



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 22 216 T2** 2007.08.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 473 036 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 22 216.4**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 010 435.8**

(96) Europäischer Anmeldetag: **24.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.11.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/44** (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

199298 P **24.04.2000** **US**

206025 P **22.05.2000** **US**

225364 P **14.08.2000** **US**

(73) Patentinhaber:

**Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petah Tiqva,
IL**

(74) Vertreter:

**Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183
Wiesbaden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**Aronhime, Judith, Rechovot, IL; Leonov, David,
Rechovot, IL; Meszaros-Sos, Erzebet, 4031
Debrecen, HU; Salyi, Szaboles, 4031 Debrecen,
HU; Szabo, Csaba, 4031 Debrecen, HU; Zavurov,
Shlomo, Lod, IL**

(54) Bezeichnung: **Zolpidem Hemitartrat Solvat**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

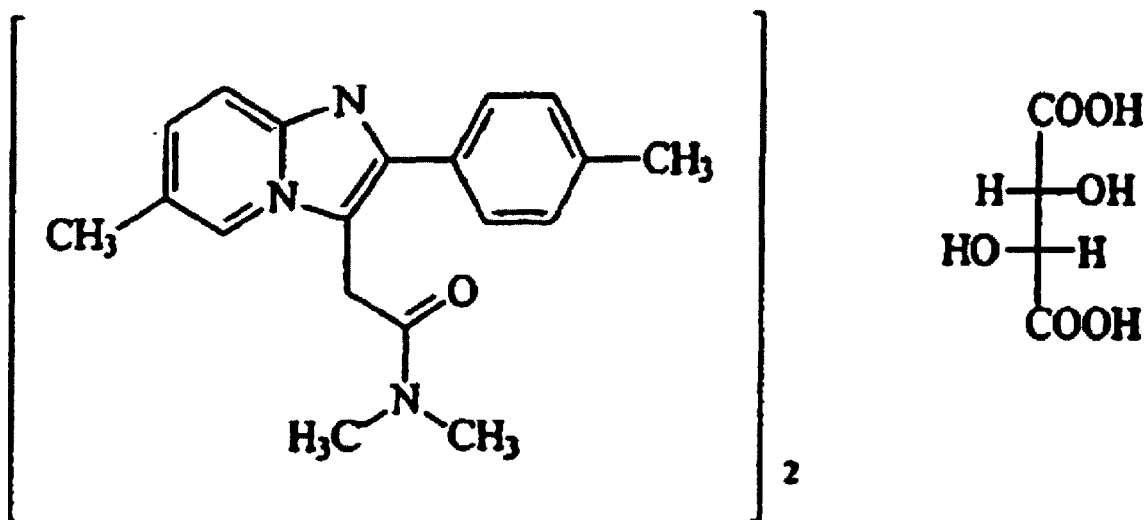
Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Hydratkristallformen von Zolpidem-Hemitartrat und deren Herstellung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Zolpidem als ein Hemitartratsalz ist in den Vereinigten Staaten derzeit unter dem Markennamen AMBIEN für die Kurzzeitbehandlung von Schlaflosigkeit zugelassen. Zolpidem-Hemitartrat ist als ein nicht-benzodiazepinhaltiges Hypnotikum bzw. Schlafmittel der Imidazopyridinklasse klassifiziert. Es hat in normalen menschlichen Subjekten wenig Auswirkungen auf die Stadien des Schlafes und ist bei der Verkürzung der Schlaflatenzzeit und beim Verlängern der gesamten Schlafzeit bei unter Schlaflosigkeit leidenden Patienten ebenso wirksam wie Benzodiazepine. Die Entwicklung von Toleranz und physischer Abhängigkeit wurde bei Patienten, die AMBIEN verwenden, nur sehr selten und unter ungewöhnlichen Umständen beobachtet. (Goodman und Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics 371 (Joel G. Hardman et al., Hrsg., 9. Aufl. 1996))

[0003] Zolpidem-Hemitartrat (CAS-Registrierungsnummer 99294-93-6) hat den chemischen Namen Imidazo-[1,2-a]-pyridin-3-acetamid-N,N,6-trimethyl-2-(4-methylphenyl)-(2R,3R)-2,3-dihydroxybutandioat und wird durch die folgende Strukturformel wiedergegeben:



[0004] Zolpidem ist eine der Zusammensetzungen, die in den folgenden US-Patenten beschrieben werden: 4,382,938, 4,794,185, 4,356,283, 4,460,592, 4,501,745, 4,675,323, 4,808,594 und 4,847,263. In den obigen US-Patenten wird Zolpidem als u.a. angstlösende, schlafbringende, hypnotische und krampflösende Eigenschaften aufweisend beschrieben.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0005] In einem Aspekt liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat.

[0006] In einer Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Monohydrat.

[0007] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Dihydrat.

[0008] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Trihydrat.

[0009] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Tetrahydrat.

[0010] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat, wobei das Hydrat ein 2/3-Hydrat ist.

[0011] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Zolpidem-Hemitartrat-Monohydrat, wobei der Wassergehalt von etwa 2,3 Gew.-% bis etwa 2,7 Gew.-% beträgt.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Zolpidem-Hemitartrat-Dihydrat, wobei der Wassergehalt von etwa 5,0 Gew.-% bis etwa 8,5 Gew.-% beträgt.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Zolpidem-Hemitartrat (Form L), gekennzeichnet durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit Peaks bei etwa 6,8, 9,7, 17,3, 19,6 und $21,1 \pm 0,2$ Grad Zwei-Theta. Vorzugsweise ist Zolpidem-Hemitartrat (Form L) weiterhin gekennzeichnet durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit Peaks bei etwa 7,5, 10,6, 13,2, 13,9, 16,4, 17,7, 21,6, 23,2, 26,3, 27,1 und $29,7 \pm 0,2$ Grad Zwei-Theta. Bevorzugt ist das Zolpidem-Hemitartrat ein Dihydrat, welches vorzugsweise einen Wassergehalt von etwa 4,3 Gew.-% hat.

[0014] In einem Aspekt liefert die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Zolpidem-Hemitartrats bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insomnie.

[0015] In einem weiteren Aspekt liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Zolpidem-Hemitartrat-Hydrats, welches die Stufe des Granulierens oder Aufschlammens einer festen Form von Zolpidem-Hemitartrat in Wasser umfaßt.

[0016] In einem weiteren Aspekt liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Zolpidem-Hemitartrat Form L, welches die folgenden Stufen umfaßt: (a) Lösen von Zolpidem-Hemitartrat in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Wasser, (b) Präzipitieren von Zolpidem-Hemitartrat aus dem Lösungsmittelgemisch und (c) Isolieren von Zolpidem-Hemitartrat.

