

ÖZET**MİNOSİKLİN BAZININ YENİ POLİMORFİK FORMLARI VE BUNLARIN
HAZIRLANMASINA YÖNELİK İŞLEMLER**

Mevcut buluş kristalin minosiklin bazının yeni formları ile ilgilidir. Özellikle, minosiklin bazı
5 Form IV ve Form V olarak belirtilen iki yeni kristalin polimorfik form sağlanmaktadır. Bunlar
XRD, FTIR ve TGA ile karakterize edilmektedir. Ayrıca yeni polimorfik formların
hazırlanmasına yönelik işlemler ve bunların farmasötik bileşimlerde kullanımı
sağlanmaktadır. Form IV ve form V minosiklin bazının bir organik çözücü içinde çözülmesi
ve ardından kristalleştirilmesi ile hazırlanır.

İSTEMLER

1. Kristalin minosiklin bazı form V olup, özelliği, 2.9, 5.34, 7.9, 12.94, 15.06, 16.74, 18.22, 19.78, 21.06, 22.26, 23.02, $25.42 \pm 0.2^\circ$ 20'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon desenidir.
- 5 2. İstem 1'e göre kristalin minosiklin bazı form V olup, özelliği Şekil 4'te verilen tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon desenidir.
3. İstem 1 veya 2'ye göre kristalin minosiklin bazı form V olup, bir TGA analizinde STDA sinyalinde yaklaşık 140°C 'de bir endoterm sergiler.
4. İstem 1 ila 3'ten herhangi birine göre olan kristalin minosiklin bazı form V'ten
10 oluşturulan bir asit ekleme tuzu.
5. İstem 1 ila 3'ten herhangi birine göre olan kristalin minosiklin bazı form V'in hazırlanması için bir işlem olup, özelliği, minosiklin bazının 2-metil tetrahidrofuran (THF) içinde süspansiyon haline getirilmesi ve kristalleştirme için bir ısı döngülü sıcaklık profili uygulanmasıdır.
- 15 6. İstem 5'e göre minosiklin bazı form V'in hazırlanması için bir işlem olup, özelliği, süspansiyonun üç kez yaklaşık 40°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) sıcaklığa ısıtılmasını ve her seferinde yaklaşık 5°C 'ye ($\pm 5^\circ\text{C}$) soğutulmasını içeren ısı döngülü sıcaklık profilidir.
7. Bir farmasötik bileşim olup, özelliği, istem 1 ila 4'ten herhangi birine göre, kristalin minosiklin bazı form V veya bunun bir asit ekleme tuzunu içermesidir.
- 20 8. İstem 7'ye göre bir farmasötik bileşim olup, ayrıca bir veya daha fazla farmasötik olarak uygun yardımcı madde içerir.
9. İstem 7'ye göre bir farmasötik bileşim olup, tıpta kullanım içindir.
10. İstem 7, 8 veya 9'a göre bir farmasötik bileşim olup, bir antibakteriyel madde olarak veya bir anti-enflamatuvar madde olarak kullanım içindir.
- 25 11. İstem 1 ila 3'ten herhangi birine göre olan kristalin minosiklin bazı form V'in, bir minosiklin asit ekleme tuzu oluşturmak için kullanımı.

TARİFNAME

MINOSİKLİN BAZININ YENİ POLİMORFİK FORMLARI VE BUNLARIN HAZIRLANMASINA YÖNELİK İŞLEMLER

Giriş

5 Mevcut buluş kristalin minosiklin bazının geliştirilmiş çözünürlük profilleri ve uygun bir log P değeri olan bir yeni polimorfik formunu sağlamaktadır ve ayrıca kristalin minosiklin bazı polimorfik formlarının elde edilmesine yönelik işlemleri açıklamaktadır. Bu özellikler bu yeni polimorfik formları farmasötik formülasyonlarda kullanım için daha uygun hale getirmektedir.

10 Buluş ile İlgili Bilinen Hususlar

Minosiklin, geniş spektrumlu tetrasiklin antibiyotiklerinin, bu bileşik grubundaki diğer elemanlardan daha geniş bir spektruma sahip olan bir elemandır.

Minosiklin terapide, başlıca olarak günde bir kez 100 mg'lik bir dozda akne ve gül hastalığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Minosiklin özgün bir biyolojik aktivite profiline sahiptir: hem antibakteriyel ve hem de anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir.

Minosiklin hazırlanışı, örneğin, US 3 148 212; US 3 226 436 ve US 4 849 136'da açıklanmaktadır.

Genel olarak minosiklin kendi başına baz olarak veya örneğin asit ekleme tuzu olarak kullanılabilir. 2008'e kadar minosiklin bazı sadece amorf formda bilinmekteydi.

20 WO2008102161'de, önceden bilinen amorf üründen daha stabil olan üç minosiklin bazı kristalin formu açıklanmaktadır.

Şimdi ise daha iyi bir çözünürlük profiline ve uygun bir log P değerine sahip olan yeni kristalin formları keşfedilmiş ve bu formların biyoyararlanımı ve formülasyon kolaylığını daha da geliştirdiği bulunmuştur.

25 Burada kristalin minosiklin bazı form IV açıklanmaktadır. Özellikle 8.3; 13.46; 14.1, 21.3; $16.62 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilir. Ayrıca, 7.06, 8.3, 10.3, 11.18, 13.46, 14.1, 14.94, 16.62, 20.62, 21.3, $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilebilir.

Kristalin minosiklin bazı form IV uygun olarak Şekil 1'de verilen tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilir

Burada açıklanan kristalin minosiklin bazı form IV burada açıklanan bir TGA analizinde STDA sinyalinde 146°C'de bir endoterm sergiler.

- 5 Burada kristalin minosiklin bazı form IV'ten oluşturulan veya bundan elde edilebilen minosiklin asit ekleme tuzları açıklanmaktadır.

Burada minosiklin bazı form IV'ün hazırlanmasına yönelik bir işlem açıklanmaktadır ve tercihen özelliği minosiklin bazının 8 veya daha az karbon atomu veya 6 veya daha az karbon atomuna sahip olan bir alifatik keton içinde çözülmesini ve ardından form IV'ün çöktürülmesi ve isteğe bağlı olarak izole edilmesini içermesidir. Alifatik ikincil ketonların kullanılması tercih edilmektedir. 4 karbon atomuna sahip olan alifatik ketonlar tercih edilir. Tercih edilen bir alifatik keton metil etil ketondur (MEK).

Burada açıklanan minosiklin bazı form IV'ün hazırlanmasına yönelik işlemin özelliği tercihen 20 ila 25°C olan bir çözünme/çökme sıcaklığıdır. Çözelti herhangi bir izole etme işleminden önce en az 30 dakika karıştırılır. Çökme verimini arttırmak için, çözelti örneğin 5 saate kadar veya 10 saate kadar karıştırılabilir.

Mevcut buluşa göre, özellikle 5.34, 16.74, 21.06, 23.02, 22.26 ± 0.2° 2θ'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilen kristalin minosiklin bazı form V sağlanmaktadır. Ayrıca, 2.9, 5.34, 7.9, 12.94, 15.06, 16.74, 18.22, 19.78, 21.06, 22.26, 23.02, 25.42 ± 0.2° 2θ'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilir.

