



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0415288-3 B1



(22) Data do Depósito: 14/10/2004

(45) Data de Concessão: 14/05/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O ÁCIDO 1-[[[A- ISOBUTANOILOXIETOXI] CARBONIL] AMINOMETIL]- 1-CICLO- HEXANO ACÉTICO CRISTALINO

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61K 9/22; A61K 9/26; C07C 271/22; A61P 25/02.

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2003 US 60/511287.

(73) Titular(es): XENOPORT, INC..

(72) Inventor(es): TONO ESTRADA; STEPHEN P. RAILLARD; CHRISTINE FRAUENFELDER; UWE ZACHER.

(86) Pedido PCT: PCT US2004033979 de 14/10/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/037784 de 28/04/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/04/2006

(57) Resumo: "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS, E, MÉTODO PARA PREPARAR O COMPOSTO". A invenção refere-se a uma forma cristalina de um análogo de ácido - aminobutírico e a métodos para a sua fabricação.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O ÁCIDO 1-
{[(α - ISOBUTANOILOXIETOXI) CARBONIL] AMINOMETIL}- 1-
CICLO- HEXANO ACÉTICO CRISTALINO”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma forma cristalina de um análogo de ácido γ -aminobutírico e a métodos para a fabricação da sua forma cristalina. Estes análogos podem ser usados como agentes terapêuticos no tratamento de certas doenças e distúrbios, incluindo, por exemplo, dor neuropática e neuralgia pós-herpética.

10 **FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

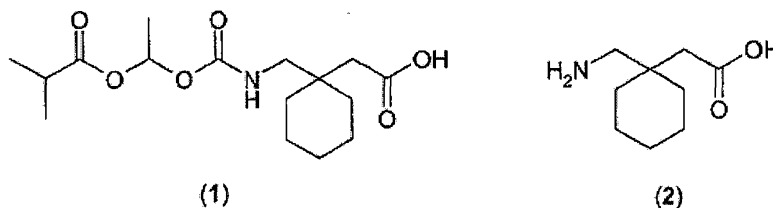
Em geral, formas cristalinas de drogas são preferidas sobre formas amorfas de drogas, em parte, por causa de sua estabilidade superior. Por exemplo, em muitas situações, uma droga amorfa se converte em uma forma de droga cristalina na armazenagem. Como formas amorfas e
15 cristalinas de uma droga tipicamente têm diferentes propriedades físicas / químicas, potenciais e/ou biodisponibilidade, tal interconversão é indesejável por razões de segurança em administração farmacêutica. Uma característica chave de qualquer substância de droga cristalina é o comportamento polimórfico de tal material. Os polimorfos são cristais da mesma molécula
20 que têm diferentes propriedades físicas porque a malha do cristal contém uma disposição diferente de moléculas. As propriedades físicas diferentes exibidas por polimorfos afetam os parâmetros farmacêuticos importantes tais como armazenagem, estabilidade, compressibilidade, massa específica (importante na formulação e na fabricação do produto) e taxas de dissolução (importante
25 na determinação da biodisponibilidade). Diferenças na estabilidade podem resultar de mudanças na reatividade química (e.g., hidrólise diferencial ou oxidação, de tal forma que uma forma de dosagem descolore mais rapidamente quando composta de um polimorfo do que quando composto de outro polimorfo), alterações mecânicas (e.g., tabletes esfarelam em

armazenagem conforme uma forma cristalina cineticamente favorecida se converta em uma forma cristalina mais termodinamicamente estável) ou ambos (e.g., tabletes de um polimorfo são mais suscetíveis a quebrar em alta umidade). As diferenças na solubilidade entre os polimorfos podem, em situações extremas, resultar em transições para formas cristalinas que perdem potência ou são tóxicos. Em adição, as propriedades físicas da forma cristalina pode ser importante no processamento farmacêutico. Por exemplo, uma forma cristalina particular pode formar solvatos mais prontamente ou podem ser mais difíceis de filtrar e lavar livres de impurezas do que outras formas (i.e., distribuição de tamanho e forma de partículas pode ser diferente entre uma forma cristalina em relação a outras formas).

Agências, tais como a United States Food and Drug Administration, regulam rigidamente o teor polimórfico do componente ativo de uma droga em formas de dosagem sólidas. Em geral, a agência reguladora requer o monitoramento batelada-por-batelada para drogas polimórficas se qualquer coisa além do polimorfo termodinamicamente preferido puro for comercializada. Com isso, razões médicas e comerciais favorecem a síntese e a comercialização de drogas sólidas como o polimorfo termodinamicamente estável substancialmente livre de polimorfos cineticamente favorecidos.

Ácido 1-{{[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético, (1), uma pró-droga da gabapentina análoga de GABA (2), tem alta biodisponibilidade como gabapentina quando dosada ou oral ou diretamente no cólon de um mamífero (Gallop et al, Publicação Internacional No. WO 02/100347). A alta biodisponibilidade torna o composto (1) um componente valioso de formas de dosagem oral (incluindo formas de dosagem de liberação prolongada) úteis para o tratamento ou prevenção de epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e.,

artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol.



O composto (1), preparado como descrito em Gallop et al, Publicação Internacional No. WO 02/100347, é isolado como um sólido vítreo após a liofilização a partir de acetonitrila aquosa. O material obtido por este processo é parcial ou completamente amorfo e certas formas de metal alcalino são higroscópicas. Contudo, sólidos amorfos e sólidos particularmente higroscópicos são difíceis de se manusear sob condições de processamento farmacêuticas por causa de baixas massas específicas e propriedades de fluxo não satisfatórias. Além disso, o manuseio de sólidos higroscópicos requer técnicas especiais e equipamento para se obter, por exemplo, quantidades reproduzíveis de composto ativo ou estabilidade de formulação sólida. Além disso, drogas que são higroscópicas devem ser acondicionadas em recipientes especiais que tenham barreiras contra vapor d'água, assim, substancialmente aumentando o custo de tais produtos.

Com isso, uma necessidade existe por formas cristalinas de ácido 1-{[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético com propriedades físico-químicas superiores que podem ser usadas vantajosamente em composições farmacêuticas e processamento farmacêutico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma forma cristalina de ácido 1-{[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é fornecida, que satisfaz estas e outras necessidades. Também fornecidas são composições farmacêuticas de uma forma cristalina do ácido 1-{[(α -

isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético, métodos de uso da forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e composições farmacêuticas destes para tratar ou prevenir várias doenças e métodos de fabricação de formas cristalinas de ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético.

Em um primeiro aspecto, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino é fornecido tendo picos de absorção característicos (2θ) em 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° e 26,6° ± 0,3° em um difractograma em pó de raio-X.

