

2821/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



**3-helyettesített-2-oxindol-1-karboxamid hatóanyagot tartalmazó
gyógyászati készítmények**

PFIZER INC., New York, N.Y.,

68533

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 10. 06.

Elsőbbsége: 1992. 10. 07. (957 930)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány tárgyát olyan gyógyászati készítmények képezik, amelyek

(A) frakcionált kókuszdióolaj zsírsavainak legalább egy trigliceridjét vagy propilénlikol-észterét és

(B) legalább egy (I) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, bróm- vagy klóratom - vagy a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazzák,

ahol az (A) komponens tömegaránya a (B) komponenshez 5,6 és 999 közötti.

Buzácsi Nagy Eszter

2821/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



A

68533

KÉPVISELŐ:

NSZO_e AGIK 31/405

DANUBIA SZABADALMI ÉS

47/14

VÉDJEJY IRODA KFT

BUDAPEST

**3-helyettesített-2-oxindol-1-karboxamid hatóanyagot tartalmazó
gyógyászati készítmények**

PFIZER INC., New York, N.Y.,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

AHMED, Imran,

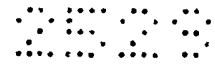
Gales Ferry, Conn.,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 10. 06.

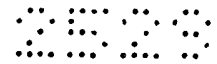
Elsőbbsége: 1992. 10. 07. (957 930)

Amerikai Egyesült Államok



A találmány tárgyát bizonyos 3-helyettesített-2-oxindol-1-karboxamidszármazékokat és közepes láncú (8-10 szénatomos) zsírsav-triglicerideket, valamint propilén-glikol-diésztereket tartalmazó gyógyászati kompozíciók képezik. A fenti karboxamid-származékok hasznosak emlősök, például ember számára analgetikumokként, valamint sebészeti beavatkozásokon átesett vagy más traumán átment betegek állapotának javítására vagy fájdalmuk enyhítésére, továbbá krónikus betegségek, például gyulladások tüneteinek kiküszöbölésére és reumatoid artritisszel és oszteoartritisszel kapcsolatos fájdalom enyhítésére, amint az a 4 556 672 és az 5 047 554 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban szerepel. A karboxamidok hasznosak még kollagenáz által közvetített rendellenességek és betegségek, például csontreszorpciós rendellenességek, szaruhártya fekélyek, periodontális rendellenességek, gyulladásos megbetegedések, a bőr sérülései és égések emlősökön való kezelésére, amint az az 5 008 283 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepel.

Az (I) általános képlettel leírható karboxamidok vízben instabilak. Ismeretes, hogy a hidrolitikus lebomlás sebessége csökkenthető a labilis hatóanyag védelmével, például micellák hidrofób magjába való zárással, vagy kis vízaktivitású, nemvizes oldószer alapú hordozóanyagokkal, azaz esszenciális olajokkal való formálással. A hidrolitikus instabilitáson túlmenően a karboxamidok oxidációs lebomlásra is hajlamosak vizes közegben, például vízben, és nemvizes közegben, például olajos hordozóanyagokban. Az oxidatív instabilitás telített olajokban csökkenthető antioxidánsok alkalmazása mellett, vagy



telítetlen olajokkal való formálással, amelyek úgy védik a hatóanyagot, hogy önmaguk jobban oxidálódnak annál. Az (I) általános képletű karboxamidyszármazékok azonban nem stabilizálhatók jól a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott olajok felhasználásakor, például szezámolaj, földimogyoróolaj, porsáfrányolaj vagy gyapotmagolaj felhasználásakor.

A találmány tárgyát olyan gyógyászati készítmények képezik, amelyek

(A) frakcionált kókuszdióolaj zsírsavainak legalább egy trigliceridjét vagy propilén-glikol-észterét és

(B) legalább egy (I) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, bróm- vagy klóratom - vagy a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazzák, ahol az (A) komponens tömegaránya a (B) komponenshez 5,6 és 999 közötti.

A gyógyászati készítmények 85 - 99 tömeg% (A) és 0,1 - 15 tömeg% (B) komponenst tartalmaznak.