Buluşa göre olan kristalin minosiklin bazı form V uygun olarak Şekil 4'te verilen tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilir

Buluşa göre olan kristalin minosiklin bazı form V burada açıklanan bir TGA analizinde STDA sinyalinde 140°C'de bir endoterm sergiler.

Buluş ayrıca buluşa göre olan kristalin minosiklin bazı form V'ten oluşturulan veya bundan elde edilebilen minosiklin asit ekleme tuzları sağlamaktadır.

Buluş ayrıca buluşa göre olan minosiklin bazı form V'in hazırlanması için, özelliği minosiklin bazının 2-metil tetrahidrofuran (THF) içinde süspansiyon haline getirilmesi ve kristalleştirme için bir ısı döngülü sıcaklık profili uygulanması, ardından kristallerin izole edilmesi olan bir işlem sağlamaktadır.

Tercihen, ısı döngülü sıcaklık profili süspansiyonun üç kez yaklaşık 40°C (+/- 5 °C) sıcaklığa ısıtılmasını ve her seferinde yaklaşık 5 °C'ye (+/- 5 °C) soğutulmasını içerir. Şekil 8'de gösterilen ısı döngülü profil bir uygun rejimi göstermektedir.

Burada, özelliği kristalin minosiklin bazı form IV veya bunun bir asit ekleme tuzunu ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak uygun yardımcı madde içermesi olan bir farmasötik bileşim açıklanmaktadır.

Buluş ayrıca, özelliği buluşa göre olan kristalin minosiklin bazı form V veya bunun bir asit ekleme tuzunu ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak uygun yardımcı madde içermesi olan bir farmasötik bileşim sağlamaktadır. Minosiklinin iletimi için uygun yardımcı maddelerin yanı sıra uygun formülasyon tipleri bu teknik alana aşına kişilerce bilinmektedir.

Buluş ayrıca tıpta kullanılmak üzere burada açıklanan bir farmasötik bileşim sağlamaktadır. Tercihen, farmasötik bileşim bir antibakteriyel madde veya bir anti-enflamatuvar madde olarak kullanılır.

15 Detaylı Açıklama

Burada iki yeni kristalin minosiklin bazı formu açıklanmaktadır. Mevcut buluş sahipleri şimdi, sürpriz bir şekilde, minosiklin bazının geliştirilmiş biyoyararlanım ve formülasyon kolaylığına sahip olan yeni stabil kristalin formlarda sağlanabildiğini bulmuştur.

Burada kristalin minosiklin bazının bir polimorfik Form IV'ü açıklanmaktadır. Bu, geliştirilmiş biyoyararlanıma ve formülasyon kolaylığına sahip olan bir yeni minosiklin bazı kristalin formudur.

Mikrosiklin bazının kristalin Form IV'ü Şekil 1'de gösterilen karakteristik X-ışını toz difraksiyon desenine, Şekil 2'deki bir FTIR (Fourier Dönüşümü Kızılötesi spektroskopisi ile ölçülen) spektrumuna ve Şekil 7'de gösterilen TGA/SDTA'ya (Termogravimetrik analiz) sahiptir. SDTA analizi doğrudan numunede ölçülen sıcaklık ve model referans sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkıdır.

Mevcut buluş için, yüksek çözünürlüklü X-ışını toz difraksiyon desenleri LynxEye katı-hal detektörü ile donatılmış D8 Advance sistemi üzerinde elde edilmiştir. Veri toplamak için ışına olarak germanyum kristali tarafından tek renkli hale getirilmiş $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) kullanılmıştır. Desenler, ek işlem yapılmadan $0.016^\circ 2\theta$ aralığında bir adımla 4 ila $50^\circ 2\theta$ aralığında elde edilmiştir. Tüm desenler yaklaşık 295K'da elde edilmiştir.

Veri toplama oda sıcaklığında, XRPD deseninin en ayırt edici bölümü olan 1.5° ila 41.5° arasındaki 2θ bölgesinde tek renkli CuK_α ışını kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir gözeneğin difraksiyon deseni iki 2θ aralığında (birinci çerçeve için $1.5^\circ \leq 2\theta \leq 21.5^\circ$ ve ikinci için $19.5^\circ \leq 2\theta \leq 41.5^\circ$) her bir çerçeve için 90 s maruz bırakma süresiyle elde edilmiştir. XRPD desenlerine herhangi bir arkaplan çıkarma veya eğri düzleştirme uygulanmamıştır.

XRPD analizi sırasında kullanılan taşıyıcı malzeme X-ışınları için saydamdır ve arka plana çok az katkı yapmıştır.

Mevcut buluş için, kristallerden çözücü veya su kaybından dolayı kütle kaybı TGA/SDTA ile belirlenmiştir. Bir TGA/SDTA851e aracında (Mettler-Toledo GmbH, İsviçre) ısıtma sırasında numune ağırlığının izlenmesi bir sıcaklığa karşı ağırlık eğrisi sağlamıştır. TGA/SDTA851e sıcaklık için indiyum ve alüminyum ile kalibre edilmiştir. Numuneler $100 \mu\text{l}$ alüminyum potalara konulmuş ve kapatılmıştır. Kapaklar iğneyle delinmiş ve potalar TGA'da $10^\circ\text{C dakika}^{-1}$ ısıtma hızında 25 ila 300°C 'ye ısıtılmıştır. Temizleme için kuru N_2 gazı kullanılmıştır.

15 Mevcut buluşta FTIR için, FTIR spektrumları: 4000 a 18000 cm^{-1}

Kristalin Form IV Şekil 1'de gösterildiği gibi ayrıca 7.06, 8.3, 10.3, 11.18, 13.46, 14.1, 14.94, 16.62, 20.62 , 21.3 ± 0.2 2θ 'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilir. Ayrıca, Şekil 2'de gösterilen bir FTIR spektrumu ile karakterize edilir ve TGA analizindeki SDTA sinyali 146°C 'de bir endoterm göstermektedir.

20 XRPD sonuçları aşağıda verilmektedir.

XRPD tepe noktası tablosu Form IV

AÇI (2θ)	D-ARALIK	YOĞUNLUK
7.06	12.51	18.99
8.3	10.64	85.38
10.3	8.58	21.8
11.18	7.9	19.28
13.46	6.57	46.64
14.1	6.27	27.28
14.94	5.92	15.2
16.62	5.33	21.33

AÇI (2θ)	D-ARALIK	YOĞUNLUK
20.62	4.3	9.24
21.3	4.17	28.75

Burada, kristalin minosiklin bazının polimorfik form IV'ünün hazırlanması için, minosiklin bazının metil etil keton (MEK) içinde çözülmesini, ardından Form IV olarak kristalleştirilmesini içeren bir işlem açıklanmaktadır.

- 5 Tercihen, işlem minosiklin bazının metil etil keton içinde çözülmesini, çözeltinin 30°C ila 35°C sıcaklığa, tercihen 20°C ila 25°C sıcaklığa soğutulmasını ve tepkime karışımından Form IV'ün izole edilmesini içerir.