Em um segundo aspecto, composições farmacêuticas da forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético são fornecidas. As composições farmacêuticas compreendem o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético que tem picos de absorção característicos (2θ) em 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° e 26,6° ± 0,3° em um difractograma em pó de raio-X e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em um terceiro aspecto, métodos para tratamento ou prevenção de epilepsia, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol são fornecidos. Os métodos geralmente envolvem a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz do ácido 1-{{(α-

isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético que tem picos de absorção característicos (2θ) em $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ e $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ em um difractograma em pó de raio-X.

Em um quarto aspecto, as composições farmacêuticas para o tratamento ou prevenção de epilepsia, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogaços, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol em um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção são fornecidos. Os métodos geralmente envolvem a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético que tem picos de absorção característicos (2θ) em $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ e $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ em um difractograma em pó de raio-X.

Em um quinto aspecto, os métodos para a fabricação do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino que tem picos de absorção característicos (2θ) em $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ e $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ em um difractograma em pó de raio-X são fornecidos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra um difractograma em pó de raio-X do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético

cristalino; e

a Figura 2 ilustra um termograma de calorimetria de varredura diferencial do ácido 1-{{[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino.

5 **DESCRICÃO DETALHADA**

5.1 - Definições

DESCRICÃO DETALHADA

10 "Veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou carreador com o qual o ácido 1-{{[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é administrado.

"Paciente" inclui humanos. Os termos "humano" e "paciente" são usados intercambiavelmente aqui.

15 "Prevenção" ou "prevenir" refere-se a uma redução no risco de aquisição de uma doença ou distúrbio (i.e., causando pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolver em um paciente que pode ser exposto a ou predisposto à doença, mas não ainda experimenta ou exhibe sintomas da doença).

20 "pró-parte" refere-se a uma forma de um grupo de proteção que, quando usado para mascarar um grupo funcional dentro de uma molécula de droga converte a droga em uma pró-droga. Tipicamente, a "pró-parte" vai ser ligada à droga via ligação(ões) que são clivadas por meios enzimáticos ou não enzimáticos *in vivo*.

25 "Tratar" ou "tratamento" de qualquer doença ou distúrbio refere-se, em uma forma de realização, ao melhoramento da doença ou distúrbio (i.e., parada ou diminuição do desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos destes). Em outra forma de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se ao melhoramento de pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser discernível pelo paciente. Em uma outra

forma de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se à inibição da doença ou distúrbio, ou fisicamente, (e.g., estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (e.g., estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em outra forma de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se ao retardo do início da doença ou distúrbio.

"Quantidade terapêuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrado a um paciente para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapêuticamente eficaz" vai variar, dependendo do composto, da doença e de sua severidade e da idade, peso, etc. do paciente a ser tratado.

Referência será agora feita em detalhes às formas de realização preferidas. Embora as formas de realização preferidas sejam descritas, será entendido que a presente invenção não está limitada àquelas formas de realização preferidas. Do contrário, é pretendido se cobrir alternativas, modificações e equivalentes, como pode ser incluído dentro do espírito e do escopo da presente invenção, como definido pela(s) reivindicação(ões) da presente invenção.

5.2 - Formas Cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e sua preparação

Formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e métodos de fabricação de formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético são descritas em detalhes aqui.

Deve ser entendido que a referência ao ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético inclui todas as misturas substancialmente racêmicas, todas formas tautoméricas possíveis da estrutura química convencional para este composto e todos os derivados

isotopicamente rotulados deste composto (e.g., ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , etc.).

O material inicial (i.e., ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético) pode ser feito de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 13 de Gallop et al, Publicação Internacional No. WO 02/100347 ou Exemplo 12 de Gallop et al, Pedido de Patente Provisório U.S. de Série 60/606.637, depositado em 13 de agosto de 2004, intitulado, "Methods for Synthesis of Acyloxyalkyl Carbamate Prodrugs".

Em um aspecto, o ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino é fornecido. Em algumas formas de realização, o ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino tem picos de absorção característicos (2θ) em $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ e $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$. Em outras formas de realização, o ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino tem picos de absorção característicos (2θ) em $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ e $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ em um difractograma em pó de raio-X.

Em algumas formas de realização, o ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 54°C e cerca de 78°C . Em outras formas de realização, o ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 58°C e cerca de 70°C . Em outras formas de realização, o ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 62°C e cerca de 68°C . Em

outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 62 e cerca de 66°C. Em outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 63 e cerca de 66°C. Em outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 64 e cerca de 66°C. Em outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético cristalino funde entre cerca de 63 e cerca de 64°C.

Em outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético cristalino pode ser preparado primeiro adicionando-se o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético a um solvente para formar uma solução ou suspensão. Como usado aqui, os termos solução e suspensão são usados intercambiavelmente e significam incluir circunstâncias onde o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético é colocado em um solvente ou mistura de solventes, independentemente de solubilidade. O solvente usado na cristalização pode ser ou um solvente homogêneo, uma combinação de solventes, ou um solvente ou combinação de solventes em que o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético exibe solubilidade dependente da temperatura. Em geral, os solventes ou combinação de solventes em que o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético é solúvel dentro de uma primeira faixa de temperatura, e fracamente solúvel dentro de uma segunda faixa de temperatura, pode ser vantajosamente usado nos métodos descritos aqui. Misturas de um solvente "bom" e um "anti-solvente" podem também ser usadas com a solubilização dependente da temperatura,

i.e., dissolução em temperatura elevada e cristalização à temperatura ambiente. Exemplos de solventes "bons" adequados incluem metanol, etanol, 1,2-propano diol, t-butanol, n-butanol, isopropanol, ácido acético, nitrometano, acetonitrila, sulfóxido de dimetila, dimetilformamida, N-metil pirrolidona, acetona, acetato de metila, acetato de etila, acetato de isopropila, acetato de isobutila, metil isobutil cetona, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, tolueno, metil t-butil éter, clorobenzeno, 1,4-dioxano, dietiléter, cumeno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, 2-etoxietanol, 1,2-etanodiol, formiato de etila, 2-metoxietanol, 1-pentanol, anisol, diclorometano, cis e trans 1,2-dicloroetileno, clorofórmio, dimetilacetamida, propilacetato e misturas destes. Exemplos de "anti-solventes" incluem alcanos, tais como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, cis- ou trans-decalina, ciclo-hexano, metilciclo-hexano e misturas destes.

Preferivelmente, o processo de dissolução é realizado em temperatura elevada, até e incluindo o ponto de ebulição do solvente ou combinação de solventes. Com isso, em algumas formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil}aminometil}-1-ciclo-hexano acético é dissolvido em um solvente ou mistura de solventes com aquecimento e, opcionalmente, com chacoalhamento e agitação. A solução aquecida pode ser mantida em temperatura elevada para assegurar dissolução completa do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil}aminometil}-1-ciclo-hexano acético. A solução aquecida pode também ser filtrada em temperatura elevada para remover quaisquer componentes não dissolvidos.

