



(11) Número de Publicação: **PT 1475093 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/44 (2006.01) **C07D 471/02** (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.04.24**

(30) Prioridade(s): **2000.04.24 US 199298**
2000.05.22 US 206025
2000.08.14 US 225364

(43) Data de publicação do pedido: **2004.11.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.09.19**
011/2006

(73) Titular(es):

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
5 BASEL STREET, P.O. BOX 1390 49131 PETAH
TIQVA IL

(72) Inventor(es):

MARCO KORDOVA IL
DAVID LEONOV IL
ERZEBET MESZAROS-SOS HU
SZABOLES SALYI HU
CSABA SZABO HU

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM MICRONIZADO**

(57) Resumo:

RESUMO

"HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM MICRONIZADO"

A presente invenção proporciona novas formas de hemitartarato de zolpidem.

DESCRIÇÃO

"HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM MICRONIZADO"

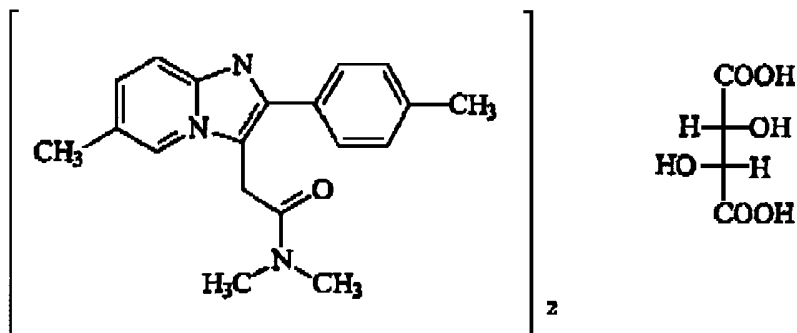
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à Forma A de hemitartarato de zolpidem.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O zolpidem, como um sal hemitartarato, está actualmente aprovado para o tratamento a curto prazo de insónia nos Estados Unidos com a marca registada de AMBIEN. O hemitartarato de zolpidem é classificado como um hipnótico não benzodiazepina da classe da imidazopiridina. Tem pouco efeito nas fases do sono em indivíduos humanos normais e é tão eficaz como as benzodiazepinas em encurtar a latência do sono e prolongar o tempo de sono total em doentes com insónia. O desenvolvimento de tolerância e dependência física em doentes que utilizam AMBIEN tem sido observado só muito raramente e em circunstâncias invulgares. (Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 371 (Joel G. Hardman et al., eds., 9ª ed. 1996)).

O hemitartarato de zolpidem (Nº de Registo CAS 99294-93-6) tem o nome químico imidazo[1,2-a]piridino-3-acetamida,N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-, (2R,3R)-2,3-di-hidroxi-butanodioato e é representado pela fórmula estrutural.



O zolpidem está entre os compostos descritos nas seguintes patentes U.S. que estão aqui incorporadas a título de referência: 4382938; 4794185; 4356283; 4460592; 4501745; 4675323; 4808594; e 4847263. As patentes U.S. acima referidas divulgam o zolpidem como tendo propriedades *inter alia* ansiolíticas, indutoras do sono, hipnóticas e anticonvulsivas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma Forma A de hemitartrato de zolpidem micronizado com partículas de tamanho até cerca de 200 micrometros como determinado por difracção de laser e um padrão de difracção de raios X com um pico a cerca de $8,6 \pm 0,2$ graus dois teta.

Numa forma de realização preferida, o hemitartrato de zolpidem da presente invenção é adicionalmente caracterizado por um padrão de difracção de raios X com picos a 6,7, 11,2, 15,4 e $17,3 \pm 0,2$ graus dois teta.

Numa forma de realização preferida, a Forma A do hemitartrato de zolpidem da invenção tem partículas com tamanho até cerca de 50 micrometros como determinado por difracção de laser.