Form IV, örneğin, ayrıca minosiklin bazının asetonitril/izopropil alkol (50:50 karışım) içinde çözülmesi ve buharlaştırılmasıyla da elde edilebilir.

- 10 Kristalin Form IV'ün özelliği ayrıca Şekil 3'te gösterilen Adsorpsiyon/Desorpsiyon İzotermi'dir. Bu, nispi nemdeki değişime karşı ağırlık değişimini göstermektedir.

Mikrosiklin bazının kristalin Form V'i Şekil 4'te gösterilen karakteristik X-ışını toz difraksiyon desenine, Şekil 5'teki bir FTIR spektrumuna ve Şekil 9'da gösterilen TGA/SDTA'ya sahiptir.

- 15 Kristalin Form V Şekil 4'te gösterildiği gibi ayrıca 2.9, 5.34, 7.9, 12.94, 15.06, 16.74, 18.22, 19.78, 21.06, 22.26, 23.02, 25.42 ± 0.2 2θ'da tepe noktalarına sahip olan bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilir. Ayrıca, Şekil 5'te gösterilen bir FTIR spektrumu ile karakterize edilir ve TGA analizindeki STDA sinyali 140°C'de bir endoterm göstermektedir.

XRPD sonuçları aşağıda verilmektedir.

- 20 **XRPD tepe noktası tablosu Form V**

AÇI (2θ)	D-ARALIK	YOĞUNLUK
2.9	30.43	15.6
5.34	16.53	64.63
7.9	11.18	21.42
12.94	6.83	60.3
15.06	5.88	23.17

AÇI (2θ)	D-ARALIK	YOĞUNLUK
16.74	5.29	44.26
18.22	4.86	12.36
19.78	4.48	33.21
21.06	4.21	14.73
22.26	3.99	53
23.02	3.86	15.72
25.42	3.5	9.9

Bir başka yönde, buluş, kristalin minosiklin bazının polimorfik Form V'inin hazırlanması için minosiklin bazının 2-metil THF (2-metil tetrahidrofuran) içinde süspansiyon haline getirilmesini, ardından Form V olarak kristalleştirilmesini içeren bir işlem sağlamaktadır.

- 5 Tercihen, işlem minosiklin bazının 2-metil THF içinde süspansiyon haline getirilmesini ve kristalleştirmek için bir ısı döngülü sıcaklık profili uygulanmasını içerir.

Isı döngülü sıcaklık profili tercihen çözeltinin üç kez yaklaşık 40°C sıcaklığa ısıtılmasını ve her seferinde yaklaşık 5°C'ye soğutulmasını içerir.

- 10 yukarıda açıklanan işlemlerle elde edilen Form IV ve V halindeki kristalin minosiklin bazı bilinen diğer kristalin formlardan daha iyi bir çözünürlük profiline ve daha uygun bir log P değerine sahiptir.

Kristalin Form V'in özelliği ayrıca Şekil 6'da gösterilen Adsorpsiyon/Desorpsiyon İzotermi'dir. Bu, nispi nemdeki değişime karşı ağırlık değişimini göstermektedir.

- 15 Yeni polimorfik form IV ve V'in çözünürlüğü bilinen form III'ün (WO2008102161) çözünürlüğü ile karşılaştırılmaktadır ve karşılaştırma Tablo 1'de gösterilmektedir. Değerler yeni polimorfik formların daha iyi bir çözünürlüğe sahip olduğunu göstermektedir.

Çözünürlük ölçümleri 37°C sıcaklıkta pH=1.2, pH=4.5 ve pH=6.8'de hazırlanmış tamponlu çözeltilerle gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1 - Minosiklin bazının kristalin formlarının çözünürlükleri

Kristalin Minosiklin Bazı	pH 1.2 SIC. 37°C	pH 4.5 SIC. 37°C	pH 6.8 SIC. 37°C
Form IV	0.025 g/ml	0.022 g/ml	0.0148 g/ml

Kristalin Minosiklin Bazı	pH 1.2 SIC. 37°C	pH 4.5 SIC. 37°C	pH 6.8 SIC. 37°C
Form V	0.036 g/ml	0.023 g/ml	0.0143 g/ml
Form III (WO2008102161)	0.033 g/ml	0.018 g/ml	0.00398 g/ml

Organik ve sulu faz (oktanol/su) arasında minosiklin bazının dağılımını gösteren Log P değerleri (yani, iki sıvı fazı arasındaki minosiklin bazı için bölünme katsayısına göre; Log P değeri sıvı fazlardaki çözülmüş madde konsantrasyonlarının oranının logaritmasıdır) Tablo 2'de gösterilmektedir. Yeni polimorfik form IV ve V tablo 2'de bilinen form III (WO2008102161) ile karşılaştırılmaktadır. Değerler yeni polimorfik formların su içinde daha iyi bir çözünürlüğe sahip olduğunu göstermektedir. Log P ölçümleri parti modunda 25°C ve pH=7.4'te oktanol/su içinde gerçekleştirilmiştir. Konsantrasyonlar 246 nm'deki UV okumalarına göre hesaplanmıştır.

10 Tablo 2

NUMUNE	Log P
Minosiklin bazı kristalin form IV	0.05
Minosiklin bazı kristalin form V	0.09
Minosiklin bazı kristalin form III	0.12

Mevcut buluşta minosiklin kendi başına baz olarak veya örneğin asit ekleme tuzu olarak kullanılabilir. Tercihen, asit ekleme tuzu toksik değildir ve örneğin uygun organik veya inorganik asitler, örneğin, sülfonik asit, trikloroasetik asit veya hidroklorik asit kullanılarak oluşturulabilir. Başka uygun asitler kullanılabilir.

Aşağıdaki örnekler, herhangi bir şekilde kısıtlamadan, buluşun açıklanmasına yöneliktir.

Örnek 1 - Kristalin Minosiklin Bazı Form IV'ün Hazırlanması, mevcut buluşun bir örneği değil

Bir inert atmosfer içinde, minosiklin bazı (5 g WO2008102161'de açıklanan Form II) metil etil keton (50 ml) içinde, 20°C ila 25°C sıcaklıkta çözülür.

Oluşan çözelti 20°C ila 25°C sıcaklıkta karıştırılmıştır.

Yaklaşık 30 dakika sonra Form IV kristalin minosiklin bazı çözültiden çöker.

Süspansiyonun yaklaşık 10 saat karıştırılması ve ürünün süzülmesi ve vakum altında yaklaşık 45°C'de kurutulmasıyla 3.2 g kristalin minosiklin bazı - Form IV elde edilir.

3.2 g Minosiklin bazı - kristalin Form IV- elde edilmiştir.

