

(19) C2 (11) 52661 (13) UA

(98) Агентство "Интелс", а/с 99, м. Київ, 03055

(85) 1999-01-14

(74) Ошарова Ірина Олександрівна, (UA)

(45) [2003-01-15]

(43) null

(24) 2003-01-15

(22) 1997-06-03

(12) null

(21) 98126589

(46) 2003-01-15

(86) 1997-06-03 PCT/DK97/00244

(30) 0661/96 1996-06-14 DK

(54) БЕЗВОДНА КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ГІДРОХЛОРИДУ R(-)-N-(4,4-ДИ(3-МЕТИЛТІЕН-2-ІЛ)БУТ-3-ЕНИЛ) НІПЕКОТИН
ОВОЇ КИСЛОТИ БЕЗВОДНАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ГИДРОХЛОРИДА R(-)-N-(4,4-ДИ(3-МЕТИЛТИЕН-2-ИЛ)БУТ-3-ЕНИЛ
) НИПЕКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ AN ANHYDROUS CRYSTALLINE FORM OF R(-)-N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-enyl)
n-pipecotic acid hydrochloride

(56) US 5010090 A, 1991 2

(71)

(72) DE Ахрдт Пребен DE Ахрдт Пребен DE Ахрдт Пребен DK Петерсен Хеннінг Бьорге DK Петерсен Хеннінг Бьорг
е DK Петерсен Хеннінг Бьорге US Чанг Вінсент Х. US Чанг Вінсент Х. US Чанг Вінсент Х. US Аллен Кімберлі Енн US
Аллен Кімберлі Енн US Аллен Кімберлі Енн US Чейн Майкл Х. US Чейн Майкл Х. US Чейн Майкл Х.

(73) DK НОВО НОРДИСК А/С DK НОВО НОРДИСК А/С DK NOVO NORDISK A/S

В соответствии с настоящим изобретением предложен гидрохлорид R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил) никотиновой кислоты в чистой и стабильной безводной форме.

Згідно з цим винаходом запропоновано гідрохлорид R(-)-N-(4,4-ді(3-метилтіен-2-іл)бут-3-еніл) ніпекотинової кислоти в чистій і стабільній безводній формі.

The present invention provides R(-)-N-(4,4-di(3-methylthien-2-yl)but-3-enyl)-nipecotic acid hydrochloride in its pure and stable anhydrous form.

1. Безводная кристаллическая форма гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил) нипекотиновой кислоты.
2. Безводная кристаллическая форма гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил) нипекотиновой кислоты, по существу, не содержащая связывающий органический растворитель.
3. Способ получения безводной кристаллической формы гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил) нипекотиновой кислоты, включающий растворение исходного компонента в водном растворе хлористоводородной кислоты и последующее осаждение из раствора, **отличающийся** тем, что в водном растворе растворяют гидрохлорид тиагабина, а затем осуществляют его осаждение.
4. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество активного компонента вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, **отличающаяся** тем, что в качестве активного компонента она содержит терапевтически эффективное количество кристаллической соли по п. 1 или 2.
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, **отличающаяся** тем, что она представляет собой унифицированную дозу, содержащую около 1,0 -1500 мг активных компонентов.
6. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество активного компонента вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, **отличающаяся** тем, что в качестве активного компонента она содержит терапевтически эффективное количество кристаллической соли по п. 1 или 2 и предназначена для использования в терапии, относящейся к лечению ГАМК-зависимых болезней.
7. Соединение по п. 1, **отличающееся** тем, что его используют для получения фармацевтической композиции, предназначенной для использования в терапии, относящейся к лечению эпилепсии и других ГАМК-зависимых болезней.
8. Способ лечения ГАМК-зависимых болезней у млекопитающих, включающий введение лекарственного средства, **отличающийся** тем, что в качестве лекарственного средства вводят эффективное количество кристаллической соли гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил) нипекотиновой кислоты.
9. Способ лечения ГАМК-зависимых болезней у млекопитающих, включающий введение лекарственного средства, **отличающийся** тем, что в качестве лекарственного средства вводят фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество кристаллической соли гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил) нипекотиновой кислоты вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Настоящее изобретение относится к безводной кристаллической форме гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновой кислоты, его получению и использованию в качестве лечебного средства.

