



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338275

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/27 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20062112	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.10.14 PCT/US2004/33979
(22)	Inng.dag	2006.05.11	(85)	Videreføringsdag	2006.05.11
(24)	Løpedag	2004.10.14	(30)	Prioritet	2003.10.14, US, 60/511,287
(41)	Alm.tilgj	2006.07.12			
(45)	Meddelt	2016.08.08			
(73)	Innehaver	Xenoport Inc, 3410 Central Expressway, US-CA95051 SANTA CLARA, USA Tono Estrada, 1945 Bellomy Street, Apt C, US-CA95050-5745 SANTA CLARA, USA Stephen P Raillard, 964 Trophy Drive, US-CA94040 MOUNTAIN VIEW, USA Christine Frauenfelder, Zeughausstrasse 70, CH-3902 GLIS, Sveits Uwe Zacher, Termerweg 30, CH-3900 BRIG, Sveits			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat omfattende krystallinsk form av γ-aminosmørsyreanalog og anvendelse av krystallinsk form av γ-aminosmørsyreanalog"			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 02/100347 A			
(57)	Sammendrag				

Krystallinsk form av γ -aminosmørsyreanalog og fremgangsmåte for fremstilling av samme er tilveiebrakt.

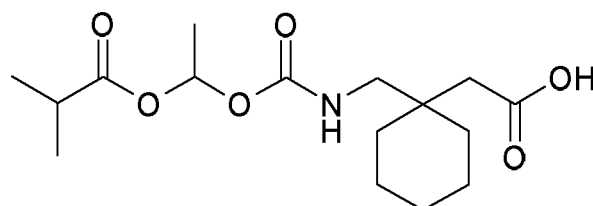
Beskrevet heri er et farmasøytisk preparat omfattende en krystallinsk form av en analog av γ -aminosmørsyre og anvendelse av en krystallinsk form av en analog av γ -aminosmørsyre. Disse analogene kan anvendes som terapeutiske midler ved behandling av visse sykdommer og forstyrrelser, som for eksempel inkluderer neuropatisk smerte og post-herpetisk neuralgi.

Generelt er krystallinske former av legemidler foretrukket i forhold til amorfe former av legemidler, delvis på grunn av deres overlegne stabilitet. For eksempel omdannes i mange situasjoner et amorft legemiddel til en krystallinsk legemiddelform etter lagring. På grunn av at amorfe og krystallinske former av et legemiddel typisk har forskjellige fysiske/kjemiske egenskaper, potensialer og/eller biotilgjengeligheter er slike omdanninger uønsket av sikkerhetsgrunner ved farmasøytisk administrasjon. En viktig karakteristikk til en krystallinsk legemiddelsubstans er den polymorfe oppførselen til et slikt materiale. Polymorfer er krystaller av samme molekyl som har forskjellige fysiske egenskaper på grunn av at krystallgitteret inneholder et forskjellig arrangement av molekyler. De forskjellige fysiske egenskapene fremvist ved polymorfer berører viktig, farmasøytiske parametere slik som lagring, stabilitet, sammenpresningsevne, tetthet (viktig i formulering og produktfremstilling) og oppløsningshastigheter (viktig ved bestemmelse av biotilgjengelighet). Stabilitetsforskjeller kan komme som resultat av forandringer i kjemisk reaktivitet (for eksempel forskjellig hydrolyse eller oksidasjon, slik at en doseringsform misfarges raskere når den inneholder en polymorf i forhold til når den inneholder en annen polymorf), mekaniske forandringer (for eksempel tablettene smuldrer opp ved lagring idet en kinetisk fordelaktig krystallform omdannes til termodynamisk mer krystallform) eller begge (for eksempel tablettene med en polymorf er mer tilbøyelig til nedbryting ved høy fuktighet). Løselighetsforskjeller mellom polymorfer kan i ekstreme situasjoner resultere i omdanninger til krystallformer som mangler potensiale eller er toksiske. I tillegg kan de fysiske egenskapene til den krystallinske formen være viktige ved farmasøytisk behandling. For eksempel kan en bestemt krystallinsk form lettere danne solvater eller er vanskeligere å filtrere og vaske fri for urenheter enn andre former (dvs. partikkelform og størrelsesfordeling kan være forskjellig mellom en krystallform relativt til andre former).

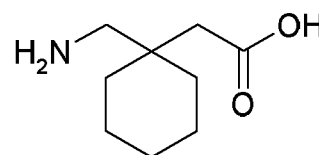
Byråer slik som "United States Food and Drug Administration" regulerer strengt polymorfinnholdene til den aktive komponenten i et legemiddel i faste doseringsformer. Generelt krever ansvarlige myndigheter batch-til-batch overvåking av polymorfe legemidler hvis noe annet enn den rene termodynamisk foretrukne polymorfe markedsføre. Følgelig favoriserer medisinske og kommersielle grunner syntetisering og

markesføring av faste legemidler som termodynamisk stabile polymorfer, i det vesentlige uten kinetisk fordelaktige polymorfer.

1-{[(α -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre (1), et prodrug av GABA-analogen gabapentin (2), har høy biotilgjengelighet som gabapentin når den enten doseres oralt eller direkte til tarmen til et menneske (Gallop et al., International Publication Nr. WO 02/100347). Biotilgjengeligheten gjør forbindelse (1) til en verdifull komponent for orale doseringsformer (som inkluderer vedvarende frigivelsesdoseringsformer) anvendelig for behandling eller hindring av epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom.



(1)



(2)

Forbindelse (1), fremstilt som beskrevet i Gallop et al., internasjonal publikasjonsnr. WO 02/100347, isoleres som et glassaktig faststoff eller lyofilisasjon fra vandig acetonitril. Det oppnådde materialet ved denne fremgangsmåten er delvis eller helt amorft og visse alkalimetall plattformer er hygroscopiske. Imidlertid er de amorfe faste stoffene, og særlig de hygroscopiske faste stoffene, vanskelig å håndtere under farmasøytiske bearbeidingsbetingelser på grunn av lav bulk tetthet og ikke-tilfresstillende strømningssegenskaper. Videre krever håndtering av hygroscopiskfaste stoffer spesielle teknikker og utstyr for eksempel for å oppnå reproducerbare mengder av aktiv forbindelse eller faststoff formuleringsstabilitet. Videre må legemidler som er hygroscopiske pakkes i spesielle beholdere som har vanddamp barrierer som således øker kostnadene ved slike produkter.

Følgelig eksisterer et behov for krystallinske former av 1-{[(α -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre med overlegne fysiokjemiske egenskaper som fordelaktig kan anvendes i farmasøytisk prosessering og farmasøytiske sammensetninger.

En krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre blir tilveiebrakt som tilfredsstiller disse og andre behov. Også tilveiebrakt er farmasøytiske sammensetninger av en krystallinsk form av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre, og anvendelse
 5 av krystallformen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og farmasøytiske sammensetninger derav for behandling eller hindring av forskjellige sykdommer.

I et første aspekt er det tilveiebrakt farmasøytiske sammensetninger av den krystallinske
 10 formen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og en farmasøytisk akseptabel bærer hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har karakteristiske absorpsjonstopper (2θ) ved $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, og $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ i et røntgenpulver diffraktogram ved anvendelse av Cu
 15 $K\alpha$ stråling, som definert i kravene.

I et andre aspekt tilveiebringes anvendelse av krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{-aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av epilepsi, smerte,
 20 depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurogenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdom, insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{-aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyreren har karakteristiske absorpsjonstopper (2θ) ved
 25 $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, og $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ i et røntgenpulver difraktogram ved anvendelse av Cu $K\alpha$ stråling, som definert i kravene.

I et tredje aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{-aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre for anvendelse
 30 i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av epilepsi, smerte, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurogenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdom, insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{-aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyreren har
 35 karakteristiske absorpsjonstopper (2θ) ved $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm$

0,3°, 14,9° ± 0,3°, og 16,4° ± 0,3° i et røntgenpulver diffraktogram ved anvendelse av Cu Kα stråling, som definert i kravene.

