



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115290

(13) C2

(51) МПК

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2016 11302</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Лієпінс Вілніс (LV), Скоморохов Міхаїл (LV), Луцянова Ніна (LV), Матіушенков Євгеній (LV), Ревюка Єкатеріна (LV)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>27.05.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АКЦІЮ САБЕДРІБА "ОЛАЙНФАРМ", Akciju sabiedriba "Olainfarm", 5 Rupnicu street, LV-2114 Olaine, Latvia (LV)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.10.2017</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>P-14-44</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 98/41520 A1 (ADAMED SP ZOO [PL]; WCOSTOWSKI MAREK [PL]), 24.09.1998 GB 1173212 A (CLIN BYLA ETS [FR]), 03.12.1969</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>29.05.2014</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	<b>LV</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.10.2017, Бюл.№ 19</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2015/053968, 27.05.2015</b>		

**(54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується кристалічних форм фуразидину (1-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-ілден]аміно)імідазолідин-2,4-діону та способів його виготовлення.

UA 115290 C2



## Галузь винаходу

Запропонований винахід належить до галузі медичної хімії, зокрема до кристалічних поліморфних форм фармацевтичного промислового продукту Фуразидину та способу його виготовлення. Запропонований винахід також стосується застосування зазначених

5 поліморфних форм для виготовлення фармацевтичної композиції.

## Рівень техніки

Фуразидин (1-[[1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-ілден]аміно}-імідазолідин-2,4-діон) відомий на фармацевтичному ринку під торговим найменуванням Фурагін® (Furaginum, INN). Це антибактеріальний агент бактеріостатичної дії, що ефективний як проти грампозитивних

10 (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus faecalis), так і проти грамнегативних (Enterobacteriaceae, Escherichia coli, Klebsiella spp, Salmonella, Shigella, Proteus, Enterobacter, і т.д.) бактерій. Цей лікарський засіб широко використовується у лікуванні інфекцій сечових шляхів у дорослих та дітей.

У виробництві фармацевтичного продукту дуже важливо контролювати кристалічну форму активної речовини. Тверді кристалічні субстанції можуть існувати у різних кристалічних формах, які називають поліморфами. Різні поліморфи можуть мати різні фізичні і/або хімічні властивості, такі як розчинність, швидкість розчинення, температура плавлення, стабільність тощо. Ці властивості можуть прямо впливати на можливість виготовлення активної субстанції та відповідного їй фармацевтичного продукту, а також на стабільність та біодоступність такого

20 продукту. Тому поліморфізм може вплинути на якість фармацевтичного продукту і/або його безпечність та ефективність. Виготовлення чистого поліморфу та дослідження його властивостей забезпечує кращий контроль процесу виробництва фармацевтичного продукту. Контрольовані та відтворювані способи виготовлення чистих поліморфів придатні для промислового використання; чисті поліморфи можуть бути застосовані для поліпшення

25 властивостей фармацевтичних композицій.

Для характеристики поліморфних форм кристалічної субстанції відомі декілька методів. Поліморфізм можна підтвердити демонстрацією нееквівалентних структур шляхом рентгеноструктурного аналізу на монокристалах. Для підтвердження поліморфізму може також бути використана рентгенівська порошкова дифракція. Для характеристики індивідуальних

30 поліморфних форм використовують різноманітні аналітичні методи, що включають мікроскопію, термічний аналіз (ДСК, ТГА), спектроскопію (ІЧ, Раман, твердофазний ЯМР).