Num aspecto adicional, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Forma A de hemitartarato de zolpidem da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig. 1. mostra o padrão de difracção de raios X da Forma A do hemitartarato de zolpidem.

A Fig. 2. mostra o perfil térmico por DTG da Forma A do hemitartarato de zolpidem.

A Fig. 16 mostra um padrão de difracção de raios X da Forma A micronizada.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma nova forma cristalina de hemitartarato de zolpidem. As formas cristalinas de um composto podem ser distinguidas num laboratório por espectroscopia de difracção de raios X e por outros métodos tais como espectrometria no infravermelho. É desejável investigar todas as formas em estado sólido de um fármaco, incluindo todas as formas cristalinas/polimórficas, e determinar as propriedades de estabilidade, de dissolução e de fluxo de cada forma cristalina/polimórfica. Para uma revisão geral de polimorfos e das aplicações farmacêuticas de polimorfos ver G.M. Wall, *Pharm Manuf.* **3**, 33 (1986); J.K. Haleblan e W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969); e J.K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1269 (1975), das quais todas são aqui incorporadas a título de referência.

Tal como aqui utilizado, o termo "hemitartarato de

zolpidem" inclui hidratos e solvatos de hemitartarato de zolpidem. O termo "teor de água" refere-se ao teor de água baseado no método de Perda por Secagem (o método "LOD") como descrito em *Pharmacopeial Forum*, Vol. 24, N°. 1, p. 5438 (Jan-Feb 1998), no ensaio de Karl Fisher para determinação do teor de água ou na análise termogravimétrica (TGA). O termo "equivalentes de água" significa equivalentes molares de água. Todas as percentagens aqui são em peso, salvo indicação em contrário. Os especialistas na matéria também entenderão que o termo "anidro" quando utilizado relativamente ao hemitartarato de zolpidem descreve o hemitartarato de zolpidem que está substancialmente isento de água. Os especialistas na matéria terão em consideração que o termo "mono-hidrato", quando utilizado relativamente ao hemitartarato de zolpidem, descreve um material cristalino com um teor de água de cerca de 2,3% p/p. Um especialista na matéria também entenderá que o termo "di-hidrato" quando utilizado relativamente ao hemitartarato de zolpidem, descreve um material cristalino com um teor de água de cerca de 4,5% p/p. Um especialista na matéria também entenderá que o termo "tri-hidrato", quando utilizado relativamente ao hemitartarato de zolpidem, descreve um material cristalino com um teor de água de cerca de 6,6% p/p. Um especialista na matéria também entenderá que o termo "tetra-hidrato", quando utilizado relativamente ao hemitartarato de zolpidem, descreve um material cristalino com um teor de água de cerca de 8,6% p/p. Um especialista na matéria também entenderá que o termo "metanolato", "etanolato", "solvatos de isopropanol", "solvatos de butanol" ou "solvatos de acetato de etilo" se refere a hemitartarato de zolpidem em que o solvente está contido no seio da rede cristalina em quantidades acima de 1%. Um especialista na matéria também entenderá que o termo "hemietanolato", quando utilizado relativamente ao hemitartarato de zolpidem, descreve um material cristalino tendo um teor de etanol de cerca de 2,9% p/p.

As formas de hidrato e solvato de hemitartarato de zolpidem

são novas e distintas uma da outra em termos dos seus padrões de difracção de raios X de pós característicos e dos seus perfis térmicos.

Para efeitos desta especificação, a temperatura ambiente é desde cerca de 20 °C até cerca de 25 °C.