[0017] In einem weiteren Aspekt liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat mit Teilchen in einer Größe von bis zu etwa 200 Mikrometern, gemessen durch Laserdiffraktion.

[0018] In einer Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung ein Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat mit Teilchen in einer Größe von bis zu etwa 50 Mikrometern, gemessen durch Laserdiffraktion.

[0019] In einer Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge von Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat, wie es oben beschrieben wurde, mit Teilchen in einer Größe von bis zu etwa 200 Mikrometern, gemessen durch Laserdiffraktion, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0020] In einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge von Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat, wie es oben beschrieben wurde, mit Teilchen in einer Größe von bis zu etwa 50 Mikrometern, gemessen durch Laserdiffraktion, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0021] In einem Aspekt liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, wobei das Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat wie oben beschrieben ist.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0022] [Fig. 14](#) zeigt das Pulverröntgenbeugungsmuster von Zolpidem-Hemitartrat Form L.

[0023] [Fig. 15](#) zeigt das DTG-Wärmeprofil von Zolpidem-Hemitartrat Form L.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0024] Die vorliegende Erfindung liefert neue Hydratkristallformen von Zolpidem-Hemitartrat. Kristallformen einer Verbindung können in einem Labor mittels Röntgenbeugungsspektroskopie und anderer Verfahren, wie beispielsweise Infrarotspektrometrie, unterschieden werden. Es ist wünschenswert, alle Festkörperformen eines Arzneimittels, einschließlich aller Kristallformen/polymorpher Formen, zu erforschen und die Stabilität, Löslichkeit und Fließeigenschaften jeder Kristallform/polymorphen Form zu bestimmen. Für eine allgemeine Übersicht über Polymorphe und die pharmazeutischen Anwendungsformen von Polymorphen siehe G.M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986), J.K. Haleblan und W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969), und J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 64, 1269 (1975).

[0025] Wie er hierin verwendet wird, beinhaltet der Begriff "Zolpidem-Hemitartrat" Hydrate und Solvate von Zolpidem-Hemitartrat. Der Begriff "Wassergehalt" bezieht sich auf den Gehalt an Wasser basierend auf dem Trocknungsverlust-Verfahren (dem "Loss-on-Drying-" bzw. "LOD"-Verfahren), wie es in Pharmacopeial Forum, Band 24, Nr. 1, S. 5438 (Jan.–Feb. 1998) beschrieben ist, dem Karl-Fisher-Test zum Bestimmen des Wassergehalts oder thermogravimetrischer Analyse (TGA). Der Begriff "Äquivalente von Wasser" bedeutet molare Äquivalente von Wasser. Alle Prozentangaben hierin sind Angaben in Gewichtsprozent, wenn es nicht anders angegeben ist. Fachleute auf diesem Gebiet werden auch verstehen, daß der Begriff "wasserfrei", wenn er in Bezug auf Zolpidem-Hemitartrat verwendet wird, Zolpidem-Hemitartrat beschreibt, welches im wesentlichen frei von Wasser ist. Für Fachleute auf dem Gebiet versteht es sich, daß der Begriff "Monohydrat", wenn er in Bezug auf Zolpidem-Hemitartrat verwendet wird, ein kristallines Material mit einem Wassergehalt von etwa 2,3% w/w bezeichnet. Für den Fachmann versteht es sich ebenfalls, daß der Begriff "Dihydrat", wenn er in Bezug auf Zolpidem-Hemitartrat verwendet wird, ein kristallines Material mit einem Wassergehalt von etwa 4,5% w/w bezeichnet. Für den Fachmann versteht es sich auch, daß der Begriff "Trihydrat", wenn er in Bezug auf Zolpidem-Hemitartrat verwendet wird, ein kristallines Material mit einem Wassergehalt von etwa 6,6% w/w bezeichnet. Für den Fachmann ist ebenso klar, daß der Begriff "Tetrahydrat", wenn er in Bezug auf Zolpidem-Hemitartrat verwendet wird, ein kristallines Material mit einem Wassergehalt von etwa 8,6% w/w bezeichnet. Für einen Fachmann versteht es sich auch, daß die Begriffe "Methanolat", "Ethanolat", "Solvate von Isopropanol", "Solvate von Butanol" oder "Solvate von Ethylacetat" sich auf Zolpidem-Hemitartrat beziehen, in dem Lösungsmittel in Mengen von mehr als 1 % innerhalb des Kristallgitters enthalten ist. Für einen Fachmann versteht es sich des weiteren, daß der Begriff "Hemiethanolat", wenn er in Bezug auf Zolpidem-Hemitartrat verwendet wird, ein kristallines Material mit einem Ethanolgehalt von etwa 2,9% w/w bezeichnet.

[0026] Die Hydrat- und Solvatformen von Zolpidem-Hemitartrat sind neu und unterscheiden sich im Hinblick auf ihre charakteristischen Pulverröntgenbeugungsmuster und ihre Wärmeprofile.

[0027] Für Zwecke dieser Erfindung beträgt die Umgebungstemperatur von etwa 20°C bis etwa 25°C.

[0028] Alle Pulverröntgenbeugungsmuster wurden erhalten durch Verfahren, die im Stand der Technik bekannt sind und die ein Scintag X'TRA-Röntgenpulverdiffraktometer, ausgestattet mit einem Festkörper-Si(Li)-Detektor, der thermoelektrisch gekühlt wird, mit einer Abtastgeschwindigkeit von 3° min⁻¹, Abtastbereich 2–40 Grad Zwei-Theta, benutzen. Es wurde Kupferstrahlung mit $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ verwendet.

[0029] Die Messungen der Wärmeanalyse werden durchgeführt, um die physikalischen und chemischen Veränderungen, die in einer erhitzten Probe stattfinden können, zu bestimmen. Wärmereaktionen können endothermer (z.B. Schmelzen, Kochen, Sublimation, Verdampfung, Auflösung, Fest-Fest-Phasenübergänge, chemische Zersetzung usw.) oder exothermer (z.B. Kristallisation, oxidative Zersetzung usw.) Art sein. Ein solches Verfahren hat in der pharmazeutischen Industrie bei der Charakterisierung von Polymorphismus weitverbreitet Anwendung gefunden. Der quantitative Einsatz von Wärmeanwendungen bei der Wärmeanalyse hat sich bei der Charakterisierung polymorpher Systeme als nützlich erwiesen. Die am meisten verwendeten Techniken sind Thermogravimetrie (TGA), Differentialthermoanalyse (DTA) und dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).

[0030] Die hierin gezeigten DTA- und TGA-Kurven werden durch im Stand der Technik bekannte Verfahren erhalten, die ein DTG-Modell Shimadzu DTG-50 (kombiniert TGA und DTA) verwenden. Das Gewicht der Proben betrug etwa 9 bis etwa 13 mg. Die Proben wurden mit einer Geschwindigkeit von 10°C/min bis zu etwa 300°C oder darüber abgetastet. Die Proben wurden mit Stickstoffgas bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 20 ml/min gespült. Standardmäßige Aluminiumtiegel wurden mit Deckeln mit einem Loch abgedeckt.