Фуразидин синтезують реакцією між 3-(5-нітро-2-фурил)акролеїном та 1-аміногідантоїном або 3-(5-нітро-2-фурил)акролеїном та похідним семікарбазидоцевої кислоти з наступним утворенням гідантоїнового циклу (J. Pharm. Soc. Japan, 1955, 75; 117, FR1489091, 1966). Також були описані декілька способів добування фуразидину з 1-ариламіногідантоїнів у присутності мінеральних кислот (сульфатної кислоти, соляної кислоти, сульфонових кислот) (US 2990402; WO97/19930; WO98/41520). Поліморфні форми фуразидину на даний момент описані не були. Якщо кристалічну форму виготовляти у суміші з іншими кристалічними формами, це може призвести до нестабільності лікарської форми у процесі виробництва та до її перетворення на

40 іншу поліморфну форму. Тому надзвичайно важливе одержання поліморфних форм високої поліморфної чистоти.

## Короткий опис фігур

Фіг. 1. Рентгенівська порошкова дифрактограма поліморфу I фуразидину.

Фіг. 2. ІЧ-спектр поліморфу I фуразидину.

45 Фіг. 3. Рентгенівська порошкова дифрактограма поліморфу II фуразидину.

Фіг. 4. ІЧ-спектр поліморфу II фуразидину.

Фіг. 5. Мікрофотографія кристалів поліморфу I фуразидину.

Фіг. 6. Мікрофотографія кристалів поліморфу II фуразидину.

Фіг. 7. Порівняння динаміки розчинення поліморфу I та поліморфу II фуразидину.

50 Фіг. 8. Крива ДСК поліморфу I фуразидину.

Фіг. 9. Крива ДСК поліморфу II фуразидину.

## Опис винаходу

Неочікувано було виявлено, що у процесі виготовлення фуразидину утворюються неідентичні субстанції. ІЧ-спектри, використані для перевірки ідентичності, були також неідентичними. Нами було ізольовано стабільні кристалічні форми, ідентифіковані як Поліморф I та Поліморф II. Вказані поліморфи були охарактеризовані різними аналітичними методами, включаючи рентгенівську порошкову дифракцію (РПД) та інфрачервону (ІЧ) спектроскопію. Характерна РПД-дифрактограма поліморфу I представлена на Фіг. 1. Положення піків дифрактограми та їх відносна інтенсивність підсумовані у Таблиці 1. Кути 2 $\theta$  положень піків

60 представлені як  $\pm 0,2^\circ$ . ІЧ-спектр поліморфу I представлений на Фіг. 2.

Характерна РПД-дифрактограма поліморфу II представлена на Фіг. 3. Положення піків дифрактограми та їх відносна інтенсивність підсумовані у Таблиці 1. Кути  $2\theta$  положень піків представлені як  $\pm 0,2^\circ$ . ІЧ-спектр поліморфу II представлений на Фіг. 4.

5 Згідно запропонованого винаходу, чисті поліморфи фуразидину I та II можуть бути отримані конденсацією 3-(5-нітрофуран-2-іл)акролеїну з 1-аміногідантоїном у присутності кристалічних зародків бажаного поліморфу. Залежно від використовуваного кристалічного зародку, поліморф I або поліморф II можна отримати з поліморфною чистотою більше 90 %. Якщо зазначену реакцію виконувати без кристалічних зародків, то зазвичай отримують поліморф I або суміш поліморфів I та II.

10 Згідно даного винаходу ми неочікувано виявили, що при синтезі поліморфу II отримуваний фуразидин має вищу якість, ніж при синтезі поліморфу I. Поліморф II містить менше домішок порівняно з поліморфом I. Поліморф II піддається фільтрації набагато краще, ніж поліморф I. При візуальному порівнянні розміру кристалів за допомогою мікроскопії було виявлено, що поліморф II має більші кристали (Фіг. 5, 6). При ситовому аналізі було виявлено, що поліморф I прилипає до вічок сита, злежується та забуває вічка, таким чином ускладнюючи виготовлення фармацевтичної композиції та погіршуючи її властивості.

