± 3 cm⁻¹.

Eksempel 3

Fremstilling av krystallinsk form C av forbindelsen med formel (I)

[0050] Stamsløsning ble fremstilt ved oppløsning av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksylsyre-etylester fosfat i vann for injeksjon etterfulgt av pH justering med 0,1 N saltsyre (HCl) til pH 4,0.

[0051] Før frysetørking blir stamløsning sterilfiltrert gjennom et sterilisert 0,22 μ m membranfilter ved anvendelse av et nitrogentrykk på ca. 0,5 bar (maksimalt 0,7 bar). Filtratet blir oppsamlet i et sterilt depyrogenert kar, for eksempel bestående av borosilikatglass.

[0052] Under aseptisk betingelser blir den sterile stamløsningen fylt i sterile depyrogenerte medisinglass som deretter blir lukket med sterile propper i lyo-stilling og deretter frysetørket i en damp-sterilisert frysetørke.

[0053] Etter frysetørking overdekkes medisinglassets frivolum med sterilfiltrert nitrogen, medisinglasset tettes fullstendig og forsegles til slutt med aluminium "flip-off" hetter.

[0054] Følgende frysetørkesyklus ble utviklet.

	Hylle temperatur (°C)	Rampe temperatur (°C/min)	Rampetid (min)	Holdetid (min)	Vakuum (Pa)
Forkjøling	+5	0	-	60	-
Frysing/Hybridisering	-40	1	45	180	-
	-5	1	35	240	
	-40	1	30	120	
Primærtørking	-5	0,5	70	1100	26,66 Pa (200mTorr)
	Sekundær tørking optimal med -8°C produkttemperatur				
Sekundærtørking	+30	0,5	54	300	13,33 Pa (100 mTorr)
			234	2000	
Total prosessetid	2234 min = 37,2 timer				

Karakterisering av krystallinsk form C

[0055] Form C kan karakteriseres:

- ved et røntgen pulverdiffraksjonsmønster oppnådd med en Cu Ka stråling som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2Theta ved omtrent: 4,5, 9,1 og 13,6. Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av grader 2Theta på $\pm 0,2$ (uttrykt i grader 2Theta).

Eksempel 4

Krystallinsk form C for anvendelse i farmasøytiske formuleringer

[0056]

60 mg	deklarert	fylt (inkl. 10% overfylling)
Form C av forbindelse med formel (I)	60 - 100 - 120	66 - 110 - 132 mg
HCl 0,1N ad pH 4,0	q.s.	q.s.
Vann for injeksjonsløsninger	ad 1 mL	ad 1.2 mL

Beholder: 3 ml flintglass, type I, 13 mm rør medisin hetteglass

Lukning: butylgummi (D777-1), FPE laminert propp, Aluminium flip-off 13 mm

[0057] Det frysetørkede produktet ble oppløst i 1,1 ml sterilt vann for injeksjon. Den rekonstituerte løsningen inneholder 60, 100 og 120 mg/ml.

Eksempel 5 (referanseeksempel)

Fremstilling av den amorfe form av forbindelsen med formel (I)

[0058] En krystallinsk prøve av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etylester fosfat ble malt i 45 minutter i en agat kulemølle og deretter analysert.

Karakterisering av den amorfe form

[0059] Den amorfe form kan karakteriseres:

- ved fravær av Bragg diffraksjonstopp i dens XRPD mønster.
- ved et infrarødt spektrum som har bånd ved omtrent: 3257, 3180, 3070, 2401, 1717, 1658, 1555, 1301, 1246, 1199, 1127, 1063, 1030, 943, 875, 735 cm^{-1} .
Betegnelsen "omtrent" betyr i denne sammenheng at det er en usikkerhet i målingene av bølgetall på $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Patentkrav

