



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102011901962343
Data Deposito	11/07/2011
Data Pubblicazione	11/01/2013

Classifiche IPC

Titolo

NUOVA FORMA CRISTALLINA

Descrizione dell'invenzione che ha per titolo:

"Nuova forma cristallina"

a nome LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE S.p.A., di nazionalità italiana, con sede in Via T. Salvini, 10 - 20122 Milano.

5 Inventori: NARDI, Antonio
SALVI, Annibale
VILLANI, Flavio
DE ANGELIS, Bruno
BERTOLINI, Giorgio

10 *****

La presente invenzione ha per oggetto una nuova forma polimorfa dell'acido R-(+)- α -lipoico e un procedimento per la sua preparazione, come pure le composizioni che la contengono e il suo uso come medicinale o integratore alimentare.

15 L'acido R-(+)- α -lipoico (ovvero acido (R)-5-(1,2-ditiolano-3-il)pentanoico)) è un composto liposolubile, diffusamente usato come farmaco e come integratore alimentare principalmente per le sue proprietà antiossidanti e la sua attività di coenzima in reazioni del metabolismo cellulare. L'acido R-(+)- α -lipoico è chimicamente instabile e tende facilmente a polimerizzare, con conseguente diminuzione della biodisponibilità e delle sue proprietà benefiche.

20 È noto che il comportamento delle sostanze che si assumono come farmaci e integratori è determinato dalla struttura chimica delle dette sostanze.

Si definiscono polimorfi i cristalli della stessa molecola differenti, cioè aventi una struttura cristallina diversa. Tali differenze portano generalmente a modificare le caratteristiche chimico-fisiche della sostanza e tali modifiche, a loro volta, si riflettono sulle proprietà

farmacologiche e farmacocinetiche della molecola. I polimorfi di una stessa molecola possono quindi presentare differenti stabilità, densità, solubilità, e reattività chimica.

Pertanto, la scoperta di nuove forme cristalline di composti farmaceuticamente utili fornisce nuove opportunità di migliorare le proprietà benefiche dei detti composti.

5 L'acido R-(+)- α -lipoico è stato descritto in varie forme cristalline.

US 5455264 descrive una forma cristallina dell'acido una diversa forma cristallina che viene ottenuta per lenta cristallizzazione da una miscela di cicloesano/acetato di etile nei rapporti 2:1 o 5:1.

US 6441024 descrive una diversa forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico che viene
10 preparata per lenta cristallizzazione in una miscela toluene/esano o toluene/eptano.

Scopo della presente invenzione è fornire una nuova forma cristallina (altrimenti detta anche "forma polimorfa" o "polimorfo") dell'acido R-(+)- α -lipoico che sia stabile e biodisponibile.

Così, secondo uno dei suoi aspetti, l'invenzione ha per oggetto una forma cristallina
15 dell'acido R-(+)- α -lipoico che presenta le caratteristiche di cella cristallina determinata per diffrazione dei raggi X su cristallo singolo:

Cristallo Monoclinico, $P2_1$ $a = 5.564 (1) \text{ \AA}$

$b = 9.793(1) \text{ \AA}$

$c = 18.248(2) \text{ \AA}$

20 $\beta = 91.776(6) \text{ \AA}$

$V = 994 (1) \text{ \AA}^3$

$D_{\text{calc}} = 1.379 \text{ gcm}^{-3}$

Secondo una forma di realizzazione preferita, la forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico della presente invenzione presenta all'analisi diffrattometrica a raggi X i picchi principali
25 con valori di 2-Theta 18.1, 20.6, 23.2 e 24.8.

Secondo una forma di realizzazione preferita, la forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico della presente invenzione presenta il diffrattogramma riportato nella Figura 1.

La forma cristallina della presente invenzione presenta una buona stabilità termodinamica offre pertanto molteplici vantaggi.

- 5 Con test di stabilità accelerata si è potuto constatare che la nuova forma cristallina risulta più stabile delle forme cristalline note. È evidente che trattandosi di una molecola farmaceuticamente attiva e notoriamente molto reattiva e tendente alla polimerizzazione, una migliore stabilità rappresenta una qualità di estrema importanza.

Breve descrizione dei disegni

- 10 La figura 1 mostra lo spettro di diffrazione a raggi X della nuova forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico.