Таблиця 1

Положення та відносна інтенсивність піків дифрактограм поліморфів I та II

Поліморф I		Поліморф II	
$2\theta$	Відносна інтенсивність, %	$2\theta$	Відносна інтенсивність, %
9,306	2,50	7,833	11,40
10,51	4,50	10,968	5,40
10,99	6,40	13,253	3,20
11,724	11,80	13,729	4,40
12,981	9,50	15,411	2,70
13,647	10,30	15,773	40,80
17,335	0,50	17,281	100,00
18,097	20,10	17,54	18,10
18,719	5,80	19,173	18,00
19,223	24,10	20,916	0,60
19,619	3,80	21,649	29,20
20,159	9,10	22,311	4,90
21,187	67,30	22,53	13,60
22,241	4,20	22,939	1,80
22,499	2,70	23,789	4,40
23,954	10,90	24,213	2,60
24,817	0,70	25,035	0,20
25,587	2,10	25,644	1,60
25,83	1,10	26,027	1,60
26,88	1,00	26,611	2,80
27,389	12,40	26,708	4,50
27,764	13,70	27,296	90,10
28,344	100,00	27,75	14,90
28,557	13,50	28,398	26,80
29,055	3,40	29,723	0,40
29,437	1,00	30,043	0,30
30,159	3,60	30,594	1,20
30,805	0,90	31,075	2,10
31,734	1,70	31,577	4,70
32,057	2,30	31,971	2,50
33,663	3,30	32,991	2,60
34,105	0,70	33,47	2,40
		34,075	2,40

20 Винахідники також дослідили та порівняли динаміку розчинення обох поліморфів у водному розчині гідрокарбонату натрію (Фіг. 7, Таблиця 2).

Таблиця 2

Час, хв	Динаміка розчинення, %	
	Поліморф I	Поліморф II
0	0	0
15	59,9	91,3
30	70,9	97,4
45	76,4	99,0

Із одержаних результатів видно, що поліморф II розчиняється краще, ніж поліморф I. Динаміка розчинення поліморфу II також значно краща, ніж у поліморфу I. Вже через 15 хвилин 91,3 % поліморфу II розчинилось, порівняно з 59,9 % поліморфу I. Швидше розчинення може позитивно вплинути на біодоступність фармацевтичної субстанції після розчинення лікарської форми у тилі.

Характерні криві ДСК для поліморфів I та II показані на Фіг. 8 та 9 та розкривають різницю між двома поліморфами. Крива поліморфу II демонструє екзотермічний ефект з максимумом при 212 °C, що відповідає переходу форми II в форму I.

Отримані згідно запропонованого винаходу поліморфи підходять для виготовлення фармацевтичних композицій. Фармацевтична композиція, що містить поліморф фуразидину згідно даного винаходу, придатна для застосування як антибактеріальний лікарський засіб.

Приклади

Рентгенівська порошкова дифракція (РПД)

РПД записували з використанням апарату Bruker D8 Advance, обладнаного детектором положення LynxEye. Режим запису: 3-35 ° 2 $\theta$ , швидкість 0,2с/0,02 °. Зразки попередньо подрібнювали в агатовій ступці.

Інфрачервоні спектри (ІЧ)

Інфрачервоні спектри отримували за допомогою фотометра Nicolet IR200 у пластинках KBr в діапазоні 4000 – 650 см<sup>-1</sup>.

Диференційна скануюча калориметрія (ДСК)

Криві диференційної скануючої калориметрії одержували, використовуючи калориметр Mettler TA 4000 згідно інструкцій виробника. Криві ДСК записували в діапазоні температур від 50 °C до 250 °C при швидкості нагрівання 5,0 °C/хв в атмосфері азоту.

Даний винахід проілюстровано наступними необмежуваними прикладами.

Приклад 1. Одержання поліморфу II фуразидину

3-(5-нітрофуран-2-іл)акролеїн (45 г) поміщали у тригорлу колбу об'ємом 2 л, обладнану мішалкою, термометром і зворотним холодильником та додавали туди ізопропанол (750 мл), воду (150 мл) і оцтову кислоту (15 мл). Реакційну суміш змішували при 60-80 °C до повного розчинення 3-(5-нітрофуран-2-іл)акролеїну.