Az (I) általános képletben R_1 , R_2 és R_3 előnyös jelentései egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom.

Az (I) általános képletű vegyületek körén belül előnyösek az

5-klór-2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-tienil-karbonil)-indol-karboxamid; a

6-klór-5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-tienil-karbonil)-indol-karboxamid; és a

6-klór-5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-3-[2-(4-klór)-tienil-karbonil]-indol-karboxamid.



A találmány tárgyát képezi egy a kollagenáz aktivitásának gátlására szolgáló eljárás is.

A találmány tárgyát képezi gyulladáscsökkentő megbetegedések kezelésére szolgáló eljárás is.

A találmány tárgyát képezi analgetikus válasz kiváltására szolgáló módszer is.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy az (I) általános képletű karboxamid származékokat és 8 - 10 szénatomos telített zsírsavak trigliceridjeit és propilén-glikol-diésztereit tartalmazó gyógyászati készítmények élettartama és tárolhatósági ideje jobb a karboxamid származékok hasonló jellemzőinél. Az ilyen készítmények alkalmazása folytán a karboxamid származékok kevésbé érzékenyek hidrolízisre és oxidálódásra, amelyek rontják, illetve végső soron megszüntetik hatásukat. Ezekben a készítményekben a karboxamid származékok stabilizálásához nincs szükség antioxidánsok vagy további kiegészítő stabilizálószer adagolására.

A találmány szerint alkalmazott trigliceridek semleges olajok, amelyek közepes láncú (8-10 szénatomos) zsírsavak észtereiből tevődnek össze, ezeket a zsírsavakat frakcionált kókuszdióolajként is nevezik. Ezen zsírsavaknak glicerinnel vagy propilén-glikollal alkotott észtereit a Miglyol^R (azaz Miglyol^R 810, Miglyol^R 812 és Miglyol^R 840) márkaneveken árulják. A Miglyolokat frakcionált kókuszdióolaj-zsírsavak trigliceridjeiként vagy kaprilsav/kaprinsav trigliceridekként is leírják. A frakcionált kókuszdióolajat *Cocos nucifera* L. endospermium szárított szilárd részéből nyert állandó olajokból nyerik hidrolízissel, a szabaddá vált zsírsavak frakcionálásá-



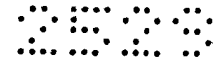
val és glicerinnel vagy propilén-glikollal való újraélesztésével. Általában rövid és közepes láncú telített zsírsavak elegyéből, főként oktánsavból és dekánsavból áll. A Miglyol a Dynamit Nobel Ltd. (Németország és Nagy-Britannia) frakcionált kókuszdióolaj vagy kaprilsav/kaprinsav trigliceridjeinek márka-neve. Ezek a hordozóanyagok stabilnak bizonyultak oxidálódással és avasodással szemben, valamint kiválóak biztonságosságuk és biológiai összeférhetőségük szempontjából. Továbbá, mivel csak telített zsírsavakat alkalmazunk, az olajok nem képeznek peroxidokat vagy szabad gyököket, amelyek a készítményben lévő hatóanyagot destabilizálhatnák. Az alacsony víztartalom minimalissá teszi a karboxamid-származékok hidrolízisét. Egy előnyös készítményben az (I) általános képletű karboxamid-származék Miglyol^R 812-t tartalmazó olajos hordozóanyagban diszpergált, és a készítmény más olajban oldható adalékanyagokat is tartalmaz, amint azt a következőkben ismertetjük, ezekből az összetevőkből keverés mellett hozunk létre homogén hatóanyag-szuszpenziót olajos hordozóban.

A gyógyászati készítményben további hatóanyagokként összesülést gátló szerek lehetnek jelen, például propilén-glikol, polietilén-glikol, glicerín, szorbit, benzil-alkohol, lecitin vagy alumínium-sztearát. Az összesülést gátló szerek mennyisége mintegy 0,05 - 5 tömeg %. A gyógyászati készítmények tartalmazhatnak még tartósítószeret is mintegy 0,5 - 2,0 tömeg % mennyiségben. Az ilyen tartósítószer-közé tartozik például a fenol, a benzil-alkohol, a parabének, a klór-butanol és a benzil-benzoát. A gyógyászati készítmények tartalmazhatnak gélesítőszeret, például alumínium-monosztearátot is 0,5 - 3,0

térfogat% mennyiségben.

