



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314933**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 207/27, A 61 K 31/40

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19974369	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.03.01, PCT/JP96/00485
(22) Inng. dag	1997.09.22	(85) Videreføringsdag	1997.09.22
(24) Løpedag	1996.03.01	(30) Prioritet	1995.03.23, JP, 64234/95
(41) Alm. tilgj.	1997.11.24		1995.04.20, JP, 94782/95
(45) Meddelt dato	2003.06.16		

(71) Patenthaver	Daiichi Pharmaceutical Co Ltd, 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027, JP
(72) Oppfinner	Yukio Sato, Tokyo, JP Hiroaki Kitaoka, Tokyo, JP Tatsuya Terada, Tokyo, JP Makoto Ono, Tokyo, JP
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Vannfrie krystaller, medikament omfattende slike samt fremgangsmåte for fremstilling av vannfrie krystaller**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Vannfrie krystaller bestående av en forbindelse representert med formel: $R^2-CH_2CONH-R^1$ hvori R^1 representerer en substituert eller ikke-substituert pyridylgruppe eller substituert eller ikke-substituert fenylgruppe og R^2 representerer en substituert eller ikke-substituert 2-okso-1-pyrrolidinygruppe, kjennetegnet ved at krystallene i det vesentlige er ikke-hygroskopisk. Ved f.eks. tørking av vandige krystaller bestående av nevnte forbindelse ved en temperatur på 80°C eller mer under redusert trykk tilveiebringes vannfrie krystaller som viser en vektøkning på 1% eller mindre når de lagres under relativ fuktighet på 83% ved en temperatur på 25°C i 30 dager. Ved anvendelse av vannfrie krystaller for fremstilling av et medikament omfattende forbindelsen som en aktiv bestanddel kan et produkt med konstant innhold av den aktive bestanddel erholdes.

Teknisk område for oppfinnelsen

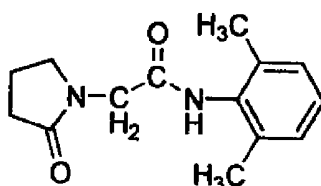
Foreliggende oppfinnelse vedrører vannfrie krystaller, medikament omfattende slike samt fremgangsmåte for fremstilling av vannfrie krystaller.

5

Bakgrunn for oppfinnelsen

Forbindelsen representert med følgende formel:

10



[N-(2,6-dimetylphenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidinyl)acetamid; heretter
15 i beskrivelsen kalt forbindelse (1)] er forventet å være et kondisjonsforsterkende middel (se japansk patentsøknad (KOKAI) nr. (Hei) 6-65197/1994). En vannfri krystall av forbindelse (1) kan fremstilles fra en vandig krystall av nevnte forbindelse.

Under fremstillingen av de vannfrie krystallene i form
20 av ovennevnte forbindelse oppdaget oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse betydelige forskjeller i hygroskopisitet blant flere vandige krystaller, og fant at forskjellene skyldtes tilstedeværelsen av flere typer vannfrie krystaller med atskilte grader av hygroskopisitet. Vi fant i tillegg først at hovedårsaken til
25 at krystallene hadde ulike grader av hygroskopisitet skyldtes tørkebetingelsene ved fremstilling av vannfrie krystaller ved tørking av hydratat.

For å bevare konstant kvalitet på farmasøytiske preparater er det ønskelig å anvende vannfrie krystaller som i
30 det vesentlige er ikke-hygroskopiske som pulverfyllmasser. Ikke-hygroskopiske krystaller som i det vesentlige er vannfrie i form av ovennevnte forbindelse er imidlertid ikke kjent til dags dato.

Beskrivelse av oppfinnelsen

35 En målsetning med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en vannfri krystall i form av ovennevnte forbindelse som i det vesentlige er ikke-hygroskopisk. En annen målsetning med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ny fremgangs-

måte for fremstilling som kan fremstille vannfrie krystaller i stor skala med utmerket reproducerbarhet.

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse utførte ulike forsøk for å oppnå ovennevnte målsettinger, og de fant at en vannfri krystall som i det vesentlige er ikke-hygroskopisk kan 5 erholdes ved tørking av en vandig krystall av forbindelse (1) under et spesifikt redusert trykk med oppvarming. Foreliggende oppfinnelse ble oppnådd på grunnlag av dette.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således vann- 10 frie krystaller kjennetegnet ved at de kan erholdes ved en fremgangsmåte omfattende tørking av krystaller av nevnte forbindelse ved en temperatur i området fra 110 til 120 °C og et redusert trykk på 66,66 hPa (50 mmHg) eller lavere og hvori de vannfrie krystaller av nevnte forbindelse har en vektøkning på 1 15 % eller mindre under lagring ved en relativ fuktighet på 83 % ved en temperatur på 25 °C i 30 dager.