- 1.** Krystallinsk form C av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etyler fosfat, som er **karakterisert ved** et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende minst to røntgen diffraksjonstopper (uttrykt i grader 2-theta) valgt fra gruppen bestående av $4,5 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$ og $13,6 \pm 0,2$.
- 2.** Krystallinsk form C ifølge krav 1, hvor røntgen pulverdiffraksjonsmønsteret omfatter tre røntgen diffraksjonstopper (uttrykt i grader 2-theta) valgt fra gruppen bestående av $4,5 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$ og $13,6 \pm 0,2$.
- 3.** Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2 for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.
- 4.** Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2 for anvendelse som terapeutisk aktiv substans for behandling og /eller forebygging av sykdommer som er forbundet med virus neuraminidase.
- 5.** Anvendelse av den krystallinske form ifølge krav 1 eller 2 for fremstilling av medikamenter for terapeutisk og/eller profylaktisk behandling av sykdommer som er forbundet med virus neuraminidase.
- 6.** Farmasøytisk preparater omfattende den krystallinske form ifølge krav 1 eller 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 7.** Injiserbar farmasøytisk formulering omfattende en farmasøytisk effektiv mengde av krystallinsk form C ifølge krav 1 eller 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 8.** Injiserbar farmasøytisk formulering ifølge krav 7, hvilken formulering inneholder 60 til 120 mg form C av forbindelse med formel (I), hvor nevnte formulering rekonstitueres i en vandig løsning som har en pH på 3,0 til 7,0.
- 9.** Injiserbar farmasøytisk formulering ifølge krav 8, hvor den vandige løsningen som har en pH på 3,5 til 4,5.
- 10.** Metode for fremstilling av den krystallinske form C av (3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-etyl-propoksy)-cykloheks-1-enekarboksytsyre-etyler fosfat, omfattende

Trinn a)

oppløsning av forbindelse med formel (I) i vann og justering av pH til 4,0;

Trinn b)

sterilfiltering av løsningen gjennom et sterilisert 0,22 µm membran;

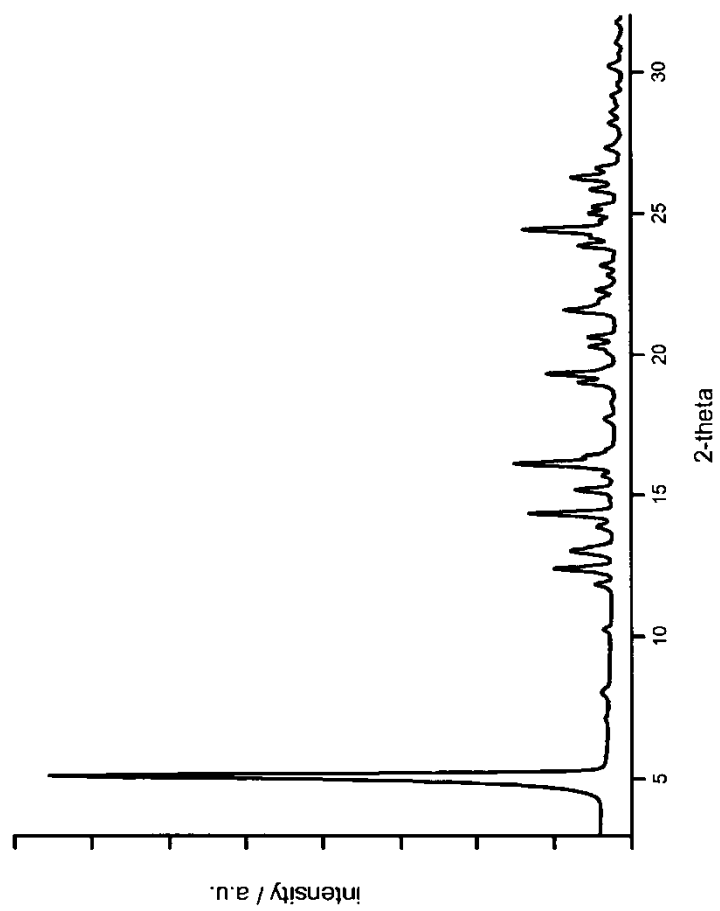
Trinn c)

aseptisk fylling av løsningen i sterile depyrogenerte medisinglass og lukking av medisinglasset med en steril propp;