La nuova forma cristallina dell'invenzione si ottiene con elevata purezza con il semplice procedimento qui di seguito descritto.

- Secondo un altro dei suoi aspetti, l'invenzione ha per oggetto un procedimento per la
15 preparazione della forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico dell'invenzione, che comprende i passaggi seguenti:

- (a) sciogliere l'acido R-(+)- α -lipoico in una miscela cicloesano/acetato d'etile per riscaldamento;
- (b) eventualmente filtrare la soluzione del passaggio (a);
- 20 (c) raffreddare repentinamente la soluzione così ottenuta a 5-10°C, ottenendo così una sospensione; e
- (d) eventualmente, isolare la forma cristallina così ottenuta.

Secondo una forma di realizzazione preferita la miscela cicloesano/acetato d'etile è in un rapporto pari o superiore a 15/1, vantaggiosamente pari o superiore a 18/1.

- 25 Il rapporto acido R-(+)- α -lipoico/miscela di solventi non è critico e le uniche condizioni

sono che tutto l'acido R-(+)- α -lipoico si scioglia nella detta miscela a caldo e che il quantitativo di miscela solventi non sia in grado di mantenere disciolto tutto l'acido R-(+)- α -lipoico anche a freddo. A titolo illustrativo, si può usare un rapporto tra 1/5 e 1/10 (g/ml), ad esempio intorno a 1/6 o 1/7 (g/ml).

- 5 La soluzione del passaggio (a) è preparata per riscaldamento ad esempio fino a circa 35-40°C, vantaggiosamente 36-38°C, dopodiché la soluzione viene eventualmente filtrata a caldo e poi raffreddata velocemente per precipitare la nuova forma cristallina.

L'espressione "raffreddare repentinamente" deve essere intesa indicare un raffreddamento veloce, favorito dall'esterno, non il semplice graduale raffreddamento ottenuto lasciando
10 che la soluzione torni lentamente alla temperatura ambiente. Detto raffreddamento repentino può essere ottenuto, ad esempio, ponendo il recipiente di reazione in un abbattitore o in un bagno di ghiaccio o acqua/ghiaccio o simili. Il raffreddamento repentino della soluzione nel passaggio (c) è vantaggiosamente effettuato in un lasso di tempo compreso tra 10 e 60 minuti, vantaggiosamente tra 15 minuti e 30 minuti.

- 15 La sospensione ottenuta nel passaggio (c) può essere poi lasciata in agitazione alla temperatura di 5-10 °C per qualche ora.

Il precipitato può essere quindi isolato secondo le tecniche comuni, note all'esperto del ramo, ad esempio per filtrazione.

Si è notato, in modo inaspettato e sorprendente, che il rapido raffreddamento della
20 soluzione contenente l'acido R-(+)- α -lipoico permette la formazione della nuova forma cristallina e che tale polimorfo risulta essere particolarmente stabile rispetto ai polimorfi dell'acido R-(+)- α -lipoico noti.

Ulteriori dettagli del procedimento sopra esposto sono forniti nella sezione sperimentale della presente descrizione.

- 25 Secondo un altro dei suoi aspetti, l'invenzione ha per oggetto una composizione

farmaceutica/nutraceutica comprendente, come principio attivo, la forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico, eventualmente in combinazione con uno o più veicoli e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

La composizione dell'invenzione può essere formulata secondo i metodi ben noti alla tecnica, ad esempio può essere formulata in unità di dosaggio o in forma multidose.

Le forme di somministrazione appropriate comprendono preferibilmente le forme per via orale come le compresse, le capsule, le polveri, i granuli e le soluzioni o sospensioni orali, le forme di somministrazione sublinguale e buccale.

Delle forme preferite sono le capsule, preferibilmente le capsule di gelatina.

10 Possono anche essere preparate delle forme gastroresistenti e/o a rilascio prolungato.

Delle forme vantaggiose includono i pellet di acido R-(+)- α -lipoico descritti nella domanda di brevetto WO2007/138022.

Altre forme di somministrazione utili sono le forme di dosaggio adatte alla via di somministrazione topica e/o transdermica, ad esempio per l'uso dell'acido R-(+)- α -lipoico come agente anti-aging e/o per ridurre i danni provocati da esposizione ai raggi UV. La preparazione di queste forme di somministrazione è ben nota all'esperto del ramo della tecnica farmaceutica.