[0031] Die thermogravimetrische Analyse (TGA) ist ein Maß für den wärmeinduzierten Gewichtsverlust eines Materials als eine Funktion der angewendeten Temperatur. TGA ist auf Übergänge beschränkt, die entweder einen Zuwachs an oder einen Verlust von Masse aufweisen, und wird am häufigsten dazu verwendet, Desolvationsprozesse und die Zersetzung von Verbindungen zu untersuchen.

[0032] Die Karl-Fisher-Analyse, die im Stand der Technik gut bekannt ist, wird auch verwendet, um die Menge an Wasser in einer Probe zu bestimmen.

[0033] Wie hierin verwendet, bezieht sich eine Aufschlammung auf eine Suspension von unlöslichen Teilchen oder geringfügig löslichen Teilchen in einer wäßrigen oder organischen (nicht-wäßrigen) Flüssigkeit ohne eine vollständige Auflösung des Feststoffs.

[0034] Die vorliegende Erfindung liefert ein Verfahren zum Synthetisieren von Zolpidem-Hemitartrat. Zolpidem-Hemitartrat-Base kann synthetisiert werden, wie es in dem US-Patent Nr. 4,382,938 beschrieben ist. Dort wird offenbart, daß Zolpidem-Base aus Zolpidinsäure gebildet werden kann durch Umsetzen der Säure mit Dimethylamin in Gegenwart von Carbonyldiimidazol. Dieses Verfahren hat mehrere Nachteile, wie z.B. geringe Ausbeute und Bildung von Verunreinigungen, die schwierig zu entfernen sind. Das US-Patent 4,382,938 erwähnt auch die Möglichkeit, Zolpidinsäurechlorid mit Dimethylamin umzusetzen. Es wird jedoch kein Verfahren für diese Herstellung von Zolpidem erwähnt. Das vorliegende Patent liefert ein Verfahren für die Herstellung von Zolpidem aus Zolpidinsäure, welches die folgenden Vorteile hat:

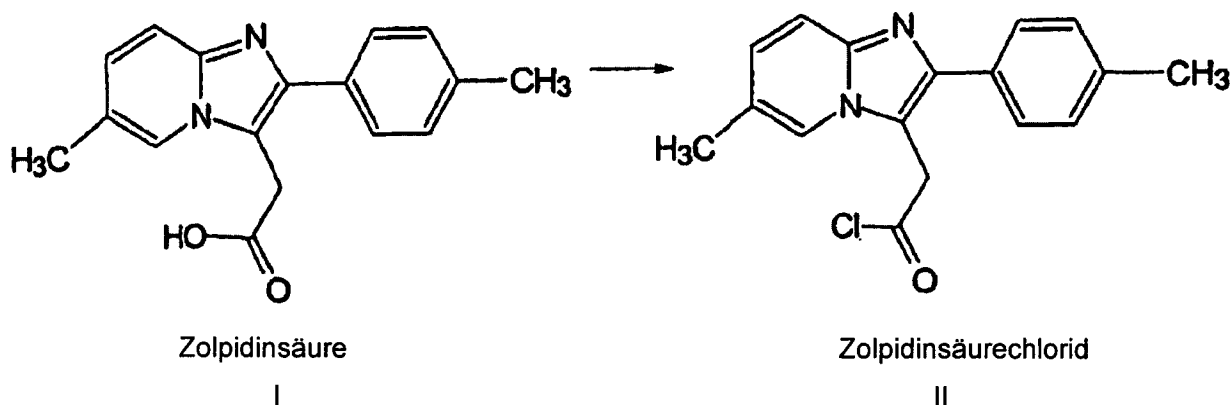
- hohe Reaktionsausbeuten
- verbessertes Reinheitsprofil des hergestellten Zolpidems
- Herstellung von Zolpidem aus Zolpidinsäure in einem "Ein-Topf"-Verfahren.

[0035] Alternativ kann die Base durch Umsetzen des Zolpidinsäurechlorids mit Dimethylamin gebildet werden. Das US-Patent Nr. 4,794,185 offenbart alternative Verfahren zum Synthetisieren von Zolpidem-Base.

[0036] Sobald die Zolpidem-Base gebildet wurde, wird das Zolpidem-Hemitartrat durch Auflösen der Base in Methanol und Hinzufügen von in Methanol gelöster L(+)-Weinsäure hergestellt. Das Hemitartrat wird dann aus Methanol kristallisiert.

Bildung des Säurechlorids

[0037] Vorzugsweise umfaßt die Bildung von Zolpidem-Base eine in zwei Stufen ablaufende Reaktion. In der ersten Stufe wird Zolpidinsäurechlorid (II) aus Zolpidinsäure (I) gebildet.



[0038] Die Chlorierungsreaktion kann unter Verwendung von SOCl_2 , PCl_5 und POCl_3 durchgeführt werden. Das am meisten bevorzugte Chlorierungsmittel ist SOCl_2 , da sein Überschuß nach Reaktionsende durch Destillieren aus der Reaktionsmasse leicht entfernt werden kann.

[0039] Bevorzugte Lösungsmittel sind aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Lösungsmittel und aprotische polare Lösungsmittel und Gemische davon. Das bevorzugte Reaktionslösungsmittel ist Toluol, welches Spuren von Dimethylformamid (DMF) enthält. Die Verwendung von Toluol als Reaktionslösungsmittel hat die folgenden Vorteile:

1. Das Zwischenprodukt Zolpidinsäurechlorid (II) und das Endprodukt Zolpidem können nach Wunsch in solcher Weise aus diesem Lösungsmittel isoliert werden, daß das Verfahren als einstufiges oder zweistufiges Verfahren ausgestaltet werden kann.
2. In Gegenwart von Toluol ist der Überschuß von SOCl_2 als ein Azeotrop SOCl_2 -Toluol leicht zu entfernen.
3. Zolpidinsäurechlorid (II) präzipitiert während der Chlorierungsreaktion aus dem Reaktionsgemisch. Eine Überchlorierung der Zolpidinsäure wird somit vermieden.

[0040] DMF kann als Phasentransferkatalysator der Chlorierungsreaktion betrachtet werden, da es den Zugang von SOCl_2 zu der Zolpidinsäure erleichtert. Auch bei der Präzipitation von Zolpidem trägt die Gegenwart von DMF zu einer besseren Reinigungswirkung des Reaktionslösungsmittels bei.

[0041] Der zur Bildung des Säurechlorids bevorzugte Temperaturbereich beträgt etwa 15 bis etwa 28°C. Am meisten bevorzugt liegt die Temperatur im Bereich von etwa 18 bis etwa 22°C.

