

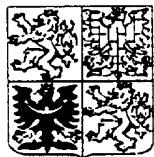
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 060

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3044-94**

(22) Přihlášeno: **28. 05. 93**

(30) Právo přednosti:
05. 06. 92 GB 92/9211903
07. 04. 93 GB 93/9307306

(40) Zveřejněno: **13. 09. 95**
(Věstník č. 9/95)

(47) Uděleno: **05. 03. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 05. 97**
(Věstník č. 5/97)

(86) PCT číslo: **PCT/GB93/01132**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/25547**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 403/06
A 61 K 31/41

(73) Majitel patentu:

Merck SHARP and DOHME LIMITED,
Hoddesdon, GB;

(72) Původce vynálezu:

Baker Raymond, Much Hadham, GB;
Matassa Victor G., Furneux Pelham, GB;
Pitt Kendal G., Hatfield, GB;
Street Leslie J., Harlow, GB;
Guiblin Alexander R., Harlow, GB;
Olive Carole, Lansdale, PA, US;
Storey David E., Lansdale, PA, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Sulfátová sůl substituovaného triazolu,
způsob její výroby, a farmaceutický
prostředek s jejím obsahem**

(57) Anotace:

Sulfátová sůl N,N-di-methyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu je selektivním agonistou receptorů podobných 5-HT₁ a proto je možné ji využít k léčbě klinických stavů, zvláště migrény a s ní spojených poruch, při nichž je indikováno použití selektivních agonistů těchto receptorů.

CZ 282 060 B6

Sulfátová sůl substituovaného triazolu, způsob její výroby a farmaceutický prostředek s jejím obsahem

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká konkrétní soli farmaceuticky aktivní látky. Přesněji se týká sulfátu substituovaného triazolového derivátu, který působí na 5-hydroxytryptaminové (5-HT) receptory, neboť je selektivním agonistou receptorů, označovaných jako "podobné 5-HT₁". Tato sloučenina je tedy vhodná k léčbě klinických stavů, pro něž je indikován selektivní agonista těchto receptorů.

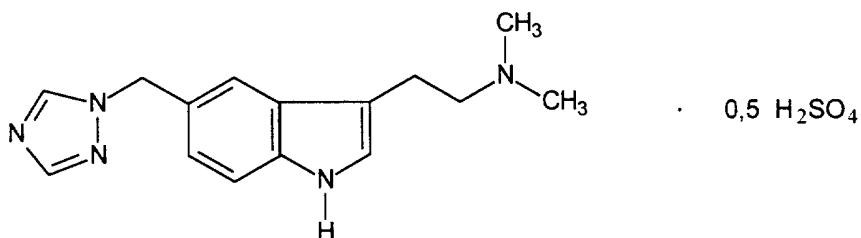
Dosavadní stav techniky

Agonisté receptorů "podobných 5-HT₁", vykazující selektivní vasokonstrikční aktivitu, byly nedávno popsány jako látky, využitelné k léčbě migrény (viz například A. Doenicke se spoluautory, The Lancet 1, 1309-11, 1988). Sůl podle tohoto vynálezu, vykazující aktivitu selektivního agonisty receptorů "podobných 5-HT₁", je tedy zvláště využitelná pro léčbu migrény a s ní spojených obtíží, jako jsou Hortonova neuralgie (cluster headache), chronická paroxysmální hemikranie, bolesti hlavy, spojené s cévními poruchami, vasomotorická bolest hlavy (tension headache) a pediatriká migréna.

Patent EP-A-0497512, zveřejněný 5. srpna 1992, popisuje třídu substituovaných imidazolových, triazolových a tetrazolových derivátů, u nichž bylo zjištěno, že jsou selektivními agonisty receptorů "podobných 5-HT₁" a tedy i látkami zvláště využitelnými k léčbě migrény a s ní spojených obtíží.

Podstata vynálezu

Nyní předkládaný vynález popisuje sulfátovou sůl N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl] - ethylaminu. Vynález zvláště popisuje N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl] - ethylaminový sulfát (2:1) strukturního vzorce I:



35 a jeho farmaceuticky vhodné solváty, včetně hydrátů, zvláště pak 0,7 hydrát. (I).

Farmaceuticky vhodné soli N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]-ethylaminu jsou genericky (druhově) zahrnuty v rozsahu patentu EP-A-0497512. Ve skutečnosti jsou hemihydrát oxalátu, sukcinátové a benzoátové soli této látky specifickým objevem, popsaným v EP-A-0497512. Avšak nikde v EP-A-0497512 není uveden specifický popis objevu konkrétní soli o výše uvedeném strukturním vzorci I nebo jejích farmaceuticky vhodných solvátů.

45 Bylo zjištěno, že sůl výše uvedeného strukturního vzorce I vykazuje v několika ohledech výhodné vlastnosti, což ji činí zvláště vhodnou k využití jako farmaceutické činidlo. Na rozdíl od mnoha léků, které mají nepříjemnou chuť, je sůl o vzorci I například téměř bez chutě.

V dalším aspektu proto tento vynález předkládá farmaceutický prostředek s obsahem sulfátu o výše uvedeném vzorci I nebo jeho farmaceuticky vhodného solvátu ve spojení s jedním nebo s více farmaceuticky vhodnými nosiči.

- 5 Prostředky podle vynálezu jsou s výhodou ve formě dávkové jednotky, jako jsou tablety, pilule, kapsle, prášky, granule, sterilní roztoky a suspence, dávkovací aerosolové nebo kapalně spreje, kapky, ampule, autoinjekční zařízení nebo čípky; určené k podávání orálnímu, parenterálnímu, intranasálnímu (nosem), sublingválnímu (pod jazyk) nebo rektálnímu, anebo k podání inhalačně nebo insuflačně. Úprava prostředků podle vynálezu může být s výhodou prováděna metodami
10 známými v oboru, popsanými například v knize Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, 1985.

- K přípravě například pevných prostředků, jako jsou tablety, je aktivní složka smíšena s farmaceutickým nosičem, jakým jsou obvyklé tabletové přísady jako mikrokrystalická
15 celulóza, obilný škrob, laktosa, sacharosa, sorbit, talek, kyselina stearová, stearát hořečnatý, primární fosforečnan vápenatý nebo gumy, a jiná farmaceutická ředidla, jako je voda, k vytvoření pevného, předem upraveného prostředku, obsahujícího homogenní směs soli o výše uvedeném vzorci I. Pokud se o těchto předem upravených prostředcích hovoří jako o homogenních, je tím myšleno, že aktivní složka je v prostředku rovnoměrně rozptýlena, takže
20 tento prostředek může být snadno dále dělen na stejně účinné dávkové jednotky jako například tablety, pilule a kapsle. Tento předem upravený prostředek je poté dále rozdělován na dávkové jednotky výše popsaného typu, obsahující 0,1 až asi 500 mg aktivní složky podle předkládaného vynálezu.

