(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 892067 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 892067

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07C229/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.04.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.04.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.11.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.05.1988 US 188819

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Warner-Lambert Company,** Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Butler, Donald Eugene,** Holland, MI 49423, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Greenman, Barbara Jean,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

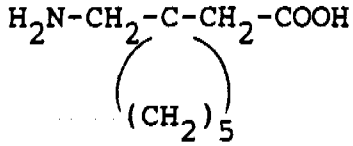
Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Gabapentiinimonohydraatti ja menetelmä sen valmistamiseksi

Gabapentinmonohydrat och förfarande för framställning därav

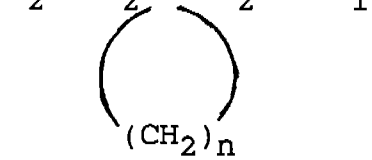
Gabapentiinimonohydraatti ja menetelmä sen valmistamiseksi

Gabapentiini on yleinen käsite, jota käytetään kemiallisesta yhdisteestä (1-aminometyyli)-1-sykloheksaanietikkahappo.



(I)

Sitä voidaan käyttää tiettyjen aivosairauksien, kuten eräiden epilepsian muotojen, pyörrytyskohtausten, hypokinesian (lihasheikkouden) ja kallon vaurioiden hoitamiseksi. US-patentit 4,024,175 ja 4,087,544 koskevat tätä yhdistettä ja sen käyttöjä. Niissä esitetään myös happosuola, s.o. gabapentiini·hydrokloridihydraatti suhteessa 4:4:1 ja gabapentiinihydraatin natriumsuola suhteessa 2:1. Nämä patentit on sisällytetty tähän viitteenä.

Patenteissa esitetään erilaisia menetelmiä näiden ja samankaltaisten yleisen kaavan  mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on vetyatomi tai alempialkyyliryhmä ja n on 4, 5 tai 6, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jotka menetelmät riippuvat tunnetuista menetelmistä, joita käytetään primaaristen amiinien tai aminohappojen valmistamiseksi.

Synteesien kaikki esimerkit päätyvät isosyanaattiin tai uretaaniin, jotka voidaan muuntaa helposti halutuksi (1-aminometyyli)-1-sykloheksaanietikkahapoksi happamalla hydrolyysillä (edullisesti), jolloin saadaan happo, tai emäksisellä hydrolyysillä, jolloin saadaan emäksinen suola, tai tekemällä tämän jälkeen happamaksi, jolloin saadaan happosuola.

Tämä keksintö tarjoaa kiteisen gabapentiinimonohydraatin, uuden, erittäin puhtaan aineen, jolla on kohtuullinen irtotiheys, joka sopii haluttujen muotojen, kuten kapseleiden tai tablettien valmistukseen. Sillä on farmaseuttiselta tuotteelta vaaditut ominaisuudet. Tämä keksintö tarjoaa sekä pienessä mittakaavassa että suuressa mittakaavassa suoritettavan menetelmän gabapentiinimonohydraatin valmistamiseksi. Tällä muodolla, vapaan aminohapon hydraatilla, on se etu, että se on halvempi valmistaa kuin tunnettu gabapentiinin muoto. Menetelmällä on se etu, että siinä on tuskin havaittavia liuottimen, kuten 2-propanolin tähteitä. Mitään havaittavia metanoli- tai etanolitähteitä ei jää jäljelle. Samoin hydraatin valmistusmenetelmä saa aikaan ylimääräisen puhdistusvaiheen, vaikkakin jatketaan valmistamalla vedetön materiaali. Hydraatti säästää 12 - 13 % gabapentiinin koko saannosta eliminoimalla häviöt, joita esiintyy lopullisessa uudelleenkiteyttämisessä. Hydraatti säästää myös liuottimien kustannuksia, miestunteja ja tarvikkeita, joita käytetään lopullisessa uudelleenkiteyttämisessä. Tuote on hyvin hieno kide, joka on stabiili ympäristön lämpötiloissa (20 - 25°C).

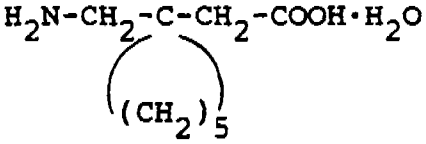
Tämä keksintö tarjoaa gabapentiinin uuden muodon, kiteisen gabapentiinimonohydraatin, jolla on seuraavat ainutlaatuiset röntgendiffraktio-ominaisuudet.

