



(19) **UA** (11) **77 021** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040503407, 03.10.2002

(24) Дата начала действия патента: 16.10.2006

(30) Приоритет: 09.10.2001 US 60/328,375
25.09.2002 US 10/256,155

(46) Дата публикации: 15.10.2006C07C 227/00
20060101AFI20051008RMUA C07C
229/28 20060101ALI20051220RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US02/31706, 20021003

(72) Изобретатель:

Чен Линна Р., CN,
Бабу Суреш Р., US,
Калвитт Клод Джеффри, US,
Тобаес Браян, US

(73) Патентовладелец:

УОРНЕР ЛАМБЕРТ КОМПАНИ ЛЛСИ, US

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ДЕГИДРАТА ГАБАПЕНТИНА ФОРМЫ В,
КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ДЕГИДРАТЫ ГАБАПЕНТИНА ФОРМЫ А И ФОРМЫ В

(57) Реферат:

Кристаллические безводные формы габапентина получены из моногидрата габапентина. Новые кристаллические формы обеспечивают преимущества при изготовлении терапевтического агента.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 10, 15.10.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **77 021** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040503407, 03.10.2002

(24) Effective date for property rights: 16.10.2006

(30) Priority: 09.10.2001 US 60/328,375
25.09.2002 US 10/256,155

(46) Publication date: 15.10.2006C07C 227/00
20060101AFI20051008RMUA C07C
229/28 20060101ALI20051220RMUA

(86) PCT application:
PCT/US02/31706, 20021003

(72) Inventor:

Chen Linna R., CN,
Babu Suresh R., US,
Kalvitt Claude Jeffry, US,
Tobayes Bryan, US

(73) Proprietor:

WARNER LAMBERT COMPANY LLC, US

(54) A method for the preparation of crystalline dehydrate of gabapentin of form B, crystalline dehydrates of gabapentin of form a and FORM B

(57) Abstract:

Described are new crystalline anhydrous forms of gabapentin formed from gabapentin monohydrate. The new crystalline forms provide advantages in the manufacture of the therapeutic agent.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 10, 15.10.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **77 021** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040503407, 03.10.2002

(24) Дата набуття чинності: 16.10.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 09.10.2001 US 60/328,375
25.09.2002 US 10/256,155

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.10.2006C07C 227/00
20060101AFI20051008RMUA C07C
229/28 20060101ALI20051220RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US02/31706, 20021003

(72) Винахідник(и):
Чен Лінна Р., CN,
Бабу Суреш Р., US,
Калвітт Клод Джеффри, US,
Тобаєс Браян , US

(73) Власник(и):
УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ ЛЛСІ, US

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КРИСТАЛІЧНОГО ДЕГІДРАТУ ГАБАПЕНТИНУ ФОРМИ В, КРИСТАЛІЧНІ
ДЕГІДРАТИ ГАБАПЕНТИНУ ФОРМИ А ТА ФОРМИ В

(57) Реферат:
Кристалічні безводні форми габапентину
одержані з моногідрату габапентину. Нові

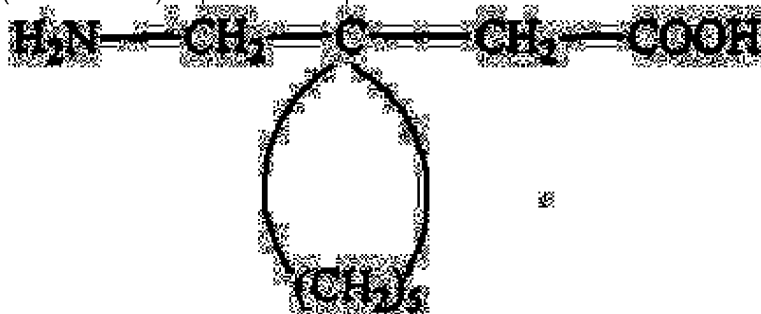
кристалічні форми забезпечують переваги при
виготовленні терапевтичного агента.

Опис винаходу

Пріоритет цієї заявки заявлений в заявці з серійним номером 60/328,375, що подана 9 жовтня 2001, яка включена сюди як посилання.

Представлений винахід стосується нових безводних кристалічних форм габапентину одержаних з моногідрату габапентину.

