

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2004-416

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 229/28

C 07 C 227/40

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



(22) Přihlášeno: **03.10.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.10.2001 25.09.2002**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/328375 2002/256155**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.03.2005**

(Věstník č. 3/2005)

(86) PCT číslo: **PCT/US2002/031706**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/031391**

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(71) Přihlašovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, Morris Plains,
NJ, US

(72) Původce:

Chen Linna R., West Linn, OR, US
Babu Suresh R., Canton, MI, US
Calvitt Claude Jeffrey, Saline, MI, US
Tobias Brian, Ann Arbor, MI, US

(74) Zástupce:

JUDr. Karel Čermák jr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové bezvodé krystalické formy gabapentinu

(57) Anotace:

Jsou popsány nové bezvodé krystalické formy získané z
monohydrátu gabapentinu. Tyto nové bezvodé krystalické
formy poskytují výhody při výrobě terapeutického činidla.

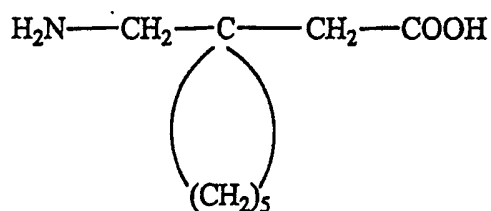
Nové bezvodé krystalické formy gabapentinu

Oblast techniky

Vynález se týká nových bezvodých krystalických forem gabapentinu připravených z monohydrátu gabapentinu.

Dosavadní stav techniky

Gabapentin je generický název používaný pro identifikaci chemické sloučeniny, kterou je kyselina (1-aminomethyl)-1-cyklohexanooctová



Tato se používá při léčbě určitých cerebrálních chorob, jakými jsou například určité formy epilepsie, mdloby, hypokinéza a úrazy lebky. Patenty US 4 024 175 a US 4 087 544 poskytují ochranu pro tuto sloučeninu a její použití. Rovněž je popsána sůl této kyseliny, tj. gabapentin hydrochlorid hydrát v poměru 4:4:1 a sodná sůl gabapentinu hydrát v poměru 2:1. patent US 4 894 476 popisuje monohydrátu gabapentinu a způsob jeho výroby. Tyto patenty jsou zde zabudovány formou odkazu.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje nové krystalické formy gabapentinu, tj. dehydratovanou formu A a dehydratovanou formu B. Tyto nové krystalické formy se připraví z monohydrátu gabapentinu. Monohydrát gabapentinu se dehydratuje v prostředí, ve kterém se aktivita vody udržuje pod přibližně 0,8 až přibližně 0,9, nebo se ohřívá při teplotě přibližně 50 °C až 175 °C za vzniku dehydratovanou formu A krystalického gabapentinu. Tato krystalická forma se následně převede ponecháním při teplotách okolí na stabilnější krystalickou formu gabapentinu, kterou je dehydratovaná forma B.

Vynález dále poskytuje provozní zlepšení pro získání čisté krystalické formy terapeutického činidla, jakým je gabapentin. Způsob podle vynálezu eliminuje potřebu použití organických rozpouštědel, jakým je například methanol, popsaných dříve v souvislosti s metodami produkujícími gabapentin a jeho monohydrát. Způsob podle vynálezu nabízí rychlejší výrobní způsob, vyšší bezpečnost, nižší spotřebu rozpouštědla a menší ztráty výtěžku po rekrystalizaci.

Popis obrázků na výkresech

Obr. 1 znázorňuje ^{13}C -ssNMR spektra pro čtyři krystalické formy gabapentinu.

Obr. 2 znázorňuje rentgenový práškový difraktogram pro krystalický bezvodý gabapentin.

Obr. 3 znázorňuje rentgenový práškový difraktogram pro krystalický monohydrátu gabapentinu.

Obr. 4 znázorňuje rentgenový práškový difraktogram pro dehydrátovaný krystalický gabapentin A.

Obr. 5 znázorňuje rentgenový práškový difraktogram pro dehydrátovaný krystalický gabapentin B.