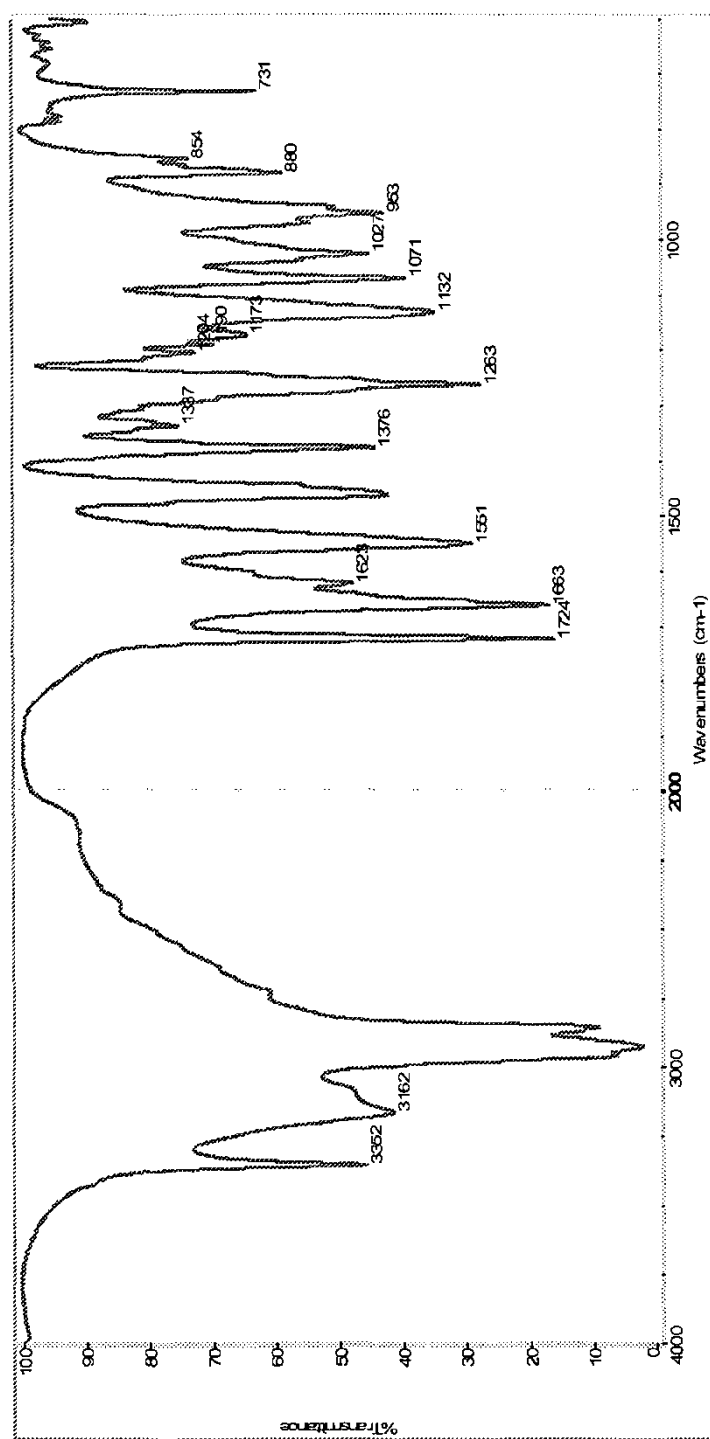
Trinn d)

frysetørking av løsningen i en damp-sterilisert frysetørke.