Габапентин є генеричною назвою, що використовується для ідентифікування (1-амінометил)-1-циклогексаноїтрової кислоти



Він є корисним в терапії деяких церебральних розладів, таких як деякі форми епілепсії, напади слабкості, гіпокінезія і черепні травми. Патенти US №4,024,175 і 4,087,544 стосуються сполуки і її використання. Вони також описують сіль кислоти, тобто, габапентин гідрохлорид гідрат у співвідношенні 4:4:1 і натрієву сіль габапентину гідрату у співвідношенні 2:1. Патент US №4,894,476 описує моногідрат габапентину і спосіб його одержання. Ці патенти включені як посилання.

Представлений винахід забезпечує нові кристалічні форми габапентину, дегідрат, Форма А, і дегідрат, Форма В. Ці нові кристалічні форми одержують з моногідрату габапентину. Моногідрат габапентину дегідратують в середовищі, в якому активність води підтримують нижче від приблизно 0,8 до приблизно 0,9, або нагрівають при температурі приблизно 50-175°C до утворення кристалічного дегідрату габапентину, Форма А. Цю кристалічну форму потім перетворюється при стоянні при кімнатній температурі у більш стабільну кристалічну форму габапентину, дегідрат, Форма В.

Представлений винахід також забезпечує спосіб покращеного способу одержання чистих кристалічних форм терапевтичного агенту - габапентину. Представлений спосіб обмежується необхідністю використання органічних розчинників, таких як метанол, що описаний раніше в способах одержання габапентину і його моногідрату. Представлений спосіб пропонує швидший спосіб виробництва, більш безпечний, з меншою кількістю використовуваного розчинника і меншими втратами при перекристалізації.

Фіг.1 показує ¹³C-тТЯМР спектр для чотирьох кристалічних форм габапентину.

Фіг.2 показує порошкову дифрактограму для кристалу ангидрату габапентину.

Фіг.3 показує порошкову дифрактограму для кристалу моногідрату габапентину.

Фіг.4 показує порошкову дифрактограму для кристалу дегідратованого габапентину А.

Фіг.5 показує порошкову дифрактограму для кристалу дегідратованого габапентину В.

Представлений винахід забезпечує нові кристалічні форми габапентину, дегідрат Форма А і дегідрат Форма В. Представлений винахід також включає покращення способу одержання моногідрату габапентину, попередника нового кристалічного дегідрату представленого винаходу. Спочатку, моногідрат габапентину був описаний в патенті US №4,894,476, як нова кристалічна форма для терапевтичних цілей і також як засіб для очищення комерційного габапентину, безводної форми, шляхом перетворення моногідрату у габапентин.

Представлений винахід ґрунтується на відкритті, що відома безводна форма габапентину може бути кристалізована з розчинників або суміші розчинників з активністю води менше ніж від приблизно 0,8 до приблизно 0,9 і моногідрат габапентину може бути тільки кристалізований з води або суміші розчинників з активністю води більше ніж від приблизно 0,8 до приблизно 0,9. Моногідрат габапентину можна одержати шляхом суспендування габапентину в розчиннику або суміші розчинників, що мають активність води, принаймні, від приблизно 0,8 до приблизно 0,9, кристалізуючи одержаний моногідрат і збираючи продукт на фільтрі з відсмоктуванням. Суміші розчинників включають розчинники, що змішуються з водою, такі як спирт, переважно, нижчий алканол, такий як метанол або етанол.

Габапентину дегідрат А можна одержати з моногідрату, коли безпосередньо оточуюче середовище моногідрату має активність води менше ніж приблизно 0,85; тобто, менше ніж від приблизно 0,8 до приблизно 0,9. (В газовій фазі це означає, що відносна вологість становить менше ніж 85%). Це можна досягти використовуючи вакуум, десикант і/або використовуючи нагрівання.

Наприклад, дегідрат А можна одержати з моногідрату при низьких температурах і відносній вологості менше ніж приблизно 85% (активність води менше ніж 0,85).

Типово, як тільки утворюється моногідрат, моногідрат висушують при температурі приблизно 50-175 °C або нижче температури плавлення габапентину, що дає дегідратовану Форму А. Процес нагрівання може тривати до одержання сталої ваги дегідратованої Форми А. Типово, нагрівання можна проводити при температурі від приблизно 70 до 100°C і, наприклад, приблизно при 80°C протягом приблизно трьох годин.