Vynález poskytuje nové krystalické formy gabapentinu, dehydratovanou formu A a dehydratovanou formu B. Vynález rovněž zahrnuje provozní zlepšení při přípravě monohydrátu gabapentinu, prekursoru nového krystalického dehydrátu podle vynálezu. Prvně byl monohydrátu gabapentinu jako nová krystalická forma pro terapeutické účely a rovněž jako prostředek purifikace komerčního gabapentinu, tj. bezvodé formy, zpětnou přeměnou monohydrátu na gabapentin zmiňován v patentu US 4 894 476.

Podstatu vynálezu představuje zjištění, že známá bezvodá forma gabapentinu je schopna krystalizovat pouze z rozpouštědel nebo směsí rozpouštědel s aktivitou vody nižší než přibližně 0,8 až přibližně 0,9 a monohydrát gabapentinu je schopen krystalizovat pouze z vody nebo směsí rozpouštědel s aktivitou vody vyšší než přibližně 0,8 až přibližně 0,9. Monohydrát gabapentinu lze připravit suspendováním gabapentinu v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel mající vodní aktivitu alespoň přibližně 0,8 až přibližně 0,9, krystalizací poskytující monohydrát a jímáním produktu na podtlakovém filtru. Směsi rozpouštědel zahrnují rozpouštědla, která jsou mísitelná s vodou, jakým je například alkohol, výhodně nižší alkanol, jakým jsou například methanol nebo ethanol.

Dehydrát gabapentinu A lze vyrobit z monohydrátu, pokud má okolí bezprostředně obklopující monohydrát vodní aktivitu nižší než přibližně 0,85, tj. nižší než přibližně 0,8 až přibližně 0,9. (Ve vodné fázi to znamená, že relativní vlhkost je nižší než 85%). Takových podmínek lze dosáhnout aplikací vakua, sikativa a/nebo aplikací tepla.

Například dehydrát A lze připravit z monohydrátu při teplotách nižších, než je teplota okolí za předpokladu, že relativní vlhkost je nižší než přibližně 85% (vodní aktivita nižší než 0,85).

Sušením získaného monohydrátu při teplotě přibližně 50 °C až 175 °C nebo nižší teplotě, než je teplota tavení gabapentinu, monohydrát zpravidla poskytne dehydratovanou formu A. Ohřívání lze provádět až do dosažení konstantní hmotnosti dehydratované formy A. Lze zpravidla provádět ohřev v rozmezí přibližně od 70 °C do 100 °C, například přibližně při 80 °C, po dobu přibližně tří hodin.

Zjistilo se, že se dehydratovaná forma A Gabapentinu převádí stáním při teplotách okolí na stabilnější krystalickou formu, tj. dehydratovanou formu B. Tento materiál lze například nechat stát v inertní atmosféře nebo v utěsněném zásobníku. Rychlost konverze dehydrátu A na B přímo závisí na čistotě výchozího dehydrátu A gabapentinu.

Obsah vody ve zmiňovaných formách je nižší než 0,5 % hmotnosti, zatímco monohydrát gabapentinu obsahuje přibližně 9 % hmotn. vody.

Nové krystalické formy byly charakterizované pomocí svých unikátních rentgenových práškových difrakčních vzorů a svých charakteristických chemických posunů ve svých příslušných ^{13}C NMR spekter v pevném stavu.

Níže uvedené tabulky 1 až 4 porovnávají dvě nové krystalické formy gabapentinu, dehydrát A a dehydrát B, se známou bezvodou krystalickou formou gabapentinu a monohydrátem gabapentinu.

Table 1 - PXRD data pro gabapentin		
2-Theta	d(Å)	Intenzita
7,9	11,1	100
15,0	5,9	33
16,9	5,2	22
20,4	4,4	18
23,6	3,8	15
25,7	3,5	13
27,0	3,3	23

Table 2. - PXRD data pro monohydrát gabapentinu		
2-Theta	d(Å)	Intenzita
6,1	14,5	100
12,2	7,3	50
18,3	4,8	23
24,4	3,6	10

Table 3 - PXRD data pro dehydrát A gabapentinu		
2-Theta	d(Å)	Intenzita
6,2	14,2	100
12,5	7,1	18
16,1	5,5	18
18,8	4,7	21
19,2	4,6	22
25,1	3,5	21
26,1	3,4	11