Foreliggende oppfinnelse angår også et medikament omfattende de vandige krystaller angitt ovenfor som aktiv bestanddel.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er en 20 fremgangsmåte for fremstilling av ovennevnte krystaller kjennetegnet ved at den omfatter tørking av krystaller av nevnte forbindelse ved en temperatur i området fra 110 til 120 °C og et redusert trykk på 66,66 hPa (50 mmHg) eller lavere og hvori de 25 vandige krystaller av nevnte forbindelse har en vektøkning på 1 % eller mindre når de lagres under relativ fuktighet på 83 % ved en temperatur på 25 °C i 30 dager.

Kort beskrivelse av figurene

30 Figur 1 viser vektøkning av vandige krystaller bestående av forbindelser (1) ved lagring ved en relativ fuktighet på 75%, 83% eller 93% i 30 dager. I figuren representerer nummerene 402 og 404 de vannfrie krystallene ifølge foreliggende oppfinnelse.

35

Utførelse av oppfinnelsen

I ovennevnte generelle formel er substituentene i den substituerte pyridylgruppen eller den substituerte fenylgruppen

eller de 2-okso-1-pyrrolidinyll-gruppen ikke spesifikt begrenset. Eksempler på forbindelser omfatter en C₁₋₆ alkyl-gruppe, en C₁₋₆-alkoksy-gruppe, et halogenatom, en halogenert C₁₋₆ alkyl-gruppe, cyano-gruppe, nitro-gruppe en C₁₋₆ alkoksy-substituert karbonyl-gruppe, en C₁₋₆ alkyl-substituert karbonyl-gruppe, hydroksyl-gruppe, karboksyl-gruppe, substituert eller ikke-substituert aminogruppe eller lignende. Eksempler på den substituerte amino-gruppen omfatter amino-grupper substituert med en eller to C₁₋₆ alkyl-grupper (der to substituenten er til stede, de kan være like eller forskjellige fra hverandre). Alkyl-gruppen og alkoksy-gruppen kan være rettkjedete eller forgrenede kjedegrupper. Pyridylgruppen og fenylgruppen kan ha én eller flere substituenten som nevnt ovenfor i sine ringer.

Blant forbindelsene representert med ovennevnte generelle formel er ovennevnte forbindelse (1) [N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidinyll(acetamid] foretrukket. Forbindelser som består av krystallene ifølge oppfinnelsen er imidlertid ikke begrenset i denne spesielle forbindelse.

Krystallene ifølge oppfinnelsen er vannfrie krystaller bestående av forbindelsene omfattende av ovenfor nevnte generelle formel og kjennetegnet ved at de i det vesentlige mangler hygroskopisk egenskap. Oppfinnerne har avdekket at minst tre typer vannfrie krystaller bestående av en forbindelse ifølge ovennevnte generelle formel eksisterer. Mer spesifikt eksisterer de vannfrie krystaller av forbindelse (1) som er en vanlig forbindelse blant de bestående av ovenfor nevnte formel, (a) en krystall som i det vesentlige er ikke-hygroskopisk når den lagres ved en relativ fuktighet på 83% i 30 dager; (b) en krystall som viser en vektøkning, men ikke når hygroskopisk likevekt når den lagres ved en relativ fuktighet på 83% i 30 dager; og (c) en krystall som viser en vektøkning og når hygroskopisk likevekt som danner et monohydrat når den lagres ved en relativ fuktighet på 83% i 30 dager. Krystallen ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at den har samme egenskap som angitt i (a) ovenfor.

Egenskapene til krystallen ifølge oppfinnelsen er mer spesifikt forklart i eksempel 1. Figur 1 viser vektøkninger til vannfrie krystaller bestående av forbindelse (1) etter lagring ved en relativ fuktighet på 75%, 83% eller 93% i 30 dager. Ved

relativ fuktighet på 83% viste krystallene med nr. 402 og 404 ingen vektøkning (krystaller ifølge oppfinnelsen: krystaller ifølge (a) ovenfor). Krystaller med nr. 101, 401 og 403 viste en tilsynelatende vektøkning mens de ikke nådde fullstendig hygroskopisk likevekt under relativ fuktighet på 83% (krystaller som i 5 (b) ovenfor). Krystallene med 100 og 102 viste tilsynelatende vektøkning og nådde fullstendig hygroskopisk likevekt under en relativ fuktighet på 83% (krystaller ifølge (c) ovenfor).