Ezen gyógyászati készítmények stabilitása értékelhető például gyorsított tárolási körülmények mellett, amelynek során az üvegfiolákba csomagolt karboxamidyszármazék szuszpenziókat (6 tömeg % hatóanyagtartalmú) 70 °C-ig terjedő hőmérsékletnek tesszük ki 9 hétig terjedő időn át. A stabilitási vizsgálatok során nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással mennyiségi-
leg meghatározzuk a készítményben változatlanul maradó hatóanyagot és a hidrolitikus és oxidatív bomlástermékeket. A vizsgálathoz a szuszpenziót metanol és trietil-amin 100:1 térfogatarányú elegyével hígítjuk 0,6 - 1,2 mg/ml végkoncentrációra. Ez az oldószer a szuszpendált hatóanyagot feloldja, és az így kapott oldat közvetlenül injektálható a nagynyomású folyadékkromatográfiás oszlopra. A kromatografáláshoz mozgó fázisként 1 % trietil-amint tartalmazó, 90:10 térfogatarányú metanol/víz elegyet alkalmazunk, az oszlop fordított fázisú oktadekaszilán, és az oldószer áramlási sebessége 1 ml/perc. A hatóanyag kimutatását ultraibolya abszorpcióval végezzük 246 nm-nél. Ezzel a vizsgálattal a karboxamidyszármazék szuszpenzióban 9 hét elteltével gyakorlatilag nem észleltünk bomlást.

Ha egy (I) általános képletű vegyületet vagy sóját embernek adagolunk, a napi dózist általában a kezelőorvos határozza meg. Ez a dózis változik a beteg korától, testtömegétől és reakciójától függően, valamint a tünetek súlyossága és az adott vegyület hatékonysága is befolyásolják. Fájdalom csillapítására szolgáló akut adagolás esetén azonban a hatásos dózis többnyire 0,01 - 0,25 g közötti (például napi egyszeri - négyszeri adagolással). Krónikus adagolás esetén a hatásos dózis



legtöbb esetben napi 0,01 - 0,5 g, előnyösen napi 0,1 - 0,25 g egyszerre vagy dózisokra osztva beadva. Másrészt, egyes esetekben szükséges lehet az ezen dózisokon kívül eső mennyiség adagolása is.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen parenterális gyógyászati készítmények. A találmány szerinti gyógyászati készítmények elkészíthetők egy (I) általános képletű vegyületnek (hatóanyagként) dózisegység formára való formálásával. A dózisegység formák néhány példajaként említjük az intramuszkuláris, szubkután vagy intraartikuláris injekciók céljára szolgáló steril szuszpenziókat, a szembe, helyi alkalmazásra szolgáló steril szemészeti szuszpenziókat, orális adagolásra szolgáló kapszulákat, végbélkúpokat vagy bőr vagy fejbőr kezelésére szolgáló helyi lemosószereket.

Az orális adagolásra szolgáló megfelelő gyógyászati dózisok közé tartoznak például a lágyszselatin kapszulák. Orális adagolású szuszpenziók hozhatók létre például (I) általános képletű vegyület olajos, például Miglyol 812-ben készült szuszpenziójának kapszulázásával lágyszselatin kapszulába. Végbélkúpok formálhatók a karboxamid származéknak semleges olajban való diszpergálásával, és emellett kompatibilis kúpalapanyag alkalmazásával, például kakaóvaj vagy Whitepsol W35 felhasználásával, amelyeknek olvadáspontja a testhőmérséklet feletti. A bőrre való felhasználásra szolgáló helyi készítmény a karboxamid származék hatóanyagot a semleges olajban, például Miglyol 812-ben diszpergálva tartalmazza, és tartalmaz még egy vagy több gyógyászatilag inaktív összetevőt, például cetil-alkoholt, sztearinsavat, propilénlikolt, alumínium-monosztearátot, ben-



zil-alkoholt hígítóanyagként, és emellett tartósítószereket. A parenterális készítmények előnyösen a karboxamid származékok semleges olajokban készült szuszpenziói, és tartalmazhatnak még más inaktív gyógyászati komponenseket, például tartósítószerként benzil-alkoholt, gélesítőszerként alumínium-monosztearátot és diszpergálószerként propilénlikolt.