- 25 Kapalně formy, do nichž může být sůl podle tohoto vynálezu začleněna pro podání orální, intranasální nebo injekční, zahrnují vodné roztoky, vhodně ochucené sirupy, vodné nebo olejovité suspence a ochucené emulze s jedlými oleji, jako je bavlníkový olej, sezamový olej, kokosový olej nebo arašídový olej, stejně jako tinktury a podobná farmaceutická nosná prostředí. Mezi vhodné dispergující (rozptylující) nebo suspensní činidla k tvorbě vodných
30 suspensí patří syntetické a přírodní gumy, jako tragant, klovatina, alginát, dextran, sodná karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, polyvinylpyrrolidon nebo želatina.

- Vhodná úroveň dávky k léčbě migrény je asi 0,01 až 250 mg/kg na den, lépe asi 0,05 až 100 mg/kg na den a zvláště asi 0,05 až 5 mg/kg na den. Prostředek lze podávat v jedné až čtyřech
35 denních dávkách.

- V jednom ztěsnění prostředku podle předkládaného vynálezu je předkládán farmaceutický prostředek v pevné formě, upravený pro sublingvální podávání (podávání pod jazyk), který obsahuje sůl o výše uvedeném vzorci I nebo její farmaceuticky vhodný solvát; jedno nebo více
40 farmaceuticky vhodných pufračních činidel, schopných po podání zabezpečit v ústní dutině pH o hodnotě alespoň 7,5; a jednu nebo více farmaceuticky vhodných pomocných látek.

- Ačkoli prostor pod jazykem zaplňuje malou plochu ústní dutiny, obsahuje hodně krevních cév a lymfatických uzlin. Proto u některých molekul nastává rychlá absorpce s velmi rychlým
45 dosažením systémového terapeutického účinku. Další výhodou sublingválního podání je skutečnost, že sublingválně podaná léčiva mohou do oběhového systému proniknout přímo a vyhnout se tak průchodu játry, kde by jinak mohla být metabolisována. Avšak velká většina komerčně dostupných léků má charakter aminu, a je proto bazické povahy. Ve fyziologickém prostředí ústní dutiny, jejíž přirozená hodnota pH se pohybuje mezi hodnotami 6,2 a 7,4, je
50 ionizační stav takových bazických aminů nežádoucí pro přijatelnou rychlost absorpce těchto látek z ústní dutiny.

Z literatury je známo (viz například Rathbone a Hadgraft, Int. J. Pharmaceutics 74, 9-24, 1991), že zvýšení hodnoty pH ústních přípravků může zvýšit ústní absorpci bazických léčiv v těchto

přípravcích obsažených. Z toho důvodu obsahují sublingvální prostředky podle tohoto vynálezu pufr, schopný po podání zajistit v ústní dutině pH alespoň 7,5.

5 K příkladům typických prostředků v pevné formě, které mohou být upraveny pro sublingvální podání, patří tablety, zvláště lyofilisované tablety jako Zydis^(R) system, popsany v US patentu číslo 4 371 516; kapsle, včetně kapslí se suchou náplní, měkkých želatinových kapslí a tvrdých želatinových kapslí s kapalnou náplní; prášky a granule. S výhodou je sublingvální prostředek podle vynálezu ve formě tablet.

10 Konečný sublingvální prostředek podle vynálezu bude mít jakoukoli vhodnou velikost a tvar, slučitelné se sublingválním způsobem podání. Pokud je prostředek ve formě tablet, bude typická hmotnost tablety v rozsahu od 50 do 500 mg. S výhodou se tato hmotnost pohybuje kolem 220 mg.

15 Sublingválně podávaný prostředek podle vynálezu obsahuje jedno nebo více farmaceuticky vhodných pufracních činidel, schopných zajistit po podání v ústní dutině hodnotu pH nejméně 7,5. Jak bylo zmíněno výše, je známo, že absorpce bazických léčiv ústy může být zvýšena, pokud vzroste pH v ústní dutině. Sublingvální prostředek podle předkládaného vynálezu v pevné formě může tedy přinášet tu výhodu, že po vložení do ústní dutiny zvýší pH v ústech a tím může
20 být relativně zvýšena i absorpce léčiva vzhledem k absorpci, ke které by došlo z odpovídajícího nepufrovaného prostředku.

Povaha pufracního činidla, použitého v sublingválním prostředku podle vynálezu, není v principu nijak omezena za předpokladu, že jde o látku farmaceuticky přijatelnou a schopnou
25 zabezpečit, že po jejím podání bude hodnota pH ústní dutiny rovna nejméně 7,5. Odborníkům bude známo množství pufracních činidel, dobře použitelných v těchto souvislostech. K příkladům vhodných pufracních činidel patří glycin/hydroxid sodný, uhličitán sodný, hydrouhličitán sodný a jejich směsi. Přednost se dává pufracnímu systému, obsahujícímu směs uhličitanu a hydrouhličitanu sodného.

30 Množství pufracního činidla, obsaženého v sublingválním prostředku podle tohoto vynálezu, bude z velké části záviset na požadovaném pH výsledného prostředku. Jak bude zřejmé, je důležité zajistit, aby množství použitého pufracního činidla bylo takové, aby po podání udrželo horní hodnotu pH v ústní dutině ve fyziologicky přijatelných mezích. Například bylo zjištěno, že
35 pokud je jako pufracní systém použita směs uhličitanu a hydrogenuhličitanu sodného, je žádoucí udržet pH prostředku podle vynálezu pod hodnotou asi 9,6, neboť nad touto hodnotou dochází k určitému dráždění ústní dutiny, působící v ústech palčivý pocit. Pokud je tedy použita směs uhličitanu a hydrouhličitanu sodného, množství uhličitanu sodného ve výsledném prostředku, počítané jako bezvodý uhličitán sodný nebo jako ekvivalentní množství hydratovaného
40 uhličitanu sodného, bude s výhodou v rozmezí od 5 do 20 hmotnostních % a lépe kolem 10 hmotnostních %; a množství hydrouhličitanu sodného bude s výhodou v rozmezí od 15 do 35 hmotnostních %, nejlépe pak 30 hmotnostních % výsledného prostředku.

45 Farmaceuticky vhodné pomocné látky, obsažené v sublingválním prostředku podle vynálezu, mohou být s výhodou látkami konvenčně používanými ve spojitosti se sublingválními prostředky. Příklady pomocných látek jsou popsány například ve výše uvedené knize Remington's Pharmaceutical Sciences, a typicky obsahují pojiva jako je obilný škrob; kluzné látky jako je stearat hořečnatý; látky, napomáhající slisování jako je celulóza, laktosa a manit a desintegrační činidla, jako sodná sůl glykolátu škrobu a sodná karboxymethylcelulóza.

50 Sublingvální prostředek podle vynálezu je uzpůsoben pro podání ústy a proto patří chuť výsledného prostředku k faktorům, kterým je nutno věnovat pozornost. Mnoho pufracních činidel má nepříjemnou chuť. Bylo například zjištěno, že pufracní systém, tvořený směsí uhličitanu a hydrogenuhličitanu, vyvolává u prostředků, které ho obsahují, nepříjemnou chuť.

