

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 978**

51 Int. Cl.:

C07D 207/273 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2010 PCT/CN2010/076721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11143872**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2010 E 10851629 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2573070**

54 Título: **Forma cristalina de (s)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, método de preparación y uso de la misma**

30 Prioridad:

21.05.2010 CN 201010179812

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.10.2016

73 Titular/es:

**CHONGQING RUNZE PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
No.9 Qinye Road Yubei District
Chongqing 401120, CN**

72 Inventor/es:

**YOU, CHAO;
FENG, HUA;
PANG, QI;
YE, LEI;
CHEN, YUYING;
RONG, ZUYUAN;
JIN, LEI;
XU, NAN;
LI, FEI y
LI, BO**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 587 978 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma cristalina de (s)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, método de preparación y uso de la misma.

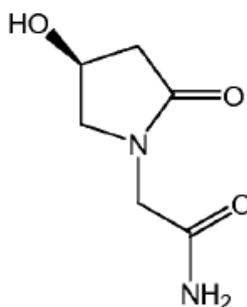
5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

10 [0001] La presente invención se refiere a una forma cristalina de (s)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, a un método de preparación y un uso de la misma.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 [0002] La (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida es una forma levógira del oxiracetam, también llamado comercialmente (S)-oxiracetam [de ahora en adelante (S)-oxiracetam].
La estructura química del (S)-oxiracetam se muestra a continuación:



20 [0003] Como se ha dicho, está publicado que oxiracetam es un compuesto cíclico sintético derivado del ácido γ -Amino- β -hidroxibutírico (GABOB) y es uno de los fármacos eficaces para la enfermedad de Alzheimer (AD), la demencia vascular o similares, que puede potenciar el ATP en el cerebro y la síntesis de acetilcolina, y también mejorar la transmisión de la excitación nerviosa, mejorar la amnesia retrógrada resultante de la falta de oxígeno, mejorar la memoria y fortalecer la capacidad de aprendizaje.

25 Sin embargo, en la aplicación clínica, el oxiracetam no es ideal para el tratamiento de la demencia debido a los ingredientes ineficaces e incluso antagonísticos que contiene.

En nuestras investigaciones se ha descubierto que la eficacia anteriormente descrita del (S)-oxiracetam es mucho mejor que la del oxiracetam racémico.

Algunas patentes divulgan métodos de preparación de levo-oxiracetam, tal como WO/2005115978; CN101367757.

30 CN101367757 divulga una (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, que comprende los pasos de:

(a) añadir HCl de glicinamida, y bases inorgánicas parciales a un disolvente alcohólico, controlar que el valor de pH sea 7.3 ± 0.3 , agitar con aumento de la temperatura y hacer hervir a reflujo;

(b) después de 2 horas de reflujo, añadir éster de (S)-4-halo-3-hidroxibutiril, y las bases inorgánicas sobrantes en lotes al mismo tiempo para hacer que el valor de pH sea ≤ 8.5 durante la reacción;

35 (c) hervir a reflujo y hacer reaccionar después de la adición de éster de (S)-4-halo-3-hidroxibutiril, filtrar y concentrar después de la reacción final para obtener un producto bruto de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida;

(d) disolver el producto bruto en agua y tratar la solución con resina de intercambio catiónico de tipo estireno fuertemente ácida así como recoger los productos, tratar los productos con resina de intercambio catiónico de tipo catión fuertemente básica para neutralizar los productos recogidos;

40 (e) utilizar etanol para recrystalizar los productos neutralizados, y usar isopropanol o solución de metanol/propanol para recrystalizar los productos neutralizados otra vez, obteniendo así (S)-oxiracetam.

45 [0004] Sin embargo, se ha descubierto que existe una variedad de formas cristalinas de (S)-oxiracetam, dependiendo de los diferentes métodos de preparación o post-tratamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 [0005] El objetivo primario de la presente invención es proporcionar una (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida polimorfa en una forma cristalina que se pueda aplicar a la fabricación de una composición farmacéutica [debido a que de momento no se ha publicado ninguna investigación relacionada acerca de las formas cristalinas de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, la (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida polimorfa en forma cristalina se denomina como la forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, de ahora en adelante llamada la forma cristalina I de (S)-oxiracetam].

La forma cristalina I de (S)-oxiracetam tiene una alta pureza y la composición farmacéutica hecha a partir de la misma tiene una mejor eficacia para prevenir o tratar alteraciones de la memoria.

5 [0006] El objetivo secundario de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de una forma cristalina I de (S)-oxiracetam.

La forma cristalina I de (S)-oxiracetam preparada según el método tiene una alta pureza y contiene pocas impurezas.

10 [0007] El objetivo terciario de la presente invención es proporcionar un uso de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam en la producción de un medicamento para prevenir y tratar alteraciones de la memoria.

15 [0008] Para conseguir los objetivos, una forma cristalina I de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención se caracteriza por un diagrama de difracción por rayos X de polvo que muestra datos de valores d frente a las intensidades relativas (IR) tal y como se muestra a continuación:

valor d	IR	valor d	IR
7,075	M	5,355	F
5,092	F	4,590	M
4,325	M	4,259	F
4,041	MF	3,808	M
3,542	M	3,445	M
3,393	M	2,972	M
2,914	F		

donde MF representa una intensidad "muy fuerte" ; F representa una intensidad "fuerte"; M representa una intensidad "moderadamente fuerte".

20 [0009] La forma cristalina I de (S)-oxiracetam se caracteriza por un diagrama de difracción por rayos X de polvo que muestra datos de valores d frente a las intensidades relativas (IR) como se muestra a continuación:

Valor d	IR	valor d	IR
7,075	M	6,348	D
5,901	D	5,355	F
5,092	F	4,590	M
4,325	M	4,259	F
4,041	MF	3,808	M
3,542	M	3,445	M
3,393	M	3,222	MD
3,171	D	2,972	M
2,914	F	2,879	D
2,813	D	2,612	MD
2,549	D	2,424	D
2,365	D	2,138	MD

25 donde MF representa una intensidad "muy fuerte" ; F representa una intensidad "fuerte"; M representa una intensidad "moderadamente fuerte"; D representa una intensidad "débil"; MD representa una intensidad "muy débil".