5 Yeni kristalin Form IV Şekil 7'de gösterilen TGA analizinin SDTA sinyalinden yaklaşık 146°C'de bir endoterm sergiler.

Örnek 2 - Kristalin Minosiklin Bazı Form V'in Hazırlanması

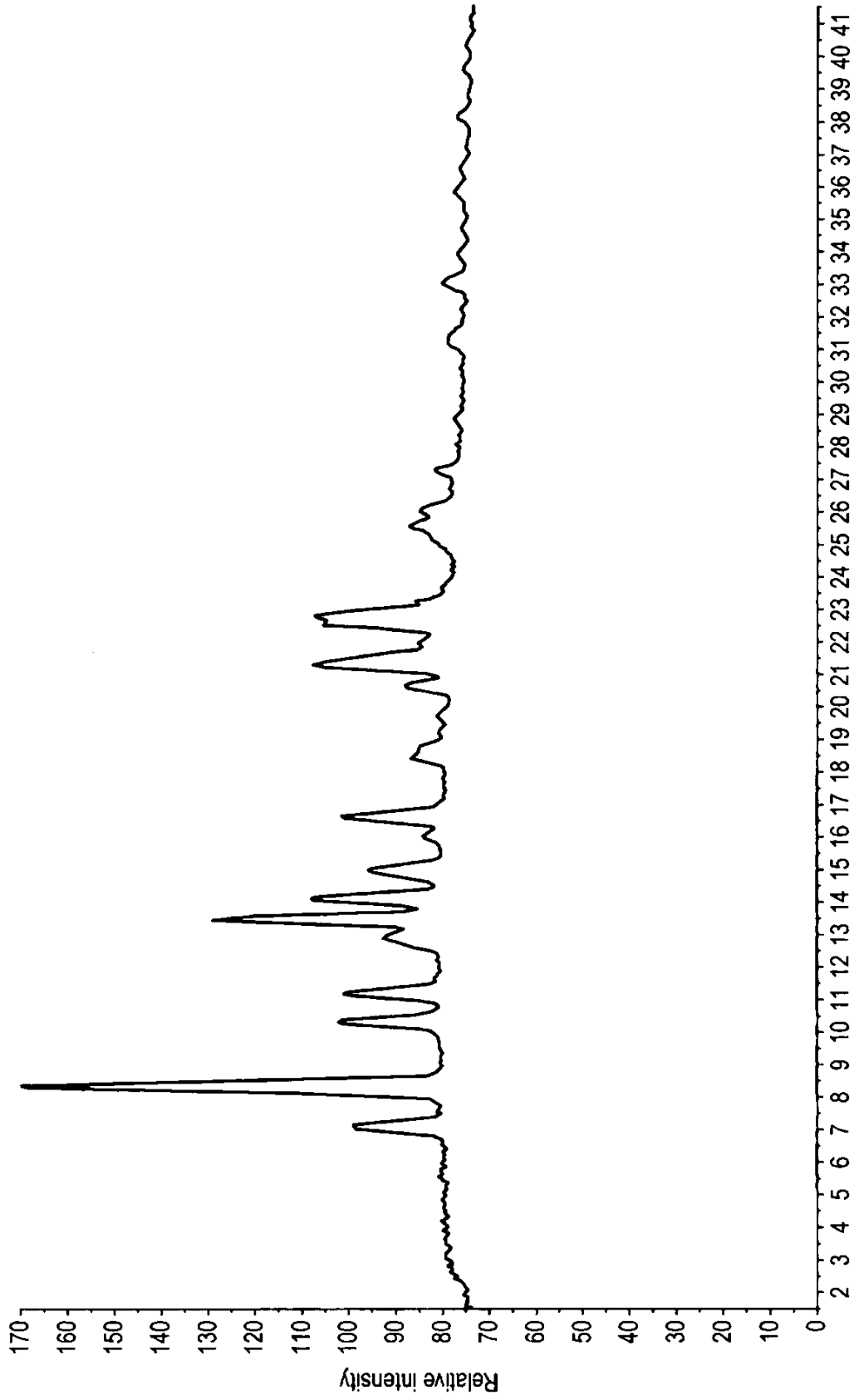
Bir inert atmosfer içinde, minosiklin bazı (5 g WO2008102161'de açıklanan Form II) 20°C ila 25°C sıcaklıkta yavaşça metil THF'ye (50 ml) eklenir.

Bir süspansiyon elde edilir ve Şekil 8'de gösterilen bir ısı döngülü sıcaklık profili uygulanır.

10 Ürünün süzülmesi ve vakum altında yaklaşık 45°C'de kurutulmasıyla 3.1 g kristalin minosiklin bazı - Form V elde edilir.

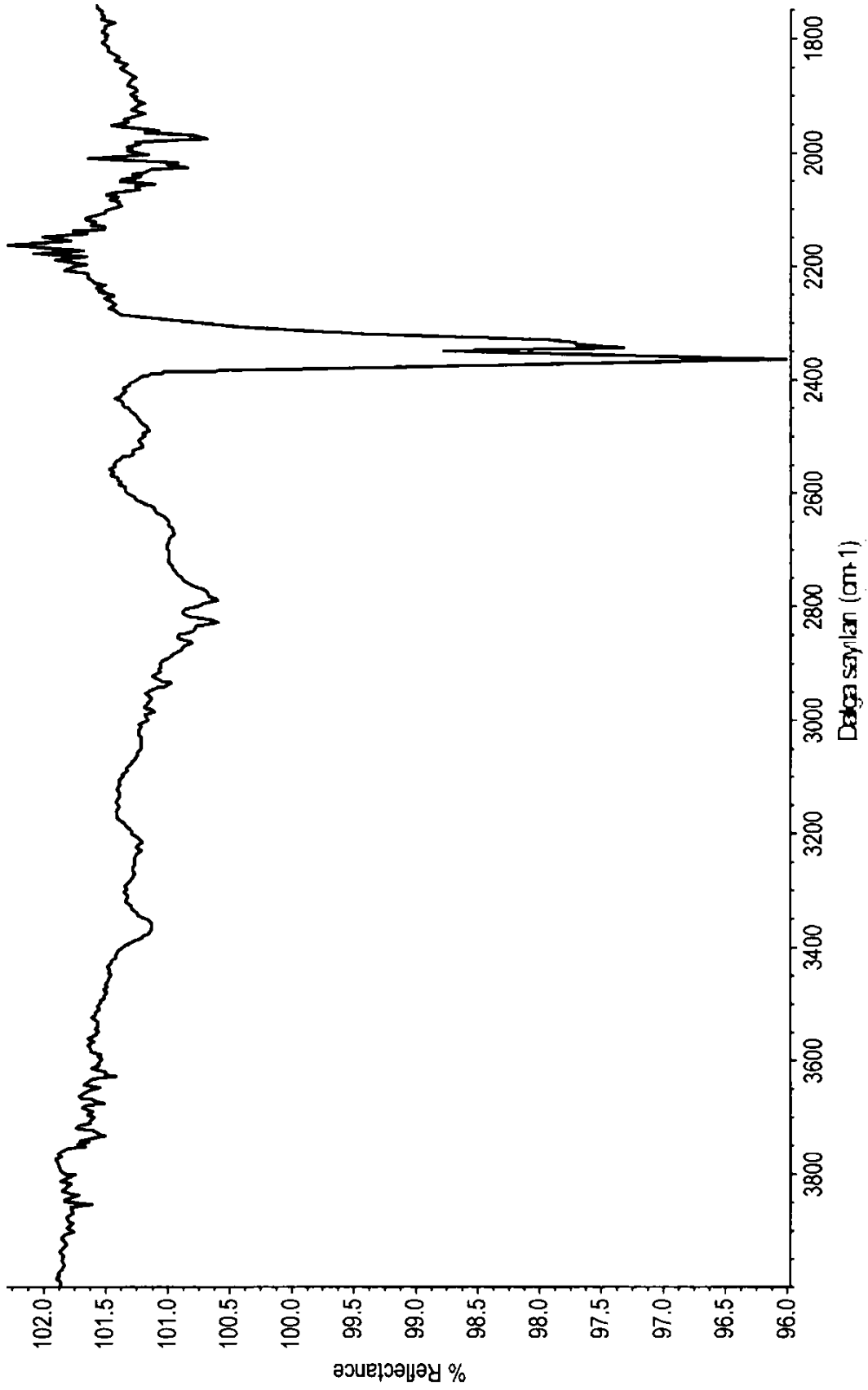
Yeni kristalin Form V Şekil 9'da gösterilen TGA analizinin SDTA sinyalinden yaklaşık 140°C'de bir endoterm sergiler.