Fremgangsmåten er kjennetegnet ved at utgangsmaterialet 10 holdes under redusert trykk og tørkes ved en temperatur på 80°C eller mer for å erholde vannfrie krystaller ifølge (a) ovenfor. Som utgangsmaterialer for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan alle vandige krystaller bestående av en forbindelse omfattet av ovennevnte generelle formel (hydratkrystaller inneholdende ulike 15 mengder med krystallvann) eller vannfrie krystaller med samme fuktabsorberende egenskaper som de i (b) eller (c) ovenfor anvendes. Blant disse kan det foretrekkes at vandige krystaller anvendes. Når vannfrie krystaller med samme hygroskopiske egenskaper som de i (b) eller (c), kjennetegnet ved den høye 20 fuktighetsabsorpsjonsgraden til disse, anvendes som utgangsforbindelser kan de forandres til vannfrie krystaller ifølge oppfinnelsen ved først å forandre dem til vandige krystaller ved rekrySTALLISERING og så utføre tørkingstrinnet, eller alternativt ved å utsette krystallene direkte for behandlingen i fremgangs- 25 måten ifølge oppfinnelsen.

Når krystaller, slik som vandige krystaller eller de vannfrie krystallene anvendes som utgangsforbindelser er i gjennomsnittlig partikkelstørrelse, partikkelstørrelsesfordeling eller tilsynelatende spesifikt volum og lignende til krystallene 30 ikke særlig begrensende. F.eks. kan krystaller med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 31 til 51 μm ; en partikkelstørrelsesfordeling på 106 til 500 μm som utgjør 75 til 90% av alle partiklene; og et tilsynelatende spesifikt volum på 1,41-1,48 ml/g fortrinnsvis anvendes. KrySTALLISERINGSBETINGELSER, 35 (f.eks. avkjølingsgrad, omrøringsgrad og pH under krySTALLISERINGEN) for fremstilling av disse krystaller anvendt som utgangsforbindelser er heller ikke særlig begrenset. Når vandige krystaller anvendes er det foretrukket å anvende de med et

innledningsvis vanninnhold som er så lavt som mulig. F.eks. er krystaller med et vanninnhold på 20% eller mindre, fortrinnsvis 15% eller mindre foretrukket. Det er ikke å foretrekke å anvende krystaller med et innledningsvis vanninnhold på over 20%,
5 ettersom vannfrie krystaller med høy hygroskopisk grad enkelte ganger kan erholdes.

Tørking kan utføres ved en temperatur på 80°C eller mer, fortrinnsvis 100°C eller mer er mest foretrukket mellom området på fra 110 til 120°C. Generelt sett vil de ovennevnte for-
10 bindelser ikke oppløses eller farge ved oppvarming, f.eks. ved 100°C i ca. 24 timer. Tørking ved en unødvendig høy temperatur er imidlertid ikke å foretrekke ettersom dette kan være ufordelaktig sett fra et økonomisk synspunkt og kan forårsake dekomponering og smelting av forbindelsene. En tørketemperatur på 60°C eller
15 mindre er ikke ønskelig ettersom dette av og til kan gi vannfrie krystaller med høy hygroskopisk grad. Med ovennevnte tørke-temperatur menes en temperatur i objektet, per se, som skal tørkes. Av denne grunn er det generelt sett nødvendig å utføre tørkettrinnet ved justering av en temperatur i apparatet som er
20 flere (°C) til flere titalls grader høyere for å oppnå en ønsket indre temperatur i objektet.