30 [0010] La forma cristalina I de (S)-oxiracetam se caracteriza por un diagrama de difracción por rayos X de polvo con picos en 12,500, 13,940, 15,000, 16,540, 17,400, 19,320, 20,520, 20,840, 21,980, 23,340, 25,120, 25,840, 26,240, 27,660, 28,100, 30,040, 30,660, 31,040, 31,780, 34,300, 35,180, 37,060, 38,020, y 42,240 grados en términos de 2θ , según el diagrama de difracción por rayos X de polvo (PXRD) como se muestra en la Fig. 1.

35 [0011] La forma cristalina I de (S)-oxiracetam se caracteriza por bandas de absorción características obtenidas mediante espectroscopia infrarroja en picos que tienen longitudes de onda (cm^{-1}) como: grupo hidroxilo ($\nu_{\text{O-H}}$: 3403cm^{-1}), grupo amido ($\nu_{\text{N-H}}$: 3355cm^{-1} , 3184cm^{-1}), grupo metileno ($\nu_{\text{C-H}}$: 2926cm^{-1} , 2881cm^{-1}), grupo carbonilo ($\nu_{\text{C=O}}$: 1672cm^{-1} ; δ_{CH_2} (tijereteo): 1489cm^{-1}), grupo hidroxilo ($\delta_{\text{O-H}}$ (flexión dentro del plano): 1399cm^{-1}), grupo amido primario ($\delta_{\text{N-H}}$: 1307cm^{-1} , $\delta_{\text{C-O}}$: 1082cm^{-1}), grupo amido primario ($\delta_{\text{N-H}}$ (flexión fuera de plano): 672cm^{-1}), según el espectro de infrarrojo (IR) tal y como se muestra en la Fig. 2.

40 [0012] La forma cristalina I de (S)-oxiracetam tiene una temperatura de fusión máxima de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de $139,3^\circ\text{C}$, según el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la Fig. 3.

[0013] Un método para la preparación de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención comprende los pasos de: preparar un producto bruto y un post-tratamiento, donde el post-tratamiento comprende el paso de: cristalizar el producto bruto usando acetona y agua como disolventes.

45

- [0014] El agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso.
- [0015] El paso de cristalización del producto bruto se realiza a temperatura baja, y más particularmente a una temperatura de entre -10°C y 10 °C.
- 5 [0016] El paso de cristalización del producto bruto comprende además los pasos de: disolver el producto bruto en agua, añadir acetona en gotas a una temperatura de entre -10°C y 10°C, y agitar durante entre 0,5 horas y 12 horas para obtener un producto cristalino; el producto bruto y el agua están en una proporción que varía de 1:0.4 a 1:0.7, el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1: 20, basada en las partes de peso.
- 10 [0017] El paso de cristalización del producto bruto se realiza a temperatura ambiente, y comprende además los pasos de: disolver el producto bruto en el agua, filtrarlo, y agitarlo disminuyendo la temperatura a un rango de entre -10°C y 10°C, luego añadir acetona en gotas, agitar durante entre 0,5 horas y 12 horas a la misma temperatura, filtrarlo, y lavarlo con acetona fría para obtener un producto cristalino; el producto bruto y el agua están en una proporción que varía de 1:0,4 a 1: 0,7, el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1: 20, basada en las partes de peso.
- 15 [0018] Para una mayor mejora de la pureza de los productos finales obtenidos a partir del proceso de preparación, el post-tratamiento puede comprender: refinar el producto bruto antes del paso de cristalización del producto bruto y, específicamente, añadir etanol en un peso de 2 a 8 veces mayor que el del producto bruto, y después agitarlo y filtrarlo para obtener un producto refinado.
Alternativamente, el post-tratamiento también puede comprender: recrystallizar el producto cristalino después del paso de cristalización del producto bruto.
- 20 [0019] Para distinguir los dos productos cristalinos creados mediante cristalización y recrystallización, de ahora en adelante el producto cristalino creado por cristalización se denomina "el producto cristalino", y el otro creado por recrystallización se denomina "el producto recrystallino".
- 25 [0020] El paso de recrystallización del producto cristalino se lleva a cabo usando acetona y agua como disolventes, y el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso.
- 30 [0021] El paso de recrystallización del producto cristalino se realiza a temperatura baja, y más particularmente a una temperatura de entre -10°C y 10 °C.
- 35 [0022] El paso de recrystallización del producto cristalino comprende además los pasos de: disolver el producto cristalino en agua, añadir acetona en gotas a una temperatura de entre -10°C y 10°C, y agitar durante entre 0,5 horas y 12 horas para obtener un producto recrystallino; el producto cristalino y el agua están en una proporción de 1:0.4 a 1: 0.7, el agua y la acetona están en una proporción de 1:5 a 1: 20, basada en las partes de peso.
- 40 [0023] El paso de recrystallización del producto cristalino se realiza a temperatura ambiente, y comprende además los pasos de: disolver el producto cristalino en agua, filtrarlo, y agitarlo disminuyendo la temperatura hasta un rango de entre -10°C y 10°C, y luego añadir acetona en gotas, agitarlo durante entre 0,5 horas y 12 horas a la misma temperatura, filtrarlo, y lavarlo con acetona fría para obtener un producto recrystallino; el producto cristalino y el agua están en una proporción que varía de 1:0,4 a 1: 0,7, el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1: 20, basada en las partes de peso.
- 45 [0024] El post-tratamiento comprende además el paso de: extracción, y el disolvente usado para la extracción es el dicloruro de metileno.
- 50 [0025] Específicamente, el método para la preparación de (S)-oxiracetam incluye los pasos de:
1. mezclar HCl de glicinamida, etanol puro y bicarbonato sódico parcial o total y agitar aumentando la temperatura y hacer hervir a reflujo para llevar a cabo la reacción;
2. después del reflujo durante 2 horas, añadir opcionalmente el bicarbonato sódico sobrante, y añadir acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitirilo en gotas, y después hervir a reflujo y hacer reaccionar durante 24 horas para formar una solución, filtrar la solución después de que ésta se enfríe, y luego concentrar la solución filtrada para crear un producto intermedio; el acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitirilo y el HCl de glicinamida están en una proporción molar de entre 1:0,8 y 1:1,2, el acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitirilo y el bicarbonato sódico están en una proporción molar de 1:2, y el acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitirilo y el etanol están en una proporción de moles a volumen de entre 1 mol:600 ml y 1 mol:1000 ml;
- 55 3. disolver el producto intermedio en agua y extraerlo usando dicloruro de metileno en un volumen cuatro veces mayor que el del agua usada para la disolución del producto intermedio para obtener un extracto de disolvente, concentrar el extracto de disolvente y eliminar el dicloruro de metileno restante, diluir el extracto de disolvente concentrado y pasarlo a través de la resina de intercambio catiónico 001X7, recoger fracciones de producto del extracto de disolvente concentrado, neutralizar de las fracciones de producto mediante resina de intercambio catiónico 201X7, y después filtrar las fracciones de producto para eliminar la resina restante en ellas, concentrar las fracciones de producto y añadir carbón a mitad del proceso, y después agitar durante
- 60
65