В патенте США № 5,010,090 раскрыт класс новых соединений, проявляющих ингибирующие свойства в отношении поглощения гамма-аминомасляной кислоты (далее именуемое ГАМК-зависимостью), и, следовательно, эти соединения целесообразно использовать в терапевтических целях при лечении эпилепсии и других ГАМК-зависимых болезней.

В настоящем изобретении R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновая кислота употребляется под родовым названием "тиагабин" (Tiagabine) (INN).

В патенте США № 5,354,760 раскрыта моногидратная форма гидрохлорида тиагабина.

В опубликованной международной заявке WO 95/31976 раскрыт способ трансдермального введения N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновой кислоты и ее фармацевтически приемлемых производных.

Однако моногидрат этого соединения, который стабилен при обычной комнатной температуре в условиях хранения в сухом и темном месте, теряет свою стабильность при повышенных температурах. Моногидрат начинает отдавать воду при повышении температуры, начиная от приблизительно 50°C, и полностью избавляется от нее при температуре плавления 80 - 85°C. Эти свойства моногидрата чрезвычайно неудобны при составлении выпускных форм соединения. Продукт, альтернативный этому соединению, описанный в патенте США № 5,010,090 (колонка 8, строка 62), может быть получен лишь в результате проведения, как это описано, трудоемкого и весьма интенсивного процесса с использованием этилацетата.

Кроме того, исследования показали, что продукты, полученные этим способом, содержат нежелательные количества кристаллизующегося растворителя.

При выделении этого продукта могут быть использованы и другие органические растворители, однако органические растворители часто образуют хлартаты, т. е. сольваты гидрохлорида тиагабина и соответствующий растворитель.

Использование этих растворителей нежелательно, поскольку они либо токсичны для человека, либо могут вызвать реакции взаимодействия с другими ингредиентами, присутствующими в фармацевтическом препарате, что может привести к нестабильности лекарственной формы.

Кроме того, было установлено, что данное соединение трудно растворимо в применяемых органических растворителях, что весьма неудобно при крупномасштабном производстве.

Было обнаружено, что при специфических условиях из водных растворов можно получить ангидратную форму, которая позволяет осуществлять селективное формирование ангидрата с высокой степенью чистоты и извлечения.

Ангидратная форма гидрохлорида тиагабина негигроскопична и термоустойчива в условиях нормального хранения.

Безводная форма гидрохлорида тиагабина, предложенная в соответствии с настоящим изобретением, весьма приемлема в технологии приготовления лекарственных средств и сохраняет стабильность при обычных условиях проведения процесса.

Ангидратная форма гидрохлорида тиагабина характеризуется специфической рентгеновской порошковой дифрактограммой и характерным ИК-спектром кристаллов в KBr. Профиль ангидрата (контур), полученный с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), является характерным и показывает лишь 1 максимум, указывающий на температуру плавления этого соединения, находящуюся в пределах от 190 до 200°C.

В соответствии с настоящим изобретением предложен также способ получения кристаллического безводного гидрохлорида тиагабина, который включает кристаллизацию гидрохлорида тиагабина из водного раствора хлористоводородной кислоты при молярной концентрации последней не менее 0,55 моль/л, предпочтительно не менее 1,3 моль/л.

Раствор тиагабина и гидрохлорида обычно получают при температуре выше 50°C.

Процесс кристаллизации может быть инициирован путем введения

затравки, но этим методом можно пренебречь, т. к. кристаллизация может начаться произвольно.

Кристаллы могут быть отделены известными способами, например, фильтрацией или центрифугированием. Перед просушиванием кристаллы могут быть промыты водой или разбавленным раствором хлористоводородной кислоты, что может быть осуществлено либо в условиях пониженного давления, либо в условиях атмосферного давления при комнатной или превышающей ее температуре.

Было установлено, что ангидратная форма гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновой кислоты, которая получена способом, описанным в настоящем изобретении, может решить проблемы при производстве медицинских препаратов, связанные с моногидратной формой этого соединения. В соответствии с настоящим изобретением предложены также фармацевтические композиции, содержащие безводную кристаллическую форму гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновой кислоты, и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, целесообразно применять для перорального приема, однако в объем настоящего изобретения включены также и лекарственные формы с последующим растворением в организме, которые могут быть предназначены для парентерального введения, трансдермального введения или введения с пролонгированным действием.