Як було встановлено дегідратована Форма А габапентину перетворюється у більш стабільну кристалічну форму, дегідратована Форма В, при витримуванні при кімнатній температурі. Матеріал можна залишити стояти,

наприклад, в інертній атмосфері або в закритому контейнері. Швидкість перетворення дегідрату А у В безпосередньо залежить від чистоти вихідного дегідрату габапентину А.

Вміст води в згаданих формах менше ніж 0,5ваг.%, не дивлячись на те, що моногідрат габапентину містить приблизно 9ваг.% води.

Нові кристалічні форми характеризуються їх унікальними порошковими дифрактограмами і їх характеристичними хімічними зсувами їх відповідних спектрів твердотілого ¹³С ЯМР.

Таблиці 1-4 нижче порівнюють дві нові кристалічні форми габапентину, дегідрат А і дегідрат В, з новою безводною кристалічною формою габапентину і моногідратом габапентину.

Таблиця 1		
Дані ДРПП габапентину		
2-тета	d(Å)	Інтенсивність
7,9	11,1	100
15,0	5,9	33
16,9	5,2	22
20,4	4,4	18
23,6	3,8	15
25,7	3,5	13
27,0	3,3	23

Таблиця 2		
Дані ДРПП моногідрату габапентину		
2-тета	d(Å)	Інтенсивність
6,1	14,5	100
12,2	7,3	50
18,3	4,8	23
24,4	3,6	10

Таблиця 3		
Дані ДРПП дегідрату габапентину А		
2-тета	d(Å)	Інтенсивність
6,2	14,2	100
12,5	7,1	18
16,1	5,5	18
18,8	4,7	21
19,2	4,6	22
25,1	3,5	21
26,1	3,4	11

Таблиця 4		
Дані ДРПП дегідрату габапентину В		
2-тета	d(Å)	Інтенсивність
6,0	14,8	53
7,7	11,4	27
16,8	5,3	100
18,0	4,9	40
20,6	4,3	17
24,3	3,65	13

Рентгеноструктурні дані (ДРПП) знімали на порошковому дифрактометрі Rigaku Ultima+ спорядженому мідним, анодом, що працює при 40кВ/40мА даючи рентгенівське випромінювання з довжиною хвилі 1,542 Ангстрем. Ширина щілини дивергенції і щілини розсіювання становили 1°. Ширина щілини поглинання становила 0,3мм. Дифрактометр був споряджений змінником зразків Rigaku ASC-6A. Підготовка зразка полягала у заливанні кількості зразку достатній для заповнення типової пластини і м'якому очищенні поверхні і вирівнюванні без упакування зразка. Зразка аналізували за кімнатних умов проводячи безперервне сканування від 4° до 40° 2-тета із швидкістю 5°/хвилину. Дані ДРПП для чотирьох форм показані в Таблицях 1-4, вище. Значеннями є піки з, принаймні, 10% інтенсивністю від найбільш інтенсивного піку і округлювали необроблені дані, що представляють точність приблизно ±0,2 стосовно 2-тета і d(Å) оцінюючи дану стандартну похибку експерименту. ДРПП дифрактограми для чотирьох Форм показані на Фіг.2-5.

Таблиці 5-8 і порівнюють хімічні зсуви в мільйонних частках (м.ч.) для різних кристалічних форм габапентину включаючи нові кристалічні форми представленого винаходу, де гідрат Форми А і дегідрат Форми В.

Таблиця 5

Хімічні зсуви(м.ч.) габапентину

22,4

28,2

29,8

34,8

35,5

36,3

39,6

40,1

47,7

179,6

Таблиця 6

Хімічні зсуви (м.ч.) моногідрату габапентину

22,7

27,4

35,7

36,4

44,1

47,3

178,5

Таблиця 7

Хімічні зсуви (м.ч.) дегідрату габапентину А

22,1

27,0

33,7

36,2

37,6

41,0

51,0

177,4

Таблиця 8

Хімічні зсуви (м.ч.) дегідрату габапентину В

23,3

28,5

35,0

36,2

37,1

42,3

48,2

178,3

Всі спектри ^{13}C -тТЯМР знімали на спектрометрі Varian 400МГц ЯМР використовуючи високопотужну протонну розв'язку і кроссполаризацію з магнічним кутом обертання приблизно 6кГц. Хімічні зсуви співвідносили до зовнішнього гексаметилбензолу (сигнал метилу при 17,3м.ч.). Підготовлювали кожен екземпляр, зразок упаковували в 7мм силіконово-нітридний ротор контейнерного типу використовуючи знаряддя для пакування і запечатували ротор кришкою. Спектр знімали за кімнатних умов. Спектр ^{13}C -тТЯМР для чотирьох Форм показаний на Фіг.1.