Den krystallinske 1-{{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyren kan ha karakteristiske absorpsjonstopper (2θ) ved 7,0° ± 0,3°, 8,2° ± 0,3°, 10,5° ± 0,3°, 12,8° ± 0,3°, 14,9° ± 0,3°, 16,4° ± 0,3°, 17,9° ± 0,3°, 18,1° ± 0,3°, 18,9° ± 0,3°, 20,9° ± 0,3°, 23,3° ± 0,3°, 25,3° ± 0,3° og 26,6° ± 0,3° i et røntgenpulver diffraktogram.

Figur 1 illustrerer et røntgenpulver diffraktogram av krystallinsk 1-{{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre; og

Figur 2 illustrerer et differensiert scanning kalorimetri termogram av krystallinsk 1-{{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre.

”Farmasøytisk akseptabel vehikkel” refererer til et fortynningsmiddel, adjuvans, eksipiens eller bærer med hvilken 1-{{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre administreres.

”Pasient” inkluderer mennesker. Begrepet ”menneske” og ”pasient” anvendes innbyrdes utbyttert heri.

”Hindre” eller ”hindring” eller ”forebyggelse” refererer til en reduksjon i risiko for å oppnå en sykdom eller forstyrrelse (dvs. forårsake at minst et av de kliniske symptomene til sykdommen ikke utvikles hos en pasient som eksponeres for eller er forhåndsdisponert for sykdommen, men ennå ikke har opplevd eller fremviste symptomene til sykdommen).

”Bestanddel” refererer til en form av beskyttende gruppe som når den anvendes for å maskere en funksjonell gruppe i et legemiddelmolekyl omdanner legemiddelet til et prodrug. Typisk vil probestanddelen være bundet til legemiddelet via bindingen som spaltes enzymatisk eller ikke-enzymatisk in vivo.

”Behandle” eller ”behandling” av en sykdom eller forstyrrelse refererer, i en utførelsesform, til å lindre sykdommen eller forstyrrelsen (dvs. arrestere eller redusere utvikling av sykdommen eller minst et av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform refererer ”behandle” eller ”behandling” til å lindre minst en fysisk

parameter, som ikke kan skjernes av pasienten. I ytterligere annen utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til inhibering av sykdommen eller forstyrrelsen, dvs. fysisk (for eksempel stabilisere et symptom som ikke kan skilnes), fysiologisk (for eksempel stabilisere en fysisk parameter) eller begge. I ytterligere annen utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til å forsinke utbruddet av sykdom eller tilstand.

"Terapeutisk effektiv mengde" betyr mengden av en forbindelse som, når den administreres til en pasient for å behandle en sykdom, eller tilstrekkelig til å bevirke slik behandling av sykdommen. "Terapeutisk effektiv mengde" vil variere avhengig av forbindelsen, sykdommen og dens alvorlighet og alder, vekt etc. til pasienten som behandles.

Referanse vil nå bli gjort i detalj til foretrukne utførelsesformer. Selv om foretrukne utførelsesformer er beskrevet, er det å forstå at oppfinnelsen ikke er begrenset til disse foretrukne utførelsesformene.

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og fremgangsmåter for fremstilling av krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre er beskrevet i detalj heri.

Det er å forstå at referanse til 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre inkluderer alle substansielle, racemiske blandinger, alle mulige tautomere former av den konvensjonelle kjemiske strukturen for denne forbindelsen og alle isotopisk merkede derivater av denne forbindelsen (for eksempel ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O etc.).

Utgangsmaterialet (dvs. 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre) kan fremstilles i henhold til fremgangsmåter beskrevet i Eksempel 13 til Gallop et al., internasjonal publikasjonsnr. WO 02/100347 eller Eksempel 12 til Gallop et al., US "provisional" patentsøknad serienr. 60/606 637 inngitt 13. august, 2004, med tittelen "Methods for Synthesis of Acyloksyalkyl Carbamate Prodrugs".

I et aspekt blir krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre tilveiebrakt. I noen utførelsesformer har en krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre karakteristiske

absorpsjonstopper ved $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ og $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$.

- 5 I andre utførelsesformer har krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye karakteristiske absorpsjonstopper ved $7,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ og $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$ i et røntgenpulver diffraktogram.

10

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan smelte mellom ca. 54°C og ca. 78°C . Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan smelte mellom ca. 58°C og ca. 70°C . Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan smelte mellom ca. 62°C og ca. 68°C . Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan smelte mellom ca. 62°C og ca. 66°C . Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan smelte mellom ca. 63°C og ca. 66°C . Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan smelte mellom ca. 64°C og ca. 66°C .

15

20

- I en utførelsesform smelter krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye mellom ca. 63°C og ca. 64°C .

25

- Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye kan fremstilles ved først å tilsette 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye til et løsemiddel for å danne en løsning eller suspensjon. Slik det anvendes heri blir begrepet løsning og suspensjon anvendt innbyrdes utbyttbart og er ment å inkludere omstendigheter hvor 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye plasseres i et løsemiddel eller et løsningsblandet uansett løselighet. Løsemiddelet som anvendes i krystallisasjon kan enten være et homogent løsemiddel, en kombinasjon av løsemidler eller et løsemiddel eller løsningskombinasjon hvori 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksye fremviser en

30

35

temperaturavhengig løselighet. Generelt kan løsemidler eller løsemiddelkombinasjoner hvori 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre er løselig innenfor et første temperaturområde og dårlig løselig innenfor et andre temperaturområde fordelaktig anvendes i fremgangsmåtene beskrevet heri. Blandinger av et "godt" løsemiddel og et "anti-løsemiddel" kan også anvendes ved temperaturavhengig solubilisering, dvs. oppløsning ved hevet temperatur og krystallisering ved romtemperatur. Eksempler på egnede "gode" løsemidler inkluderer metanol, etanol, 1,2-propandiol, *t*-butanol, *n*-butanol, isopropanol, eddiksyre, nitrometan, acetonitril, dimetylsulfoksid, dimetylformamid, N-metylpyrrolidon, aceton, metylacetat, etylacetat, isopropylacetat, isobutylacetat, metylisobutylketon, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, toluen, metyl-*t*-butyleter, klorbenzen, 1,4-dioksan, dietyleter, kumen, *o*-xylen, *m*-xylen, *p*-xylen, 2-etoksyetan, 1,2-etandiol, etylformat, 2-metoksyetan, 1-pentanol, anisol, diklormetan, *cis*- og *trans*-1,2-dikloretylen, kloroform, dimetylacetamid, propylacetat og blandinger derav. Eksempler på egnede "anti-løsemidler" inkluderer alkaner slik som pentan, heksan, oktan, nonan, dekan, undekan, dodekan, *cis*- eller *trans*-dekalin, sykloheksan, metylsykloheksan og blandinger derav.

Foretrukket blir oppløsningsprosessen utført ved en hevet temperatur, opp til og inkluderende kokepunktet til løsemiddelet eller løsningskombinasjonen. Følgelig, i noen utførelsesformer, blir 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre løst i et løsemiddel eller løsningsmiddelblanding ved oppvarming og eventuelt med røring og risting. Den oppvarmede løsningen kan holdes ved hevet temperatur for å forsikre fullstendig oppløsning av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre. Den oppvarmede løsningen kan også filtreres ved hevet temperatur for å fjerne eventuelle uløste komponenter.

Foretrukket blir løsningen avkjølt sakte for å gi krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre, som kan separeres fra restløsemiddelet ved filtrering og/eller tørking under redusert trykk. I noen utførelsesformer blir løsningen avkjølt til mellom ca. 0°C og ca. 5°C. Andre fremgangsmåter, kjente for fagmannen innen krystallisering, (for eksempel løsningsfordamping, sette under vann, kjemisk reaksjon, såing med liten mengde ønsket krystallform etc.) kan også anvendes for å gi krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre.

1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer kan bli løst i heptan ved en temperatur på mellom ca. 70°C og ca. refluksstemperatur.

Foretrukket er temperaturen ca. 70°C og konsentrasjonen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer i heptan er mellom ca. 0,07 g/ml til ca. 0,08 g/ml. Løsningen blir deretter avkjølt til romtemperatur for å gi krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer.