Розчин 1-аміногідантоїну (49 г) у воді (250 мл) готували у окремій колбі при нагріванні розчину до 50-60 °C.

Кристалічні зародки поліморфу фуразидину II (3 г) додавали до теплого розчину 3-(5-нітрофуран-2-іл)акролеїну та доливали теплий розчин 1-аміногідантоїну. При цьому в розчині починалось випадіння осаду, а температура розчину підвищувалась. Отриману суміш розчинів підтримували в такому стані протягом 1 год. і потім залишали охолонути. Осад відфільтровували, промивали водою та висушували при 50-60 °C. Одержували 1-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-ілден]аміноімідазолідин-2,4-діон (69 г, 97 %).

Приклад 2. Одержання поліморфу I фуразидину

Поліморф I отримували так само, як описано у Прикладі 1 для поліморфу II, але необов'язково додаючи кристалічні зародки поліморфу I.

Приклад 3. Вивчення динаміки розчинення

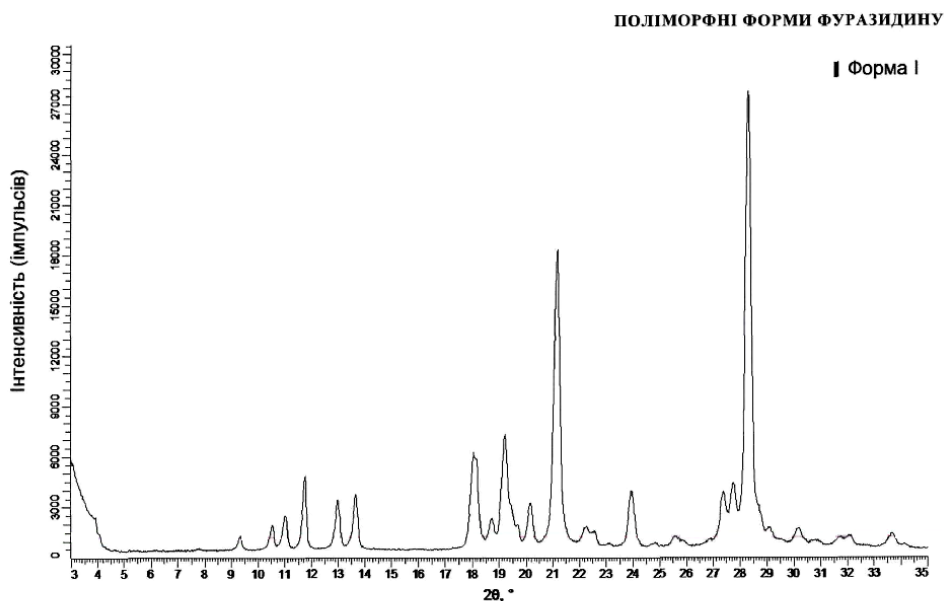
Зразок фуразидину для аналізу (0,05 г) поміщали у капсулу № 3. Для вивчення розчинення використовували апарат для розчинення твердих лікарських форм, обладнаний мішалкою та допоміжним пристроєм занурення капсули. Як середовище розчинення використовували 900 мл 1,5 %-го водного розчину гідрокарбонату натрію. Розчин нагрівали до 37±0,5 °C. У кожную посудину поміщали одну капсулу за допомогою пристрою занурення і вмикали апарат. Аліквоти розчину відбирали, охолоджували та фільтрували через паперовий фільтр, відкидаючи першу порцію фільтрату. Фільтрат (5,0 мл) поміщали у мірну колбу на 50 мл, розбавляли 1,5 %-вим розчином гідрокарбонату натрію до рівня відмітки і добре розмішували. Максимум поглинання

світла аналізованим розчином вимірювали за допомогою спектрофотометра Agilent 8453 No. CN22805904 при довжині хвилі  $410 \pm 2$  нм відносно поглинання стандартного зразка. З отриманих даних креслили криві розчинення.