Приклад

Приклад 1

Одержання моногідрату габапентину

Безводний габапентин, 100 грам, суспендували в 480мл води і перемішували протягом однієї години з затравкою кристалів моногідрату. Після кристалізації, моногідрат габапентину виділяли фільтруванням з відсмоктуванням.

Приклад 2

Кристалічні дегідрати габапентину, Форми А і В

Форма А: Дві порції моногідрату габапентину, 200мг і 100 грам нагрівали при 70-80°C протягом трьох годин одержуючи дегідрат габапентину Форма А.

Визначали щільність нового дегідрату, Форма А, що становила 1,156грам/мл використовуючи метод заміщення гексану. Зразки дегідрату габапентину, Форма А, аналізували на вміст води за методом Карла-Фішера і проводячи ВЕРХ габапентину.

Кристалічні дегідрати, Форми А і В, задовольняють вимоги специфікації на воду ($\leq 0,5\%$ в/в) і дослідницькій специфікації (98,5%-101,5% в/в на безводну основу).

Елементний аналіз і ^1H ЯМР підтвердили хімічний склад дегідрату габапентину, Форма А.

Аналіз сорбції води показав, що дегідрат габапентину, Форма А, не адсорбує значних кількостей води ($< 0,5\%$) при 25 °C і відносній вологості $< 85\%$.

Форма В: Дві порції дегідрату, Форма А, одержували як показано вище, залишали стояти. Було встановлено, що в межах одного місяця, Форма А перетворилась у дегідрат габапентину, Форма В, на 20%. Було встановлено, що в межах одного року, відбувалось повне перетворення у дегідрат, Форма В. Зразки з порцій аналізували з використанням ^{13}C -тТЯМР до повного завершення перетворення, що підтверджувалось зникненням дегідрату Форми А.

Обидві кристалічні форми характеризуються їх відповідними спектрами твердотілого ЯМР і дифрактограмами.

Приведені вище деталі, приклади і дані забезпечують повний опис виготовлення і застосування композицій винаходу. Оскільки багато втілень винаходу можуть бути зроблені без відходу від сутності і рамок винаходу, рамки винаходу окреслюються пунктами формули винаходу приведеними далі.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання кристалічного дегідрату габапентину форми В, що включає:

(а) дегідратацію моногідрату габапентину з утворенням кристалічного дегідрату габапентину форми А, і

(б) витримування дегідрату габапентину форми А при кімнатній температурі з утворенням кристалічного дегідрату габапентину форми В.

2. Спосіб за п.1, де стадію дегідратації (а) проводять шляхом використання вакууму, десиканту або нагрівання.

3. Спосіб за п.1, де моногідрат габапентину дегідратують в середовищі, в якому активність води підтримують нижче від приблизно 0,8 до приблизно 0,9.

4. Спосіб за п.2, де нагрівання здійснюють при температурі від приблизно 50 до приблизно 175°C.

5. Спосіб за п.1, де дегідрат габапентину форми А витримують в інертній атмосфері або закритому контейнері.

6. Спосіб за будь-яким з пп.1, 2, де моногідрат габапентину одержують, використовуючи наступні стадії, які включають:

(а) суспендування габапентину в розчиннику або суміші розчинників, що мають значення активності води більше ніж від приблизно 0,8 до приблизно 0,9;

(б) кристалізацію і збирання моногідрату габапентину на фільтрі.

7. Спосіб згідно з пунктом 6, де розчинником є вода.

8. Кристалічний дегідрат габапентину форми А, що має порошкову дифрактограму, яка містить принаймні одне з наступних значень 2-тета, які виміряні з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha$: 18,8 або 25,1.

9. Кристалічний дегідрат габапентину форми А, що має порошкову дифрактограму, яка містить наступні значення 2-тета, які виміряні з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha$: 18,8; 25,1 і 26,1.

10. Кристалічний дегідрат габапентину форми А, що має порошкову дифрактограму, яка містить наступні значення 2-тета, які виміряні з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha$: 6,2; 12,5; 16,1; 18,8; 19,2; 25,1 і 26,1.