Todos os padrões de difracção de raios X de pós foram obtidos por métodos conhecidos na técnica utilizando um difractómetro de raios X de pós Scintag X'TRA, equipado com um detector de Si(Li) em estado sólido arrefecido termoelectricamente, a uma velocidade de varrimento de 3° minuto⁻¹, gama de varrimento de 2-40 graus dois teta. Foi utilizada uma radiação de cobre de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

São realizadas medições por análise térmica para avaliar as mudanças químicas e físicas que podem ter lugar numa amostra aquecida. As reacções térmicas podem ser de natureza endotérmica (e. g., fusão, ebulição, sublimação, vaporização, dessolvatação, transições de fase sólido-sólido, degradação química, etc.) ou exotérmica (e. g., cristalização, decomposição oxidativa, etc.). Esta metodologia ganhou ampla utilização na indústria farmacêutica na caracterização de polimorfismo. As aplicações quantitativas de aplicações térmicas de análise térmica têm provado ser úteis na caracterização de sistemas polimórficos. As técnicas mais vulgarmente aplicadas são a termogravimetria (TGA), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria de varrimento diferencial (DSC).

As curvas de DTA e TGA aqui apresentadas foram obtidas por métodos conhecidos na técnica utilizando um DTG Shimadzu modelo DTG-50 (TGA e DTA combinadas). O peso das amostras era de cerca de 9 até cerca de 13 mg. As amostras foram mapeadas até cerca de 300 °C ou acima a uma velocidade de 10 °C/min. As amostras foram purgadas com azoto gasoso a um caudal de 20 mL/min. Cadinhos de alumina correntes cobriram tampas com um orifício.

A análise termogravimétrica (TGA) é uma medida da perda de peso induzida termicamente de um material em função da temperatura aplicada. A TGA é restringida a transições que envolvem um ganho ou uma perda de massa, e é mais usualmente utilizada para estudar processos de dessolvatação e decomposição de compostos.

A análise por Karl Fisher, que é bem conhecida na técnica, também é utilizada para determinar a quantidade de água numa amostra.

Tal como aqui utilizado, uma suspensão espessa refere-se a uma suspensão de partículas insolúveis ou partículas ligeiramente solúveis num líquido aquoso ou orgânico (não aquoso), sem dissolução completa do sólido.

Forma A de hemitartarato de zolpidem

A Forma A de hemitartarato de zolpidem ("Forma A") é caracterizada por um padrão de difracção de raios X com picos a cerca de 6,5, 9,0, 16,1, 16,6, 24,6 e 27,3 \pm 0,2 graus dois teta. O padrão de difracção está reproduzido na Fig. 1. O padrão de difracção de raios X acima referido foi encontrado na amostra padrão EP do estado da técnica. Quando foram examinadas amostras da Forma A contendo substancialmente partículas menores que 200 micrometros o padrão de difracção de raios X mostrou um novo pico a cerca de 8,6 \pm 0,2 graus dois teta. Foram observados outros picos inesperados foram observados a 6,7, 11,2, 15,4 e 17,3 \pm 0,2 graus dois teta.

O perfil térmico por DTG da Forma A está apresentado na Fig. 2. O perfil térmico mostra uma endotérmica a cerca de 110 °C, seguida por uma exotérmica; um evento exotérmico/endotérmico adicional acima de cerca de 150 °C; uma

endotérmica de fusão a cerca de 188 °C; e um evento endotérmico a cerca de 200 °C concomitante com decomposição.

Os estados de hidratação da Forma A são caracterizado por TGA e análise de Karl Fisher. O hemitartarato de zolpidem descrito na monografia EP (2001), aqui identificado como Forma A, está descrito como um sólido higroscópico. Verificou-se agora que a Forma A pode conter cerca de 1,0% de água ou mais, e absorve prontamente até 3,0% de água como determinado por análise de Karl Fischer. A endotérmica a 110 °C da TGA é atribuída à desadsorção parcial de água com um teor de água global de cerca de 3%.

PARTÍCULAS PEQUENAS DE HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

A presente invenção proporciona uma Forma A de hemitartarato de zolpidem com um tamanho de partícula relativamente pequeno e uma correspondente área superficial relativamente grande.