Proto může být výhodné začlenit do sublingválního prostředku podle vynálezu sladidlo a/nebo aromatizační činidlo.

- Mezi vhodná sladidla patří vodou rozpustná přírodní sladidla jako jsou monosacharidy, disacharidy a polysacharidy, například xylosa, ribosa, glukosa, mannososa, galaktosa, fruktosa, dextrosa, sacharosa, invertní cukr, maltosa, částečně hydrolyzovaný škrob, nebo pevné podíly kukuřičného sirobu a cukerné alkoholy jako je sorbitol, xylitol, mannitol, dihydrochalkon, glycirrhizin a stevia rebaudiana (steviosid); dále vodou rozpustná umělá sladidla jako rozpustné sacharinové soli, například sodné nebo vápenaté sacharinové soli, cyklamátové soli, sacharin ve formě volné kyseliny a umělé sladidlo 2,2-dioxid 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4-onu, zvláště jeho draselné (acesulfam-K), sodné a vápenaté soli; sladidla dipeptidového typu jako methylester L-aspartyl-L-fenylalaninu; a jejich směsi. Přednost se jako sladidlu dává použití sodné soli sacharinu.
- Obecně bude množství použitého sladidla kolísat podle požadované sladkosti konkrétního prostředku a v případě potřeby i podle míry nepříjemné chuti, která má být překryta. Jako příklad, pokud je použitým sladidlem sodná sůl sacharinu, přidává se s výhodou v množství od 0 do 10 hmotnostních % výsledného sublingválního prostředku a nejlépe v množství asi 5 hmotnostních %.
- K příkladům aromatizačních činidel, vhodných pro přidání do sublingválního prostředku podle vynálezu, patří syntetické aromatické oleje, ovocné esence a přírodní aromatické oleje, získané ze zdrojů, jakými jsou rostliny, listy a květy, a také z jejich směsí. Ke konkrétním příkladům patří olej máty peprné, silice máty peprné, skořicový olej a olej z libavky položené (methyalsalicylát); citrusové oleje, získané ze zdrojů, jako je citron, pomeranč, limetta a grapefruit; ovocné esence, získané ze zdrojů, jako jsou jablka, jahody, višně a ananas; a extrakty, jako je extrakt koly. Zvláštním aromatizačním činidlem je mentol "Peppermint NAEFCO/P05.51".
- Tak jako v případě sladidel, i množství použitého aromatizačního činidla je obvykle záležitostí osobní záliby, ale v konkrétním případě bude ovlivněno mírou nepříjemného aromatu, který je v případě potřeby nutno zakrýt. Obecně se obvyklá množství aromatizačního činidla pohybují v rozmezí od 0 do 10 hmotnostních % výsledného sublingválního prostředku a přednost se dává množství kolem 3 hmotnostních %.
- Pokud je to žádoucí, může být do sublingválního prostředku podle vynálezu přidáno farmaceuticky přijatelné barvivo. Typickým barvivem je mezinárodně přijatelná modř "aluminium lake Blue FD&C č. 2". Barvivo může být s výhodou přidáno do výsledného prostředku v množství od 0 do 1,0 hmotnostního procenta, nejlépe v množství 0,25 hmotnostního %.
- Uvážlivým zvolením poměrů jednotlivých složek, tvořících sublingvální prostředek podle vynálezu, je možné dosáhnout výsledného prostředku s výhodnou schopností udržet v ústní dutině po delší dobu pH o hodnotě alespoň 7,5 a lépe o hodnotě alespoň 9,0.
- Sublingvální prostředek podle tohoto vynálezu lze výhodně vyrábět za použití množství standardních postupů, které budou dobře známy odborníkům v oboru. Typické dobře známé postupy zahrnují metodu přímého lisování (komprimování) a metodu granulace za vlhka.
- Orálně podávané prostředky mohou být zdrojem některých stinných stránek v léčbě takových stavů, jako je migréna, neboť tyto stavy jsou často doprovázeny nevolností (nauseou), která ztěžuje toleranci orálního prostředku pacientem. Obecnou výhodou parenterálního podání je rychlá absorpce léčiva, ovšem tento způsob podání může být pro některé pacienty nepříjemný,

zvláště pokud je prostředek předkládán ve formě, upravené pro vlastní aplikaci pacientem.

Bylo prokázáno, že sůl o vzorci I ve skutečnosti vykazuje překvapivě vysokou rozpustnost ve vodě, což ji činí zvláště přizpůsobitelnou pro výrobu prostředků, zejména pak intranasálních přípravků (aplikovaných do nosu), které vyžadují relativně koncentrované vodné roztoky aktivní složky. Bylo zjištěno, že rozpustnost soli o vzorci I ve vodě, vyjádřená ve smyslu volné báze, činí přibližně 170 mg/ml. Tuto rozpustnost lze srovnat například s rozpustností benzoátu N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H indol-3-yl]ethylaminu (Příklad 18 patentu EP-A-0497512), která činila za srovnatelných podmínek přibližně 40 mg/ml.

Mimoto bylo zjištěno, že sulfát podle tohoto vynálezu vykazuje nečekaně nízký osmotický tlak. Podle teoretických úvah, osmotický tlak daného roztoku, vyjádřený jeho osmolaritou v miliosmolech, může být odvozen za použití následující rovnice:

$$T = \frac{C \times 1000 \times N}{M}$$

kde

T je teoretický osmotický tlak v miliosmolech

C je koncentrace roztoku v mg/ml

N je počet iontů v molekule soli, a

M je molekulová hmotnost soli.

Při aplikaci výše uvedené rovnice na sůl o dříve uvedeném vzorci I lze následujícím způsobem vypočítat teoretickou hodnotu osmotického tlaku vodného roztoku této sole o koncentraci 189 mg/ml (ekvivalentní 160 mg/ml volné báze):

$$T = \frac{189 \times 1000 \times 3}{636,76}$$

neboli $T = 891$ miliosmolů.

Nicméně při skutečném měření běžnými praktickými metodami (například osmometrem, využívajícím dobře známý princip poklesu bodu tuhnutí), se naměří osmotický tlak vodného roztoku soli o vzorci I v koncentraci 189 mg/ml (ekvivalentní 160 mg/ml volné báze) pouze ve výši asi 340 miliosmolů.

Tento nečekaně nízký osmotický tlak vodného roztoku sulfátu podle vynálezu může být ožřejmen za použití jednoho či více z mnoha mechanistických vysvětlení. Možným vysvětlením může být to, že se ionty volné báze během rozpouštění soli shlukují do micel, čímž se sníží počet "částic" v roztoku a účinně tak v teoretické rovnici osmotického tlaku poklesne hodnota N. Jiná mechanistická vysvětlení mohou být ovšem stejně přijatelná a je třeba je chápat tak, že žádné z těchto vysvětlení by nemělo být vytvářeno jako omezení rozsahu vynálezu jakýmkoli způsobem.