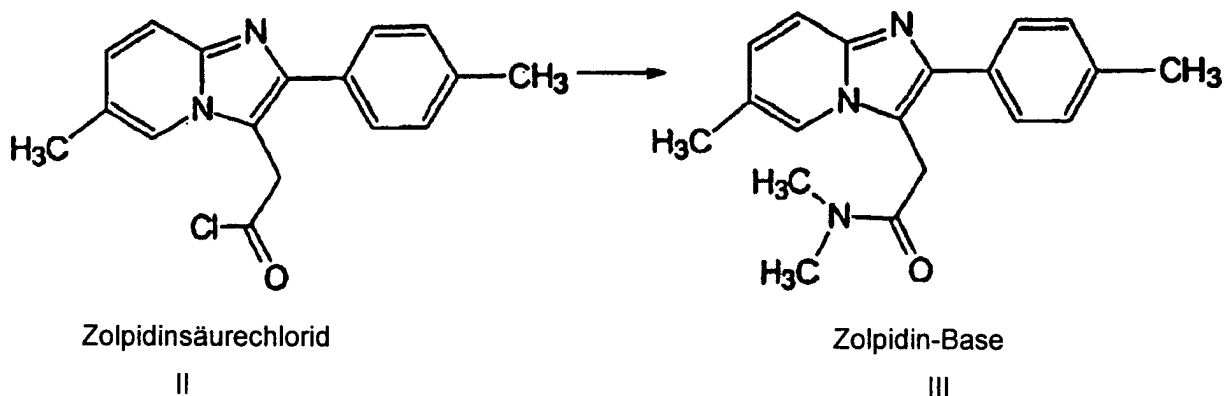
[0042] Nach Bildung des Säurechlorids wird das Thionylchlorid aus dem Reaktionsgemisch destilliert.

[0043] Die bevorzugte Destillationstemperatur liegt im Bereich von etwa 30 bis etwa 40°C. Am meisten bevorzugt liegt die Destillationstemperatur im Bereich von etwa 35 bis etwa 40°C.

[0044] Der Druck der Vakuumdestillation liegt im Bereich von etwa 30 bis etwa 100 mm Hg. Am meisten bevorzugt liegt der Druck im Bereich von etwa 30 bis etwa 50 mm Hg.

Bildung von Zolpidem-Base

[0045] In der zweiten Stufe wird Zolpidinsäurechlorid (II) verwendet, um Zolpidem-Base (die Verbindung der Formel III) in einer Reaktion mit Dimethylamin zu bilden, wie nachfolgend gezeigt ist.



[0046] Bevorzugte Lösungsmittel sind aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Lösungsmittel und aprotische polare Lösungsmittel und Gemische davon. Das am meisten bevorzugte Lösungsmittel ist Toluol. Die Verwendung von Toluol als Reaktionslösungsmittel hat die folgenden Vorteile:

1. Zolpidinsäure und farbige Verunreinigungen, die sich während der Chlorierungsreaktion gebildet haben, werden in wirksamer Weise entfernt.
2. Der Kristallisationsvorgang in Toluol ist optimal.
3. Es wird im wesentlichen reines Zolpidem (98%, %-Bereich ermittelt durch HPLC) erhalten.

[0047] Dimethylamin wird vorzugsweise als Gas eingeführt, bis der pH-Wert von etwa 8,5 bis etwa 9,5 beträgt.

[0048] Der bevorzugte Temperaturbereich zur Bildung der Base beträgt von etwa -5 bis etwa +3°C. Am meisten bevorzugt liegt die Temperatur im Bereich von etwa -5 bis etwa 0°C.

[0049] Nachdem Dimethylamingas zugeführt wurde, bildet die resultierende Zolpidem-Base ein Präzipitat. Nach Mischen der Lösung für 1 Stunde wird die Lösung auf etwa -10 bis etwa -12°C gekühlt. Typischerweise wird das Präzipitat dann mittels Filtration gesammelt. Das Präzipitat kann jedoch auch auf irgendeine andere im Stand der Technik bekannte Weise gesammelt werden.

[0050] Die Zolpidem-Base wird dann getrocknet und zur Bildung des Hemitartrats durch Lösen der Base in Methanol und Hinzufügen von in Methanol gelöster L(+)-Weinsäure verwendet. Das Hemitartrat wird dann aus Methanol kristallisiert.

NEUE HYDRATFORMEN VON ZOLPIDEM-HEMITARTRAT

[0051] Die vorliegende Erfindung liefert neuartige Kristallformen von Zolpidem-Hemitartrat, die als Form L bezeichnet werden. Diese Formen lassen sich anhand charakteristischer Pulverröntgenbeugungsmuster und Wärmeprofile von Formen von Zolpidem-Hemitartrat aus dem Stand der Technik sowie untereinander unterscheiden.

[0052] Die verschiedenen Kristallformen können auch durch ihren jeweiligen Solvationszustand charakterisiert werden. Die auf dem Gebiet der Pharmazie am häufigsten anzutreffenden Solvate sind diejenigen mit einer Stöchiometrie von 1:1. Gelegentlich sind auch gemischte Solvatspezies anzutreffen. Wenn Wasser oder Lösungsmittel in stöchiometrischer Menge in das Kristallgitter einer Verbindung eingefügt wird, wird das sich

bildende Addukt bzw. werden die sich bildenden Addukte als Hydrat(e) oder Solvat(e) bezeichnet.

Zolpidem-Hemitartrat Form L

[0053] Zolpidem-Hemitartrat Form L ("Form L") ist eine kristalline Dihydratform von Zolpidem-Hemitartrat.

[0054] Zolpidem-Hemitartrat Form L ist gekennzeichnet durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit Peaks bei etwa 6,8, 7,5, 9,7, 10,6, 13,2, 13,9, 16,4, 17,3, 17,7, 19,6, 21,1, 21,6, 23,2, 23,6, 26,3, 27,1 und $29,7 \pm 0,2$ Grad Zwei-Theta. Die charakteristischsten Peaks von Form L liegen bei etwa 6,8, 9,7, 17,3, 19,6 und $21,1 \pm 0,2$ Grad Zwei-Theta. Das Beugungsmuster ist in [Fig. 14](#) wiedergegeben.

[0055] Das DTG-Wärmeprofil von Form L ist in [Fig. 15](#) gezeigt. Das DSC-Wärmeprofil von Form L enthält eine Desorptionsendotherme bei etwa 78°C. Das DSC-Wärmeprofil zeigt weiterhin eine doppelte Endotherme des Schmelzens und der Zersetzung bei etwa 190°C und 201°C.