Há muito tempo que é reconhecido que quando uma composição farmacêutica contendo um fármaco que é administrado oralmente a indivíduos, é essencial um passo de dissolução para o fármaco ser absorvido através do tracto gastrointestinal. Um fármaco pode ter biodisponibilidade insuficiente por causa da fraca solubilidade no tracto gastrointestinal, portanto o fármaco atravessa o sítio de absorção antes de se dissolver completamente nos fluidos.

A biodisponibilidade, particularmente de compostos activos ligeiramente solúveis está altamente dependente da área superficial das partículas e a área superficial está inversamente relacionada com o tamanho do composto. Assim as partículas com um tamanho de partícula relativamente pequeno têm uma área superficial relativamente maior e uma taxa de solubilidade aumentada no tracto gastrointestinal.

As partículas pequenas de hemitartarato de zolpidem podem ser conseguidas utilizando métodos bem conhecidos na técnica. (Ver as patentes U.S. n°s 4151273; 4196188; 4302446; 4332721; 4840799; e 5271944, aqui incorporadas a título de referência). A micronização tal como descrita no Exemplo 7 num método de produzir partículas pequenas de hemitartarato de zolpidem. O tamanho de partícula foi medido por um instrumento de difracção de laser (Malvern Mastersizer S). A amostra foi analisada após dispersão adequada numa solução de sal de sódio de dioctilsulfossuccinato em hexano (0,02% p/p).

Numa forma de realização, a invenção proporciona hemitartarato de zolpidem em que substancialmente todas as partículas de hemitartarato de zolpidem têm um tamanho de partícula de até cerca de 200 micrometros. Será entendido pelos especialistas na matéria que esta forma de realização inclui composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hemitartarato de zolpidem.

De acordo com outra forma de realização, a presente invenção proporciona partículas de hemitartarato de zolpidem em que substancialmente todas as partículas de hemitartarato de zolpidem têm um tamanho de partícula de até cerca de 50 micrometros. Será entendido pelos especialistas na matéria que esta forma de realização inclui composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hemitartarato de zolpidem.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM

De acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo o hemitartarato de zolpidem aqui divulgado e, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável. Estas composições farmacêuticas

podem ser administradas a um doente mamífero numa forma de dosagem.

As formas de dosagem podem conter uma ou mais das novas formas de hemitartarato de zolpidem ou, alternativamente, podem conter uma ou mais das novas formas de hemitartarato de zolpidem como parte de uma composição. Quer administradas em forma pura ou numa composição, a(s) forma(s) de hemitartarato de zolpidem pode(m) estar na forma de um pó, grânulos, agregados ou qualquer outra forma sólida. As composições da presente invenção incluem composições para formação de comprimidos. As composições para formação de comprimidos podem ter poucos ou muitos componentes dependendo do método de formação de comprimidos utilizado, da taxa de libertação desejada e outros factores. Por exemplo, as composições da presente invenção podem conter diluentes, tais como materiais derivados de celulose, como celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microfina, metilcelulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, sais de carboximetilcelulose e outras celulosas substituídas e não substituídas; amido; amido pré-gelatinizado; diluentes inorgânicos, tais como carbonato de cálcio e difosfato de cálcio, e outros diluentes conhecidos por um especialista na matéria. Ainda outros diluentes adequados incluem ceras, açúcares (e. g. lactose) e álcoois de açúcares, como manitol e sorbitol, polímeros e copolímeros de acrilato, bem como pectina, dextrina e gelatina.

Outros excipientes contemplados pela presente invenção incluem aglutinantes, tais como goma acácia, amido pré-gelatinizado, alginato de sódio, glucose e outros aglutinantes utilizados em granulação seca e húmida e processos de formação de comprimidos por compressão directa; desintegrantes, tais como amido glicolato de sódio, crospovidona, hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição e outros; lubrificantes, como estearato de magnésio e de cálcio e estearilfumarato de sódio; aromatizantes;

edulcorantes; conservantes; corantes farmacêuticamente aceitáveis e deslizantes, tais como dióxido de silício.