11. Кристалічний дегідрат габапентину форми А, що характеризується спектром твердотілого ^{13}C ядерного магнітного резонансу, який має наступні хімічні зсуви, виражені в мільйонних частках стосовно зовнішнього сигналу метилу гексаметилбензолу при 17,3 м.ч.: 22,1; 27,0; 33,7; 36,2; 37,6; 41,0; 51,0 і 177,4.

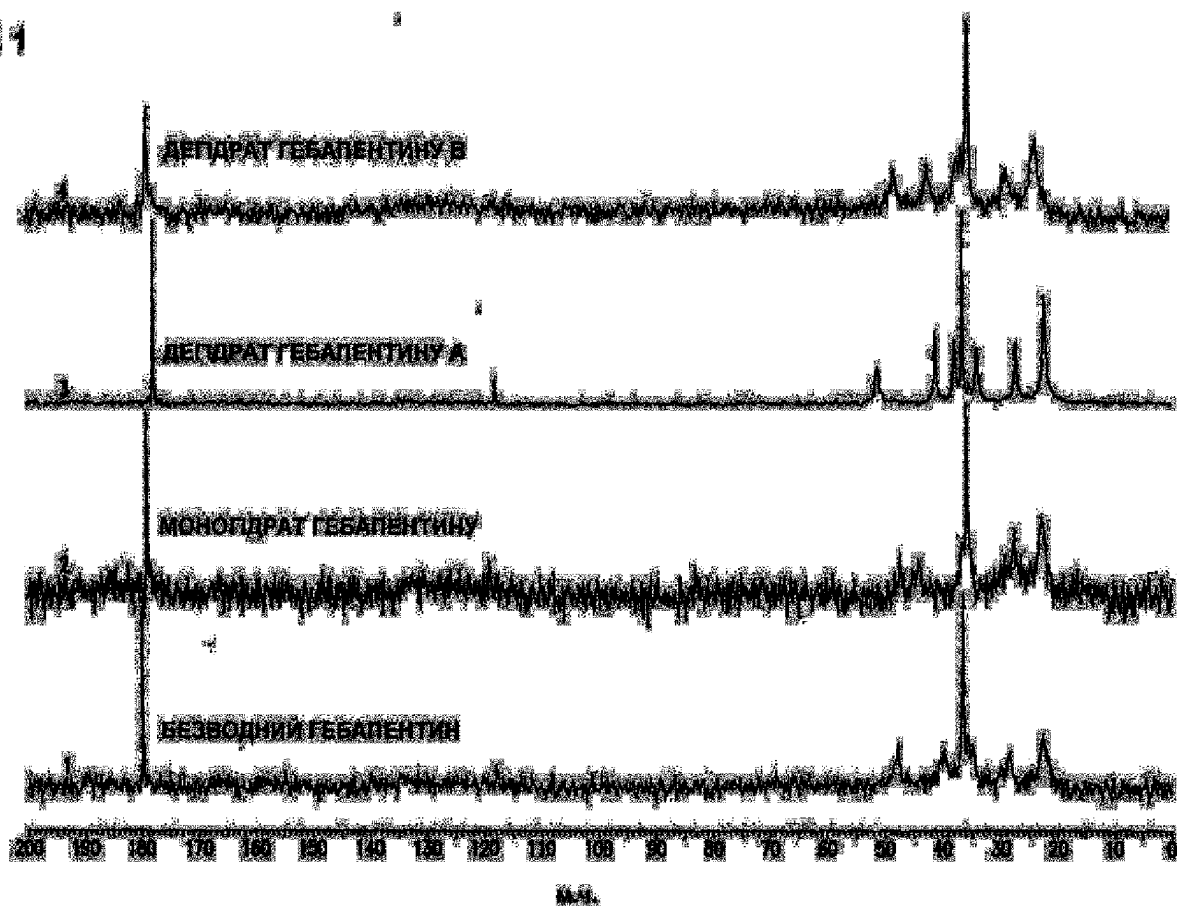
12. Кристалічний дегідрат габапентину форми В, що має порошкову дифрактограму, яка містить принаймні одне з наступних значень 2-тета, які виміряні з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha$: 6,0 або 16,8.

13. Кристалічний дегідрат габапентину форми В, що має порошкову дифрактограму, яка містить наступні значення 2-тета, які виміряні з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha$: 6,0; 16,8 і 18,0.