[0056] Der Hydratisierungszustand von Form L wird durch TGA und Karl-Fisher-Analyse eindeutig ermittelt. Form L weist einen Gewichtsverlust von etwa 4,4% hauptsächlich bei 80°C auf, was etwa 2 Wassermolekülen pro Molekül Zolpidem-Hemitartrat entspricht. Die Karl-Fisher-Analyse von Form L zeigt einen Wassergehalt von etwa 4,3%. Somit zeigen die TGA und die Karl-Fisher-Analyse, daß Form L ein Dihydrat von Zolpidem-Hemitartrat ist.

Verfahren zum Kristallisieren von Polymorphen von Zolpidem-Hemitartrat

Allgemeine Beschreibung

[0057] Die hierin offenbarten neuartigen Formen von Zolpidem-Hemitartrat werden optional durch folgendes gebildet: (1) Aussetzen verschiedener fester Formen von Zolpidem-Hemitartrat an Wasserdampf oder Lösungsmitteldämpfe, (2) Suspendieren der Kristalle als eine Aufschlammung von Zolpidem-Hemitartratteilchen in einem Lösungsmittel, (3) Granulierung oder (4) Kristallisation. Es ist für Fachleute auf dem Gebiet offensichtlich, daß auch andere Verfahren angewendet werden können, um die hierin offenbarten Polymorphe zu bilden.

Bildung von Polymorphen durch Aussetzen an Dämpfe

[0058] Optional kann eine Dampfbehandlung durch Plazieren von etwa 0,1 g bis etwa 0,2 g einer festen Form von Zolpidem-Hemitartrat in einen kleinen offenen Behälter durchgeführt werden. Der Behälter kann eine flache Schale mit 5 cm (oder weniger) Durchmesser sein. Der Behälter kann optional eine Flasche mit einem Volumen von etwa 10 ml sein. Die offene Flasche wird optional in eine Kammer mit einem Volumen von etwa 50 ml bis etwa 150 ml eingebracht. Die Kammer kann eine Flasche sein. Die Kammer enthält vorzugsweise etwa 5 bis etwa 30 ml eines Lösungsmittels. Die Kammer wird unter Erzeugung einer lösungsmittelgesättigten Atmosphäre abgedichtet. Vorzugsweise wird die Probe dann für einen Zeitraum im Bereich von etwa 5 bis etwa 10 Tagen gelagert. Am meisten bevorzugt wird die Probe für etwa 7 Tage gelagert. Wenn das Lösungsmittel Wasser ist, kann der Feuchtigkeitsgrad in der Kammer unter Verwendung von Salzen oder Salzlösungen, wie Kaliumsulfat, Zinknitrat, Kaliumacetat, Ammoniumsulfat, eingestellt werden, und die Kammer ist eine für diesen Zweck geeignete abgedichtete Kammer mit einer Größe von 20 × 20 × 10 cm (Hygroskopizitätskammer). Das feste Zolpidem-Hemitartrat wird dann analysiert.

Bildung von Polymorphen durch Aufschlammung

[0059] Das Bilden der Suspension beinhaltet optional das Mischen von festem Zolpidem-Hemitartrat mit einem Lösungsmittel, wobei es zu keiner vollständigen Auflösung kommt. Das Gemisch wird optional für eine Zeitdauer, die notwendig ist, um die gewünschte Umwandlung zu erzielen, gerührt, und die feste Zusammensetzung wird gesammelt und analysiert.

Bildung von Polymorphen durch Granulierung

[0060] Die Granulation beinhaltet optional das Mischen von festem Zolpidem-Hemitartrat mit einer minimalen Menge an Lösungsmittel, die nicht ausreichend ist, um das Material aufzulösen, und das Rühren des Gemischs bei Raumtemperatur für die Zeitdauer, die notwendig ist, um die gewünschte Umwandlung herbeizuführen. Das Gemisch wird optional für eine Zeitdauer gerührt, und die Zusammensetzung wird gesammelt und analysiert.

KLEINE TEILCHEN VON ZOLPIDEM-HEMITARTRAT

[0061] Die vorliegende Erfindung liefert auch Zolpidem-Hemitartrat mit einer relativ kleinen Teilchengröße und einem dementsprechend relativ großen Oberflächenbereich.

[0062] Es ist seit langem bekannt, daß, wenn eine pharmazeutische Zusammensetzung ein Arzneimittel enthält, welches oral an Subjekte verabreicht wird, ein Auflösungsschritt notwendig ist, damit das Arzneimittel durch den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden kann. Ein Arzneimittel kann aufgrund schlechter Löslichkeit im Gastrointestinaltrakt eine unzureichende Bioverfügbarkeit aufweisen, und folglich passiert das Arzneimittel die Absorptionsstelle, ehe es sich vollständig in den Flüssigkeiten auflöst.

[0063] Die Bioverfügbarkeit speziell leicht löslicher aktiver Zusammensetzungen hängt stark vom Oberflächenbereich der Teilchen ab, und der Oberflächenbereich steht in umgekehrtem Verhältnis zu der Größe der Zusammensetzung. Somit haben Teilchen mit einer relativ kleinen Teilchengröße einen vergleichsweise größeren Oberflächenbereich und weisen eine gesteigerte Löslichkeitsrate im Gastrointestinaltrakt auf.

[0064] Kleine Zolpidem-Hemitartratteilchen können unter Verwendung von Verfahren, die im Stand der Technik gut bekannt sind, erhalten werden. (Siehe US-Patente Nr. 4,151,273, 4,196,188, 4,302,446, 4,332,721, 4,840,799 und 5,271,944.) Mikronisierung, wie sie in Beispiel 33 beschrieben wird, ist ein Verfahren zum Erzeugen kleiner Zolpidem-Hemitartratteilchen. Die Teilchengröße wurde mittels eines Laserdiffraktionsinstruments (Malvern Mastersizer S) gemessen. Die Probe wurde nach geeignetem Dispergieren in einer Lösung von Dioctylsulfosuccinat-Natriumsalz in Hexan (0,02% w/w) analysiert.

[0065] Gemäß einer Ausführungsform liefert die Erfindung Zolpidem-Hemitartrat, in dem im wesentlichen alle Zolpidem-Hemitartratteilchen eine Teilchengröße von bis zu etwa 200 Mikrometer haben. Fachleute auf diesem Gebiet werden verstehen, daß diese Ausführungsform pharmazeutische Zusammensetzungen beinhaltet, die eine therapeutisch wirksame Menge von Zolpidem-Hemitartrat enthalten.

[0066] Gemäß einer weiteren Ausführungsform liefert die vorliegende Erfindung Zolpidem-Hemitartratteilchen, wobei im wesentlichen alle Zolpidem-Hemitartratteilchen eine Teilchengröße von bis zu etwa 50 Mikrometern haben. Für Fachleute auf diesem Gebiet liegt es auf der Hand, daß diese Ausführungsform pharmazeutische Zusammensetzungen beinhaltet, die eine therapeutisch wirksame Menge von Zolpidem-Hemitartrat enthalten.