1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer kan bli løst i en blanding av heptan/etylacetat (10:1 i forhold til volum) ved en temperatur på mellom ca. 50°C og ca. refluksstemperatur, mer foretrukket ved en temperatur på ca. 70°C. Konsentrasjonen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer i heptan/etylacetatblandingen er mellom ca. 0,18 g/ml til ca. 0,22 g/ml. Løsningen ble deretter avkjølt til mellom ca. 0°C til ca. 25°C for å gi krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer.

1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer kan bli løst i en blanding av metylsykloheksan/metyl-t-butyleter (volumforhold til metylsykloheksan til metyl-t-butyleter mellom ca. 5:1 og ca. 20:1, foretrukket rundt 10:1) ved en temperatur på mellom ca. 20°C og ca. 40°C og konsentrasjon av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer i metylsykloheksan/metyl-t-butyleterblanding er mellom 0,1 g/ml og ca. 0,25 g/ml. Løsningen ble deretter avkjølt til mellom ca. 0°C og ca. 25°C for å gi krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer.

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan administreres til en pasient, foretrukket et menneske, som lider av epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykosar, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom. Videreblir krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer og/eller farmasøytiske sammensetninger derav, administrert til en pasient, foretrukket et menneske, som et forebyggende tiltak for forskjellige sykdommer eller forstyrrelser. Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-

sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan administreres som et preventivt tiltak til en pasient som har en forhåndsdisponering for epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom. Følgelig kan krystallformer av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav anvendes for å hindre en sykdom eller tilstand og samtidig behandle en annen (for eksempel hindre psykose mens gastrointestinalforstyrrelser behandles; hindre neuropatisk smerte mens etanolabstinenssyndrom behandles).

Egnetheten til de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav når det gjelder behandling av epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom kan bestemmes ved fremgangsmåter kjente i litteraturen (for eksempel Satzinger *et al.*, US patentnr. 4 024 175; Satzinger *et al.*, US patentnr. 4 087 544; Woodruff, US patentnr. 5 084 169; Silverman *et al.*, US patentnr. 5 563 175; Singh, US patentnr. 6 001 876; Horwell *et al.*, US patentnr. 6 020 370; Silverman *et al.*, US patentnr. 6 028 214; Horwell *et al.*, US patentnr. 6 103 932; Silverman *et al.*, US patentnr. 6 117 906; Silverman, internasjonalt publikasjonsnr. WO 92/09560; Silverman *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 93/23383; Horwell *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 97/29101, Horwell *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 97/33858; Horwell *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 97/33859; Bryans *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 98/17627; Guglietta *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 99/08671; Bryans *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 99/21824; Bryans *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 99/31057; Magnus-Miller *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 99/37296; Bryans *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 99/31075; Bryans *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 99/61424; Pande, internasjonalt publikasjonsnr. WO 00/23067; Bellioti, internasjonalt publikasjonsnr. WO 00/31020; Bryans *et al.*, internasjonalt

publikasjonsnr. WO 00/50027; og Bryans *et al.*, internasjonalt publikasjonsnr. WO 02/00209).

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan anvendes for
 5 å behandle eller hindre epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser,
 10 varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom ved anvendelse av kjente fremgangsmåter beskrevet i litteraturen (se referansen ovenfor).

Forbindelsen beskrevet heri kan være mer effektiv enn morlegemiddelmolekylet (for
 15 eksempel gabapentin eller annen GABA-analog) når det gjelder behandling eller hindring av epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg
 20 syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom på grunn av at den beskrevne forbindelsen krever kortere tid for å nå en terapeutisk konsentrasjon i blodet, dvs. forbindelsen beskrevet heri har en kortere t_{maks} enn gabapentin når den tas oralt. Uten ønske om å være bundet til en bestemt teori, antas det at forbindelsen beskrevet heri absorberes fra gastrointestinallumen over i blodet ved en forskjellig mekanisme enn den
 25 som gjelder for gabapentin og andre kjente GABA-analoger i forhold til hvordan disse blir absorbert. For eksempel antas det at gabapentin blir aktivt transportert over galleveggen med en bærertransporter lokalisert i den humane tynntarmen. Gabapentintransporteren blir lett mettet som gjør at mengden gabapentin absorbert over i blodet ikke er proporsjonal med mengden gabapentin som administreres oralt, siden idet
 30 transportmekanismen er mettet, finner ytterligere transport av gabapentin ikke sted i noen signifikant grad. Sammenlignet med gabapentin blir forbindelsen beskrevet heri absorbert gjennom galleveggen langs en langt større del av gastrointestinaltrakten som inkluderer tarmen.

35 På grunn av at forbindelsen beskrevet heri kan formuleres i vedvarende frigivelsesformuleringer som gir vedvarende frigivelse over en tidsperiode over i gastrointestinaltrakten og særlig frigivelse i kolonen, kan 1- $\{[(\alpha\text{-$

isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre også bli mer effektivt enn gabapentin når det gjelder behandling eller hindring av epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom. Evnen forbindelsene beskrevet heri har til å bli anvendt i vedvarende frigivelsesorale doseringsformer reduserer doseringssekvensen nødvendig for å opprettholde en terapeutisk effektiv medisinsk konsentrasjon i blodet.

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan fordelaktig anvendes innen human medisin. Som tidligere beskrevet er krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav anvendelige for behandling eller hindring av epilepsi, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel og skjellettsmerte), post-herpetisk neuralgi, depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdommer (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol abstinenssyndrom.

Ved anvendelse for å behandle eller hindre sykdommen eller forstyrrelsene ovenfor kan krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav administreres eller anvendes alene eller i kombinasjon med andre midler. Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan også administreres eller anvendes alene eller i kombinasjon med andre farmasøytisk aktive midler, inkludert andre GABA-analoger.

Behandling og profylakse blir tilveiebrakt ved administrasjon til en pasient av en terapeutisk effektiv mengde av en krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav. Pasienten kan være et dyr, mer foretrukket et pattedyr og mest foretrukket et menneske.

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav blir foretrukket administrert oralt. Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan også administreres ved en hvilken som helst annen hensiktsmessig rute, for eksempel ved infusjon eller bolusinjeksjon, ved absorpsjon eller epitelial eller mukokutante lininger (for eksempel oral mukosa, rektal eller intestinal mukosa etc.). Administrasjonen kan være systemisk eller lokal. Forskjellige leveringssystemer er kjente (for eksempel innkapsling i liposomer, mikropartikler, mikrokapsler, kapsler etc.) som kan anvendes for å administrere krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav. Fremgangsmåter for administrasjon inkluderer, men er ikke begrenset til, intradermal, intramuskulær, intraperitoneal, intravenøs, subkutan, intranasal, epidural, orla, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdermal, rektal, ved inhalasjon eller topisk, særlig til ører, nese, øyer eller hud.

I noen utførelsesformer kan krystallformene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav leveres via vedvarende frigivelsessystemer, foretrukket orale frigivelsessystemer. En pumpe kan også anvendes ((Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Saudek *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574).

Polymere materialer kan anvendes ("Medical Applications of Controlled Release," Langer og Wise (red.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (red.), Wiley, New York (1984); Langer *et al.*, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; se også Levy *et al.*, 1985, *Science* 228: 190; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). Polymere materialer kan anvendes for oral vedvarende frigivelseslevering. Polymerer som for eksempel inkluderer natriumkarboksylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og hydroksyetylcellulose (foretrukket hydroksypropylmetylcellulose). Andre celluloseetere har blitt beskrevet (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* 1984, 5(3) 1-9). Faktorer som berører legemiddelfrigivelse er godt kjente for fagmannen og er blitt beskrevet i litteraturen (Bamba *et al.*, *Int. J. Pharm.* 1979, 2, 307).

De enterisk belagte preparatene kan anvendes for oral vedvarende frigivelsesadministrasjon. Belagte materialer inkluderer for eksempel polymerer med en pH-avhengig løselighet (dvs. pH-kontrollert frigivelse), polymerer med en langsom eller med en pH-avhengig svelle, oppløsning eller erosjonshastighet (dvs. tidskontrollert frigivelse), polymerer som blir nedbrutt av enzymer (dvs. enzymkontrollert frigivelse) og polymerer som danner skjøre lag som ødelegges ved en økning i trykk (dvs. trykkkontrollert frigivelse).