Table 4 - PXRD data pro dehydrát B gabapentinu		
2-Theta	d(Å)	Intenzita
6,0	14,8	53
7,7	11,4	27
16,8	5,3	100
18,0	4,9	40
20,6	4,3	17
24,3	3,65	13

Rentgenová (PXRD) data se získala za použití rentgenového práškového difraktometru Rigaku Ultima+ opatřeného měděnou elektrodou pracující při 40kV/40mA a produkující rentgenové paprsky o vlnové délce 0,1542 nm. Jak divergentní štěrba, tak rozptylová štěrba byly nastaveny na 1°. Přijímací štěrba byla nastavena na 0,3 mm. Difraktometr byl vybaven přístrojem Rigaku ASC-6A pro výměnu vzorků. Příprava vzorku sestávala z nalití množství vzorku, které je dostatečné pro naplnění nádoby určené pro vzorek, a lehkého seškrábnutí povrchu do hladka a plocha bez přechování vzorku. Za okolních podmínek se kontinuálně zaznamenávaly 2-theta hodnoty vzorků od 4 do 40, a to rychlostí 5°/min. PXRD data pro čtyři formy jsou shrnuty ve výše uvedených tabulkách 1 až 4. Uvedené číselné hodnoty patří k píkům, které mají alespoň 10% intenzitu nejintenzivnějšího píku, a představují čísla po zaokrouhlení hodnot získaných měřícím přístrojem s přesností měření přibližně 0,2, pokud jde o 2-theta hodnoty a d(Å) hodnoty, což je běžná experimentální chyba. PXRD difraktogramy pro uvedené čtyři formy jsou znázorněny na obr. 2 až 5.

Tabulky 5 až 8 porovnávají chemické posuny v dílech na milion (ppm) pro různé krystalické formy gabapentinu včetně

nových krystalických forem podle vynálezu, kterými jsou dehydratovaná forma A a dehydratovaná forma B.

Tabulka 5 chemické posuny (ppm) Gabapentin	Tabulka 6 chemické posuny (ppm) monohydrát gabapentin	Tabulka 7 chemické posuny (ppm) dehydratovaný gabapentin A	Tabulka 8 chemické posuny (ppm) dehydratovaný gabapentin B
22,4		22,1	23,3
28,2	22,7	27,0	28,5
29,8	27,4	33,7	35,0
34,8	35,7	36,2	36,2
35,5	36,4	37,6	37,1
36,3	44,1	41,0	42,3
39,6	47,3	51,0	48,2
40,1	178,5	177,4	178,3
47,7			
179,6			

Všechna ^{13}C -ssNMR spektra se získala pomocí NMR spektrometru Varian 400MHz za použití vysoce energetického rušení protonové interakce a křížové polarizace s rotací pod magickým úhlem přibližně 6 kHz. Chemické posuny se vztáhly k externímu hexamethylbenzenu (methylový signál při 17,3 ppm). Každý vzorek se připravil tak, že se vzorek pomocí plnicího nástroje zavedl do 7mm rotoru vyrobeného z nitridu křemíku ve tvaru baňky a rotor se uzavřel víčkem. Spektra se získala za okolních podmínek. ^{13}C -ssNMR spektra pro čtyři formy jsou znázorněna na obr. 1.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava monohydrátu gabapentinu

Bezvodý gabapentin, 100 g, se suspendoval ve 480 ml vody a míchal po dobu jedné hodiny společně se zárodečnými krystaly přidaného krystalického monohydrátu. Po krystalizaci se monohydrát gabapentinu izoloval podtlakovou filtrací.

Příklad 2

Dehydratovaná forma A a B krystalického gabapentinu

Forma A:

Dvě vsázky monohydrátu gabapentinu, 200 mg a 100 g, se tři hodiny ohřívaly na 70 °C až 80 °C za vzniku dehydratované formy A gabapentinu.