Etäisyys 'd'	Suhteelliset voimakkuudet
14.255	99
7.196	99
5.438	4
4.848	99
4.575	7
4.291	7
3.633	99
3.376	21
3.220	9

2.903	28
2.771	23
2.356	7
2.344	12

Kiteisen gabapentiinimonohydraatin tiheys on 0,35 - 0,9 g/cm^3. Havaittu tiheys on 0,35 - 0,49 g/cm^3 ± 0,02. Kiteet saadaan erittäin puhtaassa tilassa. Niillä on kohtuullinen irtotiheys. Käsite kohtuullinen tarkoittaa sitä, että tiheys on yli 0,4 g/cm^3. Nämä ominaisuudet mahdollistavat helposti farmaseuttiset valmistusmenetelmät.

Tämä keksintö tarjoaa myös menetelmän gabapentiinimonohydraatin valmistamiseksi pienessä mittakaavassa. Tässä menetelmässä kaavan



II

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi
(a) kaadetaan (1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahapon happosuolan 1 N liuos ioninvaihtopylvääseen emäksisessä muodossa ja eluoidaan pylväs deionoidulla vedellä,
(b) kerätään ja testataan vaiheen (a) fraktiot ionin ja tuotteen suhteen,
(c) konsentroidaan tuotteen sisältävät fraktiot vaiheesta (b) lietteeksi,
(d) sekoitetaan vaiheen (c) liete alkoholin kanssa suspension muodostamiseksi ja jäähdyttämisen jälkeen
(e) suodatetaan haluttu tuote, pestään se kylmällä alkoholilla ja kuivatetaan tyhjiössä.

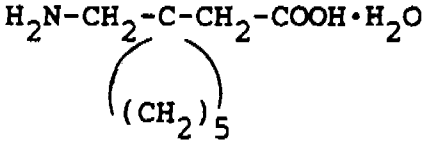
Käyttökelpoisia happosuoloja ovat hydrobromidi, sulfaatti, metaanisulfonaatti, hydrokloridi ja vastaavat. Vaiheen (a) edullisin happosuola on hydrokloridi.

Edullisesti vaiheessa (b) kloridi-ioni testataan käyttämällä hopeanitraattiliuosta, mutta alan ammattihenkilö voi käyttää muita analyyttisiä menetelmiä kloridin yhteydessä. Tuote testataan ohutkerroskromatografialla.

Edullisesti vaiheessa (c) fraktiot konsentroidaan kiertohaihduttimella (rotovap), jossa on n. 29 - 31 tuuman tyhjiö, n. 25 - n. 50°C:n lämpötilassa tilavuuteen, joka on n. 3 kertaa 1:1-hydraatin teoreettinen tilavuussaanto.

Edullisesti vaiheessa (d) alkoholina on 2-propanoli ja suspensio jäähdytetään n. 8 - n. 20 tunnin kuluessa.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen menetelmän gabapentiinihydraatin (1:1) valmistamiseksi suuressa mittakaavassa. Menetelmässä kaavan



II

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi
(a) kaadetaan (1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahapon happosuolan liuos deionoidussa vedessä ioninvaihtopylvääseen emäksisessä muodossa ja eluoidaan pylväs deionoidulla vedellä,
(b) konsentroidaan eluaatti lietteen tuottamiseksi,
(c) jäähdytetään ja lisätään alkoholia vaiheen (b) lietteeseen,
(d) jäähdytetään ja sentrifugoidaan vaiheen (c) liete, ja
(e) kuivatetaan halutun tuotteen sakka.

Käyttökelpoisia happosuoloja ovat hydrobromidi, sulfaatti, metaanisulfonaatti, hydrokloridi ja vastaavat. Edullisin suola on hydrokloridi ja edullisin suhde on 4:4:1.

(1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahapon edullisin happosuola on monohydrokloridihydraatti suhteessa 4:4:1.

Vaiheessa (b) eluaatti konsentroidaan edullisesti lasilla vuoratussa tislausastiassa n. 29 - 31 tuuman tyhjiössä n. 25 - n. 50°C:n lämpötilassa lietteen tuottamiseksi.

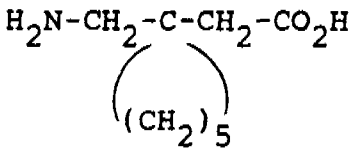
Vaiheessa (c) liete jäähdytetään edullisesti n. 25 - n. 45°C:seen n. 1 - 3 tunnin kuluessa ja lisättävä alkoholi on 2-propanoli.