Praktickým důsledkem nízkého osmotického tlaku roztoků soli podle vynálezu vzhledem k předpokládané hodnotě je snížení místní dráždivosti na těch místech těla, na něž se tyto roztoky nanášejí. Toto působení je zvláště pozoruhodné v oblastech s výjimečně citlivými membránami, jako je nosní dutina. Pro tuto svou vlastnost, spojenou se dříve zmíněnou vysokou rozpustností, se tedy sulfát o vzorci I ideálně hodí pro přípravu vodných intranasálních přípravků.

Vliv osmolarity na schopnost iontového roztoku dráždit pokožku může být ukázán na vodných roztocích chloridu sodného o různých koncentracích. Vodný roztok chloridu sodného s osmotickým tlakem 900 miliosmolů (srovnatelným s teoretickou hodnotou 891 miliosmolů pro sůl o výše uvedeném vzorci I při koncentraci 189 mg/ml, rovnající se 160 mg/ml volné báze) působí při intranasálním podání zřetelný pálivý pocit. Takový roztok je silně hypertonický. Na druhé straně, schopnost tolerování vodného roztoku chloridu sodného o osmotickém tlaku 305 miliosmolů (srovnatelného s pozorovaným skutečným osmotickým tlakem 340 miliosmolů pro sůl o výše uvedeném vzorci I při koncentraci 189 mg/ml, rovnající se 160 mg/ml volné báze) při intranasálním podání je zcela přijatelná. Při osmotickém tlaku 305 miliosmolů je vodný roztok chloridu sodného isotonický. Protože pozorovaný skutečný osmotický tlak sulfátu podle vynálezu o koncentraci 160 mg/ml (vzhledem k volné bázi) činí 340 miliosmolů, znamená to tedy, že při této koncentraci je vodný roztok této soli pouze velmi slabě hypertonický.

Z výše uvedených důvodů lze předpokládat, že sůl podle vynálezu se zvláště hodí k intranasálnímu podání. V upřednostňovaném ztělesnění prostředku podle tohoto vynálezu je tedy předložen farmaceutický prostředek, upravený k intranasálnímu podávání, který obsahuje sulfát o výše uvedeném vzorci I nebo jeho farmaceuticky přijatelný solvát, ve spojení s jedním nebo s více farmaceuticky vhodnými nosiči.

Intranasální prostředek může být obecně navržen ve formě kapalné nebo ve formě suchého prášku. Uspokojivý intranasální prostředek musí být dostatečně stálý, chemicky i fyzikálně, aby byl důsledně rozdělen v přesných odměřených dávkách, a to i po delší době skladování s možným kolísáním teploty mezi 0 a 40 °C. Proto musí být aktivní složka slučitelná s pomocnými látkami, použitými v prostředku, a nesmí se shlukovat takovým způsobem, který by vedl ke ztrátě přesnosti dávkování, například srážet se z kapalného prostředku nebo slepovat se v práškovém prostředku. K maximalizaci zadržení intranasálního prostředku po aplikaci v nosních průchodech pacienta, zvláště pak kapalného prostředku, je žádoucí nanášet dávkovou jednotku aktivní složky v relativně malém objemu, například v 50 až 200 µg, lépe pak asi v 100 µg. To může vyžadovat použití vysokých koncentrací léčiva a proto jsou výhodné silně rozpustné aktivní složky. Aktivní složka musí být samozřejmě také přítomna ve formě, která je snadno absorbovatelná nosní mukosou, která však není spojena s žádnými nepříznivými účinky, jako je dráždění.

Jak bylo výše uvedeno, bylo zjištěno, že k intranasální aplikaci může být sůl podle vynálezu s výhodou podávána ve formě roztoku.

Obecně se bude jednat o vodné roztoky, mohou být připraveny pouze ze samotné vody (například ze sterilní, apyrogenní vody), nebo z vody a farmaceuticky přijatelného dalšího rozpouštědla (například ethanolu, propylenglykolu a polyethylenglykolů jako PEG 400).

Takové roztoky mohou nadto obsahovat další pomocné látky, jako ochranná činidla (například chlorid benzalkonia a fenylethylalkohol), pufrční činidla, činidla, upravující osmotický tlak (například chlorid sodný), látky, zvyšující viskozitu, látky, zvyšující absorpci, aromatisační činidla (například aromatické látky jako methanol, eukalyptol, kafr a methylsalicylát v množství od asi 0,001 do asi 0,5 hmotnostních %) a sladidla (například sacharin či sodnou sůl sacharinu v množství od asi 0,01 do asi 10 hmotnostních %, s výhodou v rozmezí od 0,01 do 2 hmotnostních %).

Roztoky podle vynálezu jsou s výhodou sterilní a neobsahují konzervační látky. Sterilní přípravky mohou být vyráběny postupy známými v oboru, jako je například aseptická výroba nebo sterilisace hromadně vyráběných produktů.

Roztoky se aplikují přímo do nosní dutiny obvyklými prostředky, například kapátkem, pipetou anebo nástřikem spreje. Přípravky mohou být uzpůsobeny do formy jedné dávky nebo více dávek. V druhém případě je žádoucí zajištění prostředků k odměření dávky. V případě kapátka nebo pipety je toho dosaženo odměřováním vhodného, předem stanoveného objemu roztoku samotným pacientem. V případě spreje to lze zajistit například prostřednictvím odměřovací

5 intranasálního podání může být dosaženo také za použití aerosolového přípravku, ve kterém je sloučenina nabízena v tlakovém balení s vhodnou propelentní (hnací) látkou jako je chlorovaný fluoruhlovodík (chlorofluorocarbon, CFC), například dichlorodifluormethan, trichloro-
10 fluormethan nebo dichlorotetrafluormethan; hydrofluorovaný uhlovodík (hydrofluorocarbon, HFC), například 1,1,1,2-tetrafluorethan nebo 1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan; hydrochlorovaný fluoruhlovodík (hydrochlorofluorocarbon, HCFC), například chlorodifluormethan, 1,1,1-chlorodifluorethan, 1,1-dichloro-2,2,2-trifluorethan, 1-chloro-1,2,2,2-tetrafluorethan nebo 1,1,1-dichlorofluorethan; oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn. Dávka léčiva může být řízena pomocí
15 odměřovacího ventilku. Kromě toho lze k získání požadovaného spreje použít piezoelektrického zařízení.

20 Farmaceutický prostředek pro intranasální podání, obsahující sůl podle vynálezu, bude s výhodou upraven do formy vodného roztoku.

Tento vynález tedy rovněž předkládá v podstatě isotonický vodný roztok soli o výše uvedeném vzorci I, stejně jako použití takového roztoku při výrobě farmaceutických prostředků, upravených pro intranasální podávání.