Preferivelmente, a solução é resfriada vagarosamente para fornecer o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil}aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino, que pode ser separado do solvente residual por filtração e/ou secagem sob pressão reduzida. Em algumas formas de realização, a solução é resfriada entre cerca de 0 e cerca de 25°C. Outros métodos, conhecidos por aqueles versados na técnica de cristalização (e.g.,

evaporação de solvente, alagamento, reação química, semeadura, com uma pequena quantidade da forma de cristal desejada, etc.) pode também ser empregada para fornecer o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino.

5 Em algumas formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é dissolvido em heptano em uma temperatura entre cerca de 70°C e cerca da temperatura de refluxo. Preferivelmente, a temperatura é cerca de 70°C e a concentração do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano
10 acético em heptano está entre cerca de 0,07 a cerca de 0,08 g/ml. A solução é então resfriada até a temperatura ambiente para fornecer o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino.

Em outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é dissolvido
15 em uma mistura de heptano / acetato de etila (10 : 1 em volume) em uma temperatura entre cerca de 50°C e cerca da temperatura de refluxo, mais preferivelmente em uma temperatura de cerca de 70°C. A concentração do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano
20 acético na mistura de heptano / acetato de etila é entre cerca de 0,18 e cerca de 0,22 g/ml. A solução é então resfriada até entre cerca de 0°C e cerca de 25°C para fornecer o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino.

Em outras formas de realização, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é dissolvido
25 em uma mistura de metilciclo-hexano / metil t-butil éter (a relação volumétrica de metilciclo-hexano para metil t-butil éter entre cerca de 5:1 a cerca de 20:1, preferivelmente, cerca de 10:1) em uma temperatura entre cerca de 20 e cerca de 40°C, e a concentração do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético na mistura

metilciclo-hexano / metil t-butil éter é entre cerca de 0,1 e cerca de 0,25 g/ml. A solução é então resfriada para entre cerca de 0 e cerca de 25°C para fornecer o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético cristalino.

5 5.3 - Usos terapêuticos

Formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou composições farmacêuticas deste podem ser administradas a um paciente, preferivelmente um homem, sofrendo de epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol. Além disso, em certas formas de realização, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são administrados a um paciente, preferivelmente um humano, como uma medição preventiva contra várias doenças ou distúrbios. As formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas podem ser administradas como uma medição preventiva para um paciente tendo uma predisposição para epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol. Com isso, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas

formulações farmacêuticas podem ser usadas para a prevenção de uma doença ou distúrbio e, concorrentemente, tratamento de outra (e.g., prevenção de psicose enquanto trata de distúrbios gastrointestinais; prevenção de dor neuropática com tratamento de síndrome de retirada de etanol).

5 A adequação das formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas no tratamento de epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios
10 cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol pode ser determinada por métodos conhecidos na técnica (e.g., Satzinger *et al.*, Patente U.S. 4,024,175; Satzinger *et al.*, Patente U.S. 4,087,544; Woodruff, Patente
15 U.S. 5,084,169; Silvernlan *et al.*, Patente U.S. 5,563,175; Singh, Patente U.S. 6,001,876; Horwell *et al.*, Patente U.S. 6,020,370; Silvennan *et al.*, Patente U.S. 6,028,214; Horwell *et al.*, Patente U.S. 6,103,932; Silverman *et al.*, Patente U.S. 6,117,906; Silverman, Publicação Internacional No. WO 92/09560; Silverinan *et al.*, Publicação Internacional No. WO 93/23383;
20 Horwell *et al.*, Publicação Internacional No. WO 97/29101, Horwell *et al.*, Publicação Internacional No. WO 97/33858; Horwell *et al.*, Publicação Internacional No. WO 97/33859; Brians *et al.*, Publicação Internacional No. WO 98/17627; Guglietta *et al.*, Publicação Internacional No. WO 99/08671; Brians *et al.*, Publicação Internacional No. WO 99/21824; Brians *et al.*,
25 Publicação Internacional No. WO 99/31057; Magnus-Miller *et al.*, Publicação Internacional No. WO 99/37296; Brians *et al.*, Publicação Internacional No. WO 99/31075; Brians *et al.*, Publicação Internacional No. WO 99/61424; Pande, Publicação Internacional No. WO 00/23067; Bellioti, Publicação Internacional No. WO 00/31020; Brians *et al.*, Publicação Internacional No.

WO 00/50027; e Brians *et al.*, Publicação Internacional No. WO 02/00209).
 Formas cristalinas do ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-
 1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas podem ser
 usadas para tratar ou prevenir epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e
 dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade,
 5 psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios
 neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia,
 distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas,
 incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol usando-se os
 10 procedimentos descritos na técnica (ver referências acima).

O composto descrito aqui pode ser mais eficaz que a molécula
 de droga originária (e.g., gabapentina ou outro análogo de GABA) no
 tratamento ou prevenção de epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e
 dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade,
 15 psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios
 neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia,
 distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas,
 incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol porque o composto
 descrito pode requerer menos tempo para alcançar uma concentração
 20 terapêutica no sangue, i.e., o composto descrito aqui tem um t_{max} menor que a
 gabapentina quando tomado oralmente. Sem se desejar estar limitado por
 teoria, acredita-se que o composto descrito aqui é absorvido do lúmen
 gastrintestinal no sangue por um mecanismo diferente que aquele pelo qual a
 gabapentina e outros análogos de GABA conhecidos são absorvidos. Por
 25 exemplo, acredita-se que a gabapentina seja ativamente transportado através
 da parede do intestino por um transportador carreador no intestino delgado
 humano. O transportador de gabapentina é facilmente saturado, o que
 significa que a quantidade de gabapentina absorvida no sangue não é
 proporcional à quantidade de gabapentina que é administrada oralmente, uma

vez que o mecanismo de transporte esteja saturado, outra absorção de gabapentina não ocorre até qualquer grau significativo. Em comparação à gabapentina, o composto descrito aqui é adsorvido através da parede do intestino ao longo de uma grande porção do trato gastrintestinal, incluindo o

5 cólon.

Como o composto descrito aqui pode ser formulado em formulações de liberação prolongada que fornece a liberação prolongada durante um período de horas no trato gastrintestinal e, particularmente, liberação dentro do cólon, o ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético

10 também ser mais eficaz que a gabapentina no tratamento ou prevenção de epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico,

15 doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol. A capacidade do composto descrito aqui de ser usado em formas de dosagem oral de liberação prolongada reduz a freqüência de dosagem necessária para a manutenção de uma concentração de droga

20 terapêuticamente eficaz no sangue.