5

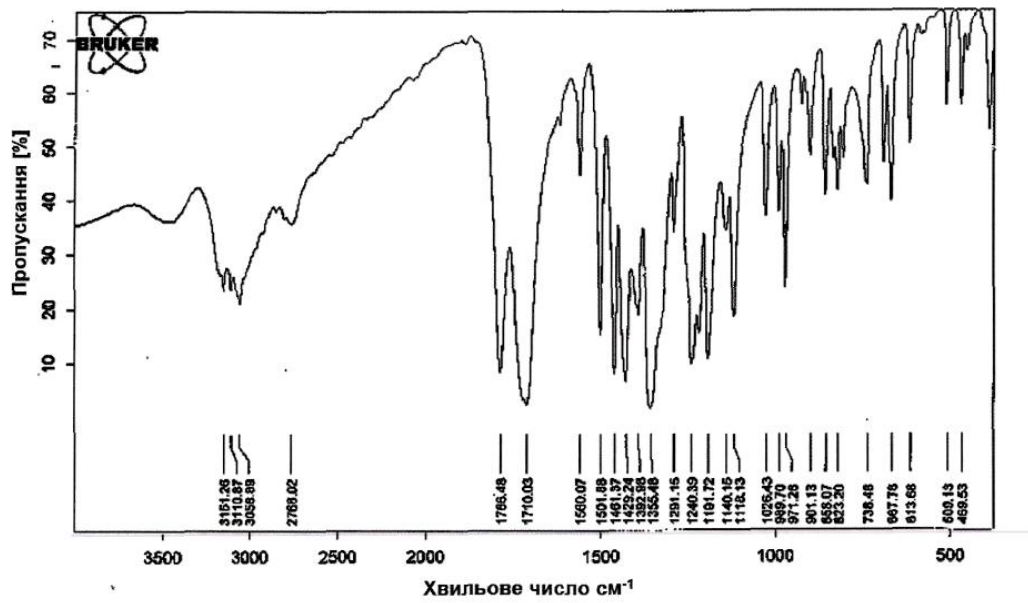
# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма I фуразидину, яка відрізняється тим, що її РПД-дифрактограма має піки при кутах дифракції  $2\theta$ :  $10,5 \pm 0,2$ ;  $11,0 \pm 0,2$ ;  $11,7 \pm 0,2$ ;  $13,0 \pm 0,2$ ;  $13,7 \pm 0,2$ ;  $18,1 \pm 0,2$ ;  $18,7 \pm 0,2$ ;  $19,2 \pm 0,2$ ;  $20,2 \pm 0,2$ ;  $21,2 \pm 0,2$ ;  $22,2 \pm 0,2$ ;  $24,0 \pm 0,2$ ;  $27,4 \pm 0,2$ ;  $27,8 \pm 0,2$ ;  $28,3 \pm 0,2$ .
- 10 2. Кристалічна форма I фуразидину за п. 1, що характеризується РПД-дифрактограмою, як показано на Фіг. 1.
3. Кристалічна форма I фуразидину за п. 1, що характеризується ІЧ-спектром, як показано на Фіг. 2.
4. Кристалічна форма I фуразидину за будь-яким з пп. 1-3, що містить менше ніж 10 % іншої кристалічної форми фуразидину.
- 15 5. Кристалічна форма II фуразидину, яка відрізняється тим, що її РПД-дифрактограма має піки при кутах дифракції  $2\theta$ :  $7,8 \pm 0,2$ ;  $11,0 \pm 0,2$ ;  $13,7 \pm 0,2$ ;  $15,8 \pm 0,2$ ;  $17,3 \pm 0,2$ ;  $17,5 \pm 0,2$ ;  $19,2 \pm 0,2$ ;  $21,6 \pm 0,2$ ;  $22,5 \pm 0,2$ ;  $27,3 \pm 0,2$ ;  $27,8 \pm 0,2$ ;  $28,4 \pm 0,2$ .
6. Кристалічна форма II фуразидину за п. 5, що характеризується РПД-дифрактограмою, як показано на Фіг. 3.
- 20 7. Кристалічна форма II фуразидину за п. 5, що характеризується ІЧ-спектром, як показано на Фіг. 4.
8. Кристалічна форма I фуразидину за будь-яким з пп. 5-7, що містить менше ніж 10 % іншої кристалічної форми фуразидину.
- 25 9. Кристалічна форма фуразидину за будь-яким з пп. 1-8 для використання у фармацевтичній композиції.