EINE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, DIE ZOLPIDEM-HEMITARTRAT ENTHÄLT

[0067] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine oder mehrere der neuartigen Kristallformen von Zolpidem-Hemitartrat, wie sie hierin offenbart sind, und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Arzneistoffträger umfaßt. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen können einem Säugerpatienten in einer Dosierungsform verabreicht werden.

[0068] Die Dosierungsformen können eine oder mehrere der neuartigen Formen von Zolpidem-Hemitartrat oder alternativ eine oder mehrere der neuartigen Formen von Zolpidem-Hemitartrat als Teil einer Zusammensetzung enthalten. Ganz gleich, ob die Verabreichung in reiner Form oder in Form einer Zusammensetzung stattfindet, kann (können) die Zolpidem-Hemitartratform(en) in der Form von Pulver, Kügelchen, Aggregaten oder in irgendeiner anderen festen Form vorliegen. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beinhalten Tablettierungszusammensetzungen. Tablettierungszusammensetzungen können je nach dem verwendeten Tablettierungsverfahren, der gewünschten Freisetzungsgeschwindigkeit und anderen Faktoren wenige oder viele Bestandteile haben. Beispielsweise können Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung Verdünnungsmittel, wie von Zellulose abgeleitete Materialien, wie z.B. pulverisierte Zellulose, mikrokristalline Zellulose, mikrofeine Zellulose, Methylzellulose, Ethylzellulose, Hydroxyethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Carboxymethylzellulosesalze und andere substituierte und unsubstituierte Zellulosen, Stärke, vorgelatinierte Stärke, anorganische Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat und Calciumdiphosphat, und andere einem Fachmann auf dem Gebiet bekannte Verdünnungsmittel enthalten. Weitere geeignete Verdünnungsmittel beinhalten Wachse, Zucker (z.B. Lactose) und Zuckeralkohole, wie Mannitol und Sorbitol, Acrylatpolymere und Copolymere sowie Pektin, Dextrin und Gelatine.

[0069] Andere Arzneistoffträger, die von der vorliegenden Erfindung in Betracht gezogen werden, enthalten Bindemittel, wie z.B. Akaziengummi, vorgelatinierte Stärke, Natriumalginat, Glucose und andere Bindemittel, die bei der Naß- und Trockengranulierung und bei Direktkomprimierungs-Tablettierungsverfahren verwendet

werden, Sprengmittel wie Natriumstärkeglycolat, Crospovidon, niedrig substituierte Hydroxypropylzellulose und andere, Schmiermittel, wie Magnesium- und Calciumstearat und Natriumstearyl fumarat, Aromastoffe, Süßungsmittel, Konservierungsmittel, pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe und Gleitmittel wie Siliciumdioxid.

[0070] Die Dosierungsformen können für eine Verabreichung an den Patienten auf oralem, bukkalem, parenteralem, ophthalmischem, rektalem und transdermale Weg ausgelegt sein. Orale Dosierungsformen beinhalten Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen, Duftkissen, Suspensionen, Pulver, Lutschpastillen, Elixiere und dergleichen. Die hierin offenbarten neuartigen Formen von Zolpidem-Hemitartrat können auch in Form von Suppositorien, ophthalmischen Salben und Suspensionen verabreicht werden sowie in Form von parenteralen Suspensionen, die auf anderem Weg verabreicht werden. Der am meisten bevorzugte Verabreichungsweg für die Zolpidem-Hemitartratformen der vorliegenden Erfindung ist der orale Weg.

[0071] Kapseldosierungen enthalten die feste Zusammensetzung innerhalb einer Kapsel, die mit Gelatine beschichtet sein kann. Tabletten und Pulver können ebenfalls mit einer enterischen Beschichtung versehen sein. Die enterisch beschichteten Pulverformen können Beschichtungen aufweisen, welche Phthalsäurezelluloseacetat, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Polyvinylalkoholphthalat, Carboxymethylethylzellulose, ein Copolymer von Styrol und Maleinsäure, ein Copolymer von Methacrylsäure und Methylmethacrylat und andere solche Materialien umfassen und können, falls dies gewünscht ist, mit geeigneten Weichmachern und/oder Streckmitteln verwendet werden. Eine beschichtete Tablette kann auf der Oberfläche der Tablette eine Beschichtung aufweisen, oder es kann eine Tablette sein, die ein Pulver oder Kügelchen mit einer enterischen Beschichtung umfaßt.

[0072] Die derzeit auf dem Markt erhältlichen Formen von Zolpidem-Hemitartrat (AMBIEN) sind eine 5 mg- und eine 10 mg-Tablette, die die folgenden inaktiven Bestandteile enthalten: Hydroxypropylmethylzellulose, Lactose, Magnesiumstearat, mikrokristalline Zellulose, Polyethylenglycol, Natriumstärkeglycolat, Titandioxid. Die 5 mg-Tablette enthält auch FD & C Rot Nr. 40, Eisenoxidfarbstoff und Polysorbat 80.

[0073] Die Funktionsweise und die Vorteile dieser und anderer Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden beim Studium der unten stehenden Beispiele besser verstanden. Die folgenden Beispiele sollen die Vorteile der vorliegenden Erfindung veranschaulichen, stellen jedoch nicht den vollständigen Schutzzumfang der Erfindung dar.

BEISPIELE

BEISPIEL 1:

Synthese von Zolpidem-Base

[0074] 5 g (17,7 mmol) Zolpidinsäure werden in 50 ml Toluol und 0,15 ml Dimethylformamid suspendiert. Das Gemisch wird auf 15–28°C gekühlt. 1,7 ml (23,3 mmol) Thionylchlorid werden bei dieser Temperatur für 1 h zu dem Gemisch hinzugefügt, dann wird es für 4 h bei 35–40°C gerührt.

[0075] Nach Bildung des Säurechlorids wird der Thionylchloridüberschuß mittels Destillation entfernt.

[0076] Das Volumen des Reaktionsgemischs wird mit Toluol auf 50 ml eingestellt, anschließend wird es auf –5–0°C gekühlt; danach wird Dimethylamingas zu dem Reaktionsgemisch zugeführt, bis der pH-Wert 8,5–9,5 beträgt. Die Präzipitation von Zolpidem-Base beginnt fast unmittelbar.

[0077] Die Suspension wird auf –10–(–12)°C gekühlt und für 1 h gemischt. Das Rohprodukt wird filtriert und nacheinander mit Toluol, 5% gekühlter Lösung von NH_4CO_3 in Wasser und gekühltem Wasser gewaschen. Das Produkt wird unter Vakuum getrocknet. 4,1 g (Test 97,6% mittels HPLC, Ausbeute 80%) Zolpidem-Base werden erhalten.