EP 3 245 187 B1



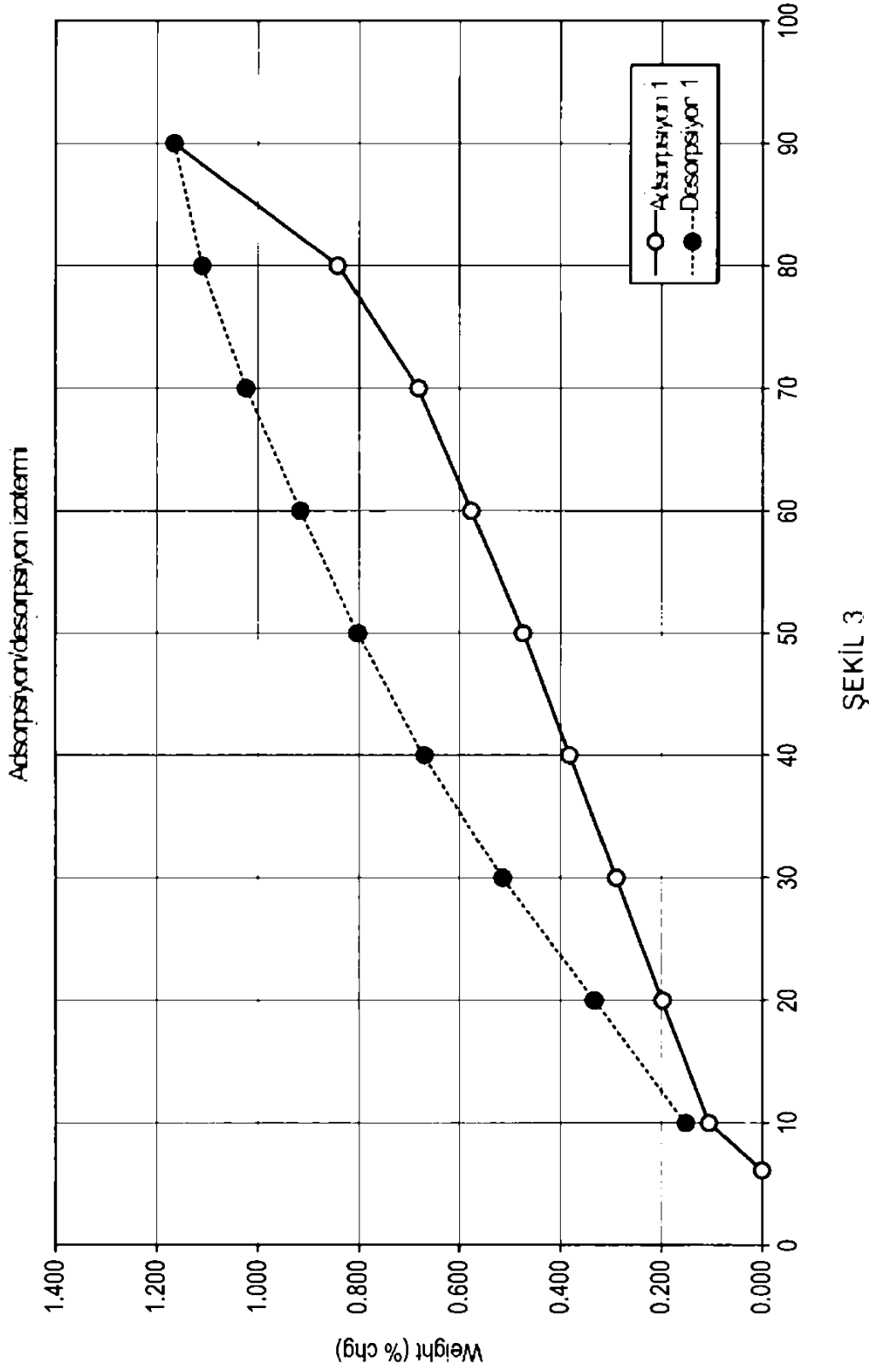
ŞEKİL 1

EP 3 245 187 B1



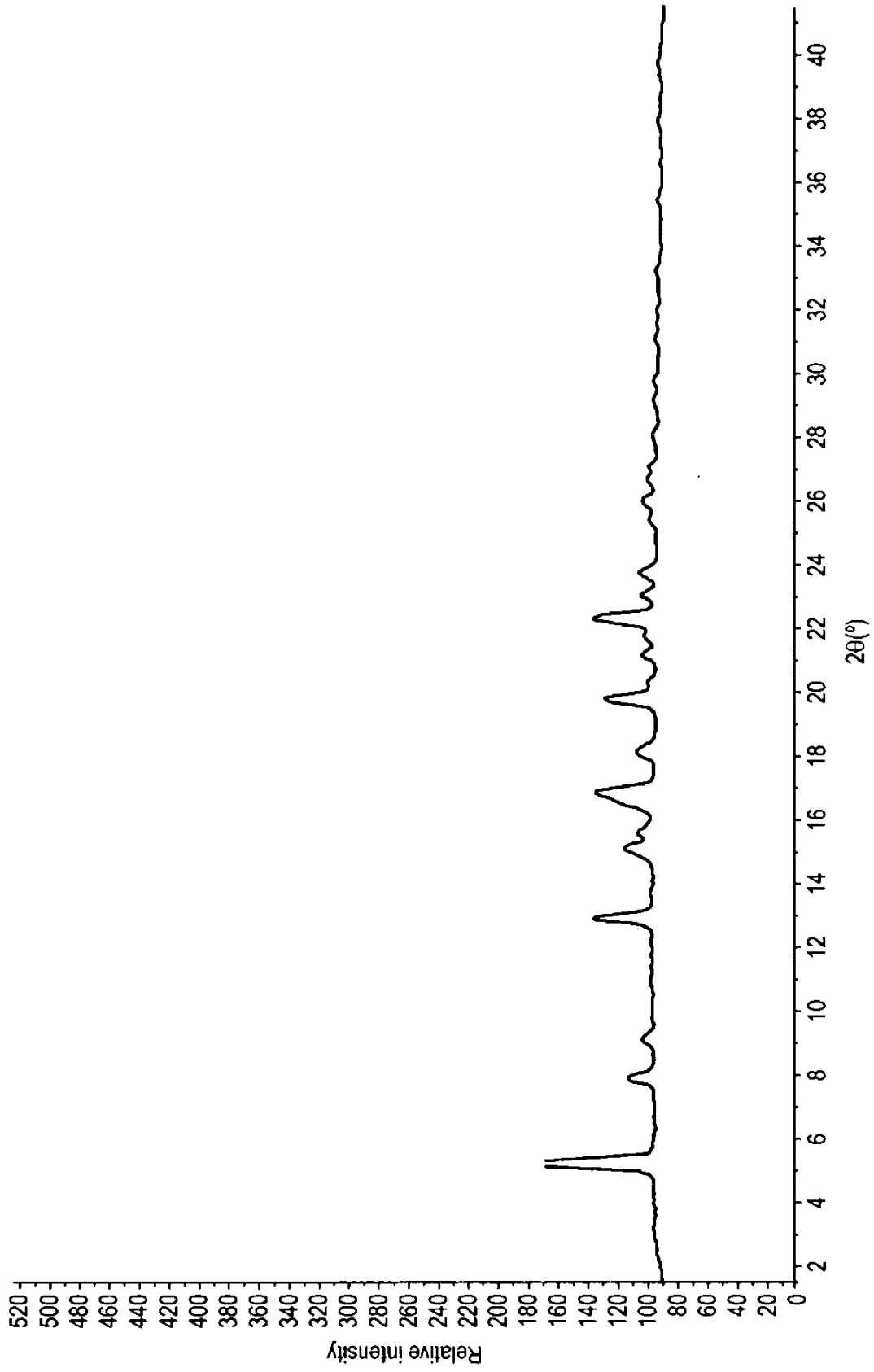
ŞEKİL 2