30 minutos, filtrar y concentrar otra vez para obtener un producto bruto;

4. cristalizar: añadir agua al producto bruto a temperatura ambiente, y después filtrar, agitar con temperatura decreciente hasta un rango de 2°C a 5°C, añadir acetona en gotas, seguir agitando durante 30 minutos a la misma temperatura, después filtrar y lavar 2 o 3 veces con acetona fría para obtener un producto cristalino; el producto bruto y el agua están en una proporción que varía de 1:0,4 a 1:0,7, y el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso;

5. recrystalizar: disolver el producto cristalino en agua a temperatura ambiente, filtrar, agitar con temperatura decreciente a un rango de 2 °C a 5°C, añadir acetona en gotas para crear precipitantes, seguir añadiendo acetona y agitando durante 30 minutos, y después filtrar y lavar 2 o 3 veces con acetona fría para obtener un producto recrystalino; el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso.

[0026] Un uso de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención es para la producción de un medicamento para prevenir o tratar alteraciones de la memoria.

[0027] Un uso de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención es para la producción de un medicamento para prevenir o tratar alteraciones de la memoria.

Específicamente, la forma cristalina I de (S)-oxiracetam puede ser usada como principio activo para la producción de una composición farmacéutica, donde la forma de dosificación de la misma se puede preparar mediante un proceso común como forma de dosificación oral o forma inyectable.

La forma de dosificación oral incluye comprimidos, cápsulas blandas, polvo, gránulos, cápsulas o similares, mientras que una forma inyectable incluye polvo inyectable, polvo liofilizado inyectable o similares.

[0028] La forma de dosificación puede ser preferiblemente cápsulas, tabletas o inyección.

[0029] Las ventajas de la presente invención se describen a continuación:

1. la forma cristalina I de (S)-oxiracetam puede ser usada para la producción de una composición farmacéutica con mejor eficacia que otra composición fabricada usando (S)-oxiracetam para prevenir o tratar alteraciones de la memoria.

2. la forma cristalina I de (S)-oxiracetam preparada mediante el método de la presente invención tiene una alta pureza superior al 99,3% basada en los porcentajes de la masa.

3. la manera operativa del método de la presente invención es simple y fácil de llevar a cabo.

Con respecto a la forma de cargar los materiales, la adición de base inorgánica solo 1 vez o 2 veces es muy conveniente para la fabricación y aplicación industrial.

4. el método de la invención usa dicloruro de metileno para extraer impurezas en la fase acuosa y mejora inmensamente la calidad de los productos finales con bajas impurezas de aproximadamente 0-0,5%, basada en los porcentajes de la masa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0030]

La Fig. 1 es un diagrama de PXRD de una forma cristalina I de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención.

La Fig. 2 es un espectro IR de una forma cristalina I de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención.

La Fig. 3 es un termograma de DSC de una forma cristalina I de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención; y

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0031] La presente invención se describe de forma más específica en los párrafos siguientes mediante ejemplos.

Es necesario destacar que la descripción, junto con los detalles de la estructura y función de la invención, es meramente ilustrativa y no limita los principios de la invención a las formas de realización que aparecen en la divulgación.

Los expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede llevar a cabo con modificaciones no esenciales en el carácter y el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1:

[0032] El método para la preparación de una forma cristalina de (S)-oxiracetam conforme a la presente invención comprende los pasos de:

1. cargar 65,0 g de HCl de glicinamida, 500 ml de etanol puro y 49,3 g de bicarbonato sódico en un matraz de fondo redondo de tres bocas, y agitar aumentando la temperatura y hacer hervir a reflujo;

2. añadir 49,3 de bicarbonato sódico después del reflujo durante 2 horas, añadir 97,7 g de acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitubirilo en gotas, luego hacer hervir a reflujo y reaccionar durante 24 horas para formar una solución, filtrar la solución después que se enfríe, y luego concentrar la solución filtrada para obtener una sustancia oleaginosa marrón rojiza;

3. disolver la sustancia oleaginosa marrón rojiza en 65 ml de agua y extraer cuatro veces con 260 ml de dicloruro de metileno (65 ml de dicloruro de metileno usados por vez) para obtener un extracto de disolvente, concentrar el extracto de disolvente y eliminar el dicloruro de metileno restante, diluir el extracto de disolvente concentrado y pasarlo a través de la resina de intercambio catiónico 001X7, recoger las fracciones de producto del extracto de disolvente concentrado, neutralizar las fracciones de producto mediante resina de intercambio catiónico 201X7, luego filtrar las fracciones de producto para eliminar la resina restante de éste, concentrar las fracciones de producto y añadir carbón a mitad del proceso, y después agitar durante 30 minutos, filtrar y concentrar otra vez para obtener un producto bruto;

4. cristalizar: añadir agua al producto bruto a temperatura ambiente, luego filtrar, agitar disminuyendo la temperatura hasta un rango de 2°C a 5°C, añadir acetona de un peso 10 veces mayor que el del agua en gotas, seguir agitando durante 30 minutos a la misma temperatura, luego filtrar y lavar 2 veces con acetona fría para obtener un producto cristalino en una cantidad de 39,6 g

5. recrystalizar: disolver el producto cristalino en agua a temperatura ambiente, luego filtrar y lavar la solución 2 o 3 veces con acetona fría para crear precipitados, seguir añadiendo acetona hasta que el volumen de la acetona añadida sea 10 veces mayor que el del agua, agitar durante 30 minutos, y después filtrar y lavar 2 veces con acetona fría para obtener un producto recrystalino en una cantidad de 31,6 g y con pureza cromatográfica: 99,64%, rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = -38.0(C=1,0 \text{ para agua})$.