Osmotiske leveringssystemer kan anvendes for oral vedvarende frigivelsesadministrasjon (Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2000**, 26:695-708). OROSTM osmotiske innretninger kan anvendes for oral vedvarende frigivelsesleveringsinnretninger (Theeuwes *et al.*, US patentnr. 3 845 770; Theeuwes *et al.*, US patentnr. 3 916 899).

Et kontrollert frigivelsessystem kan plasseres i nærheten av målet til de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav og krever således kun en del av en systemisk dose (for eksempel Goodson, "Medical Applications of Controlled Release," *supra*, vol. 2, s 115-138 (1984)). Andre kontrollerte frigivelsessystemer diskutert i Langer, **1990**, *Science* 249:1527-1533 kan også anvendes.

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav tilveiebringer foretrukket gabapentin etter *in vivo*-administrasjon til en pasient. Uten ønske om å være bundet til noen terori, kan prodelene til de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav spaltes enten kjemisk og/eller enzymatisk. Et eller flere enzymer tilstede i magen, det intestinale hulrommet, intestinalt vev, blod, lever, hjerne og effektivt egnet annet vev hos et pattedyr kan spalte prodelene til de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav. Spaltningsmekanismen er ikke viktig. Foretrukket inneholder gabapentin dannet ved spalting av prodelene fra den krystallinske formen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav ikke vesentlige mengder γ -laktamkontaminant, foretrukket mindre enn 0,5 vekt%, mer foretrukket mindre enn 0,2 vekt%, mest

foretrukket mindre enn 0,1 vekt% (som dannes ved intramolekylær syklisering av γ -aminogruppen med karboksylfunksjonalitet. Omfanget av laktamdannelse fra de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan bestemmes
 5 ved anvendelse av standard *in vitro* analysemetoder.

Uten ønske om å være bundet til noen teori, kan prodelene til krystallformene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav spaltes før absorpsjon av gastrointestinaltrakten
 10 (for eksempel i mage eller intestinalt lumen) og/eller etter absorpsjon av gastrointestinaltrakten (for eksempel i intestinalt vev, blod, lever eller annet egnet vev hos et pattedyr). Hvis prodelene til krystallformene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav blir spaltet før absorpsjon av
 15 gastrointestinaltrakten gabapentin absorberes inn i hensiktsmessig systemisk sirkulasjon (for eksempel via den store nøytrale aminosyre transporteren lokalisert i tynntarmen). Hvis prodelene til krystallformene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav spaltes etter absorpsjon av gastrointestinaltrakten
 20 kan dette GABA-analogprodrug absorberes inn i systemisk sirkulasjon enten ved passiv diffusjon, aktiv transport eller ved både passive og aktive prosesser.

Hvis prodelene av krystallformen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav spaltes etter absorpsjon av gastrointestinaltrakten
 25 kan dette GABA-analogprodrug ha mulighet til å bli absorbert inn i systemisk sirkulasjon fra tykktarmen. I denne situasjonen blir krystallformer av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav foretrukket administrert som vedvarende frigivelsessystemer. I noen utførelsesformer blir krystallformer av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav levert ved oral vedvarende frigivelsesadministrasjon. Foretrukket, i disse utførelsesformene, blir krystallformer av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller
 30 farmasøytiske sammensetninger derav administrert to ganger daglig, mer foretrukket en gang daglig.

Foreliggende farmasøytiske sammensetninger inneholder en terapeutisk effektiv mengde av en krystallinsk form av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre sammen med en passende mengde av en farmasøytisk akseptabel vehikkel, for å tilveiebringe en form som er passende for administrasjon til en pasient. Når administrert til en pasient er krystallformene av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og farmasøytisk akseptable vehikler foretrukket sterile. Vann er et foretrukket sterilt vehikkel når en krystallinsk form av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre administreres intravenøst. Saltvannsløsninger og vandige dekstrose- og glyserolløsninger kan også anvendes som flytende vehikler, særlig for injiserbare løsninger. Egnede farmasøytiske vehikler inkluderer eksipienter slik som stivelse, glukose, laktose, sukrose, gelatin, malt, ris, mel, kritt, silikagel, natriumstearat, glyserolmonostearat, talkum, natriumklorid, tørket skummet melk, glyserol, propylen, glykol, vann, etanol etc.

Foreliggende sammensetninger kan hvis ønskelig også inneholde mindre mengder fukte- eller emulgeringsmidler eller pH-buffermidler. I tillegg kan hjelpestoffer, stabilisatorer, fortykningsmidler, smøremidler og fargestoffer anvendes.

De krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre kan være frie for laktam biprodukter dannet ved intramolekylær syklisering. De farmasøytiske sammensetningene av krystallformene av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre kan være stabile ved utvidet lagring (foretrukket mer enn et år) uten vesentlig laktamdannelse (foretrukket mindre enn 0,5 vekt% laktam, mer foretrukket mindre enn 0,2 vekt% laktam, mest foretrukket mindre enn 0,1 vekt% laktam).

De farmasøytiske sammensetningene som innbefatter krystallformer av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre kan fremstilles ved hjelp av vanlig sammenblanding, oppløsning, granulering, drageefremstilling, pulverisering, emulgering, innkapsling, innfanging eller lyofiliseringsprosesser. De farmasøytiske sammensetningene kan formuleres på vanlig måte ved anvendelse av en eller flere farmakologisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienter eller hjelpestoffer, som letter prosessering av de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre til preparater som kan anvendes farmasøytisk. Passende formulering er avhengig av administrasjonsmåte som velges.

De foreliggende farmasøytiske sammensetningene kan ha form av løsninger, suspensjoner, emulsjoner, tabletter, piller, pellets, kapsler, kapsler som inneholder væske, pulvere, vedvarende frigivelsesformuleringer, stikkpiller, emulsjoner, aerosoler, sprayer, suspensjoner, eller annen form egnet for anvendelse. Den farmasøytisk akseptable vehikkelen kan være en kapsel (for eksempel Grosswald *et al.*, US patentnr. 5 698 155). Andre eksempler på egnede farmasøytiske vehikler har blitt beskrevet i litteraturen (se Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19. utgave, 1995). Sammensetninger av krystallinske former av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre blir foretrukket formulert for oral levering, særlig for oral vedvarende frigivelsesadministrasjon.

Farmasøytiske sammensetninger for oral levering kan være i form av tabletter, lozenger, vann eller oljesuspensjoner, granuler, pulvere, emulsjoner, kapsler, siruper eller for eksempel. Oralt administrerte sammensetninger kan inneholde et eller flere eventuelle midler, for eksempel søtningsstoffer slik som fruktose, aspartam eller sakkarin, smaksstoffer slik som peppermynte, vintergrønn olje eller kirsebær fargestoffer og konserveringsmidler, for å gi et farmasøytisk akseptabelt preparat. Videre, når den er i tablett eller pilleform, kan de farmasøytiske sammensetningene belegges for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i gastrointestinaltrakten, hvorved det blir tilveiebrakt en vedvarende virkning over en forlenget tidsperiode. Selektive permeable membraner som omgir en osmotisk aktiv drivende forbindelse er også egnet for oral administrering av forbindelsene og sammensetningene beskrevet heri. I disse siste plattformene blir fluid fra miljøet som omgir kapselen sugd opp av den drivende forbindelsen, sveller for å fortrenge middelet eller middelsammensetningen gjennom en åpning. Disse leveringsplattformene kan gi en i det vesentlige nulteordens leveringsprofil i motsetning til toppprofilene med umiddelbare frigivelsesformuleringer. Et tidsforsinkningsmateriale slik som glyserolmonostearat eller glyserolstearat kan også anvendes. Orale sammensetninger kan inkludere standard vehikler slik som mannitol, laktose, stivelse, magnesiumstearat, natriumsakkarin, cellulose, magnesiumkarbonat etc. Slike vehikler er foretrukket av farmasøytisk kvalitet.