5.4 - Modos de Administração

Formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou composições farmacêuticas deste podem ser vantajosamente usadas em

25 medicina humana. Como previamente descrito, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são úteis para o tratamento ou prevenção de epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), neuralgia pós-herpética, depressão, ansiedade, psicose, ataques

de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol.

5 Quando usadas para tratar ou prevenir a doenças ou doenças acima, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou das suas composições farmacêuticas podem ser administradas ou aplicadas sozinhas, ou em combinação com outros agentes. As formas cristalinas do
10 ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas podem ser administradas ou aplicadas sozinhas, ou em combinação com outros agentes farmacologicamente ativos, incluindo outros análogos de GABA.

Os métodos de tratamento e a profilaxia são fornecidos por
15 administração a um paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas. O paciente pode ser um animal, mais preferivelmente, um animal, e mais preferivelmente, um humano.

20 As formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são preferivelmente administradas oralmente. As formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas podem
25 também ser administradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolo, por absorção através dos revestimentos epiteliais ou monocutâneos (e.g., mucosa oral, retal e mucosa intestinal, etc.). A administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de liberação são conhecidos (e.g., encapsulação em lipossomas, micropartículas,

microcápsulas, cápsulas, etc.) que podem ser usados para administrar as formas cristalinas do ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas. Métodos de administração incluem, mas não estão limitados a, intradérmico, 5 intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação, ou topicamente, particularmente nos ouvidos, nariz, olhos ou pele.

Em algumas formas de realização, as formas cristalinas do ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano 10 acético e/ou suas composições farmacêuticas podem ser fornecidas via sistemas de liberação prolongada, preferivelmente, sistemas de liberação prolongada oral. Em uma forma de realização, uma bomba pode ser usada (Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit Ref. Bionzed. Eng. 14:201*; Saudek *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med. 321:574*).

Em outras formas de realização, os materiais poliméricos 15 podem ser usados ("Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds), Wiley, New York (1984); Langer et al., 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61*; see also Levi et al., 1985, *Science 228: 190*; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol. 25:351*; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg. 71:105*). Em ainda outras formas de realização, os materiais poliméricos são usados para fornecimento de liberação prolongada oral. Os polímeros incluem, por exemplo, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, 25 hidroxipropilmetilcelulose e hidroxietilcelulose de sódio (preferivelmente, hidroxipropilmetilcelulose). Outros éteres de celulose foram descritos (Aldennan, *Int. J. Pharm. Tech. d<. Prod. Mfr. 1984, 5(3) 1-9*). Fatores que afetam a liberação de droga são bem conhecidos por alguém versado na técnica e foram descritos na técnica (Bamba *et al.*, *Int. J. Pharm. 1979, 2,*

307).

Em outras formas de realização, as preparações revestidas entéricas podem ser usadas para administração de liberação prolongada oral. Os materiais de revestimento incluem, por exemplo, polímeros com uma solubilidade dependente do pH (i.e., liberação controlada pelo pH), polímeros com uma taxa intumescimento, dissolução ou erosão vagarosa ou dependente do pH (i.e., liberação controlada pelo tempo), polímeros que são degradados por enzimas (i.e., liberação controlada por enzima) e polímeros que formam camadas firmes que são destruídas por um aumento na pressão (i.e., liberação controlada por pressão).

Em outras formas de realização, os sistemas de fornecimento osmóticos são usados para administração de liberação prolongada oral (Verna *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000, 26:695-708). Em algumas formas de realização, os dispositivos osmóticos OROSTM são usados para dispositivos de fornecimento de liberação prolongada (Teeuwes *et al.*, Patente U.S. No. 3,845,770; Teeuwes *et al.*, Patente U.S. No. 3,916,899).

Em ainda outras formas de realização, um sistema de liberação controlada pode ser colocado em proximidade do alvo de formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas formulações farmacêuticas, assim requerendo somente uma fração da dose sistêmica (e.g., Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de liberação controlada discutidos em Larger, 1990, *Science* 249:1527-1533 podem também ser usados.

As formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas preferivelmente fornecem gabapentina na administração *in vivo* a um paciente. Embora não se deseje estar limitado a qualquer teoria, a "pró-parte" de formas cristalinas do ácido 1-{{(α-

isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas podem ser clivadas ou quimicamente e/ou enzimaticamente. Um ou mais enzimas presentes no estômago, lúmen intestinal, tecido intestinal, sangue, fígado, cérebro, ou qualquer outro tecido adequado de um mamífero pode clivar a "pró-parte" das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas. O mecanismo de clivagem não é importante. Preferivelmente, a gabapentina formada pela clivagem de pró-partes a partir da forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas não contém quantidades substanciais do contaminante de γ-lactama (preferivelmente, menos que 0,5% em peso, mais preferivelmente, menos que 0,2% em peso, mais preferivelmente menos que 0,1% em peso) que é formado por ciclização intramolecular do grupo γ amino com a funcionalidade de carboxila. A extensão da formação de lactama a partir de formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas pode ser avaliada usando-se métodos analíticos *in vitro* padrão.

Embora não se deseje estar limitado a uma teoria, a "pró-parte" das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas pode ser clivada antes da absorção pelo trato gastrointestinal (e.g., dentro do estômago ou lúmen intestinal) e/ou após a absorção pelo trato gastrointestinal (e.g., em tecido intestinal, sangue, fígado ou outro tecido adequado de um mamífero). Se a "pró-parte" das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas for clivada antes da absorção pelo trato gastrointestinal, a gabapentina pode ser absorvida na

circulação sistêmica convencionalmente (e.g., via o transportador de aminoácido neutro grande localizado no intestino delgado). Se a "pró-parte" das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas for clivada após a absorção pelo trato gastrintestinal, esta pró-droga análoga de GABA pode ser absorvida na circulação sistêmica ou por difusão passiva, transporte ativo ou ambos os processos passivo e ativo.

Se a "pró-parte" das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas for clivada após a absorção pelo trato gastrintestinal, esta pró-droga análoga de GABA pode ter a oportunidade de ser absorvida na circulação sistêmica do intestino grosso. Nesta situação, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são preferivelmente administradas como sistemas de liberação prolongada. Em algumas formas de realização, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são fornecidas por administração de liberação prolongada oral. Preferivelmente, nestas formas de realização, formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são administradas duas vezes por dia (mais preferivelmente, uma vez ao dia).

5.5 - Composições Farmacêuticas

As presentes composições farmacêuticas contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}}-1-ciclo-hexano acético juntamente com uma quantidade adequada de um veículo farmacêuticamente aceitável, de forma a fornecer a forma para administração própria a um paciente. Quando

21.10.1500

administradas a um paciente, as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e veículos farmacêuticamente aceitáveis são preferivelmente estáveis. Água é um veículo preferido quando uma forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético for administrada intravenosamente. As soluções salinas e as soluções aquosas de dextrose e glicerol podem também ser empregadas como veículos líquidos, particularmente, para soluções injetáveis. Os veículos farmacêuticos adequados também incluem excipientes tais como amido, glicose, lactose, sacarina, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol, etc. As presentes composições, se desejado, podem também conter menores quantidades de agentes de umectação ou emulsificantes ou agentes de tamponamento de pH. Em adição, os agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e colorantes podem ser usados.