Ejemplo 2

[0033]

1. cargar 65,0 g de HCl de glicinamida, 500 ml de etanol puro y 49,3 g de bicarbonato sódico en el matraz de fondo redondo de tres bocas, y agitar aumentando la temperatura y hacer hervir a reflujo;

2. añadir 49,3 de bicarbonato sódico después del reflujo durante 2 horas, añadir 97,7 g de acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitubirilo en gotas, luego hacer hervir a reflujo y hacer reaccionar durante 24 horas para formar una solución, filtrar la solución después de que se enfríe, y luego concentrar la solución filtrada para obtener una sustancia oleaginosa marrón rojiza;

3. disolver la sustancia oleaginosa marrón rojiza en 65 ml de agua y extraer con 260 ml de dicloruro de metileno para obtener un extracto de disolvente, concentrar el extracto de disolvente y eliminar el dicloruro de metileno restante, diluir el extracto de disolvente concentrado y pasarlo a través de la resina de intercambio catiónico 001X7, recoger las fracciones de producto del extracto de disolvente concentrado, neutralización de las fracciones de producto mediante la resina de intercambio catiónico 201X7, luego filtrar las fracciones de producto para eliminar la resina restante de él, concentrar las fracciones de producto y añadir carbón a mitad del proceso, y luego agitar durante 30 minutos, filtrar y concentrar otra vez para obtener un producto bruto;

4. refinar: añadir etanol de un peso 3 veces mayor que el del producto bruto, y luego agitar y filtrar para obtener un producto bruto refinado;

5. cristalizar: añadir agua al producto bruto refinado a temperatura ambiente, luego filtrar, agitar con temperatura decreciente hasta un rango de 2°C a 5°C, añadir acetona en gotas para crear un precipitado, seguir añadiendo acetona hasta que el volumen de la acetona añadida sea 10 veces mayor que el del agua, agitar durante 30 minutos, filtrar y luego lavar 2 veces con acetona fría para obtener un producto cristalino en una cantidad de 24,7 g y con una pureza cromatográfica: 99,35%.

Ejemplos 3 a 6:

[0034] Los materiales y sus cantidades usadas en los Ejemplos 3 a 6 se muestran en la Tabla 1, mientras que otros factores y pasos son todos como se describe en el Ejemplo 1.

El (S)-oxiracetam producido tiene una pureza de superior a 99,3%, impurezas bajas de aproximadamente 0-0,5%, basándose en los porcentajes de la masa.

Ejemplo 7:

[0035] 200 mg de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam preparada en el ejemplo 1, 80,8 mg de lactosa, 72 mg de almidón de carboximetilo de sodio, 7,2 mg de talco y 10% de polivinilpirrolidona (PVP) de una cantidad apropiada para la preparación de una composición farmacéutica en forma de cápsula; por ejemplo, un método para la preparación de 1000 cápsulas de la composición farmacéutica con forma cristalina I de (S)-oxiracetam se describe a continuación:

Los excipientes fueron tamizados con una malla 80.

Luego, los excipientes tamizados y la forma cristalina I de (S)-oxiracetam, lactosa y almidón de carboximetilo de sodio en la cantidad anteriormente descrita fueron mezclados homogéneamente para formar una mezcla. Un 10% de solución de PVP se añadió a la mezcla para formar una masa húmeda.

La masa húmeda fue procesada mediante fabricación, secado y granulación de los gránulos para formar partículas.

A continuación, el polvo de talco se añade a las partículas y se mezcla de manera uniforme, y después se introduce en las cápsulas.

Ejemplo 8:

[0036] 200 mg de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam preparada en el ejemplo 1, 34 mg de almidón, 60 mg de celulosa microcristalina, 6 mg de talco y 2% de metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC) de tipo K4M para la preparación de una composición farmacéutica en forma de comprimido; por ejemplo, un método para la preparación de 1000 comprimidos de la composición farmacéutica con la forma cristalina I de (S)-oxiracetam se describe a continuación:

Los excipientes fueron tamizados con una malla 80.

Luego, los excipientes tamizados, la forma cristalina I de (S)-oxiracetam, almidón y la metilcelulosa (HPMC) de tipo K4M en la cantidad anteriormente descrita fueron mezcladas homogéneamente para formar una mezcla.

Un 2% de solución HPMC fue añadida en una cantidad apropiada a la mezcla para formar una masa húmeda.

La masa húmeda fue procesada mediante fabricación, secado y granulación de los gránulos para formar partículas.

A continuación, el polvo de talco se añade a las partículas y se mezcla de manera uniforme, y luego se comprime para formar comprimidos.

Ejemplo 9:

[0037] 50 g de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam preparada en el Ejemplo 1 y 50 g de glucosa fueron diluidas en 500 ml de agua para inyección para formar una solución, y la temperatura de la solución estaba controlada dentro un rango de entre 50°C y 60°C.

La solución fue agitada hasta que los disolventes se disolvieron totalmente, y la temperatura de la solución fue disminuida a 25°C.

La solución fue decolorada añadiendo carbón, y luego el carbón fue eliminado por filtración.

Se añadió tampón de fosfato a la solución decolorada para ajustar el valor de pH a 4.0, y luego se le añadieron 5000 ml de agua para inyección, y se encapsuló y esterilizó durante 30 minutos a 105°C para obtener una inyección.

[0038] Ejemplo 10: efectos protectores de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam en alteraciones de la memoria de ratas provocadas por isquemia cerebral crónica.