Vaiheessa (d) liete jäähdytetään edullisesti n. -10 - n. 0°C:seen n. 12 - 16 tunnin kuluessa.

Vaiheessa (e) sakka kuivatetaan edullisesti tyhjiössä n. 25 - 35°C:ssa n. 8 - 24 tunnin kuluessa.

Gabapentiinimonohydraatti saa aikaan ylimääräisen puhdistusvaiheen ja sitä voidaan käyttää tässä viitteenä mainituissa US-patenteissa esitetyn vedettömän materiaalin valmistamiseksi.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen menetelmän olennaisesti vedettömän gabapentiinin valmistamiseksi suuressa mittakaavassa, jolla on sama kiderakenne kuin yllä mainituissa US-patenteissa esitetyillä menetelmillä valmistetulla. Tässä menetelmässä kaavan



I

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

(a) liuotetaan puhdas gabapentiinimonohydraatti metanoliin 50 - 60°C:ssa,

(b) laimennetaan 2-propanolilla ja jäähdytetään 0 -

-10°C:seen vaiheen (a) liuos, jolloin saadaan liete, (c) lingotaan vaiheen (b) liete ja kuivatetaan gabapentiinin sakka.

Vaiheessa (a) gabapentiinimonohydraatti liuotetaan edullisesti metanoliin suhteessa 0,141 kg gabapentiinimonohydraattia/1 kg vedetöntä metanolia n. 50 - n. 60°C:ssa.

Vaiheessa (b) liuos laimennetaan edullisesti vedettömällä 2-propanolilla suhteessa 1 kg vedetöntä 2-propanolia/1 kg vedetöntä metanolia ja liuos jäähdytetään 20 - 25°C:seen kahden tunnin kuluessa ja sitten -8 - -10°C:seen 16 - 20 tunnin kuluessa.

Vaiheessa (c) gabapentiini kuivatetaan edullisesti tyhjiössä n. 25 - 45°C:seen n. 8 - 48 tunnin kuluessa.

Koska kaavan (II) mukaisella yhdisteellä on vain erittäin alhainen toksisuus, se voidaan antaa enteraalisesti tai parenteraalisesti laajoilla annostusalueilla nestemäisessä tai kiinteässä muodossa. Injektioliuoksena käytetään edullisesti vettä, joka sisältää tavanomaisia injektioliuosten lisäaineita, kuten stabilointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita ja/tai puskuriaineita.

Tämän tyyppisiä lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, kompleksin muodostavat aineet (kuten etyleenidiamiini-tetraetikkahappo ja sen eitoksiset suolat) samoin kuin suuren molekyylipainon omaavat polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätämiseksi. Kiinteitä kantoaineita ovat esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, mannitoli, metyyliselluloosa, talkki, korkeadisperssit piihapot, suuren molekyylipainon omaavat rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat ja kiinteät, suuren molekyylipainon omaavat

polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli). Oraaliseen käyttöön tarkoitetut koostumukset voivat sisältää haluttaessa myös maku- ja/tai makeutusaineita.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden yksilöllinen annostus aikuiselle voi olla 100 - 3000 mg/päivä, edullisesti 600 - 2400 mg/päivä ja etenkin n. 1200 mg/päivä tai alan lääkärin mielestä tarpeelliselta tuntuva määrä.

Siten tämä keksintö saa aikaan myös yhdisteen farmaseuttisia koostumuksia sekoitettuna kiinteän tai nestemäisen farmaseuttisen laimentimen tai kantoaineen kanssa.

Gabapentiinimonohydraatin valmistusta selitetään seuraavissa ei-rajoittavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

Gabapentiinihydraatin (1:1) ((1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappo·H_2O) eristäminen pienessä mittakaavassa.

Ioninvaihtopylväs valmistetaan täyttämällä lasipylväs 380 ml:lla Amberlite® IRA-68:a. Hartsi huuhdellaan laimealla ammoniakkiliuoksella, 140 ml ammoniumhydroksidia 3 l:ssa vettä, sitten deionoidulla vedellä, kunnes pH on neutraali (n. 2 l). (1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappohydrokloridin 1 N liuos valmistetaan liuottamalla 64,6 g (1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappohydrokloridihydraattia (4:4:1) 310 ml:aan deionoitua vettä. Tämä liuos suodatetaan suodattimen läpi liukenemattoman materiaalin poistamiseksi tai uutetaan orgaanisella liuottimella, kuten dikloorimetaanilla.