As formas de dosagem podem ser adaptadas para administração ao doente pelas vias oral, bucal, parentérica, oftálmica, rectal e transdérmica. As formas de dosagem orais incluem comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos, saquetas, suspensões, pós, pastilhas, elixires e semelhantes. As novas formas de hemitartarato de zolpidem aqui divulgadas também podem ser administradas como supositórios, pomadas e suspensões oftálmicas, e suspensões parentéricas, que são administradas por outras vias. A via de administração mais preferida das formas de hemitartarato de zolpidem da presente invenção é a oral.

As dosagens de cápsulas conterão a composição sólida dentro de uma cápsula que pode ser revestida com gelatina. Os comprimidos e pós também podem ser revestidos com um revestimento entérico. As formas de pó revestidas entericamente podem ter revestimentos que compreendem ácido ftálico e acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de álcool polivinílico, carboximetiletilcelulose, um copolímero de estireno e ácido maleico, um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metilo, e materiais semelhantes, e se desejado, podem ser utilizados com plastificantes e/ou agentes de extensão adequados. Um comprimido revestido pode ter um revestimento na superfície do comprimido ou pode ser um comprimido compreendendo um pó ou grânulos com um revestimento entérico.

A forma actualmente comercializada de hemitartarato de zolpidem (AMBIEN) é um comprimido de 5 e um de 10 mg, que incluem os seguintes componentes inactivos: hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, polietilenoglicol, amidoglicolato de sódio, dióxido de titânio; o comprimido de 5 mg também contém FD & C Vermelho N° 40, corante de óxido de ferro, e polissorbato 80.

A função e vantagem destas e de outras formas de realização da presente invenção serão mais completamente entendidas a partir dos exemplos adiante. Os exemplos seguintes pretendem ilustrar as vantagens da presente invenção, mas não exemplificam o âmbito completo da invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Preparação da Forma A de hemitartarato de zolpidem por cristalização

Suspende-se hemitartarato de zolpidem em bruto (6,1 g) em 90 mL de metanol e a solução da mistura é aquecida até 44-46 °C. A solução é agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Os 6,1 g de sal em bruto ficam dissolvidos após 30 minutos de agitação a esta temperatura. A solução da mistura transparente é arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O metanol é evaporado em vácuo até um volume de solução da mistura de 12 mL. A solução da mistura resultante é arrefecida e mantida durante 12 horas a 0-5 °C, e depois filtrada. O produto cristalino é seco sob vácuo (70 a 100 mbar) a 38 °C durante 12 horas.

EXEMPLO 2

Micronização de hemitartarato de zolpidem

O hemitartarato de zolpidem puro seco foi micronizado num micronizador de jacto de ar (CHRISPRO Jetmill MC-200KX, BD). A taxa de alimentação foi regulada para 9,0 kg/hr. A pressão do ar de alimentação foi regulada para 6,0 bar. A pressão do ar de moagem foi regulada para 3,5 bar. Verificou-se que o tamanho de

partícula do hemitartarato de zolpidem micronizado era menor do que 20 micrometros (difracção de laser Malvern Mastersizer S).

EXEMPLO 3

Espectro de difracção de raios X de pós da micronização da Forma A de hemitartarato de zolpidem

A Forma A de hemitartarato de zolpidem foi micronizada como no Exemplo 33 até um tamanho de partículas até 20 micrometros como determinado por difracção de laser. O espectro de difracção de raios X de pós mostrou um pico inesperado a cerca de 8,6 graus dois teta. Foram observados outros picos inesperados a 6,7, 11,2, 15,4 e $17,3 \pm 0,2$ graus dois teta. Um padrão de difracção de raios X para a Forma A micronizada está ilustrado na Fig. 16.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Forma A de hemitartarato de zolpidem micronizado com partículas com tamanho até 200 micrometros como determinado por difracção de laser e um padrão de difracção de raios X com um pico a cerca de $8,6 \pm 0,2$ graus dois teta.
2. Hemitartarato de zolpidem da reivindicação 1, caracterizado ainda por um padrão de difracção de raios X com picos a 6,7, 11,2, 15,4 e $17,3 \pm 0,2$ graus dois teta.
3. Hemitartarato de zolpidem da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que as partículas de hemitartarato de zolpidem têm um tamanho até cerca de 50 micrometros como determinado por difracção de laser.
4. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hemitartarato de zolpidem de acordo com qualquer reivindicação anterior e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006