For orale flytende preparater slik som for eksempel suspensjoner, eliksirer og løsninger, inkluderer eksipienser og fortynningsmidler vann, saltvann, alkylenglykoler (for eksempel propylenglykol), polyalkylenglykoler (for eksempel polyetylenglykol) oljer, alkoholer, svakt sure buffere på mellom pH 4 og pH 6 (for eksempel acetat, citrat, askorbat ved mellom ca. 5 mM og ca. 50 mM) etc. I tillegg kan smaksstoffer, konserveringsstoffer, fargestoffer, gallsalter, acylkarnitiner og lignende tilsettes.

Farmasøytiske sammensetninger for administrasjon via andre ruter kan også anvendes. For bukal administrasjon kan sammensetningene ha form av tabletter, lozenger, etc. formulert på vanlig måte. Flytende doseringsformuleringer egnet for anvendelse med forstøvere og væskespray innretninger og EHD-aerosolinnretninger vil typisk inkludere

5 en krystallinsk form av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre med en farmasøytisk akseptabel vehikkel. Foretrukket er den farmasøytisk akseptable vehikkelen en væske slik som alkohol, vann, polyetylenglykol eller perfluorkarbon. Eventuelt kan andre materialer tilsettes for å forandre aerosolegenskapene til løsningen eller suspensjonen av forbindelsen beskrevet heri.

10 Foretrukket er dette materialet flytende slik som alkohol, glykol, polyglykol eller en fettsyre. Andre fremgangsmåter for å formulere flytende legemiddelsammensetninger eller suspensjoner egnet for anvendelse i aerosolinnretninger er kjente for fagmannen (se for eksempel Biesalski, US patentnr. 5 112 598; Biesalski, US patentnr. 5 556 611). En krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-

15 sykloheksaneddiksyre kan også formuleres i rektale eller vaginale sammensetninger slik som stikkpiller eller retensjonsklysterer, som for eksempel inneholder vanlig stikkpillebaser slik som kakaosmør og andre glyserider. I tillegg til formuleringene beskrevet tidligere kan en krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre også formuleres

20 som et depotpreparat. Slike langtidsvirkende formuleringer kan administreres ved implantasjon (for eksempel subkutan eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injeksjon. Således kan en krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre formuleres med et passende polymert eller hydrofobt materiale (for eksempel som en emulsjon i en

25 akseptabel olje) eller ionebytterharpikser, eller som dårlig løselige derivater, for eksempel som et dårlig løselig salt.

En krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre kan formuleres som et rent aktivt middel. En krystallform av 1-

30 $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre kan formuleres som en blanding med andre krystallformer av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre.

En krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav vil generelt

35 anvendes i en mengde effektiv til å oppnå det tiltenkte formålet. For anvendelse for behandling eller hindring av sykdommer eller forstyrrelser slik som epilepsi, smerte

(særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), depresjon, angst, psykoser, svekkelsesangrep, hypokinesi, kranieforstyrrelser, neurogenerative forstyrrelser, panikk, inflammasjonssykdom (dvs. artritt), insomni, gastrointestinale forstyrrelser, varmeoppblussinger, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanol

- 5 abstinenssyndrom blir krystallformen av 1- $\{[(\alpha$ -
isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller
farmasøytiske sammensetninger derav administrert eller anvendt i en terapeutisk
effektiv mengde.
- 10 Mengden av en krystallform av 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-
1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav vil være
effektive ved behandling av en bestemt forstyrrelse eller tilstand beskrevet heri og vil
avhenge av typen forstyrrelse eller tilstand og kan bestemmes ved standard kliniske
teknikker kjente i litteraturen som tidligere beskrevet. I tillegg kan in vitro og in vivo
15 undersøkelser eventuelt anvendes for å hjelpe til med å identifisere optimale
doseringsområder. Mengden av en krystallform av 1- $\{[(\alpha$ -
isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller
farmasøytiske sammensetninger derav vil selvfølgelig administreres avhengig av, blant
andre faktorer, subjektet som behandles, vekten av subjektet, hvor alvorlig subjektet er
20 berørt, administrasjonsmåte og vurdering av ansvarlig lege.

For eksempel kan doseringen leveres i en farmasøytisk sammensetning ved en enkelt
administrasjon, ved multiple anvendelser eller kontrollert frigivelse. I noen
utførelsesformer blir de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha$ -

- 25 isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller
farmasøytiske sammensetninger derav levert ved oral vedvarende
frigivelsesadministrasjon. Foretrukket, i disse utførelsesformene blir krystallformen av
1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller
farmasøytiske sammensetninger derav administrert to ganger daglig (mer foretrukket en
30 gang daglig). Doseringen kan gjentas periodevis, kan bli tilveiebrakt alene eller i
kombinasjon med andre legemidler og kan fortsette så lenge det er påkrevet for å oppnå
effektiv behandling av sykdomstilstand eller forstyrrelsen.

- I noen utførelsesformer kan doseringen av krystallformene av 1- $\{[(\alpha$ -
35 isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og/eller
farmasøytiske sammensetninger derav justeres for å gi mellom ca. 500 mg/dag og ca.
7000 mg/dag av prodrug (ekvivalent med ca. 260 mg/dag og ca. 3600 mg/dag av

gabapentin). Doseringsområdene kan lett bestemmes ved fremgangsmåter kjente for fagmannen.

Krystallformene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav blir foretrukket undersøkt *in vitro* og *in vivo* for ønsket terapeutisk eller profylaktisk aktivitet før anvendelse på mennesket. Foretrukket vil en terapeutisk effektiv dose av en krystallinsk form av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav beskrevet heri tilveiebringe terapeutisk fordel uten å forårsake vesentlig toksisitet. Toksisitet til de krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan bestemmes ved anvendelse av standard farmasøytiske prosedyrer og kan lett bestemmes av fagmannen. Doseringsforholdet mellom toksisk og terapeutisk effekt er den terapeutiske indeksen. Dosering av krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav beskrevet heri vil foretrukket være innenfor et område for sirkulerende konsentrasjoner som inkluderer en effektiv dose med liten eller ingen toksisitet.

Krystallinske former av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav kan anvendes i kombinasjonsbehandling med minst et annet terapeutisk middel. De krystallinske formene av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre og/eller farmasøytiske sammensetninger derav og det andre terapeutiske middelet kan virke additivt, eller mer foretrukket synergistisk. En farmasøytisk sammensetning som innbefatter en krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre kan bli administrert samtidig med administrasjon av et annet terapeutisk middel, som kan være del av samme farmasøytiske sammensetning som krystallformen av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre eller en forskjellig farmasøytisk sammensetning. Sammensetningen som innbefatter en krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre kan bli administrert før eller etter administrasjon av et annet terapeutisk middel. For eksempel kan en krystallform av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre administreres i kombinasjon med en amorf form av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre.

isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre, en annen krystallform av 1-{{[(α -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre, gabapentin eller pregabalin.

5 Eksempler

Følgende eksempler beskrives i detalj ved fremstilling av 1-{{[(α -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre og en krystallform derav. Det er å forstå for fagmannen at mange modifikasjoner, både når det gjelder materialer og fremgangsmåter, kan utøves.

10

I eksemplene nedenfor har følgende forkortelser følgende betydninger. Hvis en forkortelse ikke er definert, har den den generelt aksepterte betydningen.