Metodou vytěsnění hexanem se určila hustota nového dehydrátu, formy A, která činila 1,156 g/ml. Voda ve vzorcích dehydratované formy A gabapentinu se analyzovala pomocí Karl-Fischerovy metody a gabapentin pomocí HPLC.

Krystalické formy A a B dehydrátu splňují specifikaci pro vodu (<0,5 % hmotn./hmotn.) a testovací specifikace (98,5 % - 101,5 % hmotn./hmotn., vztaženo k bezvodé formě).

Elementární analýza a ¹H NMR potvrdily chemické složení dehydratované formy A gabapentinu.

Analýza sorpce vodní páry ukázala, že dehydratovaná forma A gabapentinu při 25 °C a při relativní vlhkosti <85% nesorbuje významnější množství vlhkosti (<0,5 %).

Forma B:

Dvě vsázky dehydratované formy A získané výše se nechaly stát. Zjistilo se, že během jednoho měsíce se forma A převedla z 20 % na dehydratovanou formu B gabapentinu. Během jednoho roku byla zjištěna úplná konverze na dehydratovanou formu B. Vzorby vsázek se monitorovaly pomocí ^{13}C -ssNMR, dokud nebyla konverze kompletní, jak dokázalo vymizení dehydratované formy A.

Obě krystalické formy byly charakterizovány svými příslušnými NMR spektry v pevném stavu a rentgenovými práškovými difraktogramy.

Výše uvedený popis, příklady a data poskytují kompletní popis výroby a použití kompozice podle vynálezu. Nicméně je třeba uvést, že tento popis, příklady a data mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy dehydratované formy B krystalického gabapentinu **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

(a) dehydrataci monohydrátu gabapentinu za vzniku dehydratované formy A krystalického gabapentinu a

(b) ponechání dehydrátu A v klidovém stavu při teplotách okolí za vzniku dehydratované formy B krystalického gabapentinu.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se dehydratační krok (a) provádí tak, že se aplikuje vakuum, sikativum nebo teplo.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se monohydrát gabapentinu dehydratuje v prostředí, ve kterém se vodní aktivita udržuje na hodnotě nižší než přibližně 0,8 a přibližně 0,9.

4. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se teplo aplikuje při teplotě přibližně 50 °C až přibližně 175 °C.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se dehydratovaná forma A nechá stát v inertní atmosféře nebo utěsněném zásobníku.

6. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se monohydrátu gabapentinu připraví v následujících krocích, které zahrnují:

(a) suspendaci gabapentinu v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel majících hodnotu vodní aktivity vyšší než přibližně 0,8 až přibližně 0,9;

(b) krystalizaci a jímání monohydrátu gabapentinu na filtru.

7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je voda.

8. Dehydratovaná forma A krystalického gabapentinu mající rentgenovou práškovou difrakci obsahující alespoň jednu z následujících 2-theta hodnot, měřených za použití CuK α záření: 18,8 nebo 25,1.

9. Dehydratovaná forma A krystalického gabapentinu mající rentgenovou práškovou difrakci obsahující následující 2-theta hodnoty, měřeno za použití CuK α záření: 18,8, 25,1 a 26,1.

10. Dehydratovaná forma A krystalického gabapentinu mající rentgenovou práškovou difrakci obsahující následující 2-theta hodnoty, měřeno za použití CuK α záření: 6,2, 12,5, 16,1, 18,8, 19,2, 25,1 a 26,1.