25 Vodné roztoky soli podle tohoto vynálezu, upravené k intranasálnímu podávání, budou mít s výhodou pH o hodnotě 4 až 8. Ještě lépe budou mít vodné roztoky soli podle tohoto vynálezu, určené k intranasálnímu podávání, hodnotu pH mezi 5 a 7. Při koncentraci 160 mg/ml (vyjádřena pro volnou bázi) bylo zjištěno pH vodného roztoku sulfátu výše uvedeného vzorce I
30 o hodnotě přibližně 5,8. To je zvláště výhodné, neboť takové roztoky nevyžadují před použitím žádnou úpravu pH. Roztoky kyselejších solí, jejichž hodnoty pH leží mimo přijatelné rozmezí, budou vyžadovat úpravu pH přidáním dalších pomocných látek, zejména pufrů, což však bude, vzhledem k současnému vzrůstu osmotického tlaku, negativně působit na farmaceutické vlastnosti výsledného roztoku. Nicméně, pokud bude úprava pH vodných roztoků soli o vzorci I
35 potřebná, lze ji vhodně provést obvyklými prostředky, jako je řízené přidání farmaceuticky vhodné kyseliny nebo báze.

40 Je zřejmé, že vodné roztoky sulfátu podle vynálezu mohou být vhodně připravovány rozpuštěním soli ve vodě. Jiným způsobem mohou být takové roztoky získány smísením jednoho molárního ekvivalentu N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu s 0,5 až 0,7 molárního ekvivalentu koncentrované kyseliny sírové ve vodě.

Pro intranasální podání budou vodné roztoky soli podle vynálezu s výhodou obsahovat sůl v koncentraci 1 mg/ml až 200 mg/ml a lépe od 10 mg/ml do 190 mg/ml.

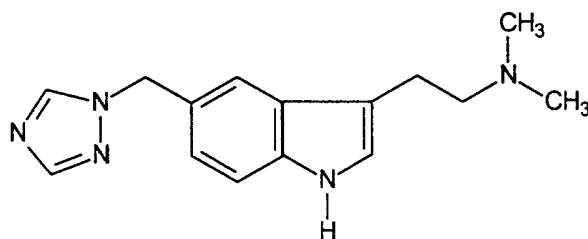
45 Pro intranasální podání bude sůl podle tohoto vynálezu s výhodou přítomna ve formě dávkové jednotky. Vhodný přípravek o jednotce dávky k intranasálnímu podání obsahuje aktivní složku v množství od 0,1 do 100 mg, lépe v množství od 1 do 60 mg, ještě lépe od 2 do 40 mg, které může být podáno do jedné nebo obou nosních dírek. V nejvhodnějším případě je 1 mg až 35 mg
50 aktivní složky aplikováno v jedné dávce do 1 nosní dírk.

Typický přípravek o jednotce dávky je poskytován jako jedna dávka v uzavřeném obalu, je to například skleněná nebo plastová lékovka, kterou lze plnit a uzavřít běžnými výrobními postupy. Kromě toho může být uzavřená plastová lékovka vyráběna postupem, označovaným jako

"formování-naplnění-uzavření". V ideálním případě jsou lékovky a složky plněného farmaceutického přípravku tepelně stálé. Uzavřená lékovka může být sterilizována, například v autoklávu při 121°C ne méně než 15 minut, anebo je zásobník ozářen paprsky gama a roztok je poté sterilně zfiltrován, čímž se získají sterilní lékovky s dávkovou jednotkou, které je potřeba před použitím uzpůsobit do vhodného dávkovacího zařízení. Objem jednotky dávkování je s výhodou 50 až 200 µl, například 100 µl.

Mezi zařízení pro dávkování intranasálního prostředku podle vynálezu, kterým se dává přednost, patří vicedávkové zařízení Bepack, vyráběné firmou Bepack, Kings Lynn, Spojené království; a zejména jednodávkové sprejové zařízení Valois "Monospray", popsané například ve WO-A-93/00172.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je poskytnutí způsobu výroby sulfátu o dříve definovaném vzorci I nebo jeho solvátu, který zahrnuje reakci N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu o strukturním vzorci II



(II),

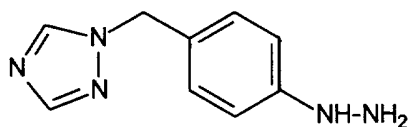
s přibližně 0,5 molárního ekvivalentu kyseliny sírové ve vhodném rozpouštědle.

Způsob se výhodně provádí mícháním reagujících látek při laboratorní teplotě ve vodném médiu, obvykle v přítomnosti nižšího alkanolu jako je ethanol nebo isopropylalkohol.

Sůl o výše uvedeném vzorci I nebo její solvát mohou být rovněž připraveny obměnou sole, která zahrnuje reakci sole sloučeniny o výše uvedeném vzorci II, odlišné od sulfátu (2:1) o vzorci I, s vhodným sulfátem.

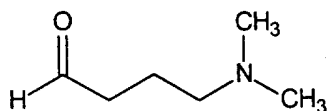
Mezi příklady vhodných sulfátů, které mohou být použity při výše uvedeném výměnném postupu, patří kovové sulfáty, jako je sulfát sodný nebo stříbrný, a sulfatované iontově výměnné pryskyřice. Reakce obvykle probíhá ve vodném prostředí.

Sloučenina o výše uvedeném vzorci II může být připravena kterýmkoli z množství postupů, které budou dobře známy odborníkům v oboru. Vzhledem k tomu, že sloučenina o vzorci II obsahuje indolové jádro, je vhodnou metodou k její přípravě známá Fischerova indolová syntéza. Ta může být výhodně prováděna reakcí hydrazinového derivátu o vzorci III:



(III),

se sloučeninou o vzorci IV:



(IV),

nebo s formou této sloučeniny s chráněným karbonylem.

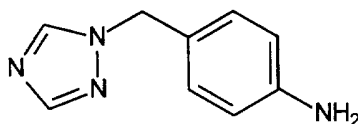
5

Mezi vhodné formy sloučeniny o vzorci IV s chráněným karbonylem patří dimethyl- a diethylacetálové deriváty.

10

Reakce výhodně probíhá za míchání reagujících látek v přítomnosti 4% kyseliny sírové a za zvýšené teploty, typicky při asi 90 °C.

Hydrazinový derivát o vzorci III může být připraven z odpovídající anilinové sloučeniny o vzorci V:



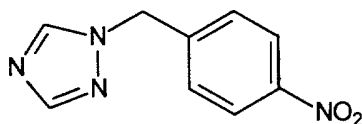
15

(V),

diazotací a následnou redukcí. Diazotace se obvykle provádí za použití dusitanu sodného/koncentrované HCl a výsledný diazoprodukt je redukován v podmínkách in situ pomocí například chloridu cínatého/koncentrované HCl, siřičitanu sodného/konc. HCl anebo siřičitanu sodného/konc. kyseliny sírové.

20

Anilinový derivát o vzorci V může být připraven redukcí odpovídající nitrosloučeniny o vzorci VI:



25

(VI),

typicky pomocí transhydrogenace s využitím hydrogenačního katalysátoru, jako je paládium nebo dřevěné uhlí, v přítomnosti donoru vodíkových iontů, jakým je mravenčan amonný, anebo konvenční katalytickou hydrogenací či za pomoci chloridu cínatého.