	Atm	=	atmosfære
15	Boc	=	<i>tert</i> -butyloksykarbonyl
	Cbz	=	karbobenzyloksi
	DCC	=	disykloheksylkarbodiimid
	DMAP	=	4- <i>N,N</i> -dimetylaminopyridin
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimetylformamid
20	DMSO	=	dimetylsulfoksid
	Fmoc	=	9-fluorenylmetyloksykarbonyl
	g	=	gram
	h	=	time
	HPLC	=	høytrykks væskekromatografi
25	L	=	liter
	LC/MS	=	væskekromatografi/massespektroskopi
	M	=	molar
	min	=	minutt
	mL	=	milliliter
30	mmol	=	millimol
	NHS	=	N-hydroksysuksinimid
	THF	=	tetrahydrofuran
	TFA	=	trifluoreddiksyre
	TLC	=	tynnsjiktiskromatografi

21

TMS	=	trimetylsilyl
μL	=	mikroliter
μM	=	mikromolar
v/v	=	volum/volum

5

Eksempel 1. 1- $\{[(\alpha\text{-Isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre via trimetylsilylester intermediat

Trinn A: 1- $\{[(\alpha\text{-kloretoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre

10 I en 5-liters 3-halset rundkolbe som inneholder diklormetan (1,6 l) ble det tilsatt gabapentin, fulgt av trietylamin (294 ml, 2,11 mol). Klortrimetylsilan (178 ml, 1,40 mol) ble sakte tilsatt mens reaksjonstemperaturen ble holdt under 15°C og den resulterende suspensjonen ble rørt i 30 min. 1-Kloretylklorformat (100 g, 0,704 mmol) ble deretter sakte tilsatt mens temperaturen ble holdt under 15°C. Etter fullstendig
15 tilsetning ble ytterligere trietylamin (88 ml, 0,63 mol) tilsatt og den resulterende suspensjonen ble rørt ved romtemperatur i 30 min. Den resulterende silylesteren ble omdannet via sur opparbeiding til den korresponderende syren ved vasking av reaksjonsblandingen med vann (2 x 1 l), fulgt a 1N HCl (2 x 2 l) og deretter saltvann (2 x 500 ml). Etter tørking over vannfri natriumsulfat og fjerning av løsemiddelet i
20 vakuum ble det urene produktet (190 g) oppnådd som en oransje olje og ble anvendt i Trinn B uten ytterligere rensing.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,41 – 1,57 (m, 10H), 1,78 (d, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,27 (d, 2H), 5,42 (br, s, 1H), 6,55 (q, 1H).

25

Trinn B: 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre

Til en 3-liter, 3-halset rundkolbe ble det tilsatt isosmørsyre (254 g, 2,9 mol) fulgt av trietylamin (395 ml, 2,84 mol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og
30 en løsning av uren syre fra reaksjonstrinnet ovenfor (190 g, 0,69 mol) i diklormetan (80 ml) ble tilsatt på en kontrollert måte mens temperaturen ble holdt under 30°C. Den resulterende matte gule løsningen ble rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med et volum diklormetan og vasket emd vann (6 x 500 ml), vandig kaliumbikarbonat (3 x 500 ml) og saltvann (2 x 500 ml). Etter tørking over vannfri
35 natriumsulfat ga fjerning av løsemiddelet i vakuum det urene produktet som en mørkere olje (87 g). En porsjon (35 g) av dette produktet ble tilsatt til en 800 g BiotageTM

normalfase silikagel flashkolonne og eluert med 40% dietyler i heksan (6 l), som etter fjerning av løsemiddelet i vakuum ga produktet som en fargeløs olje (13,5 g). Dette ble gjentatt med en andre 35 g porsjon av urent produkt som ga ytterligere 13,5 g av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre. En prøve av produktet (25 g) ble rekrySTALLISERT ved oppløsning i heptan (325 ml) ved 70°C fulgt av sakte avkjøling til romtemperatur. Det hvite krystallinske produktet (23 g) ble isolert ved filtrering. Smeltepunkt 63-64°C.

Eksempel 2: 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre via allylester intermediat

Trinn A: Allyl-1-aminometyl-1-sykloheksanacetathydroklorid

En tørr 3-liters, 3-halset rundkolbe utstyrt med magnetisk rørestav og 500 ml trykkutlignings tilsetningstrakt ble overstrømmet med nitrogengass. Kolben ble tilsatt gabapentin (171 g, 1,0 mol) og allylalkohol (1 l, 852 g, 14,6 mol) og hele blandingen ble avkjølt til 0°C på is-vannbad. Tionylklorid (225 ml, 360 g, 3,0 mol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 1 time til den rørte løsningen. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 16 timer og ble deretter fortynnet med etyleter (2 l) og avkjølt til 0°C med røring. Etter flere minutter ble hvite krystaller dannet som ble samlet opp ved filtrering. Det urene produktet ble rekrySTALLISERT fra en 1/3 (volum/volum) blanding av etanol og etyleter (2 l) som ga produktet som et hvitt faststoff (220 g, 88%). Smp.: 138-142°C.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,36-1,54 (m, 10H), 2,57 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5,22 (dd, $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H). MS (ESI) m/z 212,0 ($\text{M}-\text{Cl}$) $^+$.

Trinn B: Allyl-1- $\{[(\alpha\text{-kloretoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksanacetat

Til en løsning av hydrokloridsaltet ovenfor (220 g, 0,89 mol) i diklormetan (1 l) ble det sakte tilsatt 1-kloretylklorformat (101,7 ml, 132,3 g, 0,92 mol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og 4-metylmorfolin (205 ml, 188,9 g, 1,87 mol) ble sakte tilsatt i løpet av 1 time mens temperaturen ble holdt under 10°C. Den resulterende turbide løsningen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Etanol (150 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med eter (2,5 l), vasket med vann (1 l) og saltvann (1 l). Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert som ga tittelforbindelsen som en lys gul viskøs væske (282 g, 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35-1,58 (m, 10H), 1,78 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,25 (dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5,32 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1H), 5,52 (br, 1H, NH), 5,90-5,94 (m, 1H), 6,54 (q, J = 5,6 Hz, 1H).

Trinn C: Allyl-1-{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksanacetat

Til en blanding av isosmørsyre (432 ml, 391,5 g, 4,4 mol) og 4-metylmorfolin (488 ml, 449 g, 4,4 mol) ble det tilsatt en løsning av klorkarbamatet fra foregående trinn (282 g, 0,88 mol) i isosmørsyre (432 ml, 391,5 g, 4,4 mol). Tilsetningen skjedde ved 0°C i løpet av 30 min. Den resulterende turbide løsningen ble rørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med eter (2,5 l) og vasket med vann (3 x 500 ml), fulgt av 10% vandig kaliumbikarbonat (6x 500 ml) og deretter saltvann (500 ml). Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert som ga tittelforbindelsen som en viskøs væske (328 g, 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,35-1,58 (m, 10H), 2,31 (s, 2H), 2,51 (m, 1H), 3,19 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,24 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5,32 (dd, J₁ = 17 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 5,35 (br, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 6,78 (q, J = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 392,24 (M+H)⁺.

Trinn D: Avbeskyttelse av allyl-1-{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksanacetat

Til en rørt suspensjon av ammoniumformat (112 g, 1,7 mol) i etanol (500 ml) ble det tilsatt allylesteren ovenfor (328 g, 0,88 mol) sammen med 10% Pd/C (15 g) under en nitrogenatmosfære. Etter 6 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet ved filtrering av katalysatoren. Katalysatoren ble vasket med etanol (2 x 250 ml) og filtratene kombinert og fordampet. Det urene produktet ble løst i eter (2 l) og den organiske fasen vasket med 2N HCl (2 x 2 l) for å omdanne ammoniumsaltet til syreformen, fulgt av vasking med vann (1 l) og saltvann (1 l). Etersjiktet ble tørket over natriumsulfat og konsentrert som ga det urene produktet som en viskøs væske (240 g, 82%).

Trinn E: Krystallisasjon av 1-{[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyre

En 3-liters rundkolbe ble utstyrt med et varmende oljebad, en nitrogeninnløps adapter, et internt termometer, en mekanisk rører ovenfra og en reflukskjøler. Kolben ble

overstrømmet med nitrogen og tilsatt en 1/10 (volum/volum) blanding av etylacetat/heptan (1,2 l) og det urene produktet fra foregående reaksjon (240 g). Kolben ble varmet opp til produktet var løst opp og deretter avkjølt i henhold til følgende skjema:

5

Oppføring	Tid (min.)	Temp (°C) (Indre temp)	Utseende	Anmerkninger
1	0	18,0	Faststoff i løsemiddel	Startet oppvarming oljebad
2	10	48	Turbid	Sakte oppløsning av product
4	20	58	Klar løsning	Skrur av oljebad
5	25	60	Klar løsning	Maksimum temp. oppnådd
6	45	43	Turbid	Forbindelse krystalliserer
7	60	36	Melkeaktig løsning	Så med rent ref.materiale
8	90	24	Faststoff i løsning	

Kolben ble deretter avkjølt til 4°C over natten med røring (avkjøling forbedrer utbyttet). Produktet ble filtrert og vasket med heptan (2 x 100 ml), deretter tørket under redusert trykk (25 med mer Hg (0,033 atm)) ved 30°C i 18 timer for å gi 1-[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre (185 g) som et hvitt krystallinske faststoff.