Предложенная композиция применяется, как правило, в виде унифицированного дозированного состава, содержащего 0,1 - 3000мг соединения, предложенного в соответствии с настоящим изобретением и предназначенного для приема внутрь. Типичная дозировка при лечении эпилепсии могла бы находиться в пределах от 1,0 до 500мг, предпочтительно от 1 до 1000мг, в день, а более предпочтительно в пределах от 1 до 100мг в день, и применяться либо однократно, либо распределенной на 2 или 3 дозы при пероральном приеме.

Предпочтительные формы унифицированных доз могут быть представлены твердыми составами, например, таблетками и капсулами, жидкими составами, например, растворами, суспензиями, эмульсиями, эликсирами или наполненными ими капсулами, в виде пропитанных лекарством повязок для трансдермального введения или в виде стерильных растворов для инъекций.

Композициям, предложенным в соответствии с настоящим изобретением, лекарственная форма может быть придана с использованием известных методов или с применением галеновых препаратов.

В качестве традиционных наполнителей могут быть использованы такие фармацевтически приемлемые органические или неорганические вещества-носители, которые пригодны для парентерального или перорального введения и не вступают в разрушительную реакцию с активным соединением.

Примерами таких носителей могут служить вода, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, полигидроксиэтоксилированное касторовое масло, сироп, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактоза, каолин, сахароза, агар-агар, пектин, акация, амилоза, стеарат магния, тальк, кремниевая кислота, стеариновая кислота, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры пентаэритритоловых жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон.

Фармацевтические препараты могут быть подвергнуты стерилизации и смешению, при необходимости, с вспомогательными агентами, например, связывающими веществами, смазывающими веществами, консервантами, дезинтегрантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солью для регулирования осмотического давления, буферными растворами и/или красящими веществами и т. п., которые не вступают в разрушительную реакцию с активным соединением.

Для парентерального применения в особенности целесообразно использовать растворы или суспензии для инъекций, предпочтительно водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксилированном касторовом масле.

Для перорального применения в особенности целесообразно использовать таблетки, драже или капсулы, содержащие в качестве носителя или связывающего вещества тальк и/или углеводород и т. п., причем в качестве носителя предпочтительно использовать лактозу

и/или кукурузный и/или картофельный крахмал. При применении подслащенного наполнителя можно использовать сироп, эликсир или вещество аналогичного назначения.

В типичный состав таблетки, которая может быть получена с применением известной техники таблетирования, входят:

Прочность таблетки, мг	8;
Общая масса таблетки, мг	320;
Ангидрат гидрохлорида тиагабина	8,35;
Полиэтиленгликоль 6000, добавление к американской фармакопее (NF)	16,0;
Лактоза, безводная форма, добавление к американской фармакопее (NF)	279;
δ-Токоферол, европейская фармакопея	0,800;
Тальк, европейская фармакопея	16,0.

В соответствии с настоящим изобретением предложены также способы лечения ГАМК-зависимых болезней у млекопитающих, включая людей, причем эти способы основаны на введении эффективного количества безводной кристаллической формы гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновой кислоты.

Кроме того, в соответствии с изобретением предложена безводная кристаллическая форма гидрохлорида R(-)-N-(4,4-ди(3-метилтиен-2-ил)бут-3-энил)-нипекотиновой кислоты для терапевтического применения при лечении эпилепсии и других ГАМК-зависимых болезней.

Пример 1

Тиагабин. гидрохлорид (безводная форма)

При 55°C в 700мл 0,2 N хлористоводородной кислоты были растворены 100г моногидрата гидрохлорида тиагабина. Путем добавления концентрированной хлористоводородной кислоты концентрация хлористоводородной кислоты была отрегулирована до нормальности, равной 1,3. Кристаллизация продукта началась самопроизвольно во время добавления кислоты. Процесс перемешивания продолжался в течение 17 часов и проводился при 50°C. Продукт был отфильтрован и просушен в вакууме, в результате чего было получено 95% гидрохлорида тиагабина.

Карл Фишер (К. Ф.): < 1% воды.