30

Nitrosloučenina o vzorci VI může být vhodně připravena reakcí sodné soli 1,2,4-triazolu s nitrobenzylhalidem, například 4-nitrobenzylbromidem, s výhodou v prostředí N,N-dimethylformamidu při laboratorní teplotě. Anebo může být sloučenina o vzorci VI připravena reakcí nitrobenzylhalidu, například 4-nitrobenzylbromidu, se 4-amino-1,2,4-triazolem, a následnou deaminací výsledné triazoliové soli účinkem kyseliny dusité a neutralizací. Poslední přeměna, která může být provedena ve dvou oddělených krocích nebo výhodně postupem "v jedné nádobě", kdy jsou oba kroky spojeny, je obvykle prováděna při obdobných reakčních podmínkách, jaké jsou popsány v J. Org. Chem. 54, 731, 1989.

35

40

Ještě dalším aspektem předkládaného vynálezu je navržení způsobu léčby a/nebo předcházení klinickým stavům, při nichž jsou indikovány látky, které jsou selektivními agonisty receptorů podobných 5-HT₁. Tento způsob zahrnuje podání účinného množství soli o výše uvedeném

vzorci I nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu pacientovi, vyžadujícímu takovou léčbu. Ve zvláštním ztělesnění způsobu podle vynálezu je sůl o vzorci I anebo její farmaceuticky přijatelný solvát podáván ve formě roztoku, s výhodou jako vodný roztok, upravený pro intranasální podání.

Tento vynález také předkládá použití soli o výše definovaném vzorci I, nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu, k výrobě léčiva, s výhodou roztoku a nejlépe vodného roztoku, upraveného k intranasálnímu podání, k léčbě nebo prevenci klinických stavů, při nichž je indikován selektivní agonista receptorů podobných 5-HT₁.

Následující Příklady, na které však nemá být vynález omezen, slouží k dokreslení předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

Krok (i): bromid 1-(4-nitrobenzyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazolia

Směs 4-amino-1,2,4-triazolu (250 g, 2,976 molu) a 4 nitrobenzylbromidu (od firmy Janssen, 99%, 617,5 g, 2,83 molu) v isopropylalkoholu (5,66 l) byla za míchání přivedena k refluxu. Směs přešla do formy roztoku a v tom okamžiku, téměř ihned, při refluxu krystalizovala požadovaná triazoliová sůl. Směs byla míchána a zahřívána k refluxu 7,5 hodiny a pak byla ponechána přes noc zchladnout na laboratorní teplotu. Druhý den byla ochlazena na teplotu 0-5 °C, ponechána tak 1 hodinu a produkt byl zfiltrován, promyt malým množstvím isopropylalkoholu a vysušen ve vakuu při 50 °C. Získala se tak s 95% výtěžkem triazoliová sůl (808 g) jako bílá pevná látka o bodu tání 199 °C (uváděném).

Krok (ii): 1-(4-nitrobenzyl)-1,2,4-triazol

Roztok dusitanu sodného (206 g, 2,98 molu) ve vodě (840 ml) byl během 70 minut přidán pod povrch suspence předcházející triazoliové soli (808 g, 2,69 molu) ve vodě (5,6 l) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (505 ml) při teplotě 0 až 5 °C. Světle žlutá kašovitá směs byla 15 minut míchána při méně než 5 °C a pak byla během jedné hodiny ponechána ohřát na 25 °C. Hodnota pH bezbarvého roztoku byla upravena na 9,0 přidávkou vodného roztoku amoniaku (380 ml, 18N) za stálého udržování teploty nižší než 30 °C. Směs byla ochlazena na 0-5 °C a míchána 1 hodinu. Pevná látka byla oddělena filtrací, promyta vodou (400 ml) s obsahem vodného hydroxidu amonného (20 ml, 18N) a vysušena za sníženého tlaku při 50 °C se ziskem 535 g (97% výtěžek) v nadpisu uvedené nitrosloučeniny s bodem tání 102-103 °C.

Krok (iii): 1-(4-aminobenzyl)-1,2,4-triazol

Předcházející nitrosloučenina (803 g, 3,9 molů), mravenčan amonný (1,16 kg, 18,4 molů) a 10% Pd/uhlí (28 g) v methanolu (8 l) byly míchány pod dusíkovou atmosférou a při zahřívání na 30 °C. Zahřívání bylo přerušeno a směs byla naopak ochlazována ke kontrole exotermické reakce, probíhající 2 hodiny při teplotě mezi 35 a 45 °C. Reakční směs byla ochlazena na 20 °C, katalyzátor odstraněn filtrací přes filtr "Hyflo" a materiál filtru byl promyt methanolem (2 l). Filtrát byl koncentrován a získaný zbytek byl rozpuštěn ethylacetátem (12 l) a vodou (1,57 l). Hodnota pH spodní vodné vrstvy byla upravena roztokem vodného hydroxidu amonného (10 ml, 18N) na 9,0. Vodná vrstva byla oddělena a extrahována ethylacetátem (2 x 6 l a 3 l). Spojený extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem hydrouhličitanu sodného (1,57 l), vysušen a odpařen za sníženého tlaku se ziskem 679 g (99% výtěžek) v nadpisu uvedeného aminu o bodu tání 127-128 °C.

Krok (iv): N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin

Roztok dusitanu sodného (16,7 g, 0,24 molu) ve vodě (22,7 ml) byl přidán pod povrch roztoku předcházejícího aminu (40 g, 0,23 molu) v kyselině chlorovodíkové (65,3 ml) a vodě (162 ml), za stálého udržování teploty nižší než 5 °C. Roztok byl při teplotě 0-5 °C míchán 1 hodinu. Pak byl přidán k suspensi siřičitanu sodného (72,4 g, 0,57 molu) ve vodě (227 ml), chlazené na 5-10 °C pod dusíkovou atmosférou. Červeně zbarvený roztok byl míchán 10 minut při 5-10 °C, pak byl ponechán v průběhu 20 minut ohřát na 20 °C a poté byl 45 minut zahříván na 70 °C. Při této teplotě byl roztok míchán 2,5 hodiny a pak byl zchlazen na 65 °C. K roztoku byla během 15 minut přidána koncentrovaná kyselina sírová (56,8 ml) za stálého udržování teploty mezi 70 a 80 °C. Roztok byl 2 hodiny míchán pod dusíkovou atmosférou při teplotě 70 °C a poté byl přes noc ponechán zchladnout na 20 °C. Roztok vzniklého hydrazinu byl zahřát na 25 °C a za stálého udržování teploty nižší než 35 °C byl v průběhu 15 minut přidán 4-(N,N-dimethylamino)-1,1-dimethoxybutan (44,3 g, 0,28 molu). Roztok byl 30 minut míchán při 30-35 °C, směs pak byla v průběhu 30 minut zahřívána na 90 °C a 15 minut udržována při teplotě 90-93 °C. Pak byla ochlazená na 15 °C, byl přidán pomocný filtr "Hyflo" (68 g) a následně vodný hydroxid amonný (200 ml, 18N) k úpravě pH na hodnotu 11-12. Směs byla zfiltrována a filtrát a materiál filtru "Hyflo" byly extrahovány ethylacetátem (5 x 300 ml). Extrakt byl vysušen (Na₂SO₄) a odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatografován na oxidu křemičitém (550 g) v gradientní soustavě ethylacetát:methanol o počátečním poměru 80:20 a konečném poměru 50:50. Frakce, obsahující produkt, byly odpařeny za sníženého tlaku se ziskem 27,8 g (45% výtěžek) v nadpisu uvedené sloučeniny ve formě volné báze.