[0039] Material y método: la forma cristalina I de (S)-oxiracetam preparada en el ejemplo 1 y oxiracetam (número de lote: 20071101, de Dong Ze Pharmaceutical Science and Technology Co., Ltd., Chong Qing, China) fueron preparados con solución salina normal de uso reciente.

[0040] 40 ratas SD macho fueron usadas como animales experimentales, y cada una de ellas tenía un peso de 190 g a 220 g (compradas al Southwest Hospital, Chong Qing, China).

Los animales experimentales fueron separados al azar en cuatro grupos (10 animales por grupo): grupo de operación falsa, grupo de isquemia cerebral, grupo experimental con tratamiento con la forma cristalina I de (S)-oxiracetam y grupo de control con tratamiento con oxiracetam.

El grupo experimental fue tratado con 100 mg/kg de la forma cristalina I de (S)-oxiracetam por administración intragástrica, mientras que el grupo de control fue tratado con 200 mg/kg de oxiracetam por administración intragástrica, y ambos grupos fueron tratados una vez al día durante 37 días desde el día del comienzo de la cirugía.

[0041] Las ratas con oclusión permanente de las arterias carótidas bilaterales fueron usadas como animales modelo del grupo de isquemia cerebral.

El grupo de isquemia cerebral, el grupo experimental y el grupo de control fueron anestesiados abdominalmente con 40 mg/kg de pentobarbital de sodio.

Se usaron hilos nº 4 para separar y ligar las arterias carótidas bilaterales.

Las arterias fueron seccionadas en un punto entre los puntos de ligadura proximales y distales, y luego las lesiones hechas por sección fueron cosidas quirúrgicamente.

El grupo de operación falsa fue sometido a cirugía de separación de las arterias carótidas bilaterales y las lesiones hechas por las cirugías fueron cosidas quirúrgicamente de inmediato.

La temperatura corporal de los animales se mantuvo durante las cirugías.

[0042] Se usó el sistema del laberinto acuático de Morris para evaluar la capacidad de aprendizaje y de memoria de las ratas (diámetro: 120 cm, altura: 40 cm; comprado del Institute of Materia Medica (IMM), Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College).

Según los resultados, las ratas del grupo experimental tuvieron periodos latentes de escape más cortos que los animales modelo del grupo de operación falsa y el grupo de isquemia cerebral, así como las ratas del grupo de control tratadas con oxiracetam racémico.

Adicionalmente, la forma cristalina I de (S)-oxiracetam puede aumentar en gran medida el tiempo de nado de las ratas del grupo experimental en el objetivo (35,23±7,03 segundos v.s. 20,18±5,26 segundos, P < 0,01).

Las ratas del grupo de control tratadas con oxiracetam tardaron 31,23±5,03 segundos en nadar en el objetivo, un poco peor que las ratas del grupo experimental.

Por lo tanto, la forma cristalina de (S)-oxiracetam puede mejorar significativamente la curación de alteraciones de la memoria provocadas por la isquemia cerebral de las ratas, y tienen mejor eficacia que el oxiracetam racémico.

Tabla 1

Ejemplo	acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxibutirilo	HCl de glicina mida	Cantidad de etanol	Cantidad de carbonato de sodio	Refinación y peso relativo de etanol del producto bruto	Materiales usados en la cristalización (proporción basándose en partes de peso)	Temperatura de la cristalización; tiempo de agitación	Recristalización
3	97,7 g	64,8 g	500 ml	98,5 g	No realizada	producto bruto: agua = 1: 0,4; agua: acetona = 1: 20	-10-5°C; 2h	No realizada
4	78,2 g	51,8 g	400 ml	78,8 g	No realizada	producto bruto: agua = 1: 0,7; agua: acetona = 1: 5	8-10°C; 12h	Mismos factores que los de la cristalización del ejemplo 1
5	156,4 g	103,6 g	800 ml	157,6 g	Realizada, la cantidad de etanol es 8 veces mayor que el producto bruto	producto bruto: agua = 1: 0,5; agua: acetona = 1: 10	0-5°C; 5h	No realizada
6	4,9 Kg	3,3 Kg	25 L	4,9 Kg	Realizada, la cantidad de etanol es 2 veces mayor que el producto bruto	producto bruto: agua = 1: 0,6; agua: acetona = 1: 8	2-6°C; 3h	No realizada

REIVINDICACIONES

5 1. Forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, **caracterizada por** un diagrama de difracción por rayos X de polvo que muestra datos de valores d frente a las intensidades relativas (IR) como se muestra a continuación:

Valor d	IR	valor d	IR
7,075	M	5,355	F
5,092	F	4,590	M
4,325	M	4,259	F
4,041	MF	3,808	M
3,542	M	3,445	M
3,393	M	2,972	M
2,914	F		

10 donde MR representa una intensidad "muy fuerte"; F representa una intensidad "fuerte"; M representa una intensidad "moderadamente fuerte".

15 2. Forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida según la reivindicación 1, donde **caracterizada por** un diagrama de difracción por rayos X de polvo que muestra datos de valores d frente a las intensidades relativas (IR) como se muestra a continuación:

Valor d	IR	valor d	IR
7,075	M	6,348	D
5,901	D	5,355	F
5,092	F	4,590	M
4,325	M	4,259	F
4,041	MF	3,808	M
3,542	M	3,445	M
3,393	M	3,222	MD
3,171	D	2,972	M
2,914	F	2,879	D
2,813	D	2,612	MD
2,549	D	2,424	D
2,365	D	2,138	MD

donde MF representa una intensidad "muy fuerte" ; F representa una intensidad "fuerte"; M representa una intensidad "moderadamente fuerte" ; D representa una intensidad "débil"; MD representa una intensidad "muy débil"

20 3. Forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por** un diagrama de difracción por rayos X de polvo con picos en 12,500, 13,940, 15,000, 16,540, 17,400, 19,320, 20,520, 20,840, 21,980, 23,340, 25,120, 25,840, 26,240, 27,660, 28,100, 30,040, 30,660, 31,040, 31,780, 34,300, 35,180, 37,060, 38,020, y 42,240 grados en términos de 2θ .