Nella composizione dell'invenzione la nuova forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico può essere formulata in combinazione con altri principi attivi.

20 Secondo un altro dei suoi aspetti, l'invenzione ha per oggetto l'uso della nuova forma cristallina acido R-(+)- α -lipoico per la preparazione di un medicamento e/o di un integratore alimentare.

La nuova forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico per l'uso come antiossidante e nel trattamento di disturbi connessi a fenomeni ossidativi e/o conseguenti a malattie di origine degenerativa, quali ad esempio diabete, arteriopatie, retinopatie, neuropatie centrali,

neuropatie periferiche, invecchiamento cerebrale, debilitazione senile, epatopatie, ecc., rappresenta un ulteriore aspetto dell'invenzione.

- L'invenzione ha altresì per oggetto un metodo per il trattamento di disturbi connessi a fenomeni ossidativi e/o conseguenti a malattie di origine degenerativa, quali ad esempio
- 5 diabete, arteriopatie, retinopatie, neuropatie centrali, neuropatie periferiche, invecchiamento cerebrale, debilitazione senile, epatopatie, ecc., che comprende somministrare a un soggetto che lo necessita, vantaggiosamente un mammifero, quale l'uomo, una quantità efficace della nuova forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico dell'invenzione.
- 10 Gli esempi che seguono illustrano l'invenzione in modo non limitativo.

Sezione sperimentale

Esempio 1

Preparazione della nuova forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico

- Si sciolgono 200 g di acido R-(+)- α -lipoico in una miscela di cicloesano (1279 ml) ed
- 15 acetato d'etile (70 ml), a 35-38°C. La soluzione così ottenuta è filtrata e raffreddata rapidamente a 5-10°C in 15 minuti. La sospensione così ottenuta è agitata a 5-10°C per 2 ore e quindi filtrata, lavata con cicloesano (70 ml) e seccata sotto vuoto a 20-25°C a dare 130 g di prodotto cristallino il cui diffrattogramma è riportato nella Figura 1.

Rivendicazioni

1. Forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico che presenta le seguenti caratteristiche di cella cristallina ai raggi X sul cristallo singolo:

Cristallo Monoclino, $P2_1$

$$a = 5.564 (1) \text{ \AA}$$
$$b = 9.793(1) \text{ \AA}$$
$$c = 18.248(2) \text{ \AA}$$
$$\beta = 91.776(6) \text{ \AA}$$
$$V = 994 (1) \text{ \AA}^3$$
$$D_{\text{calc}} = 1.379 \text{ gcm}^{-3}$$

2. Forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico che presenta all'analisi diffrattometrica a raggi X i picchi principali con valori di 2-Theta di 18.1, 20.6, 23.2 e 24.8.
3. Forma cristallina secondo la rivendicazione 2, che presenta il diffrattogramma riportato nella Figura 1.
4. Procedimento per la preparazione della forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, che comprende i passaggi seguenti:
 - (a) sciogliere l'acido R-(+)- α -lipoico in una miscela cicloesano/acetato d'etile per riscaldamento;
 - (b) eventualmente filtrare la soluzione del passaggio (a);
 - (c) raffreddare repentinamente la soluzione così ottenuta a 5-10°C, ottenendo una sospensione;
 - (d) eventualmente, isolare la forma cristallina così ottenuta.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, in cui detta miscela cicloesano/acetato d'etile è in un rapporto pari o superiore a 15/1.

6. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4 e 5, in cui la soluzione del passaggio (a) è preparata per riscaldamento fino a circa 35-40°C.
7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 6, in cui la sospensione ottenuta nel passaggio (c) può essere lasciata in agitazione alla
5 temperatura di 5-10 °C.
8. Composizione farmaceutica/nutraceutica comprendente, come principio attivo, la forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, o ottenuta con il procedimento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 7, eventualmente in combinazione con uno o più veicoli e/o eccipienti farmaceuticamente
10 accettabili.
9. Composizione della rivendicazione 8 che comprende anche uno o più ulteriori principi attivi.
10. Forma cristallina dell'acido R-(+)- α -lipoico come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, o ottenuta con il procedimento di una qualsiasi delle
15 rivendicazioni da 4 a 7, per l'uso come antiossidante e nel trattamento di disturbi connessi a fenomeni ossidativi e/o conseguenti a malattie di origine degenerativa.

Figura 1

acido R-(+)-lipoico