25 Příklad 1

N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin. 0,5 sulfát. 0,7 hydrát

K míchanému roztoku N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu (0,63 g, 2,34 mmolu) ve vodě (0,73 ml) a isopropylalkoholu (15,9 ml) byla přidána kyselina sírová (1N, 1,17 ml). Směs byla zaočkována a poté ochlazená na 0 °C. Reakční směs byla zfiltrována, pevný produkt promyt diethyletherem (100 ml) a vysušen ve vakuu při teplotě 60 °C. Vznikl tak v nadpisu uvedený 0,5 sulfát (0,68 g) o bodu tání 233-234 °C. (Nalezeno: C, 54,45; H, 6,35; N, 21,23; S, 4,66%. C₁₅H₁₉N₅·0,5 H₂SO₄·0,7 H₂O vyžaduje C, 54,43; H, 6,52; N, 21,16; S, 4,84%).

Příklad 2

40 Pufrovaná sublingvální tableta s obsahem 50 µg (v množství volné báze) aktivní složky

N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin. 0,5 sulfát. 0,7 hydrát	0,056 mg
Avicel PH 200	91,194 mg
škrob 1500	22,0 mg
hydrouhličitan sodný	67,5 mg
bezvodý uhličitan sodný	20,0 mg
modř FD&C č. 2 Aluminium Lake	0,55 mg
sodná sůl sacharinu	11,0 mg
mentol NAEFCO/P05.51	6,6 mg
stearát hořečnatý	1,1 mg
celková hmotnost	220,0 mg

Všechny tyto přísady byly kromě stearátu hořečnatého společně smíseny ve vhodné mísičce. K výsledné směsi byl přidán stearát hořečnatý ke zvýšení kluznosti a poté byla lisována na tabletovacím lisu.

5

Příklad 3

Pufrovaná sublingvální tableta s obsahem 20 mg (v množství volné báze) aktivní složky

N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin. 0,5 sulfát. 0,7 hydrát 22,34 mg

Avicel PH 200 68,91 mg

škrob 1500 22,0 mg

hydrouhličitán sodný 67,5 mg

bezvodý uhlíčitán sodný 20,0 mg

modř FD&C č. 2 Aluminium Lake 0,55 mg

sodná sůl sacharinu 11,0 mg

mentol NAEFCO/P05.51 6,6 mg

steáráť hořečnatý 1,1 mg

celková hmotnost 220,0 mg

10

Všechny tyto přísady byly kromě stearátu hořečnatého společně smíseny ve vhodné mísičce. K výsledné směsi byl přidán stearáť hořečnatý ke zvýšení kluznosti a poté byla lisována na tabletovacím lisu.

15

Příklady 4 a 5

Sterilní intranasální prostředek

	Příklad 4	Příklad 5
sloučenina o vzorci (II)	0,85 mg	170 mg
kyselina sírová (konc., podle britského lékopisu, BP)	0,155 mg	30,9 mg
zásobní voda pro injekce (podle evropského lékopisu, EL)	do 1 ml	do 1 ml

20

Sloučenina o vzorci (II) se rozpustí v kyselině sírové, předem zředěné vodou. Roztok se doplní do konečného objemu.

Roztok může být v balení pro intranasální podávání, například může být plněn do lékovek, které jsou utěsněny a sterilisovány v autoklávu po dobu nejméně 15 minut, nebo může být sterilisován

25

filtrací a asepticky převáděn do sterilních zásobníků.

Příklady 6 a 7

Konzervovaný intranasální prostředek

	Příklad 6	Příklad 7
sloučenina o vzorci (II)	0,85 mg	170 mg
kyselina sírová (konc.) BP	0,155 mg	30,9 mg
fenylethylalkohol podle US lékopisu (USP)	4,0 mg	4,0 mg
chlorid benzalkonia USNF	0,2 mg	0,2 mg
zásobní voda pro injekce EL	do 1 ml	do 1 ml

- 5 Sloučenina o vzorci (II) se rozpustí v kyselině sírové, předem zředěné vodou. Přidá se fenylethylalkohol a chlorid benzalkonia a roztok se doplní do konečného objemu.

Stejným způsobem byly připraveny další konzervované prostředky s obsahem 1, 5, 10, 50, 80, 100 a 150 mg/ml sloučeniny o vzorci (II).

10

Prostředky mohou být podávány v dávkové jednotce o objemu 100 µl do jedné nebo do obou z nosních dírek pacientů, trpících mírným nebo silným záchvatem migrény, tedy v dávce 0,1, 1, 5, 10 nebo 17 mg sloučeniny o vzorci (II).

15

Příklady 8 a 9

Sterilní intranasální prostředek

	Příklad 8	Příklad 9
sloučenina o vzorci (I)	1,0 mg	200 mg
zásobní voda pro injekce EL	do 1 ml	do 1 ml

- 20 Sloučenina o vzorci (I) se rozpustí ve vodě a roztok je doplněn do konečného objemu.

Roztok může být v balení pro intranasální podávání, například může být plněn do lékovek, které jsou utěsněny a sterilizovány v autoklávu po dobu nejméně 15 minut, nebo může být sterilisován filtrací a asepticky převáděn do sterilních zásobníků.

25

Příklady 10 a 11

Jiný konzervovaný intranasální prostředek

	Příklad 10	Příklad 11
sloučenina o vzorci (I)	1,0 mg	200 mg
chlorid benzethonia	0,2 mg	0,2 mg
přečištěná voda BP	do 1 ml	do 1 ml

30

Sloučenina o vzorci (I) se rozpustí ve vodě a po přidání chloridu benzethonia je roztok doplněn do konečného objemu.

Příklady 12 až 15

Sterilní intranasální prostředek

	Příklad 12	Příklad 13
sloučenina o vzorci (II)	5 mg	50 mg
kyselina sírová(konc.) BP	0,91 mg	9,1 mg
zásobní voda pro injekce EL	do 1 ml	do 1 ml
	Příklad 14	Příklad 15
sloučenina o vzorci (II)	100 mg	160 mg
kyselina sírová(konc.) BP	18,2 mg	29,1 mg
zásobní voda pro injekce EL	do 1 ml	do 1 ml

5

Sloučenina o vzorci (II) se rozpustí v kyselině sírové, předem zředěné vodou. Roztok se doplní do konečného objemu.