Em algumas formas de realização, as composições farmacêuticas das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético são livres de produtos colaterais de lactama formados por ciclização intramolecular. Em outras formas de realização, as composições farmacêuticas das formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético são estáveis a armazenagem prolongada (preferivelmente, maior que um ano) sem formação de lactama substancial (preferivelmente, menos que 0,5% de lactama em peso, mais preferivelmente, menos que 0,2% de lactama em peso, mais preferivelmente, menos que 0,1% de lactama em peso).

As composições farmacêuticas compreendendo as formas cristalinas do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-

hexano acético podem ser fabricadas por meio de processos de misturação, dissolução, granulação, fabricação de drágea, levigação, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou liofilização. As composições farmacêuticas podem ser formulados de maneira convencional usando-se um ou mais

5 carreadores, diluentes, excipiente ou auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, que facilitam o processamento de formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético em

preparações que podem ser usados farmacêuticamente. A formulação própria é dependente da via de administração escolhida.

10 As presentes composições farmacêuticas podem ter a forma de soluções, suspensões, emulsões, tabletes, pílulas, pelotas, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação prolongada, supositórios, emulsões, aerossóis, aspersões, suspensões, ou qualquer outra forma adequada para uso. Em algumas formas de realização, o veículo farmacêuticamente

15 aceitável é uma cápsula (e.g., Grosswald *et al.*, Patente U.S. No. 5,698,155). Outros exemplos de veículos farmacêuticos adequados foram descritos na técnica (ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmaci and Science, 19a. Edição, 1995). Composições de formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano

20 acético são preferivelmente formulados para fornecimento oral, particularmente para a administração de liberação prolongada oral.

As composições farmacêuticas para o fornecimento oral podem estar na forma de tabletes, losangos, suspensões oleosas ou aquosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes, ou elixires, por exemplo, As

25 composições administradas oralmente podem conter um ou mais agentes opcionais, por exemplo, agentes adoçantes tais como frutose, aspartame ou sacarina, agentes flavorizantes, tais como hortelã-pimenta, óleo de agentes colorantes de gaultéria ou cereja e agentes conservantes, para fornecer uma preparação farmacêuticamente palatável. Além disso, quando em forma de

23 10 1500

tablete ou pílula, as composições farmacêuticas podem ser revestidas para atrasar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal, desta forma fornecendo uma ação prolongada durante um período de tempo prolongado. Membranas seletivamente permeáveis que circundam um composto de acionamento osmoticamente ativo são também adequadas para administração oral dos compostos e composições descritos aqui. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula é inibido pelo composto de acionamento, que intumescce para deslocar o agente ou composição de agente através de uma abertura. Estas plataformas de fornecimento podem fornecer um perfil de fornecimento essencialmente de ordem zero opostamente aos perfis pontiagudos das formulações de liberação imediata. Um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol pode também ser usado, Composições orais podem incluir veículos padrão tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose, carbonato de magnésio, etc. Tais veículos são preferivelmente de grau farmacêutico.

Para preparações líquidas orais tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, carreadores adequados, excipientes ou diluentes incluem água, solução salina, alquilenoglicóis (e.g., propileno glicol), óleos de polialquileno glicóis (e.g., polietileno glicol), álcoois, tampões levemente ácidos entre pH 4 e pH 6 (e.g., acetato, citrato, ascorbato entre cerca de 5 mM e cerca de 50 mM), etc. Adicionalmente, os agentes flavorizantes, conservantes, agentes colorantes, sais biliáticos, acilcarnitinas e semelhantes podem ser adicionados.

As composições farmacêuticas para administração através de outras vias podem também ser contempladas. Para administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes, losangos, etc. formulados em uma maneira convencional. Formulações de droga líquidas adequadas para uso com nebulizadores e dispositivos de arpersão de líquido e dispositivos de

aerossol de EHD vão tipicamente incluir uma forma cristalina do ácido 1-
 {[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético com
 um veículo farmacologicamente aceitável. Preferivelmente, o veículo
 farmacologicamente aceitável é um líquido tal como álcool, água, polietileno
 5 glicol ou perfluorocarboneto. Opcionalmente, outro material pode ser
 adicionado para alterar as propriedades de aerossol da solução ou suspensão
 dos compostos descritos aqui. Preferivelmente, este material é líquido tal
 como um álcool, glicol, poliglicol ou um ácido graxo. Outros métodos de
 formulação de soluções ou suspensões de droga líquida adequadas para uso
 10 em dispositivos de aerossol são conhecidos por aqueles versados na técnica
 (ver, e.g., Biesalski, Patente U.S. 5.112.598; Biesalski, Patente
 U.S.5.556.611). Uma forma cristalina do ácido 1- $\{[(\alpha$ -
 isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético pode ser
 formulada em composições retais ou vaginais tais como supositórios ou
 15 enemas de retenção, e.g., contendo bases de supositório convencionais tais
 como manteiga de cacau ou outros glicérides. Em adição às formulações
 descritas previamente, uma forma cristalina do ácido 1- $\{[(\alpha$ -
 isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético pode ser
 também formulada como uma preparação de "depot". Tais formulações de
 20 ação prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo,
 subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular.
 Assim, por exemplo, uma forma cristalina do ácido 1- $\{[(\alpha$ -
 isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético pode ser
 formulada com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por
 25 exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de
 íons, ou como derivados levemente solúveis, por exemplo, como sal
 levemente solúvel.

Em algumas formas de realização, uma forma cristalina do
 ácido 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano

acético é formulado como um agente ativo puro. Em outras formas de realização, uma forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é formulado como uma mistura com outras formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético.

5.6 - Dosagens

Uma forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas vai geralmente ser usada em uma quantidade eficaz para alcançar o propósito pretendido. Para uso para tratar ou evitar doenças ou distúrbios, tais como epilepsia, dor (especialmente, dor neuropática e dor muscular e esquelética), depressão, ansiedade, psicose, ataques de fraqueza, hipocinesia, distúrbios cranianos, distúrbios neurodegenerativos, pânico, doença inflamatória (i.e., artrite), insônia, distúrbios gastrointestinais, fogachos, síndrome das pernas inquietas, incontinência urinária ou síndrome de retirada de etanol, as formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são administradas ou aplicadas em uma quantidade terapêuticamente eficaz.