BEISPIEL 2

Synthese von Zolpidem-Base

[0078] 5 g (17,7 mmol) Zolpidinsäure werden in 50 ml Toluol und 0,3 ml getrocknetem Dimethylformamid suspendiert. Dieses Gemisch wird auf 15–28°C gekühlt. 1,4 ml (19,5 mmol) Thionylchlorid werden bei dieser Temperatur für 1 h zu dem Gemisch hinzugefügt, dann wird es für 4 h bei 20–25°C gerührt.

[0079] Nach Bildung des Säurechlorids wird der Thionylchloridüberschuß mittels Destillation entfernt.

[0080] Das Volumen des Reaktionsgemischs wird mit Toluol auf 50 ml eingestellt, dann wird es auf $-5-0^{\circ}\text{C}$ gekühlt, und anschließend wird Dimethylamingas zu dem Reaktionsgemisch zugeführt, bis der pH-Wert 8,5–9,5 beträgt. Die Präzipitation von Zolpidem-Base beginnt nahezu unmittelbar.

[0081] Die Suspension wird auf $0-5^{\circ}\text{C}$ gekühlt und für 1 h gemischt. Das Rohprodukt wird filtriert und nacheinander mit Toluol 5% gekühlter Lösung von NH_4CO_3 in Wasser und gekühltem Wasser gewaschen. Das Produkt wird unter Vakuum getrocknet. 4,4 g (Test 94,6% mittels HPLC, Ausbeute 70,7%) Zolpidem-Base werden erhalten.

BEISPIEL 32

Bildung von Zolpidem-Hemitartrat Form L durch Kristallisation

[0082] Zolpidem-Hemitartrat (5 g) wurde in einem Gemisch aus 43,6 ml Methanol und 3,4 ml Wasser (das Verhältnis von Methanol:Wasser beträgt 13:1) bei 60°C gelöst. Die Lösung wurde filtriert und auf Raumtemperatur gekühlt. Sobald eine Temperatur von 30°C erreicht wurde, begann die Präzipitation von Zolpidem-Hemitartrat. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur für 3 h gemischt, dann wurde Methanol mittels Vakuumdestillation verdampft. Die Suspension wurde für 12 h bei $0-5^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die Probe wurde filtriert und unter Vakuum (150 mbar) bei 40°C für 16 h getrocknet. Die XRD-Analyse zeigte, daß es sich bei dem Produkt um ein neues Zolpidem-Hemitartrat handelte, welches mit Form L bezeichnet wurde.

BEISPIEL 33

Mikronisierung von Zolpidem-Hemitartrat

[0083] Reines trockenes Zolpidem-Hemitartrat wurde in einem Luftstrahl-Mikronisierer (CHRISPRO Jetmill MC-200KX, BD) mikronisiert. Die Zuführgeschwindigkeit wurde auf 9,0 kg/h eingestellt. Der Luftzufuhrdruck wurde auf 6,0 bar eingestellt. Der Mahlluftdruck wurde auf 3,5 bar eingestellt. Mittels Malvern Laserdiffraktions-Mastersizer S wurde herausgefunden, daß die Teilchengröße des mikronisierten Zolpidem-Hemitartrats weniger als 20 Mikrometer betrug.

Patentansprüche

1. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat.
2. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach Anspruch 1, wobei das Hydrat ein Monohydrat ist.
3. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach Anspruch 1, wobei das Hydrat ein Dihydrat ist.
4. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach Anspruch 1, wobei das Hydrat ein Trihydrat ist.
5. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach Anspruch 1, wobei das Hydrat ein Tetrahydrat ist.
6. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach Anspruch 1, wobei das Hydrat ein $2/3$ -Hydrat ist.
7. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach Anspruch 2, wobei das Zolpidem-Hemitartrat einen Wassergehalt von etwa 2,3 Gew.-% bis etwa 2,7 Gew.-% hat.
8. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei das Zolpidem-Hemitartrat einen Wassergehalt von etwa 5,0 Gew.-% bis etwa 8,5 Gew.-% hat.
9. Verfahren zur Herstellung von Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche, welches die Stufe umfaßt, bei der man eine feste Form von Zolpidem-Hemitartrat granuliert oder in Wasser aufschlämmt.
10. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach einem der Ansprüche 1 oder 3, wobei das Zolpidem-Hemitartrat durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit Peaks bei 6,8, 9,7, 17,3, 19,6 und $21,1 \pm 0,2$ Grad Zwei-Theta gekennzeichnet ist.

11. Zolpidem-Hemitartrat nach Anspruch 10, weiterhin gekennzeichnet durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster mit Peaks bei 7,5, 10,6, 13,2, 13,9, 16,4, 17,7, 21,6, 23,2, 23,6, 26,3, 27,1 und $29,7 \pm 0,2$ Grad Zwei-Theta.

12. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach einem der Ansprüche 10 oder 11, wobei der Wassergehalt etwa 4,3 Gew.-% beträgt.

13. Verfahren zur Herstellung von Zolpidem-Hemitartrat nach einem der Ansprüche 10 bis 12, welches die folgenden Stufen umfaßt:

- (a) Lösen von Zolpidem-Hemitartrat in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Wasser,
- (b) Präzipitieren von Zolpidem-Hemitartrat aus dem Lösungsmittelgemisch und
- (c) Isolieren von Zolpidem-Hemitartrat.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Wasser ein Verhältnis von etwa 13 Teilen Methanol zu etwa 1 Teil Wasser hat.