10

Prostředky jsou plněny do lékovek po alikvotních částech o objemu 100 µl, lékovky jsou utěsněny a sterilizovány v autoklávu po dobu nejméně 15 minut. Jinou možností je sterilizace roztoků filtrací a jejich aseptické plnění do sterilních lékovek.

15

Prostředky jsou podávány v dávkové jednotce o objemu 100 µl do jedné nosní dírky pacientů, trpících mírným nebo silným záchvatem migrény, tedy v dávce 0,1, 1, 5, 10 nebo 16 mg sloučeniny o vzorci (II).

Příklady 16 a 17

20 Sterilní intranasální prostředek

	Příklad 16	Příklad 17
sloučenina o vzorci (II)	160 mg	160 mg
kyselina sírová(konc.) BP	29,1 mg	29,1 mg
sodná sůl sacharinu	10,0 mg	20,0 mg
zásobní voda pro injekce EL	do 1 ml	do 1 ml

25

Sloučenina o vzorci (II) se rozpustí v kyselině sírové, předem zředěné vodou. Roztok je doplněn na asi 90 % objemu a po rozpuštění přidaného sacharinu až na výsledný objem.

30

Prostředky jsou plněny do lékovek po alikvotních částech o objemu 100 µl, lékovky jsou utěsněny a sterilizovány v autoklávu po dobu nejméně 15 minut. Jinou možností je sterilizace roztoků filtrací a jejich aseptické plnění do sterilních lékovek.

Prostředky jsou podávány v dávkové jednotce o objemu 100 µl do jedné nosní dírky pacientů, trpících mírným nebo silným záchvatem migrény, tedy v dávce 16 mg sloučeniny o vzorci (II).

Příklad 18

Testování účinnosti sloučeniny podle vynálezu

- 5 Metodou, popsanou v J. Neurosci., 1987, 7, 894, byla na membránách, připravených z ocásků prasete, testována schopnost sloučeniny vázat se na 5-HT₁ receptory, analogické k 5-HT₁ receptorům. Schopnost vazby byla určena s použitím 2 nM 5-[1,2-³H(N)]5-hydroxy-tryptaminkreatininsulfátu jako radioaktivního ligandu. Pro blokování 5-HT_{1A}, popř. 5-HT_{1C} vazebných míst byly v testu použity kyanopindolol (100 nM), popř. mesulergin (100 nM).
- 10 Koncentraci testované sloučeniny, která je nutná pro obsazení 50 % specifické vazebné schopnosti receptorů, se označuje jako IC₅₀.

sloučenina

IC₅₀

podle EP-A-0497512
sulfátová sůl podle vynálezu

vždy pod 1000 nM/l
50 nM/l

15

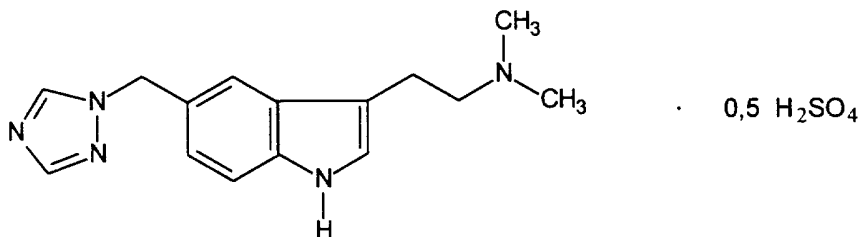
PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Sulfátová sůl substituovaného triazolu, N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu a její farmaceuticky přijatelné solváty.

25

2. Sulfátová sůl substituovaného triazolu, N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu (v poměru 2:1), podle nároku 1 o strukturním vzorci I:



(I),

30

a její farmaceuticky přijatelné solváty.

3. Hydrát sulfátové soli podle nároku 2.

35

4. 0,7 hydrát sulfátové soli podle nároku 2.

40

5. Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo prevenci klinických stavů, pro něž je indikován selektivní agonista receptorů podobných HT₁, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl

podle nároků 1 nebo 2, anebo její farmaceuticky přijatelný solvát, ve spojení s jedním nebo s více farmaceuticky přijatelnými nosiči.

5 6. Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo prevenci klinických stavů, pro něž je indikován selektivní agonista receptorů podobných HT₁, ve formě pevné látky, upravený pro sublingvální podávání, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl podle nároků 1 nebo 2, anebo její farmaceuticky přijatelný solvát; jedno nebo více farmaceuticky přijatelných pufracích činidel, schopných zajistit po podání v ústní dutině pH o hodnotě alespoň 7,5; a jednu nebo více
10 farmaceuticky přijatelných pomocných látek.

7. Farmaceutický prostředek pro léčbu a/nebo prevenci klinických stavů, pro něž je indikován selektivní agonista receptorů podobných HT₁, upravený pro intranasální podávání, **v y z n a - ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl podle nároků 1 nebo 2, anebo její farmaceuticky
15 přijatelný solvát, ve spojení s jedním nebo s více farmaceuticky přijatelnými nosiči.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodného roztoku.
20

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě roztoku ve sterilní, apyrogenní vodě.
25

10. Farmaceutický prostředek podle nároků 8 nebo 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl v koncentraci 1 mg/ml až 190 mg/ml.
30

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl v koncentraci 10 mg/ml až 190 mg/ml.
35

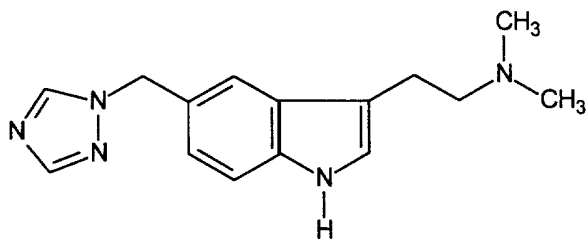
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sůl v koncentraci 189 mg/ml.
40

13. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z nároků 7 až 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě dávkové jednotky a obsahuje aktivní složku v množství od 0,1 mg do 100 mg.
45

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že objem dávkové jednotky je 50 až 200 µl.
50

15. Způsob výroby soli podle nároků 1 nebo 2 anebo jejího solvátu, který zahrnuje:

(A) reakci N,N-di-methyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylaminu o strukturním vzorci (II):



(II),

s 0,5 molárního ekvivalentu kyseliny sírové ve vhodném rozpouštědle; nebo

5

(B) ovlivnění soli sloučeniny o výše uvedeném vzorci (II), lišící se od sulfátové soli (2:1) o vzorci (I) podle nároku 2, vhodnou sulfátovou solí.

10

16. Sůl, podle nároků 1 či 2, nebo její farmaceuticky přijatelný solvát, pro výrobu léčiva k léčbě a/nebo prevenci klinických stavů, při nichž je indikováno použití selektivního agonisty receptorů podobných 5-HT₁.

15

Konec dokumentu