10

Eksempel 3: Røntgenpulver diffraksjonsanalyse av krystallinsk 1-[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre

15

Røntgenpulver diffraktogrammer (XRPDer) av krystallinske prøver av 1-[(α-isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre fremstilt i henhold til Eksempel 1 og 2 ovenfor ble målt med et Bruker D8 Discover røntgenpulver diffraktometer ved anvendelse av Cu Kα-bestråling. Instrumentet ble utstyrt med parallell stråloptikk og todimensjonal HI-STAR arealdetektor. Rørspenning og antall ampere ble satt til 40 kV og 40 mA, respektivt. Den kollimerte røntgenstrålen ble redusert til en flekkstørrelse på ca. 0,5 mm i diameter. Arealdetektoren ble plassert 15 cm fra senteret til goniometeret og den angulære oppløsningen er ca. 0,033°/piksel. Detektoren dekte et område på 35° i 2-theta (2θ) innenfor en ramme. Vinkelen mellom røntgenstrålen og den horisontale prøveplaten ble satt til 4° og senteret til arealdetektoren ble satt til en vinkel på 18°. Denne geometri muliggjorde måling av 2-theta fra 4,5° til 39,5° innenfor en ramme. Typiske gjennomsnittlige tider var 3 minutter

20

25

for hver XRPD-prøve oppsamlet. En corundum-prøve (NIST 1976) ble anvendt for å kalibrere XRPD-instrumentet. Begge prøvene ga ekvivalente diffraktogrammønstre, som illustrert i Figur 1.

5 **Eksempel 4: Smeltepunkt og differensiell scanning kalorimetrianalyse av krystallinsk 1-[[$(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre**

Smeltepunkt av krystallinske prøver av 1-[[$(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre fremstilt i
10 henhold til Eksempel 1 og 2 ovenfor ble målt ved anvendelse av en Electrothermal 9200 smeltepunkt apparatur og bestemt til å være 63-64°C.

Differensiell scanning kalorimetri (DSC)-analyse av krystallinske prøver av 1-[[$(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre fremstilt i
15 henhold til Eksempel 1 og 2 ovenfor ble målt ved anvendelse av et Perkin Elmer Series 7-instrument, som skanner fra 25°C til 250°C ved en skanningshastighet på 5°C/min. En testporsjon av prøven ble plassert i en aluminiumbeholder og hetten ble krympet for å eliminere eventuelt synlig skjøt mellom hetten og kolben. En tom koble ble fremstilt på samme måte som en blindprøve. Kolbene ble plassert i et differensielt scanning
20 kalorimeter. Materialet ble kjørt ved passende temperaturprogram (likevektsinnstilling ved initiell temperatur, isothermisk, stigningshastighet, sluttemperatur) som ga termogrammet vist i Figur 2. DSC-analyse viste en endoterm omdanning med en starttemperatur på 58,3°C og en ΔH på 72,39 J/g. Ved topp-endotermen på 63-64°C smeltet prøven synlig.

25

Eksempel 5: [[(1-Isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-sykloheksaneddiksyre

Til en løsning av gabapentin (6,8 g, 0,04 mol) i vann (40 ml) ble det tilsatt en løsning av [[(1-isobutanoyloksyetoksy)karbonyloksy]suksinimid (10 g, 0,036 mol) i acetonitril (40
30 ml) i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metyl-tert-butyleter (200 ml), vasket med vann (2 x 100 ml) og saltvann (50 ml). Den organiske fasen ble separert, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (12 g, kvantitativt).

35

Krystallisering: Den faste forbindelsen (12 g) ble suspendert i metylsykloheksan:metyl-tert-butyleter 10:1 (60 ml). Suspensjonen ble sakte varmet opp

til 50°C i løpet av 30 min. Den klare løsningen ble deretter avkjølt til romtemperatur. Den turbide blandingen ble sådd med 5 mg av tittelforbindelsen i krystallform. Blandingen ble ytterligere avkjølt til 0-4°C i 2 timer. Det faste produktet ble filtrert og vasket med metylsykloheksan (2 x 10 ml) som ga tittelforbindelsen som et hvitt

5 krystallinsk faststoff (10 g, 83% utbytte). Det krystallinske faste materialet hadde smeltepunkt på ca. 64-66°C som ble målt med en åpen kapillær smeltepunktbestemmelse.

Til slutt skal det bemerkes at det er alternative måter for å utøve foreliggende

10 oppfinnelse. Følgelig anses foreliggende utførelsesformer som illustrative og ikke begrensende, og oppfinnelsen er ikke begrenset til detaljene gitt heri.

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
 5 omfatter krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-
 sykloheksaneddiksyre og en farmasøytisk akseptabel bærer hvori den krystallinske 1-
 $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har
 karakteristiske absorpsjonstopper ved $7.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $8.2^\circ \pm 0.3^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.3^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.3^\circ$,
 $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, og $16.4^\circ \pm 0.3^\circ$ i et røntgenpulverdiffraktogram ved anvendelse av Cu K α
 10 stråling.

2.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d
 at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-
 15 sykloheksaneddiksyre har et røntgenpulverdiffraktogram ved anvendelse av Cu K α
 stråling som vist i Figur 1.

3.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t
 20 v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-
 sykloheksaneddiksyre har et smeltepunktområde på mellom omtrent 63°C og omtrent
 64°C som bestemt ved differensialscanderende kalorimetri ved en scanrate på
 5°C/minutt .

25 4.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d
 at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-
 sykloheksaneddiksyre har en karakteristisk absorpsjonstopp på $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i
 røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

30

5.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 eller 4, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-
 sykloheksaneddiksyre har en karakteristisk absorpsjonstopp på $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$ i
 35 røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

6.

Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 4 og 5, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -
isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyren har en
5 karakteristisk absorpsjonstopp på $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved
anvendelse av Cu K α stråling.

7.

Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 - 6, k a r -
10 a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -
isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyren har en
karakteristisk absorpsjonstopp på $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved
anvendelse av Cu K α stråling.

15 8.

Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 - 7, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -
isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyren har en
karakteristisk absorpsjonstopp på $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved
20 anvendelse av Cu K α stråling.

9.

Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 - 8, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -
25 isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyren har en
karakteristisk absorpsjonstopp på $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved
anvendelse av Cu K α stråling.

10.

30 Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 - 9, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -
isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyren har en
karakteristisk absorpsjonstopp på $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved
anvendelse av Cu K α stråling.

11.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper på $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$, og $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

12.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper på $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$, og $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

13.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper på $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$, og $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

14.

Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er en oral doseringsform for langvarig frigivelse.

15.

Anvendelse av krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av epilepsi, smerte, depresjon, angst, psykose, svakhetsanfall, hypokinesi, kranielle lidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, inflammatorisk sykdom, søvnløshet, gastrointestinale lidelser, hetetokter, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanolabstinenssyndrom, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper ved $7.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $8.2^\circ \pm 0.3^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.3^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.3^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, og $16.4^\circ \pm 0.3^\circ$ i et røntgenpulverdiffraktogram ved anvendelse av Cu K α stråling.

16.

Anvendelse ifølge krav 15, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyrer har et røntgenpulverdiffraktogram ved anvendelse av Cu K α stråling som vist i Figur 1.

5

17.

Anvendelse ifølge krav 15 eller 16, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyrer har et smeltepunktområde på mellom omtrent 63 °C og omtrent 64 °C som bestemt ved differensialscanderende kalorimetri ved en scanrate på 5°C/minutt.

10

18.