Az alábbiakban a találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítását mutatjuk be példákbán. A kereskedelmi forgalomban kapható reagensek minden további tisztítás nélkül alkalmazhatók.

1. Példa

800 ml Miglyol 812-t 45 °C hőmérsékletre melegítünk keverővel és homogenizátorral ellátott elegyítőtartályban. Az olajhoz keverés mellett (mintegy 60-80 ford./perc) 10 g benzil-alkoholt adunk. Az olajos oldatot sterilre szűrjük egy keverővel és homogenizátorral ellátott keverőtartályba. Az olajos fázisban keverés mellett 120 g mikronizált steril karboxamid port diszpergálunk. A szuszpenziót nagy fordulatszámú keverés mellett 10 percen át homogenizáljuk, majd enyhe keverés mellett (60-80 ford./perc) hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A szuszpenziót a szükséges mennyiségű steril Miglyol 812-vel 1000 g-ra egészítjük ki, így a kész készítményben 12 tömeg % karboxamid koncentrációt érünk el. A szuszpenziót aseptikusan 50 ml-es, I típusú flintüveg fiolákba töltjük automata töltőberendezés alkalmazásával. A fiolákat teflonnal bevont gumidugókkal zárjuk, és a dugókat alumínium burkolattal fedjük.

2. Példa

800 ml Miglyol 812-t keverővel és homogenizátorral ellá-



tott keverőtartályban 45 °C hőmérsékletre melegítünk. Az olajhoz keverés mellett (60-80 ford./perc) 10 g benzil-alkoholt adunk, majd az olajos oldatot sterilre szűrjük keverővel és homogenizátorral ellátott steril keverőtartályba. Az olajos oldathoz 20 g steril alumínium-monosztearátot adunk keverés mellett, több részletben. A gélesedett olajat hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 6 órán át keverés nélkül állni. Ezután 120 g mikronizált, steril karboxamid port diszpergálunk a gélesedett olajban keveréssel. A szuszpenziót a szükséges mennyiségű steril, gélesedett Miglyol 812-vel 1000 g-ra egészítjük ki, így a kész készítményben 12 tömeg % végső karboxamid koncentrációt érünk el. A szuszpenziót aseptikusan 50 ml-es, I típusú flintüveg fiolákba töltjük automata töltőberendezés alkalmazásával. A fiolákat teflonnal bevont gumidugóval zárjuk, és ezt alumínium burkolattal borítjuk.

3. Példa

800 mg Miglyol 812-t keverővel és homogenizátorral ellátott keverőtartályban 45 °C hőmérsékletre melegítünk. Az olajhoz keverés mellett (mintegy 60 - 80 ford/perc) 10 g benzil-alkoholt adunk. Ezután az olajos fázisba keverés mellett 120 g mikronizált steril karboxamidszármazék port diszpergálunk. A szuszpenziót nagy fordulatszámú keverés mellett 10 percig homogenizáljuk, majd enyhe keverés mellett (60-80 ford./perc) hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A szuszpenziót a szükséges mennyiségű Miglyol 812-vel 1000 g-ra egészítjük ki, így a kész készítményben 12 tömeg % karboxamidszármazék koncentrációt érünk el. A szuszpenziót lágyszselatin kapszulákba töltjük automata töltőberendezés alkalmazásával, a kapszulák orális

adagolásra szolgálnak.