EP 3 245 187 B1



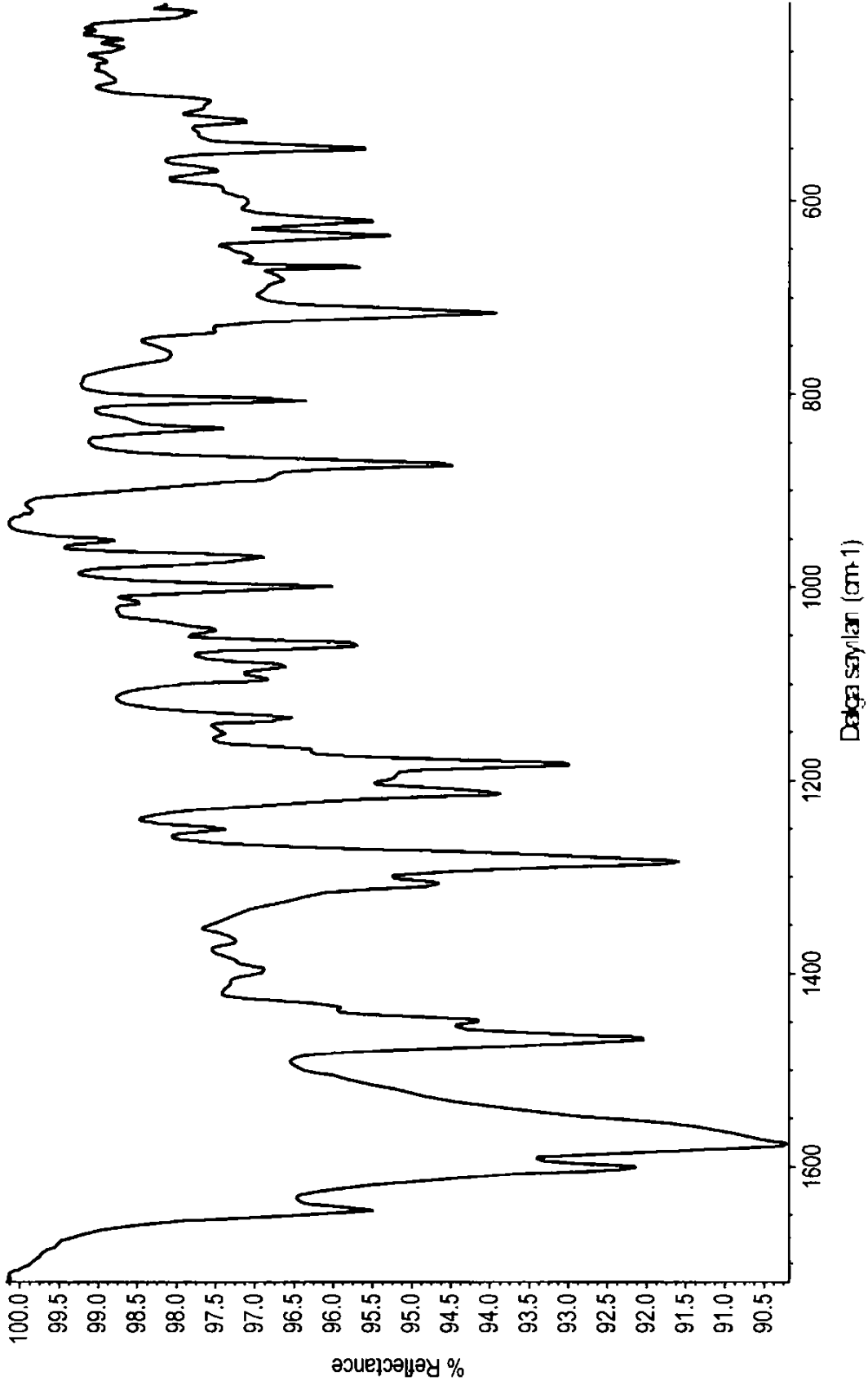
ŞEKİL 3

EP 3 245 187 B1



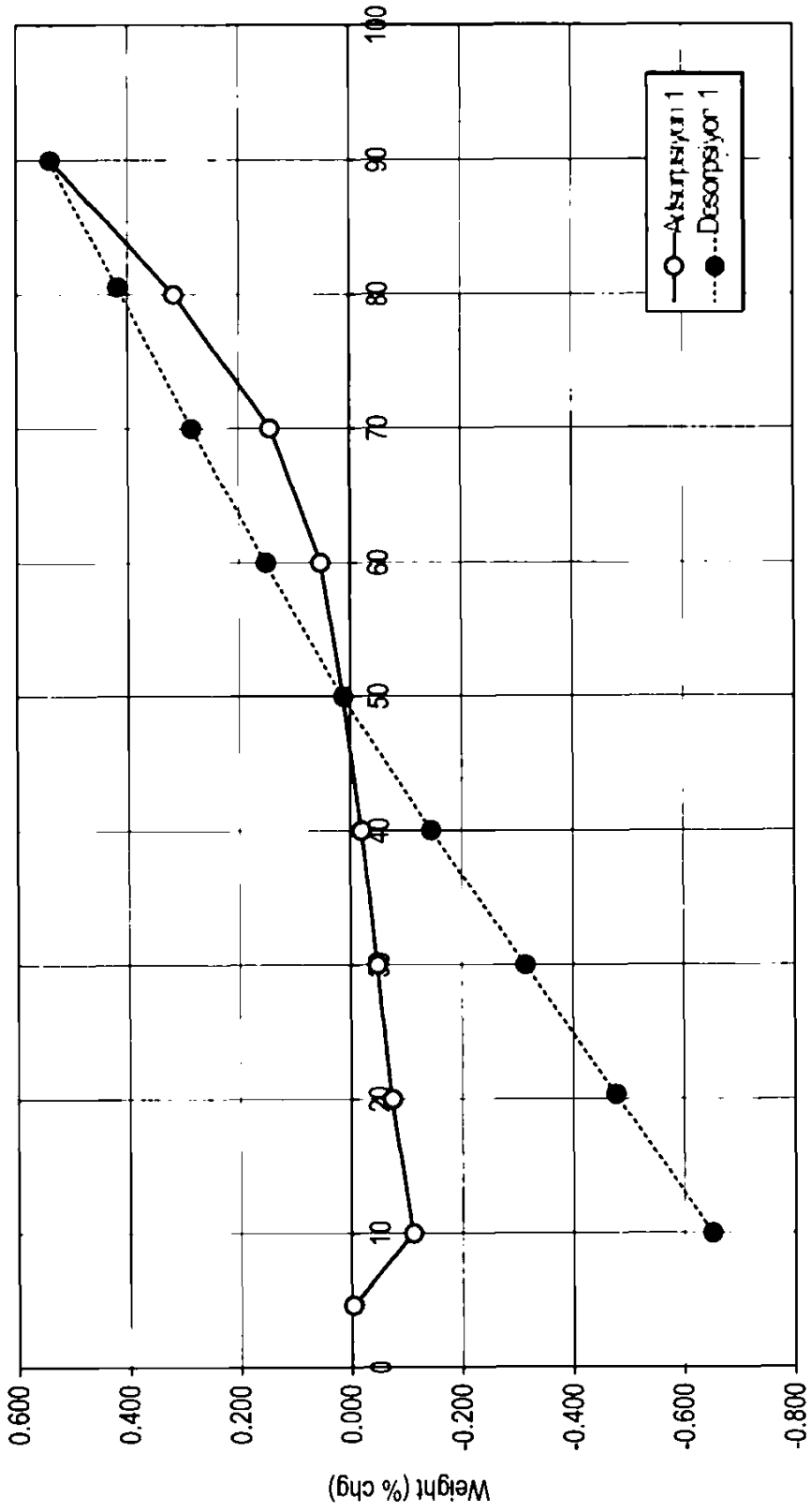