Liuos kaadetaan pylvääseen ja täytetään hartsin ylätasoon. Pylväs eluoidaan käyttämällä deionoitua vettä n. 15 ml/min. Kerätään n. 200 - 250 ml:n fraktiot. Ensimmäiset neljä fraktiota, kaikkiaan n. 1 l, sisältävät kaikki tuot-

teen (TLC). Kloridi testataan käyttämällä hopeanitraattiliuosta. Tavallisesti ei havaita kloridia missään kerätyistä fraktioista.

Ensimmäiset neljä fraktiota konsentroidaan kiertohaihduttimessa (rotovap) käyttämällä n. 29 - 31 tuuman tyhjiötä ja < 40°C:n lämpötilaa lietteeksi, n. 150 ml. Tähän sekoitetaan 288 ml 2-propanolia ja suspensio jäähdytetään jääkaapissa yön aikana. Valkoinen kiteinen (1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappohydraatti (1:1) suodatetaan pois, pestään kylmällä 2-propanolilla ja kuivatetaan tyhjiössä, jolloin saadaan 42,93 g tuotetta.

Analyyttiset arvot:
HPLC: 89,27 % w/w kuivan analyyttisen standardin suhteen
H_2O: 9,68 % ± 0,5
sp: 156 - 156,7°C (haj.)
CL^-: 8,6 ppm

Koska tämä on hydraatti ja se sulaa hajaantuen, sulamispistealue voi alkaa 154°C:ssa ja se voi päättyä 162°C:ssa.

Esimerkki 2

Gabapentiinihydraatin (1:1) [(1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappohydraatin (1:1)] eristäminen suuressa mittakaavassa.

Ioninvaihtopylväs (60 tuuman kerroskorkeus, 15 tuuman säde) panostetaan 250 l:lla suodatettua deionoitua vettä ja sitten 700 l:lla (504 kg märkänä) Amberlite® IRA-68-hartsia. Hartsi vastapestään 2000 l:lla suodatettua deionoitua vettä. Hartsi käsitellään 3700 l:lla suodatettua deionoitua vettä, johon on sekoitettu 60,6 kg konsentroitua kloorivetyhappoa. Happokäsittely toistetaan tuoreella hapolla. Hartsi pestään 6400 l:lla suodatettua deionoitua vettä. Hartsi käsitellään 1770 l:lla 4%:ista natriumhydroksidin liuosta. Hartsi pestään 3200 l:lla deionoitua vettä.

Hartsi käsitellään 3700 l:lla suodatettua deionoitua vettä, johon on sekoitettu 60,6 kg konsentroitua kloorivetyhappoa. Happokäsittely toistetaan tuoreella hapolla. Hartsi käsitellään 1770 l:lla 4%:ista natriumhydroksidin liuosta. Hartsi pestään 3200 l:lla deionoitua vettä.

Hartsi käsitellään 3700 l:lla suodatettua deionoitua vettä, johon on sekoitettu 60,6 kg konsentroitua kloorivetyhappoa. Happokäsittely toistetaan tuoreella hapolla. Hartsi pestään 6400 l:lla suodatettua deionoitua vettä. Hartsi käsitellään liuoksella, jossa on 105 kg 28%:ista ammoniumhydroksidia 1700 l:ssa deionoitua vettä. Hartsi pestään 6400 l:lla deionoitua vettä.

Liuos, jossa on 122 kg (57,5 moolia) 1-(aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappomonohydrokloridihydraattia (4:4:1) 472 kg:ssa deionoitua vettä, suodatetaan liukenemattoman materiaalin poistamiseksi tai uutetaan orgaanisella liuottimella, kuten dikloorimetaanilla, ja laitetaan sitten ioninvaihtopylvään yläosaan ja eluoidaan 3750 kg:lla deionoitua vettä. Kloridi-ionin läsnäolo testataan käyttämällä hopeanitraattiliuosta ja tuote testataan käyttämällä ohutkerroskromatografiaa. Eluaatti konsentroidaan 500 gallonan lasilla vuoratussa tislausastiassa n. 29 - 31 tuuman tyhjiössä ja <50°C:n seinämälämpötilassa. Kaikkiaan 3500 kg vettä poistetaan. Saatu liete jäähdytetään n. 18 - 20°C:seen ja sitten lisätään 248,5 kg 2-propanolia. Liete jäähdytetään -12 - -8°C:ssa 16 tunnin kuluessa, sentrifugoidaan ja pestään 2-propanolilla. Sakka kuivatetaan n. 29 - 31 tuuman tyhjiössä 25 - 30°C:ssa, jolloin saadaan 86 kg 1(aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappohydraattia (1:1).