25 4. Forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida según la reivindicación 3, **caracterizada por** bandas de absorción características obtenidas mediante espectroscopia infrarroja en picos con las longitudes de onda (cm⁻¹) siguientes:

30 grupo hidroxilo ($\nu_{\text{O-H}}$: 3403cm⁻¹), grupo amido ($\nu_{\text{N-H}}$: 3355 cm⁻¹, 3184 cm⁻¹), grupo metileno ($\nu_{\text{C-H}}$: 2926 cm⁻¹, 2881 cm⁻¹), grupo carbonilo ($\nu_{\text{C=O}}$: 1672 cm⁻¹; δ_{CH_2} (tijereteo): 1489 cm⁻¹), grupo hidroxilo ($\bar{\nu}_{\text{O-H}}$ (flexión dentro del plano): 1399 cm⁻¹), grupo amido primario ($\bar{\nu}_{\text{N-H}}$: 1307 cm⁻¹, $\bar{\nu}_{\text{C-O}}$: 1082 cm⁻¹), grupo amido primario ($\bar{\nu}_{\text{N-H}}$ (flexión fuera de plano): 672 cm⁻¹).

35 5. Forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por** bandas de absorción características obtenidas por espectroscopia infrarroja en picos con las longitudes de onda (cm⁻¹) que aparecen a continuación:

40 grupo hidroxilo ($\nu_{\text{O-H}}$: 3403cm⁻¹), grupo amido ($\nu_{\text{N-H}}$: 3355 cm⁻¹, 3184 cm⁻¹), grupo metileno ($\nu_{\text{C-H}}$: 2926 cm⁻¹, 2881 cm⁻¹), grupo carbonilo ($\nu_{\text{C=O}}$: 1672 cm⁻¹; δ_{CH_2} (tijereteo): 1489 cm⁻¹), grupo hidroxilo ($\bar{\nu}_{\text{O-H}}$ (flexión dentro del plano): 1399 cm⁻¹), grupo amido primario ($\bar{\nu}_{\text{N-H}}$: 1307 cm⁻¹, $\bar{\nu}_{\text{C-O}}$: 1082 cm⁻¹), grupo amido primario ($\bar{\nu}_{\text{N-H}}$ (flexión fuera de plano): 672 cm⁻¹).

6. Forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida según la reivindicación 4, donde tiene una temperatura de fusión máxima de calorimetría diferencial de barrido de 139,3°C.

45 7. Método para la preparación de la forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida tal y como se reivindica en cualquier reivindicación de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende los pasos de:

preparar producto bruto y un post-tratamiento, donde el post-tratamiento comprende el paso de:
cristalizar los productos brutos utilizando acetona y agua como disolventes.

- 5 8. Método según la reivindicación 7, donde el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso.
9. Método según la reivindicación 7 o 8, donde el paso de cristalización del producto bruto se realiza a entre -10°C y 10°C.
- 10 10. Método según la reivindicación 7, donde el paso de cristalización del producto bruto se realiza a temperatura ambiente, y comprende además los pasos de: disolver el producto bruto en agua, filtrar y agitar con disminución de la temperatura a una rango de entre -10°C y 10°C, y luego añadir acetona en gotas, agitar durante 0,5 horas a 12 horas a la misma temperatura, filtrar, y lavar con acetona fría para obtener un producto cristalino; el producto bruto y el agua están en una proporción que varía de 1:0,4 a 1:0,7, el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1: 20, basada en las partes de peso.
- 15 11. Método según la reivindicación 7,8 o 10, donde el post-tratamiento comprende además una refinación del producto bruto con etanol antes del paso de cristalización del producto bruto, que específicamente comprende los pasos de: añadir etanol en un peso de 2 a 8 veces mayor que el del producto bruto, y agitar y filtrar para obtener un producto refinado; o recrystalizar el producto cristalino después del paso de cristalización del producto bruto.
- 20 12. Método según la reivindicación 11, donde el paso de recrystalización del producto cristalino comprende además los pasos de: disolver el producto cristalino en agua, añadir acetona en gotas a una temperatura de entre -10°C y 10°C, agitar durante 0,5 horas a 12 horas para obtener un producto recrystalino; el producto cristalino y el agua están en una proporción de 1:0,4 a 1: 0,7, el agua y la acetona están en una proporción de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso.
- 25 13. Método según la reivindicación 7, donde comprende los pasos de:
- 30 A. mezclar HCl de glicinamida, etanol puro y bicarbonato sódico parcial o total y agitar aumentando la temperatura y hacer hervir a reflujo para llevar a cabo la reacción;
- B. después del reflujo durante 2 horas, añadir opcionalmente el bicarbonato sódico sobrante, y añadir acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitbutirilo en gotas, y después hervir a reflujo y hacer reaccionar durante 24 horas para formar una solución, filtrar la solución después de que ésta se enfríe, y luego concentrar la solución filtrada para crear un producto intermedio, donde el acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitbutirilo y el HCl glicinamida están en una proporción molar de entre 1:0,8 y 1:1,2, el acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitbutirilo y el bicarbonato sódico están en una proporción molar de 1:2, y el acetato de (S)-4-cloro-3-hidroxitbutirilo y el etanol están en una proporción de moles a volumen de entre 1 mol:600 ml y 1 mol:1000 ml;
- 35 C. disolver el producto intermedio en agua y extraerlo usando dicloruro de metileno en un volumen de cuatro veces mayor que el del agua usada para la disolución del producto intermedio para obtener un extracto de disolvente, concentrar el extracto de disolvente y eliminar el dicloruro de metileno restante, diluir el extracto de disolvente concentrado y pasarlo a través de la resina de intercambio catiónico 001X7, recoger fracciones de producto del extracto de disolvente concentrado, neutralizar de las fracciones de producto mediante resina de intercambio catiónico 201X7, y después filtrar las fracciones de producto para eliminar la resina restante en ellas, concentrar las fracciones de producto y añadir carbón a mitad del proceso, y después agitar durante 30 minutos, filtrar y concentrar otra vez para obtener un producto bruto;
- 40 D. cristalizar: añadir agua al producto bruto a temperatura ambiente, y después filtrar, agitar con temperatura decreciente hasta un rango de 2°C a 5°C, añadir acetona en gotas, seguir agitando durante 30 minutos a la misma temperatura, después filtrar y lavar 2 o 3 veces con acetona fría para obtener un producto cristalino; el producto bruto y el agua están en una proporción que varía de 1:0,4 a 1:0,7, y el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso;
- 45 E. recrystalizar: : disolver el producto cristalino en agua a temperatura ambiente, y después filtrar y lavar 2 o 3 veces con acetona fría para crear precipitantes, seguir añadiendo acetona, agitar durante 30 minutos, y después filtrar y lavar 2 o 3 veces con acetona fría para obtener un producto recrystalino; el agua y la acetona están en una proporción que varía de 1:5 a 1:20, basada en las partes de peso.
- 50 55
14. Composición farmacéutica para usar en tratamiento oral, que comprende:
la forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida tal y como se reivindica en cualquier reivindicación de las reivindicaciones 1 a 6; y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 15. Composición farmacéutica para usar en tratamiento oral según la reivindicación 14, donde la forma de dosificación de la misma es en comprimidos, cápsulas o inyección.
- 65 16. Uso de la forma cristalina I de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida como se reivindica en cualquier reivindicación de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un medicamento para prevenir o tratar alteraciones de la memoria.