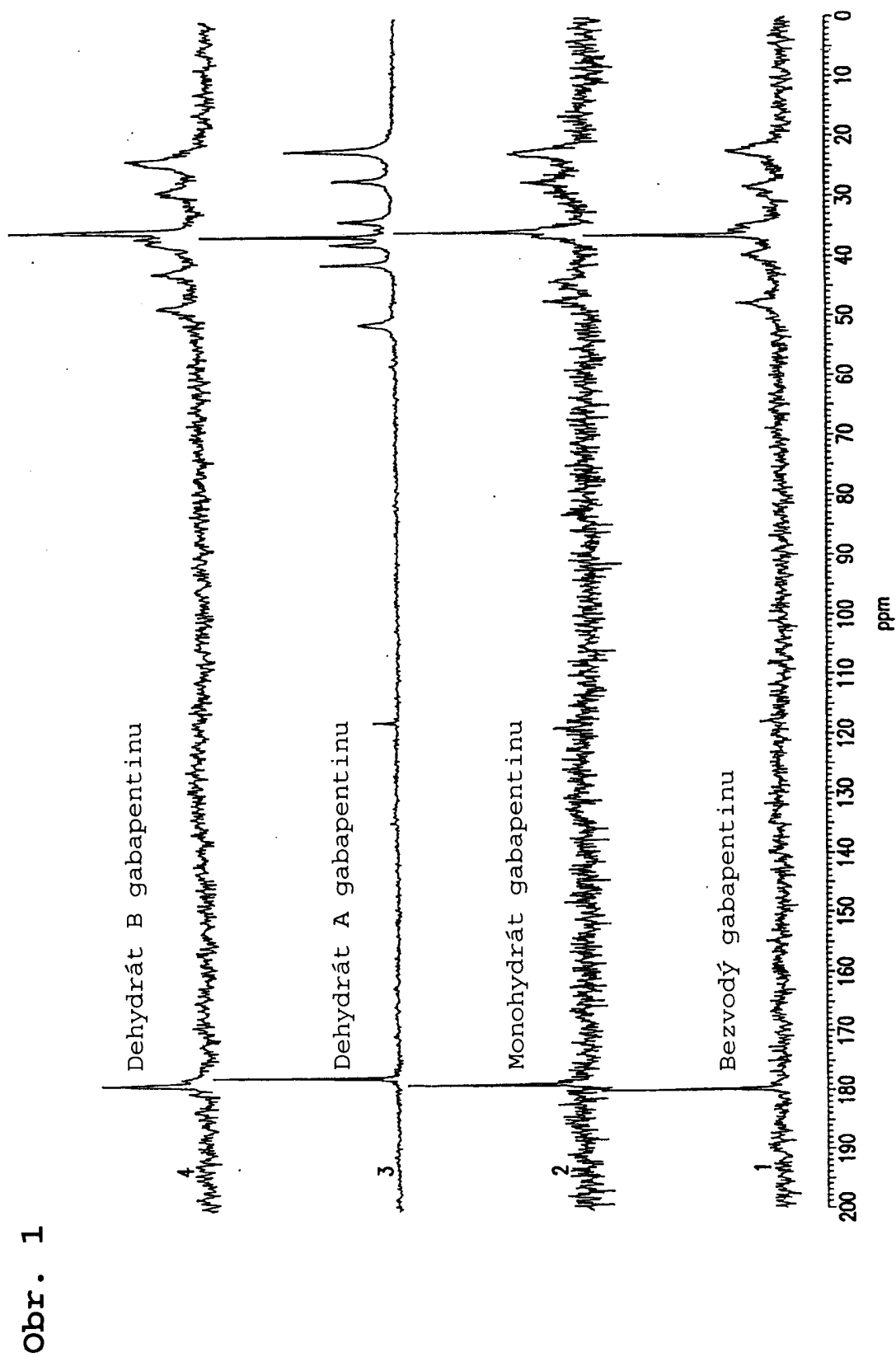
11. Dehydratovaná forma A krystalického gabapentinu charakterizovaná ^{13}C nukleárně magnetickou rezonancí v pevném stavu mající následující chemické posuny vyjádřené v dílech na milion a vztažené k externímu methylovému signálu při 17,3 ppm pro hexamethylbenzen: 22,1, 27,0, 33,7, 36,2, 37,6, 41,0, 51,0 a 177,4.