4. Példa

200 g Miglyol 812-t és 800 g Whitepsol W35-t keverővel és homogenizátorral ellátott keverőtartályban 60 °C hőmérsékletre melegítünk. A kapott olajos oldatban keverés mellett karbox-amidszármazék port diszpergálunk. A szuszpenziót kúp formákba töltjük, és szobahőmérsékletre való hűtéssel szilárdítjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy
 - (A) frakcionált kókuszdióolaj zsírsavainak legalább egy trigliceridjét vagy propilén-glikol-észterét és
 - (B) legalább egy (I) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, bróm- vagy klóratom - vagy a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazzák, ahol az (A) komponens tömegaránya a (B) komponenshez 5,6 és 999 közötti.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy 85 - 99 tömeg % (A) és 0,1 - 15 tömeg % (B) összetevőt tartalmaznak.
3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy R_1 , R_2 és R_3 helyettesítőkként egymástól függetlenül fluor- vagy klóratomot tartalmazó (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak.
4. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy
 - 5-klór-2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-tienil-karbonil)-indol-karboxamidot;
 - 6-klór-5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-tienil-karbonil)-indol-karboxamidot vagy
 - 6-klór-5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-3-[2-(4-klór)-tienil-karbonil]-indol-karboxamidot tartalmaznak.
5. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként 5-klór-2,3-



-dihidro-2-oxo-3-(2-tienil-karbonil)-indol-karboxamidot tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként 6-klór-5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-tienil-karbonil)-indol-karboxamidot tartalmaz.

7. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként 6-klór-5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-3-[2-(4-klór)-tienil-karbonil]-indol-karboxamidot tartalmaz.

8. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy 8-10 szénatomos zsírsavakat tartalmazó kókuszdíóolaj zsírsavakat tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy a kókuszdíóolaj zsírsavak kaprilsavat, kapronsavat, laurilsavat és linolénsavat tartalmaznak.

10. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy még 0,05 - 5 tömeg % összesülést gátló szert is tartalmaznak.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy összesülést gátló szerként propilén-glikolt, polietilénglikolt, glicerint, szorbitot, benzil-alkoholt, lecitint vagy alumínium-sztearátot tartalmaznak.

12. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy 0,5 - 2,0 tömeg % tartósítószeret tartalmaznak.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy tartósítószerként fenolt, benzil-al-

koholt, parabéneket, klór-butanolt vagy benzil-benzoátot tartalmaznak.

14. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy a készítmények orális, helyi, szembe történő, parenterális vagy rektális adagolásra formáltak.

15. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy 0,01 - 1,0 g (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy 20 - 250 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak.

17. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy

(A) frakcionált kókuszdíóolaj zsírsavainak legalább egy trigliceridjét vagy propilénlikol-észterét és

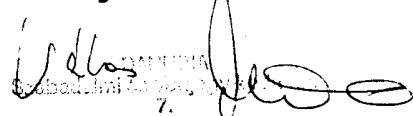
(B) legalább egy (I) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, bróm- vagy klóratom - vagy a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazza, és emellett

(C) 0 - 5 tömeg % összesülést gátló szert és

(D) 0 - 2,0 tömeg % tartósítószer tartalmaznak,

ahol az (A) komponens tömegaránya a (B) komponenshez 5,6 és 999 közötti.

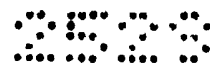
A meghatalmazott:



Buzabné Nagy Zsuzsa
+ 1 rajzoldal

2821/93

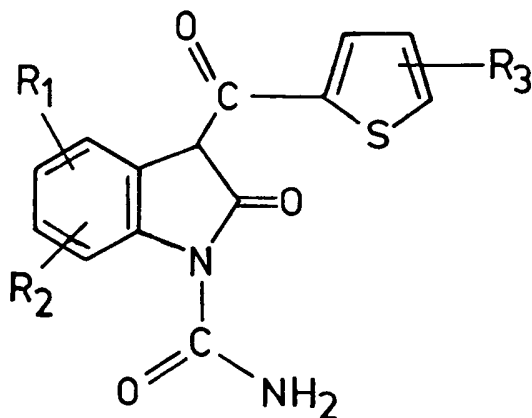
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



68533

7.93.02.221

1/1



(1) ✓

Magyar
Szabadalmi Hivatal

Válasz