Рентгеновский анализ: отвечает безводной кристаллической форме.

Пример 2

Тиагабин. гидрохлорид (безводная форма)

При 55°C в 7мл 0,25 N хлористоводородной кислоты на грамм тиагабина был растворен гидрохлорид тиагабина. Путем добавления концентрированной хлористоводородной кислоты концентрация раствора была отрегулирована до нормальности, равной 0,8. Затем в раствор были загружены 0,5г/л затравочных кристаллов, после чего раствор был подвергнут перемешиванию в течение 18 часов при 52°C. Полученный продукт был отфильтрован и просушен при комнатной температуре, дав выход 85%.

Рентгеновский анализ: отвечает безводной кристаллической форме.

Пример 3

Тиагабин. гидрохлорид (безводная форма)

При 65°C в 613мл воды были растворены 75г моногидрата гидрохлорида тиагабина.

Раствор был отфильтрован, после чего в него были добавлены 37г концентрированной хлористоводородной кислоты, растворенной в 115г воды.

Раствор был подвергнут охлаждению до 52°C и оставлен на ночь в условиях постоянного перемешивания.

Перед отфильтровыванием продукта полученная суспензия была охлаждена до 40°C. Перед просушиванием в вакууме при 30°C фильтровальный осадок был дважды промыт в 55г воды.

К. Ф.: 0% воды.

Рентгеновский анализ: отвечает безводной кристаллической форме.

ДСК: фазовый переход при 193 °C.

Высокоэффективная жидкостная хроматография: 99,9% чистоты.

Пример 4

Тиагабин. гидрохлорид (безводная форма)

При 70°C в 100мл 1 N хлористоводородной кислоты были растворены 10г моногидрата гидрохлорида тиагабина.

Полученная смесь была охлаждена до комнатной температуры и оставлена на ночь в условиях постоянного перемешивания, в результате чего была получена суспензия мелких кристаллов.

Полученный продукт был отфильтрован и промыт водой перед просушиванием в вакууме при 40°C.

Выход: 9г ~ 95%.

Высокоэффективная жидкостная хроматография; 99,9% чистоты.

Дифференциальная сканирующая калориметрия: фазовый переход при 197,8°C.

Термический гравиметрический анализ (ТГА): 0,15 % потери массы до 160°C.

Рентгеновский анализ: отвечает безводной кристаллической форме.

Пример 5

Тиагабин, гидрохлорид (безводная форма)

В однолитровую колбу были загружены 50г этилового эфира тиагабина, 750мл воды и 11г концентрированной хлористоводородной кислоты. Смесь была нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего в течение 4 часов была отогнана смесь, состоящая из этанола и воды, всего 400мл. Оставшийся раствор был оставлен на ночь в условиях постоянного перемешивания и нагрева с обратным холодильником. Затем он был охлажден до 55 - 60°C, после чего в течение 5 минут к нему были добавлены дополнительные 37,5г концентрированной хлористоводородной кислоты. Затем раствор был охлажден до 50 - 52°C и подвергнут перемешиванию при этой температуре в течение 18 часов. Полученный осадок был собран фильтрацией и промыт в 20мл воды. Полученный продукт был просушен в вакууме при комнатной температуре, в результате чего было получено 40,5г гидрохлорида тиагабина.

Выход: 86%.

К. Ф.: 0,4% воды.

Рентгеновский анализ: отвечает безводной кристаллической форме.

Пример 6

Тиагабин, гидрохлорид (безводная форма)

В однолитровую колбу были загружены 50г этилового эфира тиагабина, 575мл воды и 25г концентрированной хлористоводородной кислоты. Смесь была нагрета с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего в течение 4 часов была отогнана смесь, состоящая из этанола и воды, всего 200мл. Реакционный раствор был охлажден до 88°C, после чего к нему были добавлены дополнительные 23,5г концентрированной хлористоводородной кислоты. Затем раствор был постепенно охлажден до комнатной температуры (22°C) при постоянном его перемешивании в течение 18 часов. Полученный продукт был просушен в вакууме при комнатной температуре, в результате чего было получено 42,0г гидрохлорида тиагабина.

Выход: 90%.

К. Ф.: 0,1% воды.

Рентгеновский анализ: отвечает безводной кристаллической форме.