Analyyttiset arvot:
HPLC: 89,4 w/w kuivan vertailustandardin suhteen
H_2O (Karl Fischer): 9,69 % ± 0,5
sp: 156 - 156,7°C (haj.)
CL^-: 30 ppm

Koska tämä on hydraatti ja se sulaa hajaantuen, sulamispistealue voi alkaa 154°C:ssa ja se voi päättyä 162°C:ssa.

Esimerkki 3

Vedettömän 1-(aminometyyli)-sykloheksaanietikkahapon eristäminen suuressa mittakaavassa gabapentiinimonohydraatista ((1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappohydraatti (1:1)).

Liete, jossa on 179 kg 1-(aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappomonohydraattia ja 1266 kg vedetöntä metanolia, kuumennetaan 60°C:seen, jolloin saadaan täydellinen liuos. Liuos laimennetaan 1266 kg:lla vedetöntä 2-propanolia ja liuos jäähdytetään 20 - 25°C:seen kahden tunnin kuluessa ja sitten se jäähdytetään -8 - -12°C:seen 20 tunnin kuluessa. Saatu liete sentrifugoidaan ja sakkaa kuivatetaan tyhjiössä 35°C:ssa 48 tunnin ajan, jolloin saadaan 145 kg valkoista, kiteistä 1-(aminometyyli)-sykloheksaanietikkahappoa.

Analyyttiset arvot:
HPLC: 100,6 % w/w kuivan analyyttisen standardin suhteen
H_2O: 0,09 %
CH_3OH: 0,01 %
$(CH_3)_2CHOH$: 0,01 %
CL^-: 22 ppm
sp.: 161,7 - 162,6°C (haj.).

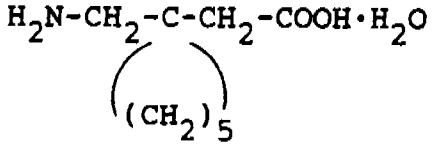
Patenttivaatimukset

1. Gabapentiinimonohydraatti, jolla on olennaisesti seuraavat röntgendiffraktioarvot:

Etäisyys 'd'	Suhteelliset voimakkuudet
14.255	99
7.196	99
5.438	4
4.848	99
4.575	7
4.291	7
3.633	99
3.376	21
3.220	9
2.903	28
2.771	23
2.356	7
2.344	12

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen gabapentiinimonohydraatti, jonka irtotiheys (bulk density) on 0,35 - 0,49 g/cm^3.

3. Menetelmä kaavan



II

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) kaadetaan (1-aminometyyli)-sykloheksaanietikkahapon happosuolan liuos deionoidussa vedessä ioninvaihtopylvääseen emäksisessä muodossa ja eluoidaan pylväs deionoidulla vedellä,

(b) konsentroidaan eluaatti lietteen tuottamiseksi,

(c) jäähdytetään ja lisätään alkoholia vaiheen (b) lietteeseen,
(d) jäähdytetään ja sentrifugoidaan vaiheen (c) liete, ja
(e) kuivatetaan halutun tuotteen sakka.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheen (a) happosuola on gabapentiinihydrokloridihydraatti (4:4:1).

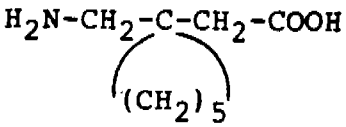
5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (b) eluaatti konsentroidaan lasilla vuoratussa tislausastiassa 29 - 31 tuuman tyhjiössä 25 - n. 50°C:n lämpötilassa lietteen tuottamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (c) liete jäähdytetään 25 - 45°C:seen 1 - 3 tunnin kuluessa ja lisättävä alkoholi on 2-propanoli.

7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (d) liete jäähdytetään -10 - 0°C:seen 12 - 16 tunnin kuluessa.

8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (e) sakka kuivatetaan 29 - 31 tuuman tyhjiössä 25 - 35°C:ssa 8 - 24 tunnin kuluessa.

9. Menetelmä kaavan



I

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
(a) liuotetaan puhdas gabapentiinimonohydraatti metano-

liin,
(b) laimennetaan ja jäähdytetään vaiheen (a) liuos lietteen tuottamiseksi,
(c) sentrifugoidaan vaiheen (b) liete ja kuivatetaan yllä esitetyn kaavan mukainen sakka.