A quantidade de uma forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas que vai ser eficaz no tratamento de um distúrbio ou condição particular descrita aqui vai depender da natureza do distúrbio ou condição, e pode ser determinada por técnicas clínicas padrão conhecidas na técnica como previamente descrito. Em adição, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem opcionalmente ser empregados para auxiliar faixas de dosagem ótimas de identidade. A quantidade de uma forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas administrada vai, obviamente, ser dependente,

dentre outros fatores, do indivíduo que estiver sendo tratado, do peso do indivíduo, da severidade da aflição, da maneira de administração e do julgamento do médico que prescrever.

Por exemplo, a dosagem pode ser fornecida em uma composição farmacêutica por administração única, por múltiplas aplicações ou liberação controlada. Em algumas formas de realização, as formas cristalinas do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são fornecidas por administração com liberação prolongada oral. Preferivelmente, nestas formas de realização, as formas cristalinas do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são administradas duas vezes por dia (mais preferivelmente uma vez por dia). A dosagem pode ser repetida intermitentemente, pode ser fornecida sozinha ou em combinação com outras drogas e pode continuar o quanto for requerido para um tratamento eficaz do estado de doença ou distúrbio.

Em algumas formas de realização, a dose das formas de realização do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas pode ser ajustada para fornecer entre cerca de 500 e cerca de 700 mg/dia de pró-droga (equivalente a cerca de 260 mg/dia e cerca de 3600 mg/dia de gabapentina). As faixas de dosagem podem ser prontamente determinadas por métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

As formas cristalinas do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas são preferivelmente ensaiadas *in vivo* e *in vitro*, para a atividade terapêutica ou profilática desejada, antes do uso em humanos. Preferivelmente, uma dose terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexano

acético e/ou de suas composições farmacêuticas descritas aqui vai fornecer um benefício terapêutico sem causar toxicidade. A toxicidade de formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas pode ser determinada usando-se procedimentos farmacêuticos padrão e pode ser prontamente verificado por alguém versado na técnica. A relação de doses entre o efeito tóxico e o efeito terapêutico é o índice terapêutico. A dosagem de formas de realização do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas descrito aqui vai preferivelmente estar na faixa de concentrações circulantes que incluem uma dose efetiva com pouca ou nenhuma toxicidade.

5.7 - Terapia de Combinação

Em certas formas de realização, as formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas podem ser usadas em terapia de combinação com pelo menos um outro agente terapêutico. As formas cristalinas do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e/ou de suas composições farmacêuticas e do outro agente terapêutico podem agir aditivamente ou, mais preferivelmente, sinergicamente. Em algumas formas de realização, uma composição farmacêutica compreendendo uma forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é administrada concorrentemente com a administração de outro agente terapêutico, que pode ser parte da mesma composição farmacêutica como a forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético ou uma composição farmacêutica diferente. Em outras formas de realização, uma composição farmacêutica compreendendo uma forma cristalina do ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético é administrada antes ou após a administração de outro

agente terapêutico. Por exemplo, uma forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético pode ser administrada em combinação com uma forma amorfa do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético, outra forma cristalina do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético, gabapentina ou pregabalina.

6 - Exemplos

Os seguintes exemplos descrevem em detalhes a preparação do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético e de uma forma cristalina destes. Será aparente para aqueles versados na técnica que muitas modificações, em materiais e métodos, podem ser praticadas sem se afastar do escopo da presente invenção.

Nos exemplos abaixo, as seguintes abreviações têm os seguintes significados. Se uma abreviação não for definida, o significado geralmente aceito se aplica.

Atm = atmosfera

Boc = terc-butiloxi carbonil

Cbz = carbobenzilox

DCC = díciclo-hexilcarbodiimida

DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetila

Fmoc = 9-fluorenilmetiloxicarbonil

g = grama

h = hora

HPLC = cromatografia líquida de alta pressão

l = litro

LC/MS = cromatografia líquida / espectrometria de massa

M = molar

min = minuto

ml = mililitro

mmol = milimoles

NHS = N-hidroxisuccinimida

5 THF = tetraidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

TLC = cromatografia de camada fina

TMS = trimetilsilil

μl = microlitro

10 μM = micromolar

v/v = volume para volume

6.1 - Exemplo 1: ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético via intermediário de éster de trimetilsilila

Etapa A - ácido 1-[(α-cloroetoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético

15

Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e de 5 litros contendo diclorometano (1,6 l) foi adicionada gabapentina (120,4 g, 0,704 mol) seguida por trietilamina (294 ml, 2,11 mol). Clorotrimetilsilano (178 ml, 1,40 mol) foi vagorosamente adicionado enquanto se mantinha a temperatura de reação abaixo de 15°C e a suspensão resultante foi agitada por 30 min. Cloroformiato de 1-cloroetila (100 g, 0,704 mol) foi então adicionado vagorosamente enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 15°C. Após a adição estar completa, trietilamina (88 ml, 0,63 mol) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. O éster de silila resultante foi convertido via elaboração ácida para o ácido correspondente por lavagem da mistura de reação com água (2 x 1 l), seguido por HCl a 1N (2 x 2 l), então salmoura (2 x 500 ml). Após a secagem sobre sulfato de sódio anidro e remoção do solvente *in vacuo*, o produto bruto (190 g) foi obtido como um óleo laranja e usado na Etapa B sem outra purificação.

20

25

¹H RMN (CDCl₃, 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).

Etapa B - ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético

5 Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e de 5 litros foi adicionado ácido isobutírico (254 g, 2,9 mol) seguido por trietilamina (395 ml, 2,84 mol). A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e uma solução de ácido bruto da etapa de reação acima (190 g, 0,69 mol) em diclorometano (80 ml) foi adicionada em um modo controlado enquanto se
10 mantinha a temperatura abaixo de 30°C. A solução amarela clara resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi então diluída com um volume de diclorometano e lavada com água (6 x 500 ml), bicarbonato de potássio aquoso (3 x 500 ml), e salmoura (2 x 500 ml). Após a secagem sobre sulfato de sódio anidro, a remoção do solvente *in vacuo* forneceu o produto
15 bruto como um óleo vermelho escuro (87 g). Uma porção (35 g) deste produto foi carregada em uma coluna de vaporização instantânea de sílica gel de fase normal 800 g BiotageTM e eluída com 40% de éter dietílico em hexano (6 l), que, após a remoção do solvente *in vacuo*, forneceu o produto como um óleo incolor (13,5 g). Isto foi repetido com uma segunda porção de 35 g do produto
20 bruto, produzindo outros 13,5 g do ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético. Uma amostra do produto (25 g) foi recristalizada por dissolução em heptano (325 ml) a 70°C, seguido por resfriamento vagaroso até a temperatura ambiente. O produto cristalino branco (23 g) foi isolado por filtração. Ponto de fusão: 63-
25 64°C.