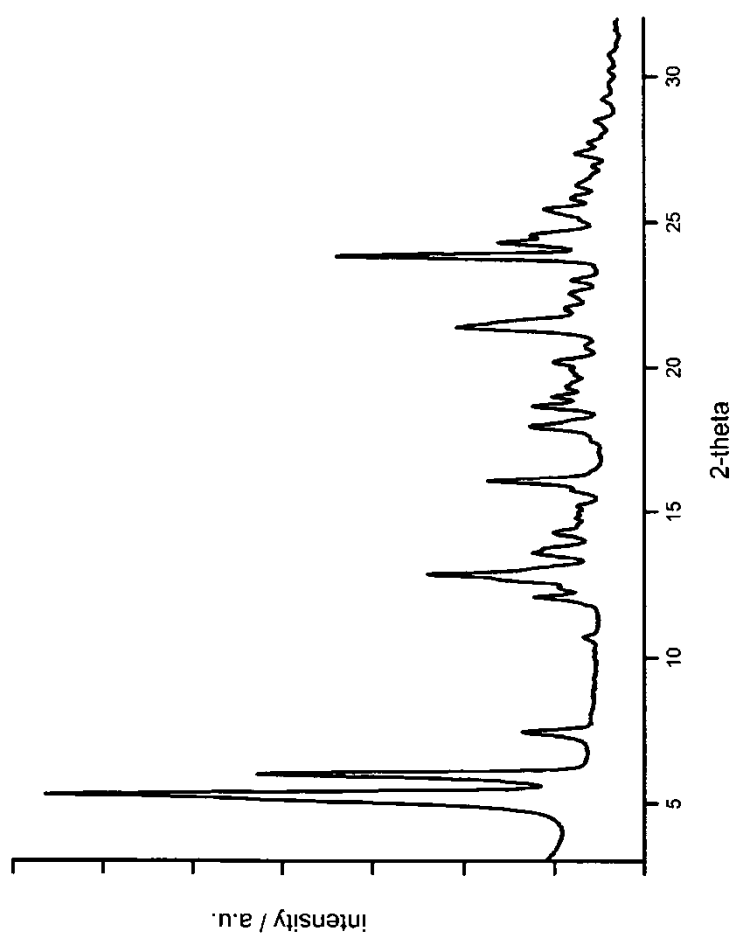
Figur 1



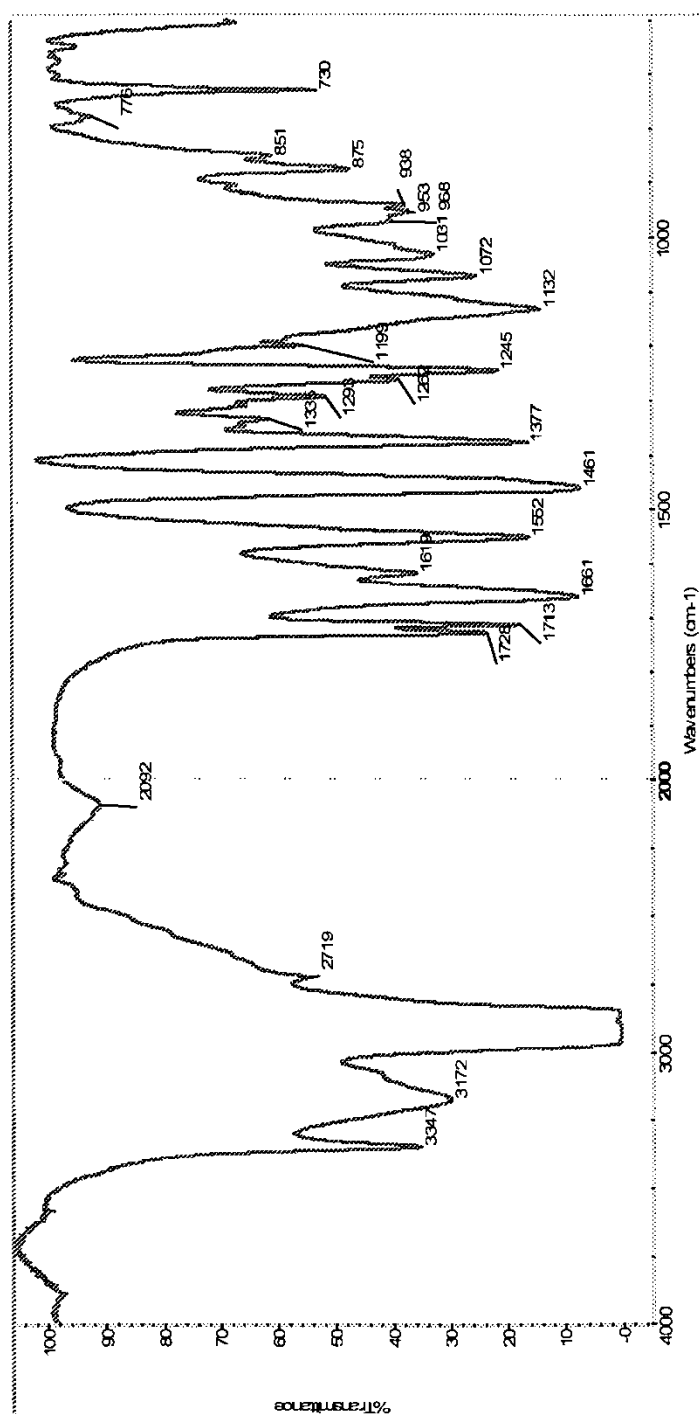
Figur 2