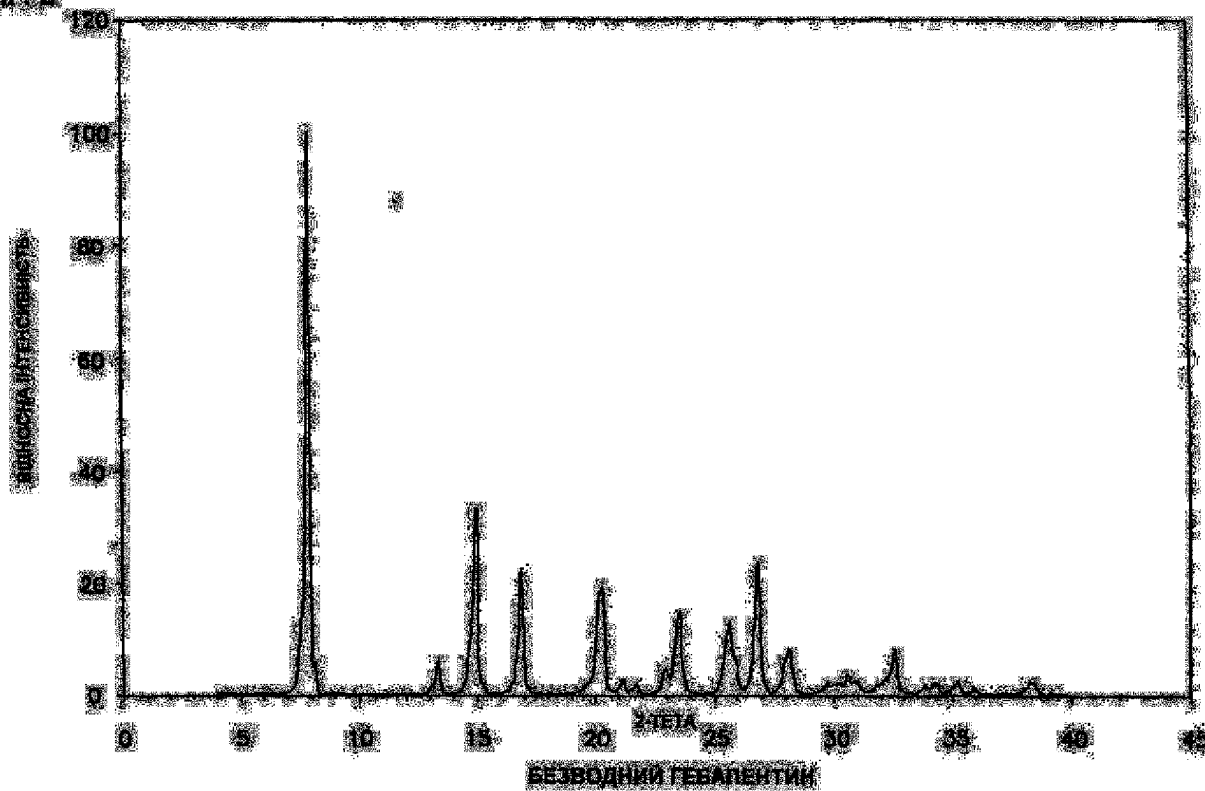
14. Кристалічний дегідрат габапентину форми В, що має порошкову дифрактограму, яка містить наступні значення 2-тета, які виміряні з використанням випромінювання $\text{CuK}\alpha$: 6,0; 7,7; 16,8; 18,0; 20,6 і 24,3.

15. Кристалічний дегідрат габапентину форми В, що характеризується спектром твердотілого ^{13}C ядерного магнітного резонансу, який має наступні хімічні зсуви виражені в мільйонних частках стосовно зовнішнього сигналу метилу гексаметилбензолу при 17,3 м.ч.: 23,3; 28,5; 35,0; 36,2; 37,1; 42,3; 48,2 і 178,3.