Anvendelse ifølge krav 15, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyrer har en karakteristisk absorpsjonstopp på $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

15

19.

Anvendelse ifølge krav 15 eller 18, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyrer har en karakteristisk absorpsjonstopp på $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

20

20.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15, 18 og 19, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyrer har en karakteristisk absorpsjonstopp på $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

25

21.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 og 18 – 20, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-sykloheksaneddiksyrer har en karakteristisk absorpsjonstopp på $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

30

35

22.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 og 18 – 21, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har en karakteristisk absorpsjonstopp på $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved
5 anvendelse av Cu K α stråling.

23.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 og 18 – 22, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har en
10 karakteristisk absorpsjonstopp på $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

24.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 og 18 – 23, hvori den krystallinske
15 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har en karakteristisk absorpsjonstopp på $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

25.

Anvendelse ifølge krav 15, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper på $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$, og $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av
20 Cu K α stråling.

25

26.

Anvendelse ifølge krav 15, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper på $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$, og $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av
30 Cu K α stråling.

27.

Anvendelse ifølge krav 15, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper på $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$,
35

0.3° , $23.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.3^\circ$, og $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu $K\alpha$ stråling.

28.

- 5 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av smerte.

29.

Anvendelse ifølge krav 28, hvor nevnte smerte er neuropatisk smerte.

10

30.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av angst.

15

31.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av etanolabstinenssyndrom.

32.

- 20 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av epilepsi.

33.

- 25 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av søvnløshet.

34.

- 30 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av restless leg syndrom.

35.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av hetetokter.

35

36.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 27, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av urininkontinens.

37.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 - 36, hvor medikamentet er en oral doseringsform for langvarig frigivelse.

5 38.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av epilepsi, smerte, depresjon, angst, psykose, svakhetsanfall, hypokinesi, kranielle lidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, inflammatorisk sykdom, søvnløshet, gastrointestinale lidelser, hetetokter, restless leg syndrom, urininkontinens eller etanolabstinenssyndrom, hvori den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har karakteristiske absorpsjonstopper ved $7.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $8.2^\circ \pm 0.3^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.3^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.3^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, og $16.4^\circ \pm 0.3^\circ$ i et røntgenpulverdiffraktogram ved anvendelse av Cu K α stråling.

39.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har et røntgenpulverdiffraktogram ved anvendelse av Cu K α stråling som vist i Figur 1.

40.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38 eller 39, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har et smeltepunktområde på mellom omtrent 63°C og omtrent 64°C som bestemt ved differensialscanderende kalorimetri ved en scanrate på 5°C/minutt .

30 41.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyren har en karakteristisk absorpsjonstopp ved $17.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

42.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38 eller 41, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har en
 5 karakteristisk absorpsjonstopp ved $18.1^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

43.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38, 41 og 42, der den
 10 krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har en karakteristisk absorpsjonstopp ved $18.9^\circ \pm 0.3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

15 44.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 og 41 - 43, der den
 krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har en karakteristisk absorpsjonstopp ved $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$ i
 20 røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

45.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 og 41 - 44, der den
 25 krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har en karakteristisk absorpsjonstopp ved $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

46.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 og 41 - 45, der den
 30 krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre har en karakteristisk absorpsjonstopp ved $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

47.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 og 41 - 46, der den
 5 krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer har en karakteristisk absorpsjonstopp ved $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

48.

10 Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer har karakteristiske absorpsjonstopper ved $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$, and $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av
 15 Cu K α stråling.

49.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer har
 20 karakteristiske absorpsjonstopper ved $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$, and $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

25 50.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 38, der den krystallinske 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyrer har
 30 karakteristiske absorpsjonstopper ved $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$, og $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ i røntgenpulverdiffraktogrammet ved anvendelse av Cu K α stråling.

51.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en
 35 fremgangsmåte for behandling eller forebygging av smerte.

52.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge krav 51, hvor nevnte smerte er neuropatisk smerte.

5 53.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av angst.

10 54.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av etanolabstinenssyndrom.

15 55.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av epilepsi.

20 56.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av søvnløshet.

25 57.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av restless leg syndrom.

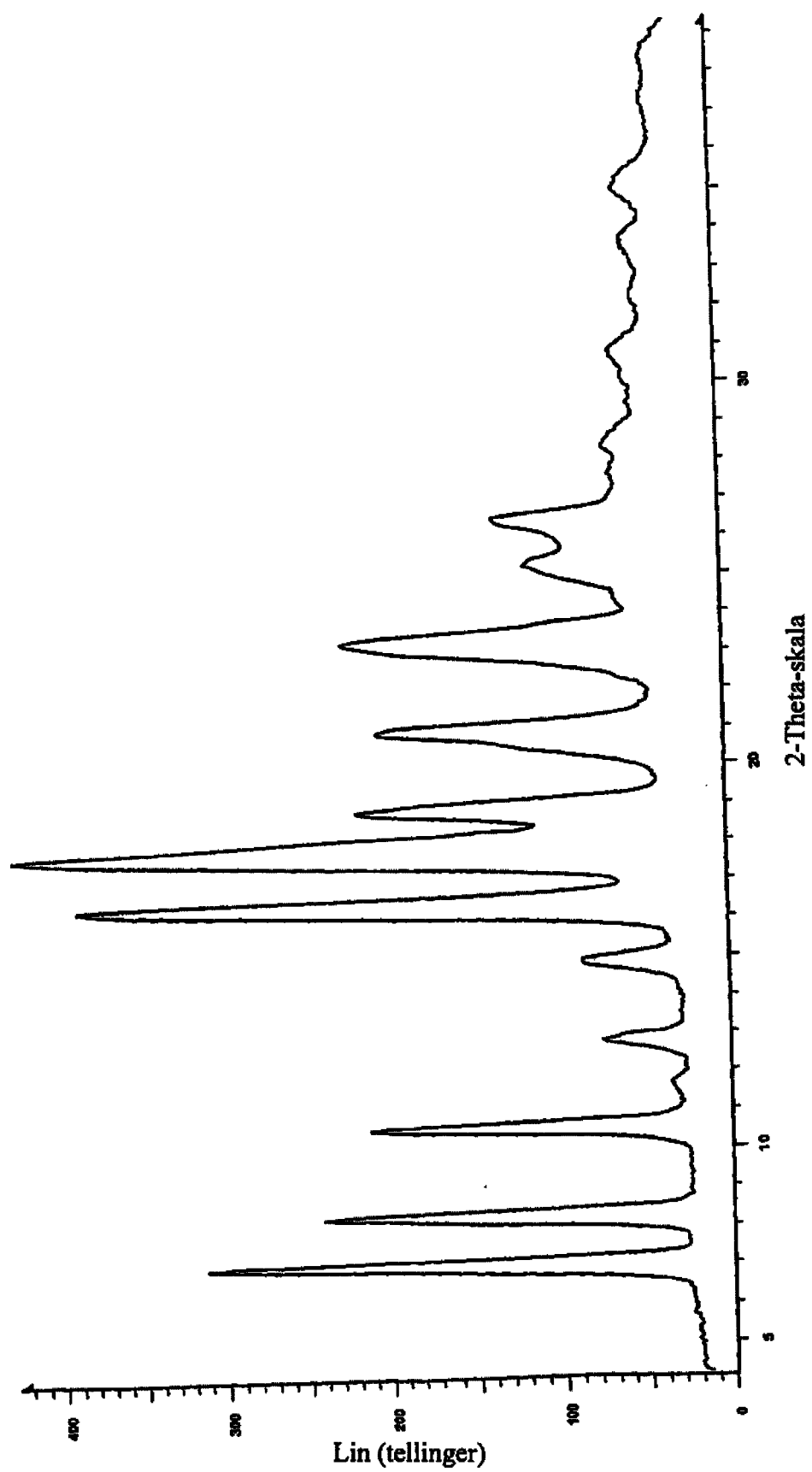
30 58.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av hetetokter.

35

59.

Krystallinsk 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-sykloheksaneddiksyre ifølge et hvilket som helst av kravene 38 - 50, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av urininkontinens.

$1/2$ **Figur 1**

2/2

Figur 2