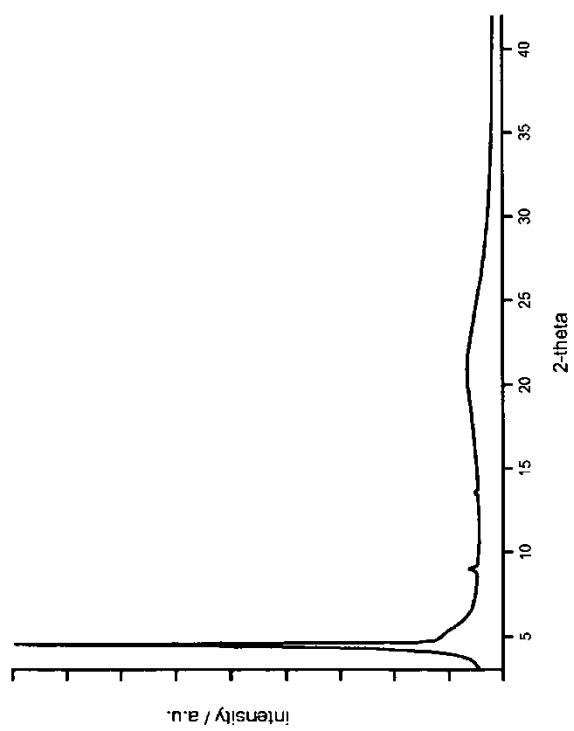


Figur 3

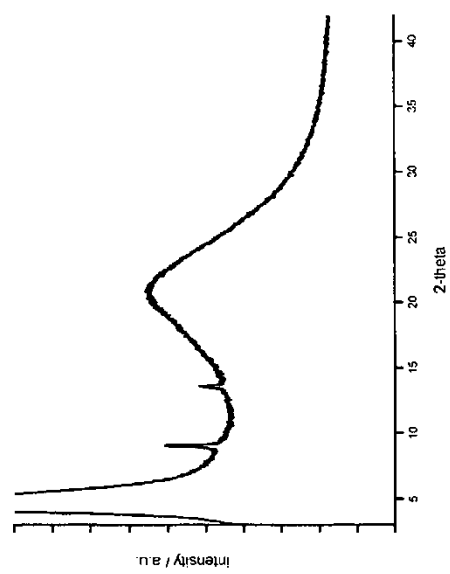


Figur 4



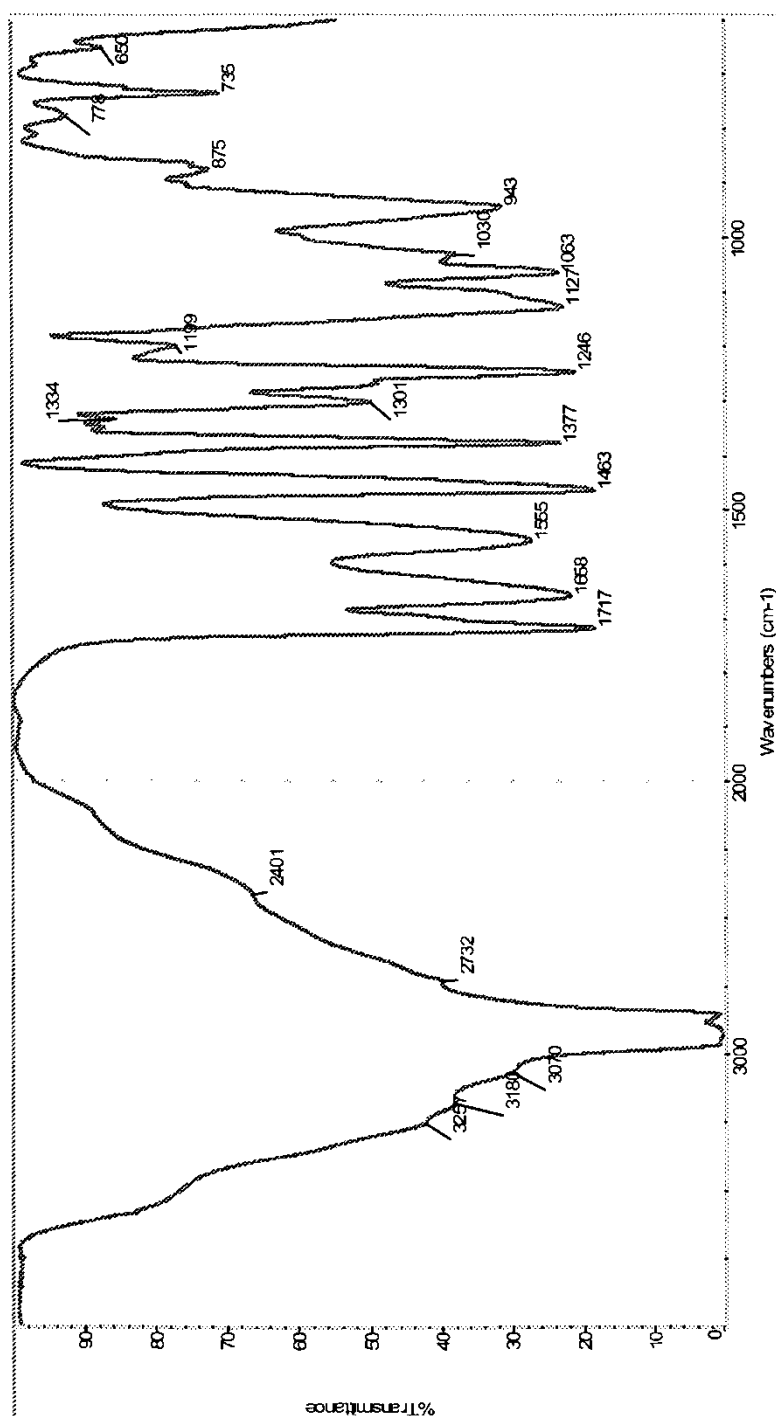