6.2 - Exemplo 2: ácido 1-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acético via intermediário de éster de alila

Etapa A - Hidrocloreto de acetato alil 1- aminometil-1-ciclo-hexano

Um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e de 3 litros seco

foi equipado com uma barra de agitação magnética e um funil de adição de equalização de pressão de 500 ml foi jateado com o gás nitrogênio. O frasco foi carregado com gabapentina (171 g, 1,0 mol) e álcool alílico (1 l, 852 g, 14,6 mol) e a mistura completa foi resfriada até 0°C em um banho de gelo e água. Cloreto de tionila (225 ml, 360 g, 3,0 mol) foi adicionado gota a gota por um período de 1 h à solução agitada. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 h, então foi diluída com éter etílico (2 l) e resfriada até 0°C com agitação. Após vários minutos, cristais brancos formados, que foram coletados por filtração. O produto bruto foi 10 recristalizado de uma mistura 1/3 (v/v) de etanol e éter etílico (2 l) para dar o produto como um sólido branco (220 g, 88%). p.f.: 138 - 142°C. ¹H RMN (CD₃OD, 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, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 1,4 Hz, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H). MS (ESI) m/z 212,0 (M-Cl)⁺.

15 **Etapa B -1-{{(α-cloroetoxi)carbonil}aminometil}-1-ciclo-hexano Acetato de Alil**

A uma solução do sal de hidrocloreto acima (220 g, 0,89 mol) em diclorometano (1 l) foi vagarosamente adicionado cloroformiato de 1-cloroetil (101,7 ml, 132,3 g, 0,92 mol). A mistura de reação foi resfriada até 20 0°C e 4-metilmorfolina (205 ml, 188,9 g, 1,87 mol) foi vagarosamente adicionada durante um período de 1 h enquanto se mantinha uma temperatura menor que 10°C. A solução turva resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Etanol (150 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi então diluída 25 com éter (2,5 l), lavada com água (1 l) e salmoura (1 l). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar o composto do título como um líquido viscoso amarelo claro (282 g, 100%). ¹H RMN (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, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 5,52 (br, 1H, NH), 5,90-5,94 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

Etapa C -1-[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano Acetato de Alil

5 A uma mistura de ácido butírico (432 ml, 391,5 g, 4,4 mol) e
4-metilmorfolina (488 ml, 449 g, 4,4 mol) foi adicionada uma solução do
clorocarbamato da etapa anterior (282 g, 0,88 mol) em ácido isobutírico (432
ml, 391,5 g, 4,4 mol). A adição ocorreu a 0°C durante um período de 30 min.
A solução turva resultante foi agitada à temperatura ambiente por
10 16 horas. A mistura de reação foi diluída com éter (2,5 l) e lavada com água
(3 x 500 ml) seguido por bicarbonato de potássio aquoso a 10% (6 x 500 ml)
então salmoura (500 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e
concentrada para produzir o composto do título como um líquido viscoso (328
g, 100%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,35 - 1,58
15 (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, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 =$
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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 **Etapa D - Desproteção do 1-[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano Acetato de Alil**

A uma suspensão agitada de formiato de amônio (112 g, 1,7
mol) em etanol (500 ml) foi adicionado o éster de alila acima (328 g, 0,88
mol) juntamente com 10% Pd/C (15 g) sob uma atmosfera de nitrogênio.
Após 6 h, a mistura de reação foi elaborada por filtração do catalisador. O
25 catalisador foi lavado com etanol (2 x 250 ml) e os filtrados foram
combinados e evaporados. O produto bruto foi dissolvido em éter (2 l) e a
fase orgânica foi lavada com HCl a 2N (2 x 2 l) para converter o sal de
amônio na forma ácida, seguida por lavagem com água (1 l) e salmoura (1 l).
A camada de éter foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar o

produto bruto como um líquido viscoso (240 g, 82%).

Etapa E - Cristalização do ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético

Um frasco de fundo redondo de 3 l foi equipado com um
 5 banho de óleo quente, um adaptador para entrada de nitrogênio, um
 termômetro interno, um agitador mecânico suspenso, e um condensador de
 refluxo. O frasco foi jateado com nitrogênio e carregado com uma mistura
 1/10 (v/v) de acetato de etila / heptano (1,2 l) e o produto bruto da reação
 precedente (240 g). O frasco foi aquecido até que o produto se dissolvesse,
 10 então resfriada de acordo com a seguinte programação:

Entrada	Tempo (min)	Temperatura (°C) (temp. interna)	Aparência	Notas
1	0	18,0	Sólido em solvente	Banho de óleo quente iniciado
2	10	48	Turva	Dissolução vagarosa do produto
4	20	58	Solução clara	Desligamento do banho
5	25	60	Solução clara	Temp. máxima alcançada
6	45	43	Turva	Cristalização do composto
7	60	36	Solução leitosa	Semeada com material de ref. puro
8	24	24	Sólido em solução	

O frasco foi então resfriado até 4°C durante a noite com
 agitação (resfriamento melhora o rendimento). O produto foi filtrado e lavado
 com heptano (2 x 100 ml), então seco sob pressão reduzido (25 mm de Hg
 (0,033 atm)) a 30°C por 18 h para produzir o ácido 1-[(α-
 15 isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético (185 g)
 como um sólido cristalino branco.

6.3 Exemplo 3 - Análise de difração em pó de raio X do ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético cristalino

20 Difractogramas em pó de raio X (XRPD's) das amostras

crystalinas do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético produzido de acordo com os Exemplos 1 e 2 acima foram medidas com um difractômetro em pó de raio X Bruker D8 Discover X-ray usando radiação Cu K α . O instrumento é equipado com feixes ópticos paralelos e um detector de área HI-STAR bidimensional. A voltagem de tubo e a amperagem foram ajustadas para 40 kV e 40 mA, respectivamente. O feixe de raio X colimado foi reduzido para um tamanho de ponto de cerca de 0,5 mm de diâmetro. O detector de área foi colocado 15 cm do centro do goniômetro e a resolução angular é aproximadamente 0,033°/pixel. O detector cobriu uma faixa de 35° em 2-teta (2 θ) dentro de um quadro. O ângulo entre o feixe de raio X e a placa de amostra horizontal foi ajustado para 4° e o centro do detector da área foi ajustado para um ângulo de 18°. Esta geometria permitiu uma medição de 2-teta de 4,5° a 29,5° dentro de um quadro. O tempo médio típico foi de 3 minutos para cada padrão de XRPD coletado. Uma amostra de coríndon (NIST 1976) foi usada para calibrar o instrumento XRPD. Ambas as amostras deram padrões de difractograma equivalentes, como ilustrado na Figura 1.

6.4 Exemplo 4 - Ponto de Fusão e Análise de Calorimetria de varredura diferencial do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético cristalino

Os pontos de fusão das amostras cristalinas do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético produzido de acordo com os Exemplos 1 e 2 acima foram medidos usando-se um aparelho de ponto de fusão Electrothermal 9200 e determinados para serem 63-64°C.