ŞEKİL 4

EP 3 245 187 B1



ŞEKİL 5

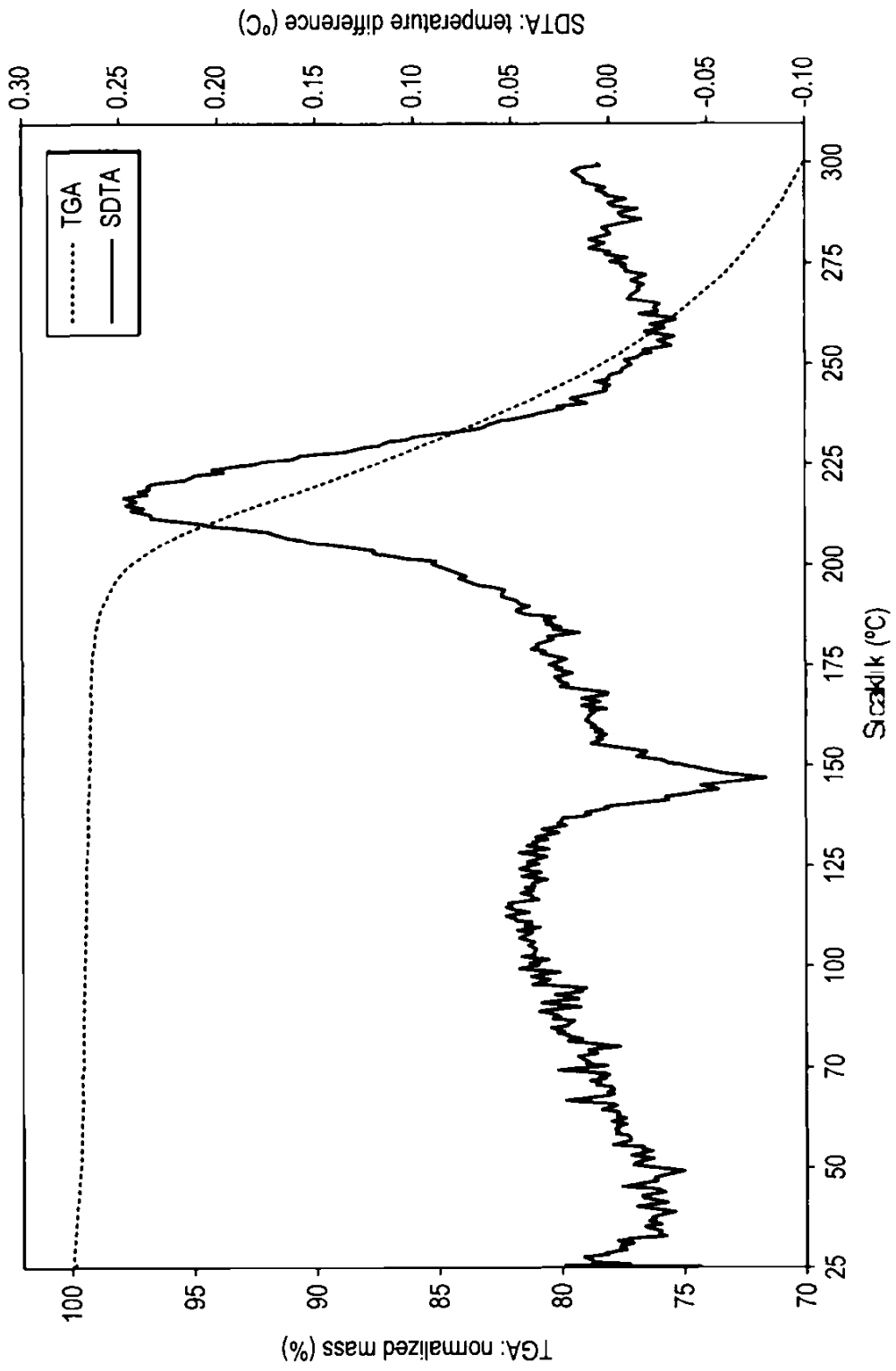
EP 3 245 187 B1



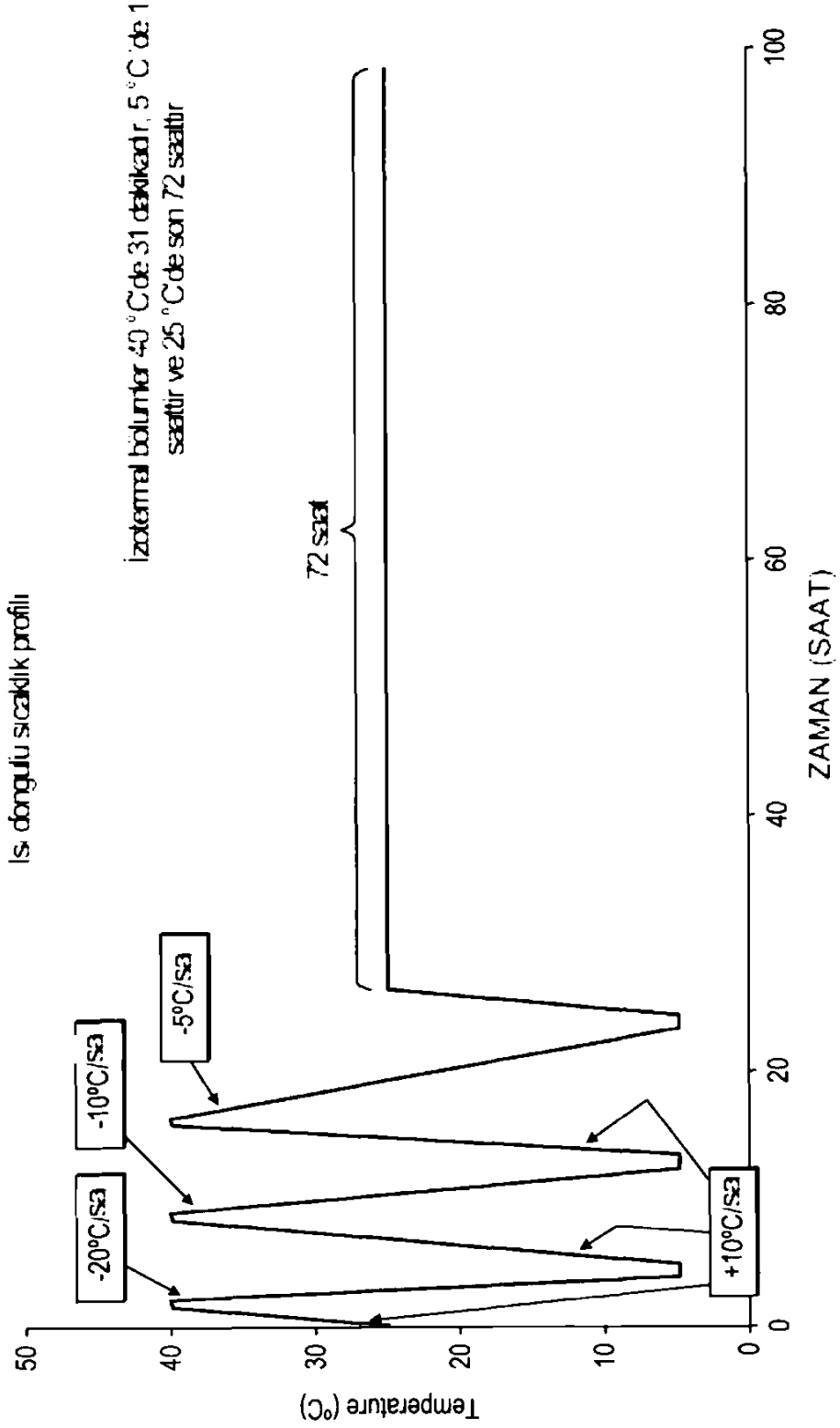