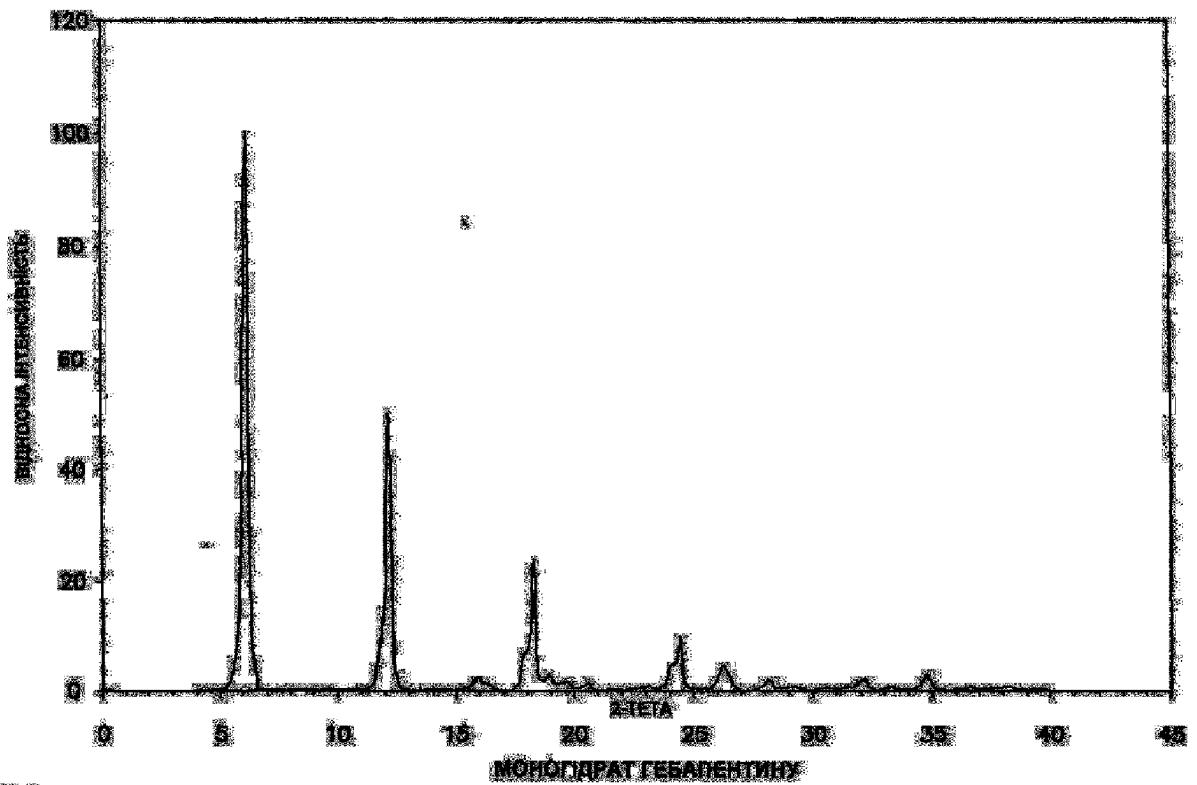
Фиг. 1



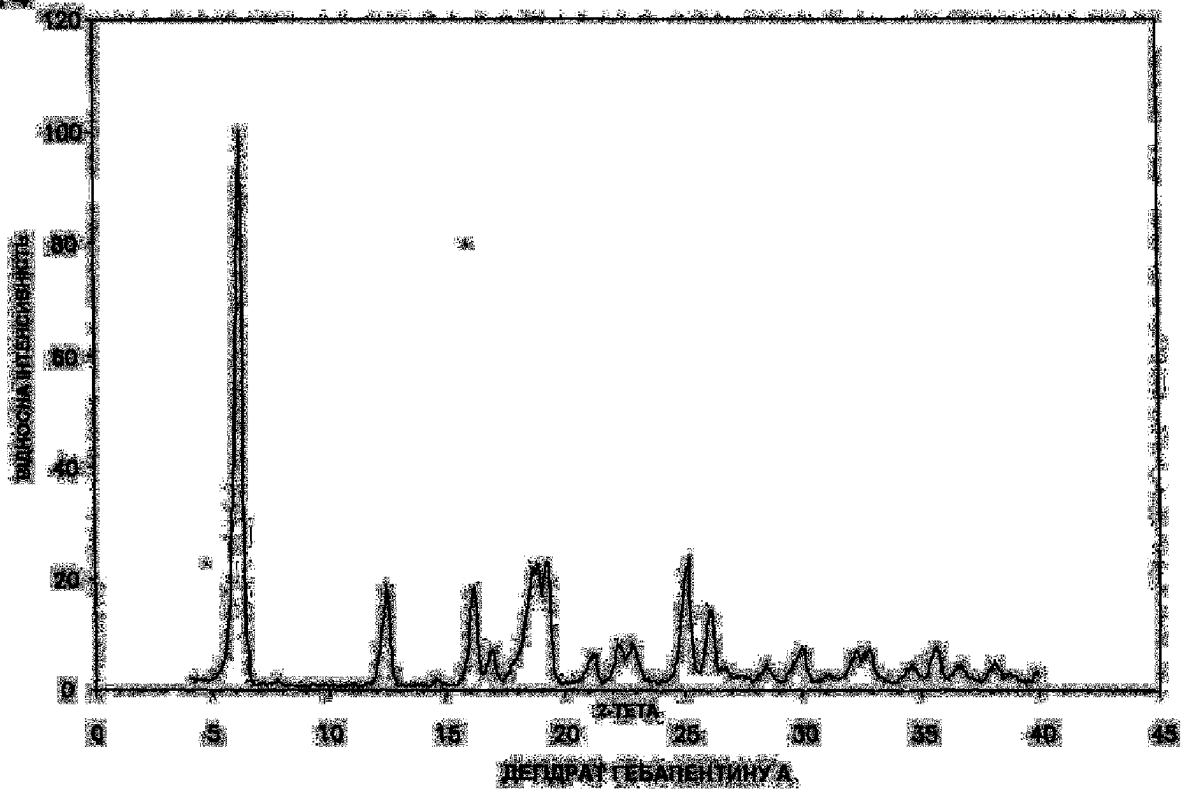
Фиг. 2



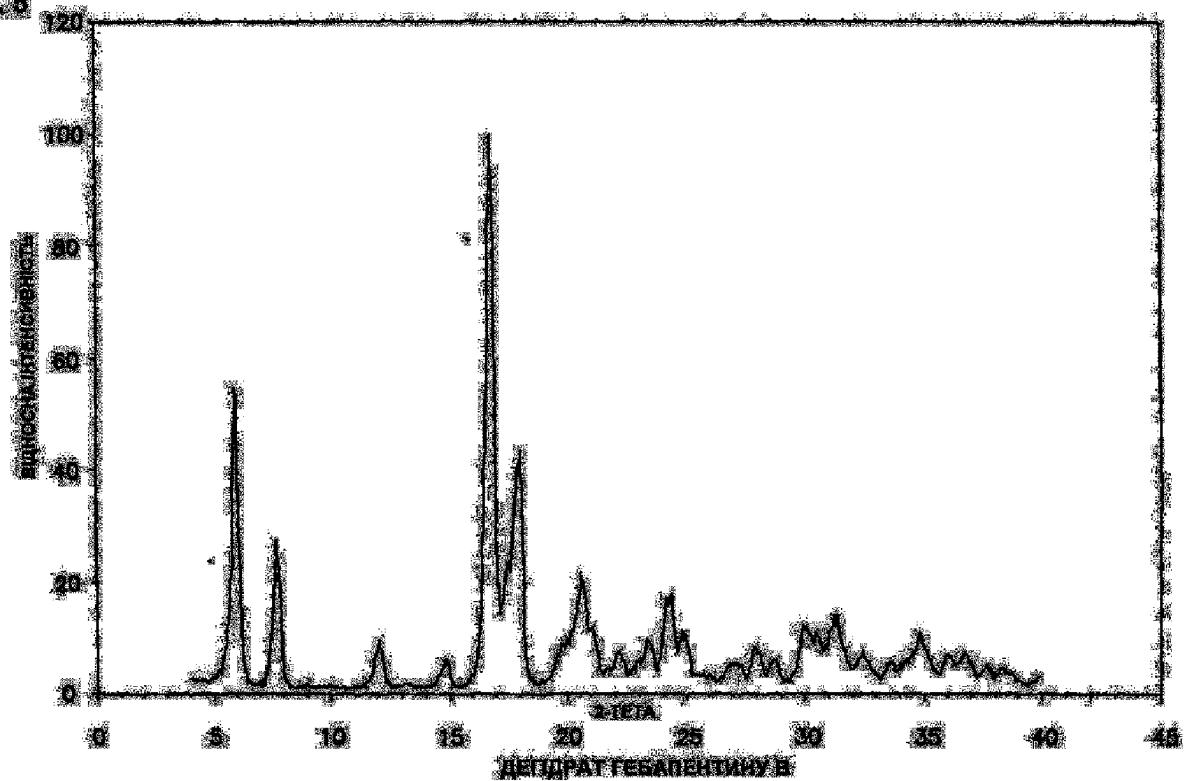
ФІГ. 3



ФІГ. 4



ФІГ. 6



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 10, 15.10.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 77021 C2

UA 77021 C2