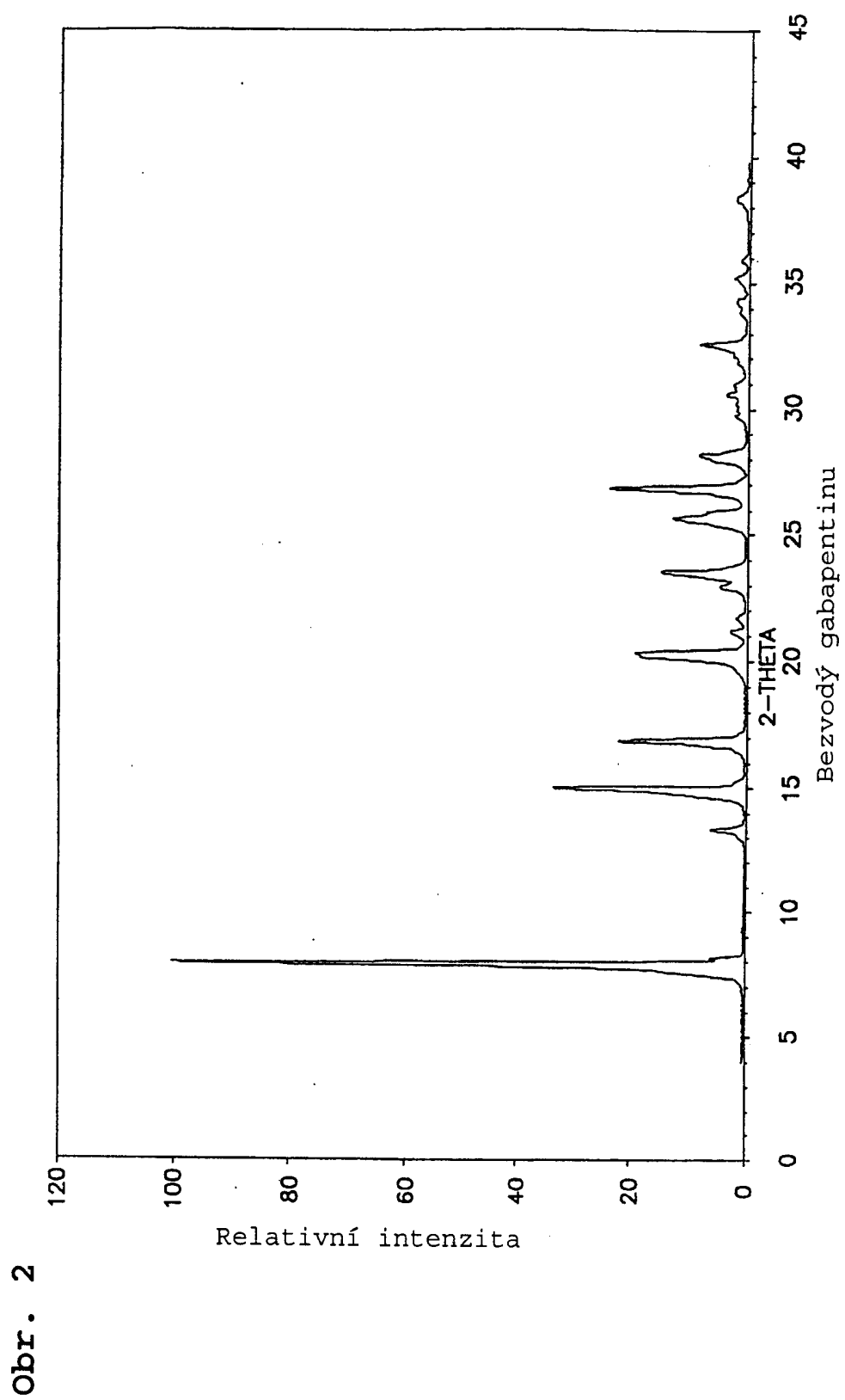
12. Dehydratovaná forma B krystalického gabapentinu mající rentgenovou práškovou difrakci obsahující alespoň jednu z následujících 2-theta hodnot, měřeno za použití CuK α záření: 6,0 nebo 16,8.