Фіг. 1. Рентгенівська порошкова дифрактограма поліморфу I фуразидину.

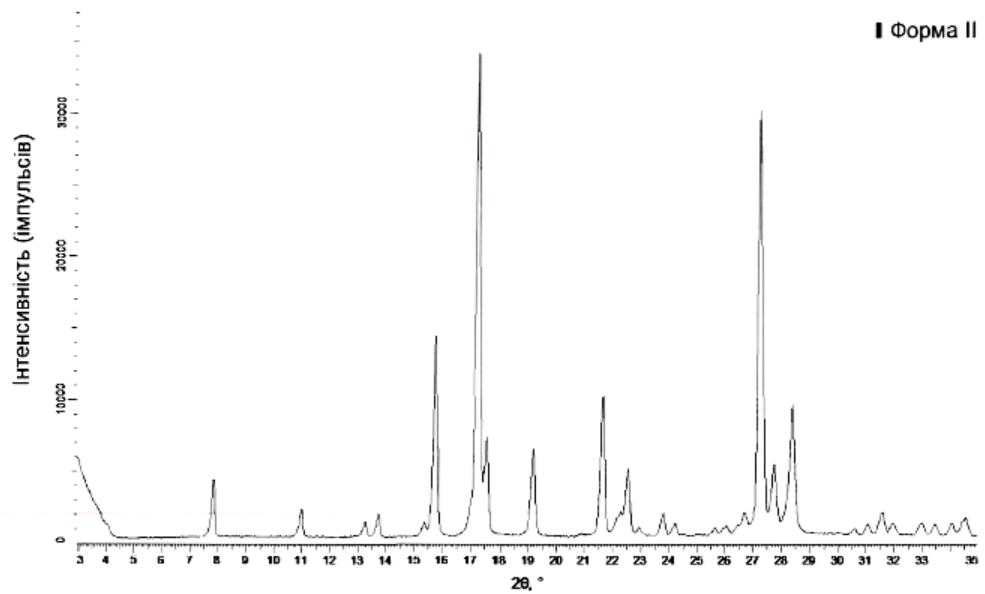
ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ



Фіг. 2. ІЧ-спектр поліморфу I фуразидину.

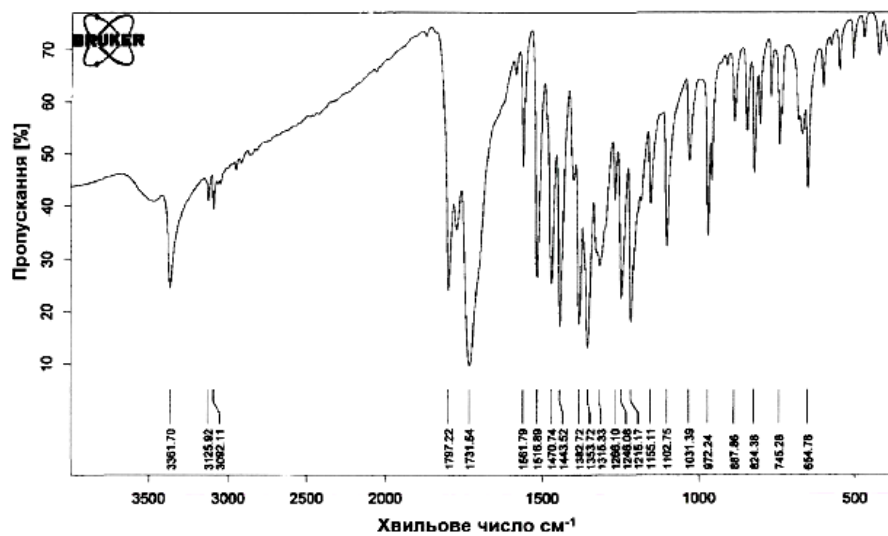
ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ

■ Форма II



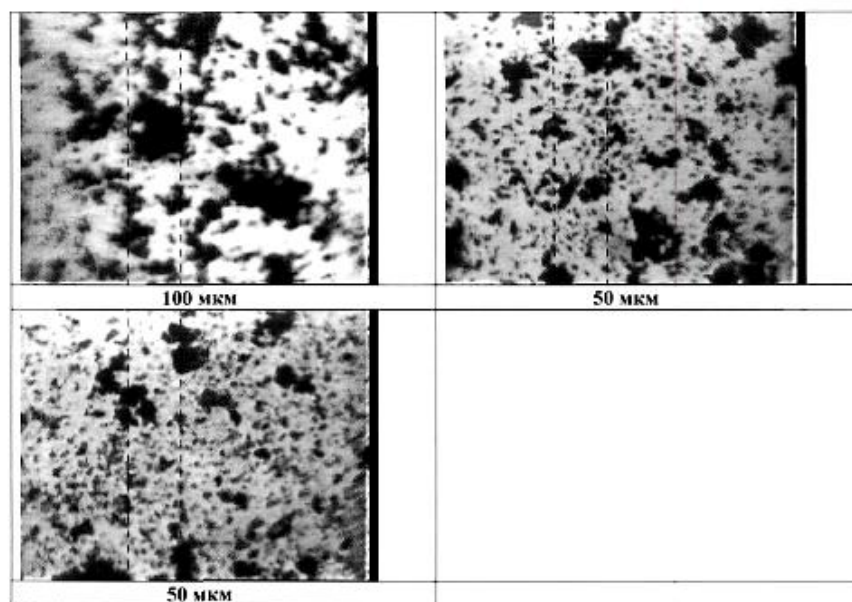
Фіг. 3. Рентгенівська порошкова дифрактограма поліморфу II фуразидину.

ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ



Фіг. 4. ІЧ-спектр поліморфу II фуразидину.

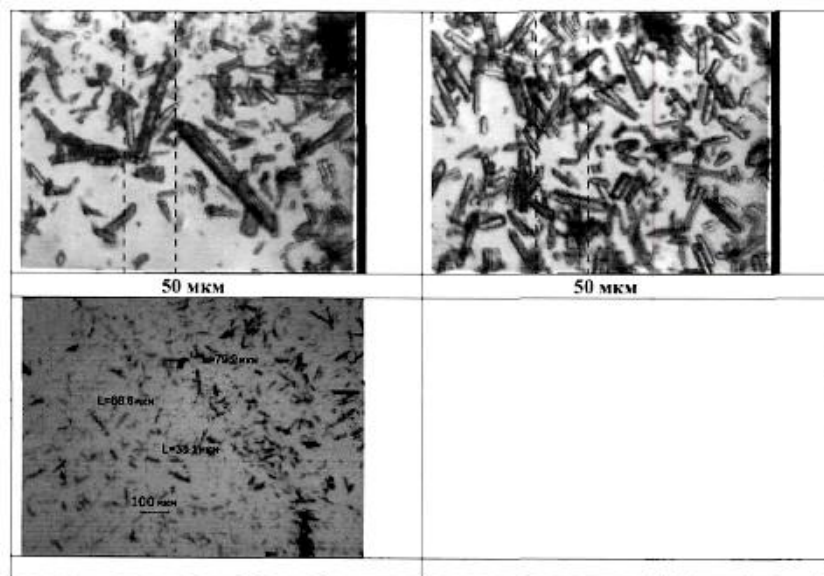
ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ



Фіг. 5. Мікрофотографія кристалів поліморфу I фуразидину.