A análise de calorimetria de varredura diferencial (DSC) das amostras cristalinas do ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano acético produzido de acordo com os Exemplos 1 e 2 acima foi medida usando-se um

instrumento Perkin Elmer Series 7, varrendo de 25 a 250°C em uma taxa de varredura de 5°C/minuto. Uma porção de teste da amostra foi colocada em uma panela de alumínio e a tampa plissada para eliminar qualquer costura visível entre a tampa e a panela. Uma panela vazia foi preparada da mesma maneira que uma amostra em branco. As panelas foram colocadas no Calorímetro de Varredura Diferencial. O material foi corrido no programa de temperatura apropriada (Equilíbrio na Temp. Inicial, Isoterma, Taxa de Subida, Temp. Final) para produzir o termograma mostrado na Fig. 2. A análise DSC mostrou uma transição endotérmica com uma temperatura de início de 58,3°C e um ΔH de 72,39 J/g. Na endoterma de pico de 63-64°C, a amostra visivelmente fundiu.

6.5 Exemplo 5 - ácido 1-[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético

A uma solução de gabapentina (6,8 g, 0,04 moles) em água (40 ml) foi adicionada uma solução de [(1-isobutanoiloxietoxi)carboniloxi]succinimida (10 g, 0,036 mol) em acetonitrila (40 ml) durante um período de 30 minutos. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com metil terc-butil éter (200 ml), lavada com água (2 x 100 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para fornecer o composto do título como um sólido branco (12 g, quantitativo).

Cristalização: O composto sólido (12 g) foi suspenso em metilciclo-hexano: metil terc-butil éter 10:1 (60 ml). A suspensão foi vagorosamente aquecida até 50°C durante um período de 30 minutos. A solução clara foi então deixada resfriar até a temperatura ambiente. A mistura turva foi semeada com 5 mg do composto do título na forma cristalina. A mistura foi também resfriada até 0-4°C por 2 horas. O produto sólido foi filtrado e lavado com metilciclo-hexano (2 x 10 ml) para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco (10 g, 85% de rendimento). O

material sólido cristalino tinha um ponto de fusão de cerca de 64-66°C como medido por determinação do ponto de fusão capilar aberto.

Finalmente, deve ser notado que há meios alternativos de implementação da presente invenção. Com isso, as presentes formas de realização devem ser consideradas como ilustrativas e não restritivas, e a presente invenção não deve ser limitada aos detalhes dados aqui, mas pode ser modificada dentro do escopo e equivalentes de qualquer das reivindicações a seguir. Todas as publicações e patentes citadas aqui são incorporadas como referência por completo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético cristalino e um veículo farmacêuticamente aceitável, em
5 que o ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano acético cristalino possui picos de absorção característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ e $26,6 \pm 0,3^\circ$ em um difractograma em pó de raio-X usando radiação Cu $K\alpha$, e uma faixa de
10 ponto de fusão entre 63 e 64 °C como determinada por calorimetria de varredura diferencial a uma taxa de varredura de 5 °C / minuto.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é uma forma de dosagem oral de liberação sustentada.

1/2: 104 1500

48

FIGURA 1

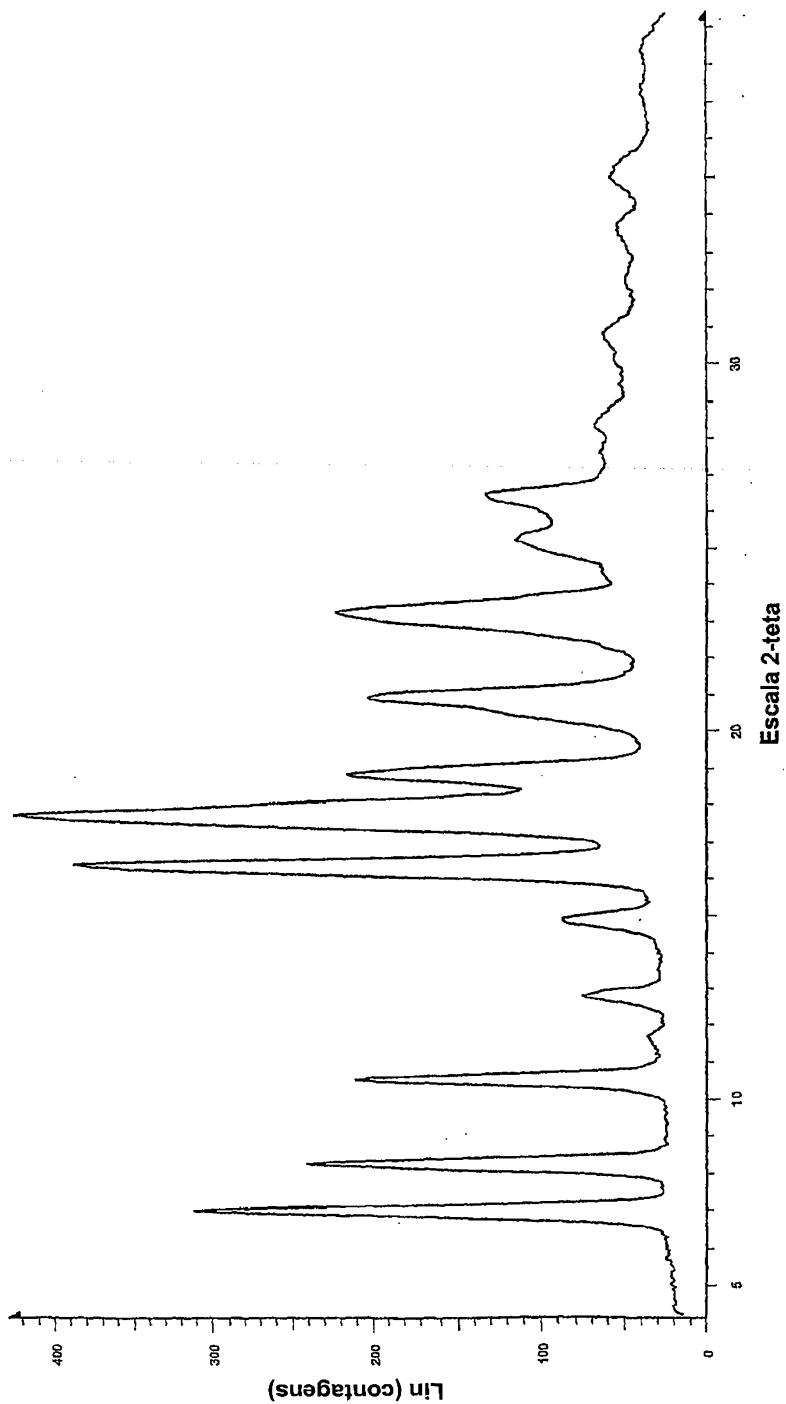


FIGURA 2