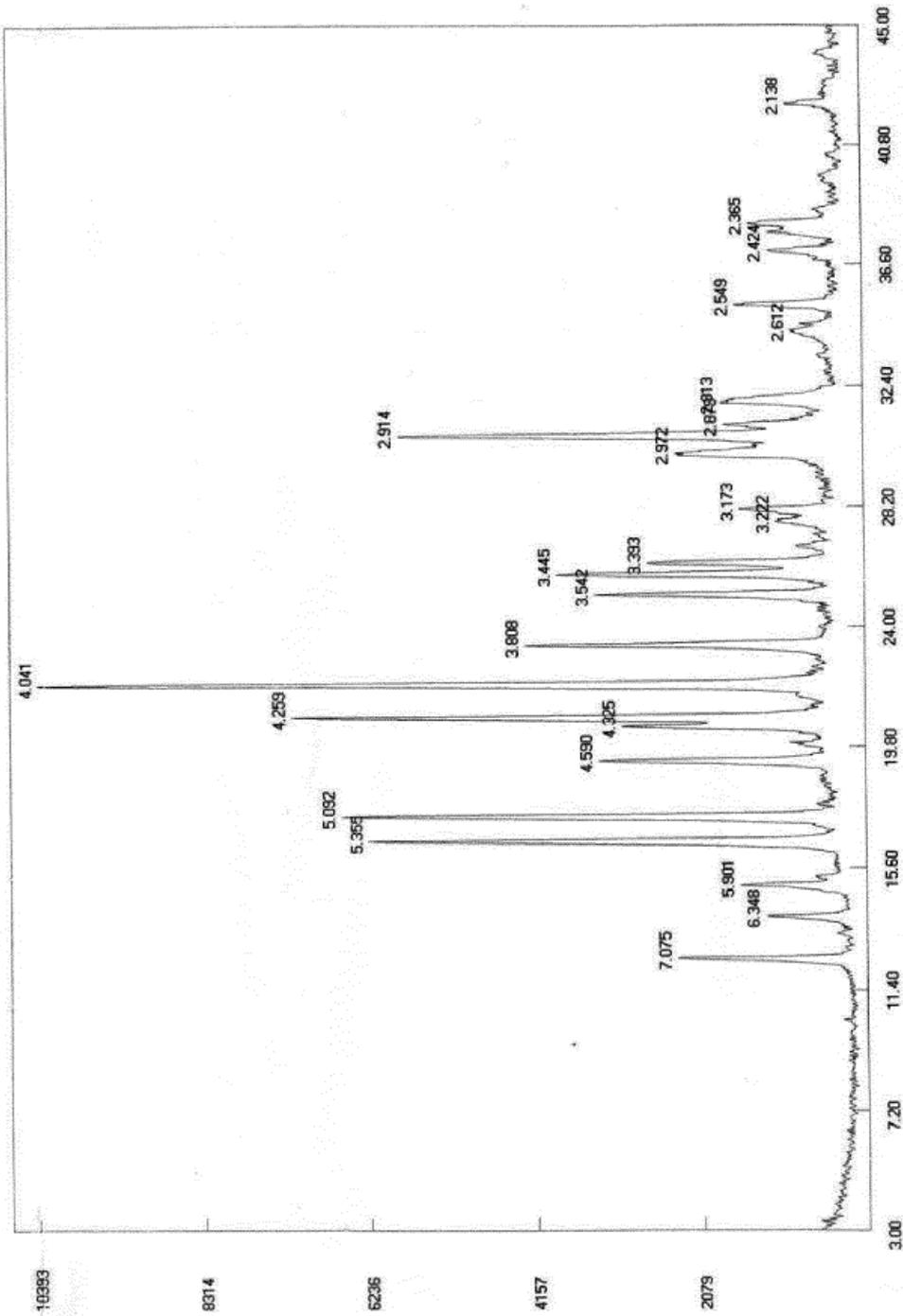


FIG. 1

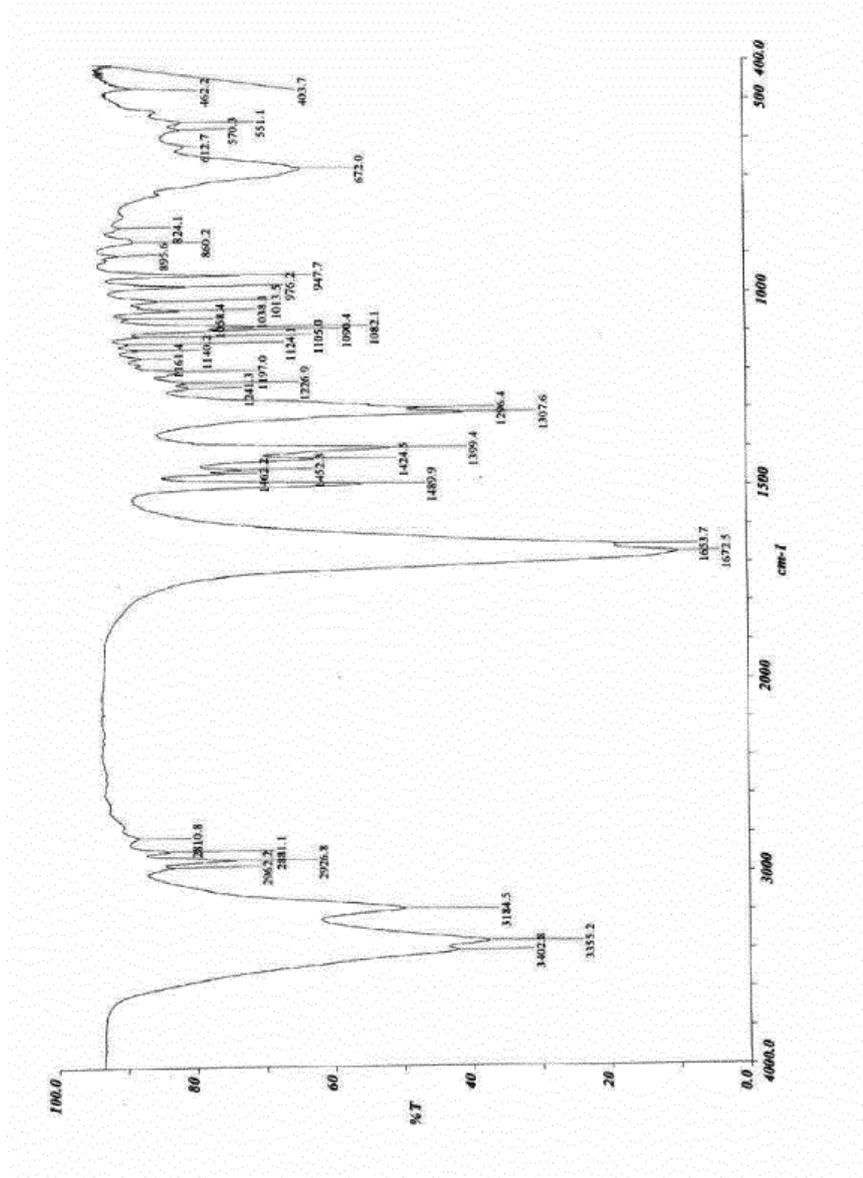