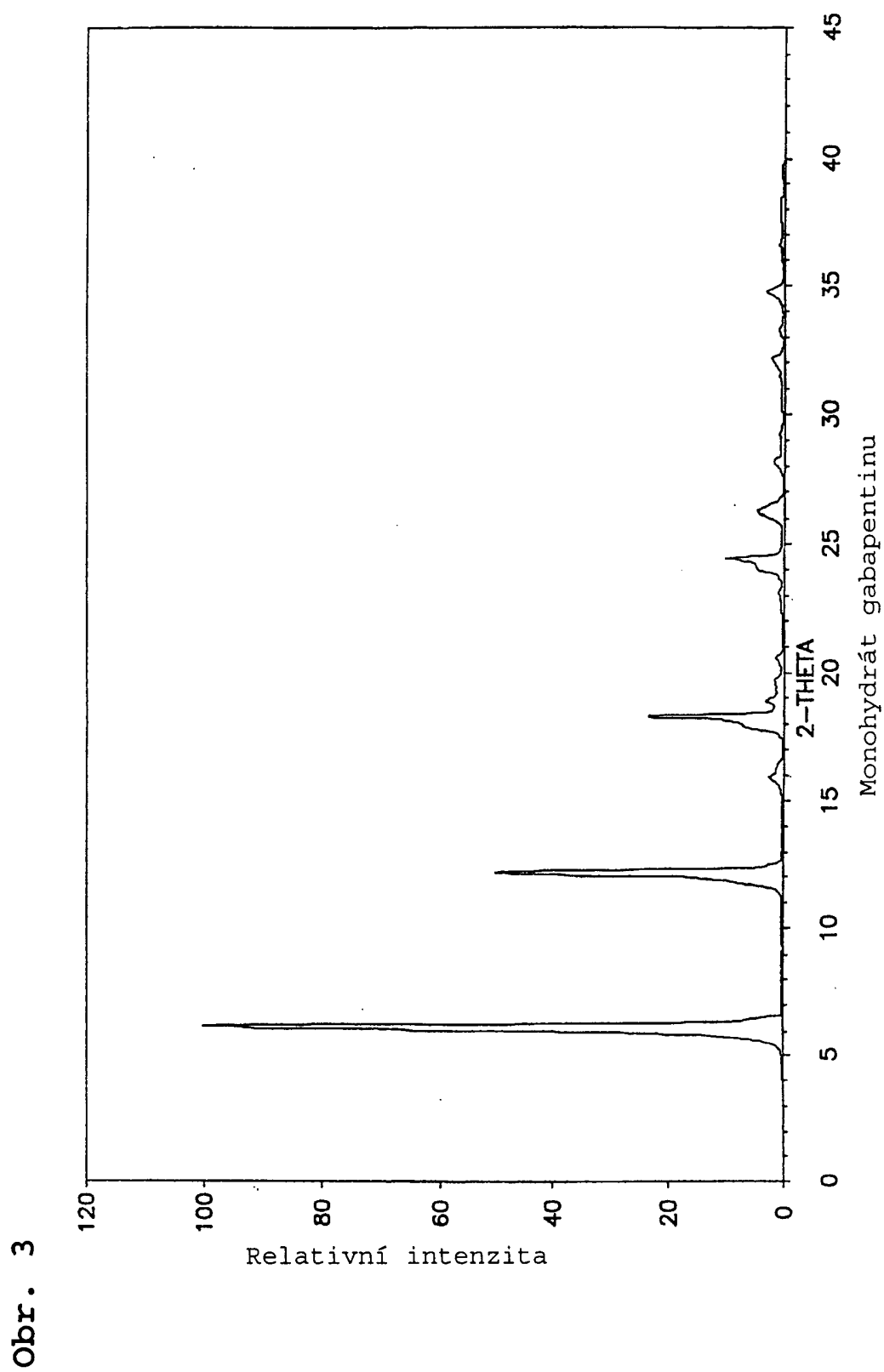
13. Dehydratovaná forma B krystalického gabapentinu mající rentgenovou práškovou difrakci obsahující následující 2-theta hodnoty, měřeno za použití CuK α záření: 6,0, 16,8 a 18,0.