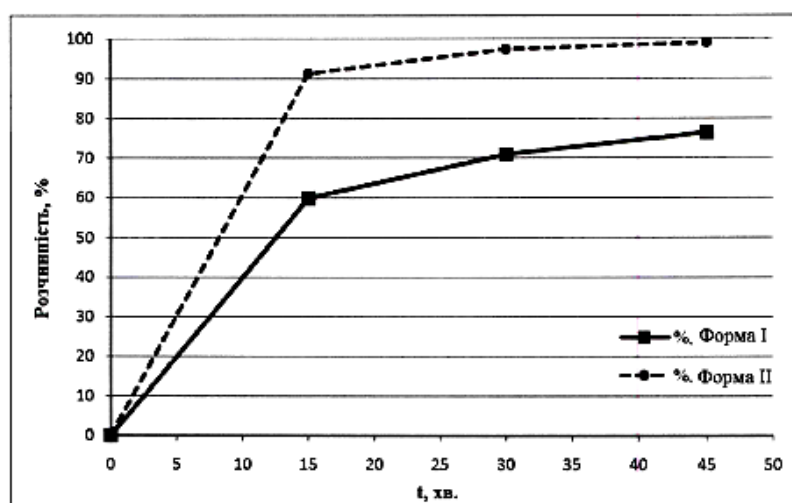


ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ

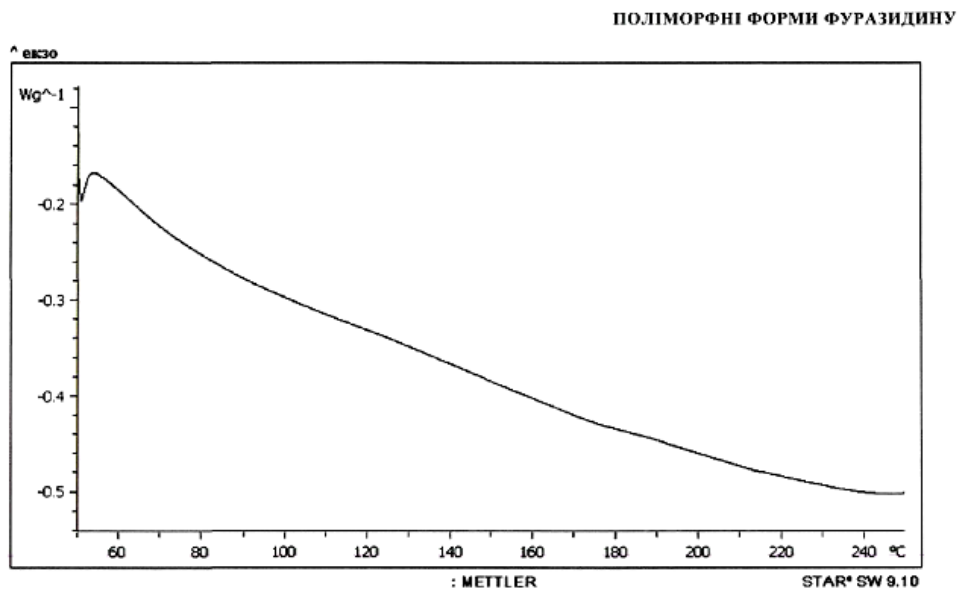


Фіг. 6. Мікрофотографія кристалів поліморфу II фуразидину.

ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ФУРАЗИДИНУ



Фіг. 7. Порівняння динаміки розчинення поліморфу I та поліморфу II фуразидину.



Фіг. 8. Крива ДСК поліморфу I фуразидину.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601