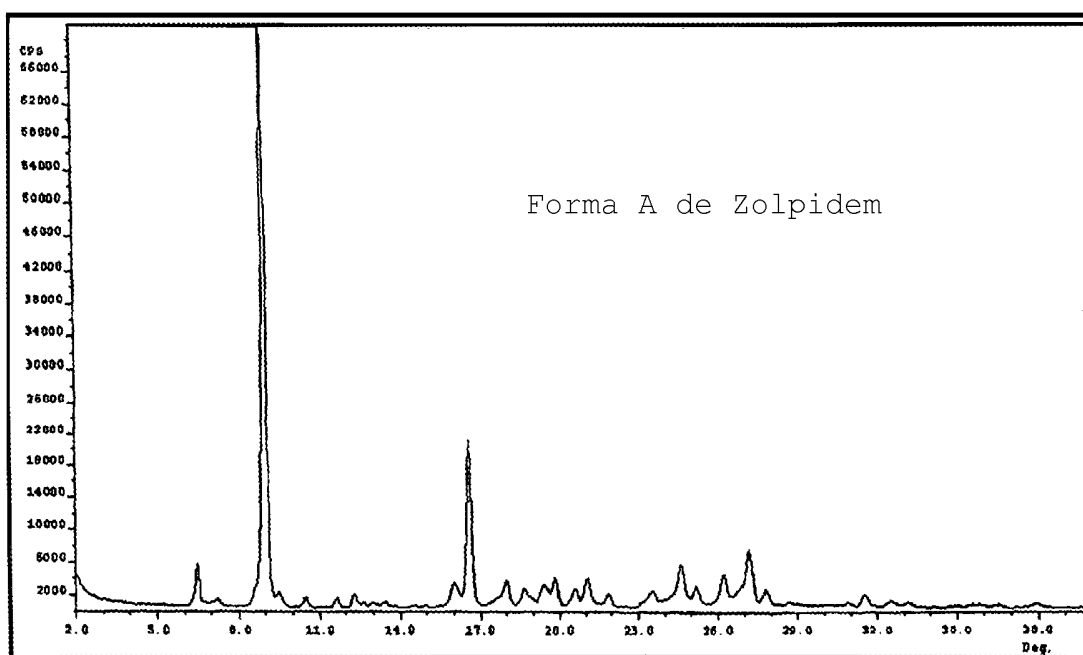


Figura 1

Resultado da análise térmica num DTG-50

| {Temp Program} | | | |
|----------------|-----------|-----------|--|
| Temp Rate | Hold Temp | Hold Time | |
| {C/min} | {C} | {min} | |
| 10.00 | 250.0 | 0 | |