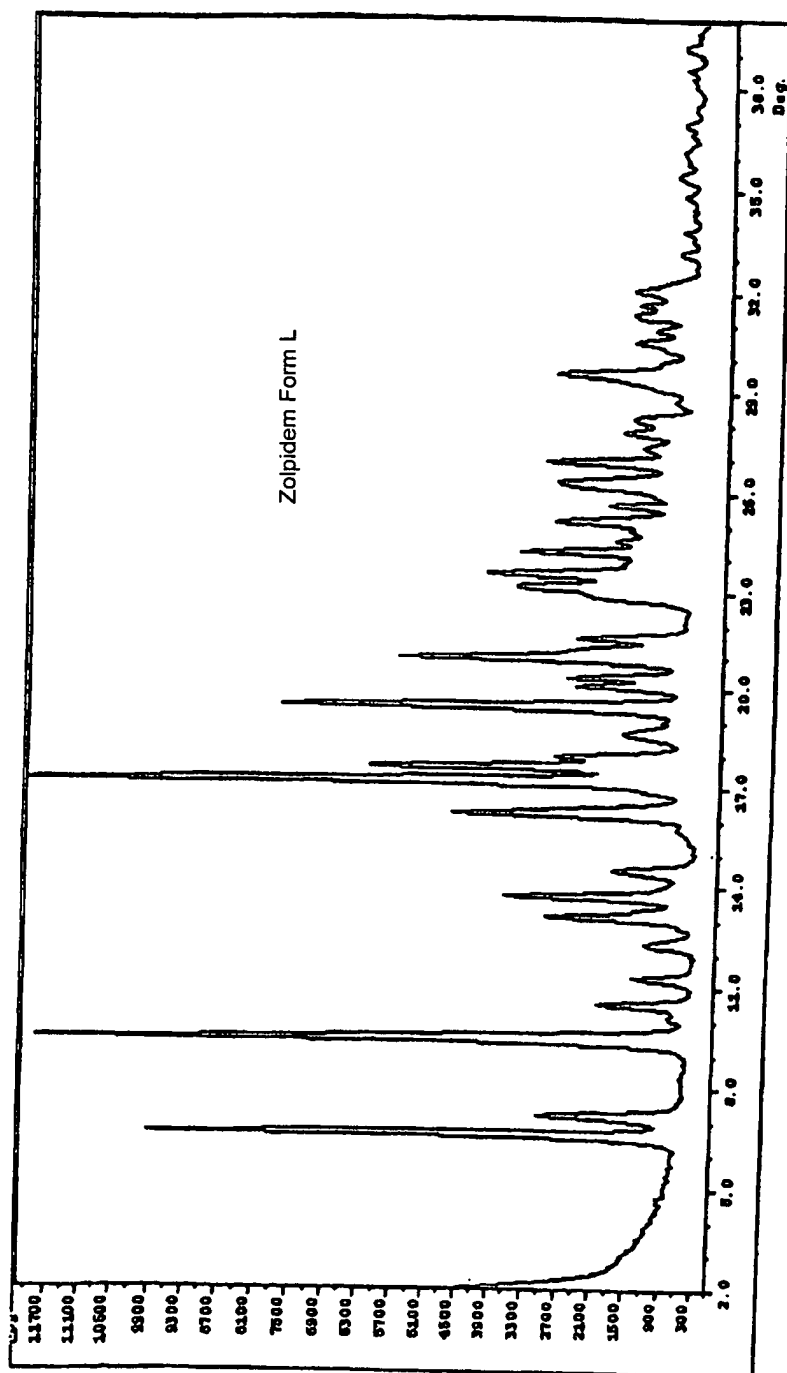
15. Zolpidem-Hemitartrat-Hydrat nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 10 bis 12 mit Teilchen von bis zu etwa 200 Mikrometern Größe, gemessen durch Laserdiffraktion.

16. Zolpidem-Hemitartrat nach Anspruch 15 mit Teilchen von bis zu etwa 50 Mikrometern Größe.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge an Zolpidem-Hemitartrat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 10 bis 12, 15 und 16 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

18. Verwendung eines Zolpidem-Hemitartrats nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 10 bis 12 und 15 bis 17 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insomnie.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

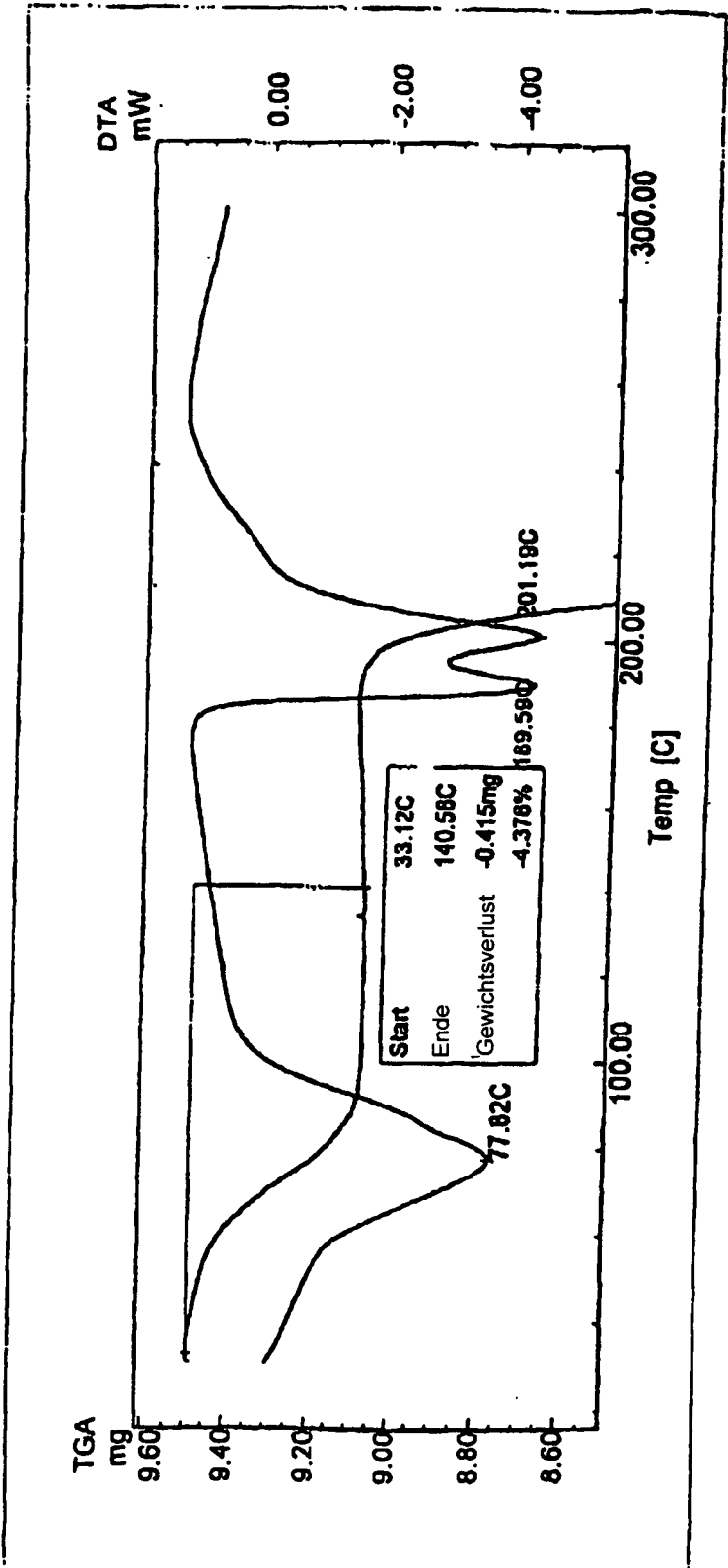


Figur 14

Ergebnis der DTG-50-Wärmeanalyse

[Temp. Programm]
Temp. Rate Haltezeit
[C/min] [C] [min]
10.00 300.0 0

Form L



Figur 15