Det reduserte trykk kan være 200 mmHg eller mindre, fortrinnsvis 100 mmHg eller lavere, mer foretrukket 50 mmHg eller lavere og mest foretrukket mellom 35 til 45 mmHg. Generelt kan de
25 vannfrie krystallene ifølge oppfinnelsen effektivt erholdes ved utførelse av tørkettrinnet under et høyere vakuumnivå. Et egnet redusert trykk bør imidlertid velges ut fra økonomiske, operative og andre synspunkt. Et tørkettrinn under et dårlig vakuumnivå, slik som 300 til 400 mmHg er ikke ønskelig, ettersom et slikt
30 trinn enkelte ganger kan gi vannfrie krystaller med høy hygroskopisk grad. Det er ikke særlige begrensninger når det gjelder tørkeprosedyrer og de som vanligvis anvendes av fagfolk på området, f.eks. en fluidisert tørkingsmetode under anvendelse av en fordamper, en "compartment tray"-tørkemetode, vibrofluidi-
35 serende tørkemetode eller lignende kan anvendes. Tørkingstiden er generelt 1 til 24 timer, fortrinnsvis 5 - 15 timer, mer foretrukket 10 til 12 timer og mest foretrukket ca. 9 timer.

Krystallene ifølge oppfinnelsen som er erholdt som beskrevet ovenfor kan enkelte ganger ha såkalt forbundet vann på overflaten. Det kan lett forstås av fagfolk på området at slikt overflatevann ikke stammer fra krystallgitteret. Vanninnholdet
 5 avledet fra slikt forbundet vann er generelt 1% eller mindre fortrinnsvis 0,2% eller mindre. De vannfrie krystallene ifølge oppfinnelsen viser ikke vesentlig vektøkning som følge av fuktighetsabsorpsjon ved lagring, f.eks. under relativ fuktighet på 83% ved temperaturer på 25°C i 30 dager. Av denne grunn
 10 uttaler enhver vannfrie krystall som fremviser vektøkning på 1% eller mindre målt under betingelser som i det vesentlige er de samme som de nevnt ovenfor innen rammen av oppfinnelsen. Foretrukne krystaller ifølge oppfinnelsen viser en vektøkning på 0,5% eller mindre, med foretrukket 0,1% eller mindre når de måles
 15 under betingelsene som nevnt ovenfor.

Selv om det ikke er ment å være bundet til en spesifikk teori, en mulig årsak til tilstedeværelsen av flere vannfrie krystaller av ovennevnte forbindelse med forskjellige hygroskopiske grader, er at forskjeller i overflatestruktur, dvs. ulik
 20 overflate og diameter og antall mikroporer og lignende, kan oppstå avhengig av tørkebetingelsen. Når f.eks. tørkingen utføres ved lav temperatur dannes mikroporer som følge av turbulens på krystalloverflatene på grunn av dehydrering av overflatene og diffusjon og migrasjon av vannmolekyler innenfra, som resulterer
 25 i dannelselse av lette krystaller med turbulente overflater som viser høy grad av hygroskopi. På den annen side når tørkingen utføres ved høy temperatur kan ødeleggelse eller rekrystallisering med delvis fusjon av krystaller skje som følge av rask dehydrering, som resulterer i dannelselse av krystaller med tung
 30 vekt med glatte overflater der krystallene har en lav grad av hygroskopi. Det må imidlertid forstås at rammen av oppfinnelsen ikke begrenses av krystallenes overflatestrukturer eller lignende som er nevnt ovenfor.

35 Eksempler

Foreliggende oppfinnelse forklares mer spesifikt med referanse til eksemplene.

Eksempel 1

Ti gram av hydrat av forbindelsen (1) [N-(2,6-dimetylfenyl)-2-(2-okso-1-pyrrolidiny1)acetamid] (vanninnhold: 13,2%, Karl Fischer's fremgangsmåte) ble tørket under et trykk på 35-45 mmHg ved en tørketemperatur på 110-120°C i 9 timer for å gi 8,5 g av de vannfrie krystallene ifølge oppfinnelsen. Til sammenligning ble hydratet tørket ved en lavere temperatur på 60-70°C på en lignende måte for å gi vannfrie krystaller med en høy grad av hygroskopi (vannfrie krystaller ifølge (c) ovenfor.

De vannfrie krystallene ble silt ved anvendelse av en sil med 60 gitter. Et gram prøve i form av krystallene som passerte gjennom silen ble holdt under konstant fuktig betingelse i en eksikkator (20°C, relativ fuktighet på 85% over en mettet KCl-oppløsning) for å undersøke krystallenes hygroskopiske grad. Gradene av vektøkning observert ved dette eksperiment er vist i tabell 1 (gradene av vektøkning ble regnet på grunnlag av krystaller med den høyeste hygroskopiske grad og "1" viser at krystallene har den høyeste hygroskopiske graden.