Numune RH (%)

ŞEKİL 6

EP 3 245 187 B1

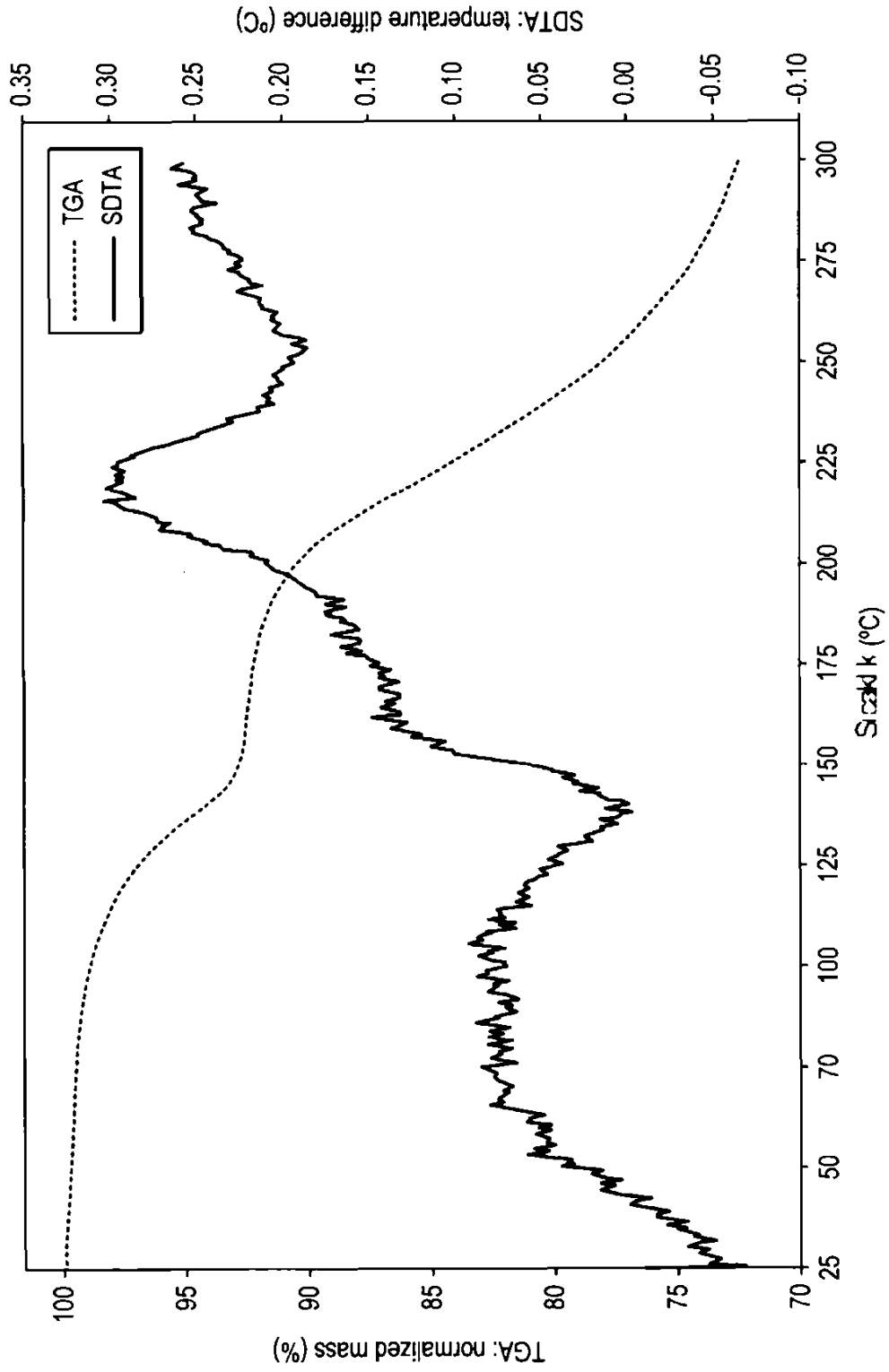


ŞEKİL 7



ŞEKİL 8

EP 3 245 187 B1



ŞEKİL 9