FIG. 2

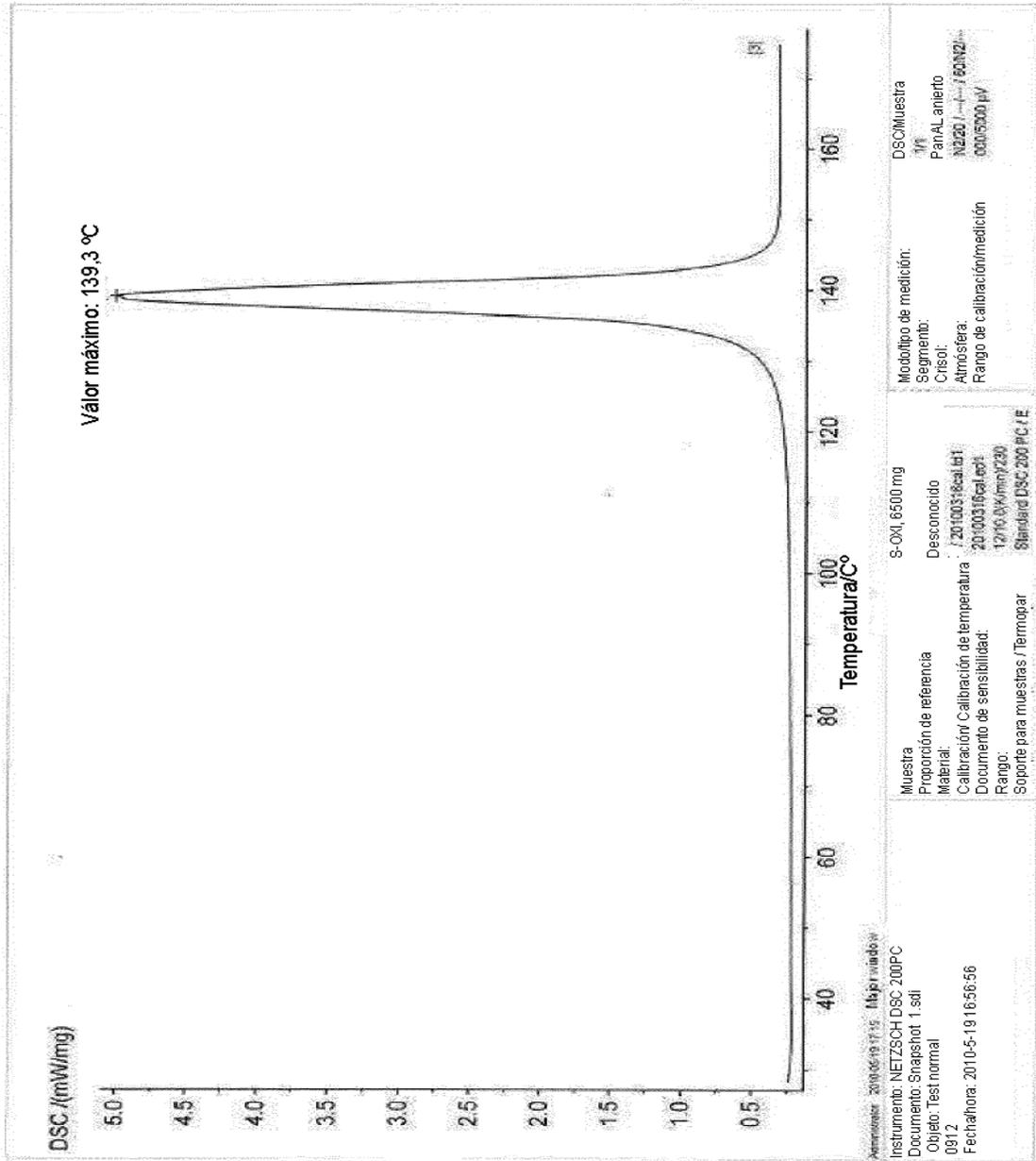


FIG. 3