Tabell 1

Tidsperiode	1 uke	2 uker
Vektøkningsgrad	0,020	0,185

Eksempel 2

Tyve gram av ovennevnte forbindelse (1) ble tørket under et trykk på 40 mmHg ved en tørketemperatur på 110-120°C i 9 timer for å erholde 17,0 g av de vannfrie krystallene ifølge oppfinnelsen. De vannfrie krystallene ble silt ved anvendelse av en sil med 60 gitter. Ett gram bestående av krystallene som passerte gjennom silen ble holdt under en konstant fuktig betingelse i en eksikkator (20°C, relativt fuktighet på 85% over en mettet KCl-oppløsning) for å måle hygroskopiske grader til krystallene. Vektøkningsgradene er vist i tabell 2.

Tabell 2

Tidsperiode	1 uke	2 uker
Vektøkingsgrad	0,173	0,460

Eksempel 3

De vannfrie krystallene av forbindelse (1), som ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten i eksempel 1 og tilsvarte (c) ovenfor, ble silt ved anvendelse av en sil med 60 gitter. 12 gram av krystallprøven som passerte gjennom silen ble tørket ved en tørketemperatur på 110-120° og 1 g prøve av krystallene ble kontinuerlig oppsamlet. Prøvene ble holdt under en konstant fuktig betingelse i en eksikator (20°C, relativ fuktighet på 85% over en mettet KCl-oppløsning) for å undersøke grader av hygroskopi til krystallene. Som det kommer frem av resultatene under ble de vannfrie krystallene med høy hygroskopisk grad forandret til vannfrie krystaller ifølge oppfinnelsen med lav hygroskopisk grad som følge av den forlengede varmebehandlingen.

Tabell 3

Tid (timer)	0	8	16	24	32
Vektøkingsgrad	1,00	0,13	0,15	0,09	0,08

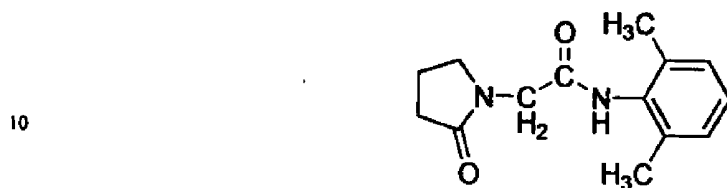
30 Industriell anvendelighet

De vannfrie krystallene ifølge oppfinnelsen viser i det vesentlige ingen fuktabsorpsjon når de lagres i en lang tidsperiode under meget fuktig betingelse. Av denne grunn kan de anvendes for fremstilling av medikamenter som omfatter en forbindelse av ovennevnte generelle formel som en aktiv bestanddel, produkter med et konstant innhold av den aktive bestanddel kan tilveiebringes. Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendbar ettersom den muliggjør produksjon av

ovennevnte vannfrie krystaller i stor skala med utmerket reproduserbarhet.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Vannfrie krystaller av en forbindelse representert ved følgende formel:



15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t de kan erholdes ved en fremgangsmåte omfattende tørking av krystaller av nevnte forbindelse ved en temperatur i området fra 110 til 120 °C og et redusert trykk på 66,66 hPa (50 mmHg) eller lavere og hvori de vannfrie krystaller av nevnte forbindelse har en vektøkning på 1 % eller mindre under lagring ved en relativ fuktighet på 83 % ved
20 en temperatur på 25 °C i 30 dager.

2. Vannfrie krystaller ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t tørkingen utføres med vannholdige krystaller.

25

3. Vannfrie krystaller ifølge krav 1 eller 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t vanninnholdet i de vannholdige krystaller er 20 % eller mindre.

30

4. Medikament,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter vandige krystaller ifølge krav 1 til 3 som aktiv bestanddel.

35

5. Fremgangsmåte for fremstilling av vandige krystaller ifølge krav 1 til 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter tørking av krystaller av nevnte forbindelse ved en temperatur i området fra 110 til 120 °C og et redusert trykk på 66,66 hPa (50 mmHg) eller

lavere og hvori de vandige krystaller av nevnte forbindelse har en vektøkning på 1 % eller mindre når de lagres under relativ fuktighet på 83 % ved en temperatur på 25 °C i 30 dager.

5 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at tørkingstrinnet utføres med vannholdige krystaller.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 6,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at vanninnholdet i de vannholdige krystaller er 20 % eller mindre.

Fig. 1