Figur 5.1

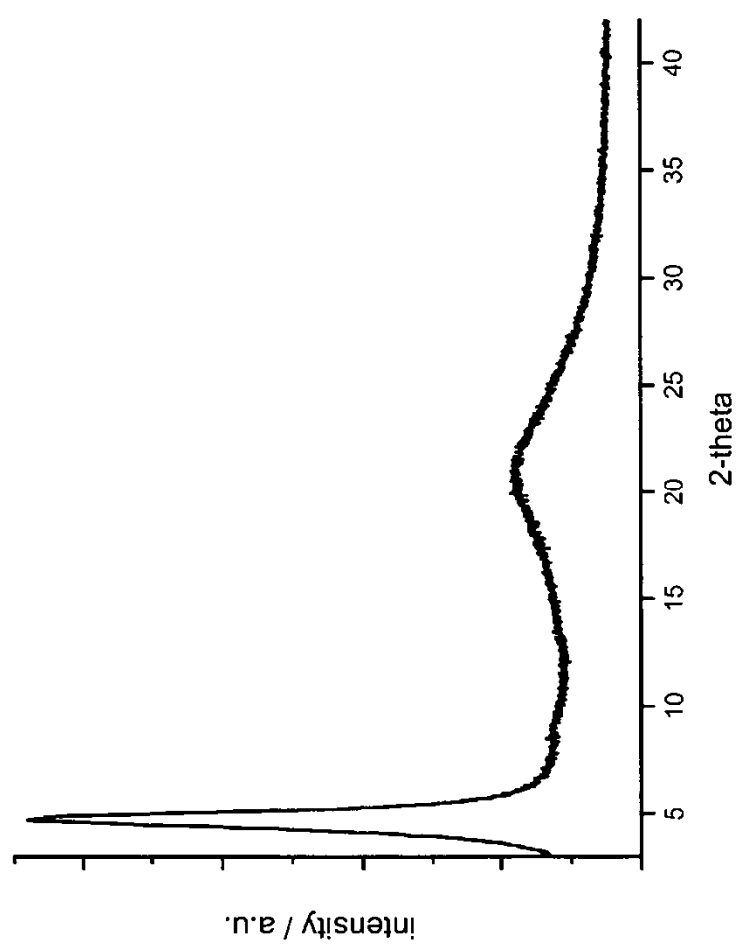


Figur 5.2

Figur 6



Figur 7



Figur 8