Forma A

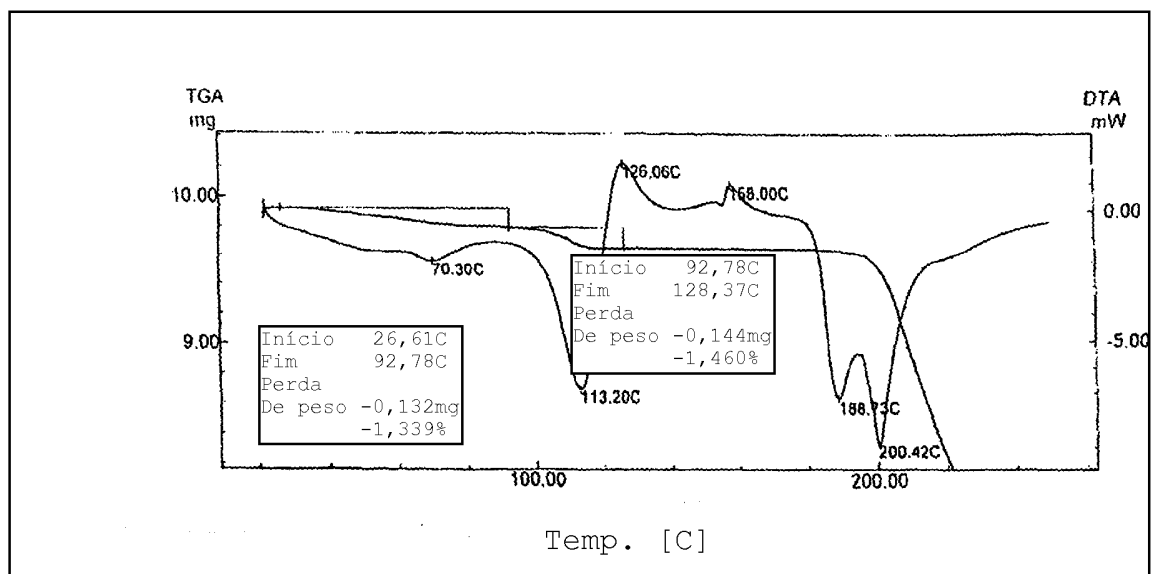


Figura 2

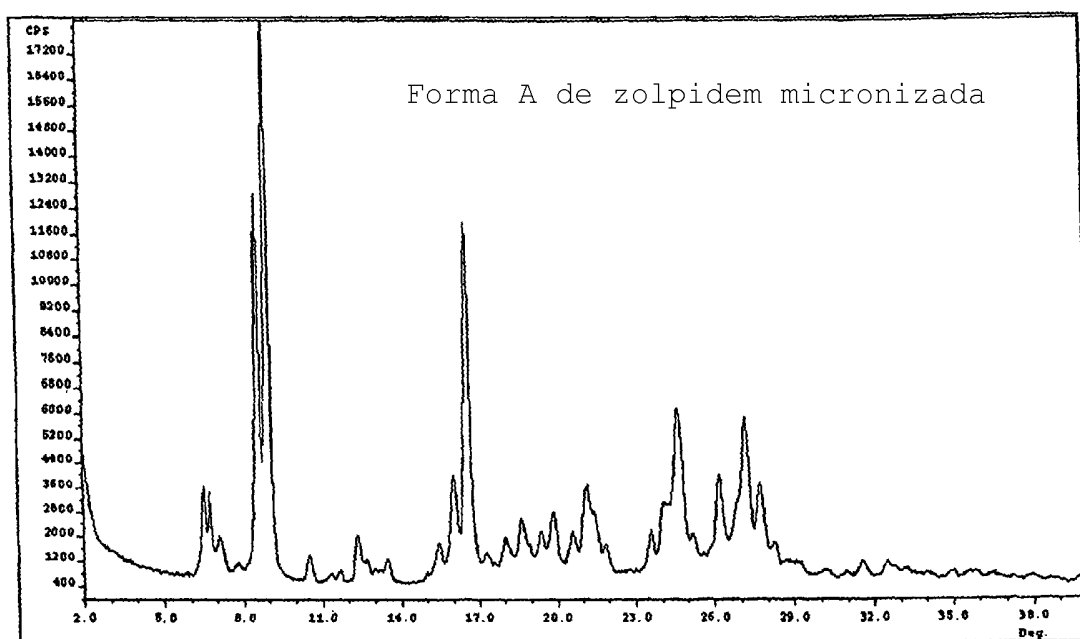


Figura 16