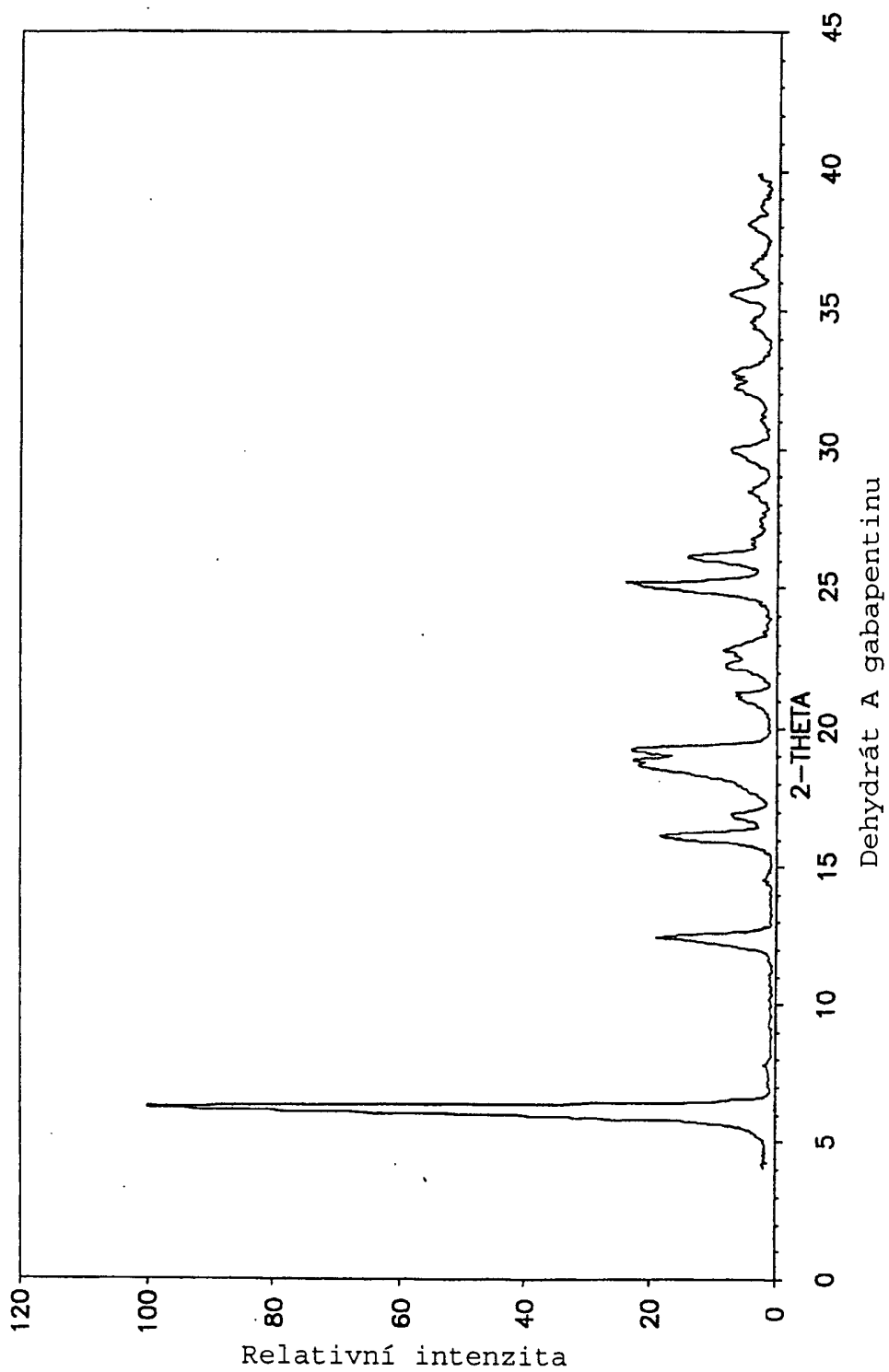
14. Dehydratovaná forma B krystalického gabapentinu mající rentgenovou práškovou difrakci obsahující následující 2-theta hodnoty, měřeno za použití CuK α záření: 6,0, 7,7, 16,8, 18,0, 20,6 a 24,3.

15. Dehydratovaná forma B krystalického gabapentinu charakterizovaná ^{13}C nukleárně magnetickou rezonancí v pevném stavu mající následující chemické posuny vyjádřené v dílech na milion a vztažené k externímu methylovému signálu při 17,3 ppm pro hexamethylbenzen: 23,3, 28,5, 35,0, 36,2, 37,1, 42,3, 48,2 a 178,3.









Obr. 4

