

P03 00596

AMORF TORASZEMID MÓDOSULAT, ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA,
ALKALMAZÁSA ÉS EBT TARTALMAZÓ KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
GYÓGYSZER KÉSZÍTMÉNYEK
KIVONAT

A találmány N-(1-metiletilaminokarbonil)-4-(3-metil-fenilamino)-3-piridinszulfonamid (toraszemid) egy amorf módosulatra, ennek előállítási eljárására, toraszemid gyógyászati lag elfogadható sóinak előállításánál nyersanyagként történő alkalmazására, hatóanyagként az említett amorf toraszemid módosulítot tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyület vizelethajtóként történő alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti amorf toraszemid módosulatra az alábbi adatok jellemzőek:

- DSC: exoterm maximum mintegy 147°C-nál (kezdete mintegy 144°C-nál);
- porröntgenkép (2 Θ): nincs diffrakciós maximum az amorf természet miatt;
- IR karakterisztikus abszorpciós sávok: 2900 és 3366 cm^{-1} között és 1400 és 1703 cm^{-1} között.

PK

AMORF TORASZEMID MÓDOSULAT, ELJÁRÁS ÉS ELŐÁLLÍTÁSÁRA
ALKALMAZÁSA ÉS EZZE TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány N-(1-metiletilaminokarbonil)-4-(3-metil-fenilamino)-3-piridinszulfonamid (a leírásban a továbbiakban a "toraszemid" generikus nevet használjuk) egy amorf módosulatára, ennek előállítási eljárására, toraszemid gyógyászatilag elfogadható sóinak előállításánál nyersanyagként történő alkalmazására, hatóanyagként az említett amorf toraszemid módosulatot tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyület vizelethajtóként történő alkalmazására vonatkozik.

A 25 16 025 számú német szabadalmi leírásban ismertetett (71. példa) toraszemid egy új lehetséges vizelethajtó az úgynevezett "kacs vizelethajtók" osztályában. Szerkezetileg teljesen különbözik az ugyenebbe az osztályba tartozó vizelethajtóktól, így a furoszemidtől, a bumetadintól és az azoszemidtől. A vizelethajtó tulajdonságain kívül magas vérnyomás elleni tulajdonságokkal is rendelkezik.

A Henle-kacs vizelethajtójaként használható isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldosteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, ischémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

Egy vegyületnek azt a képességét, hogy egynél több kristályos formában létezhet, polimorfizmusnak, a különböző kristályos formákat pedig "polimorf módosulatoknak" vagy "polimorfoknak" nevezzük. A polimorfizmust általában befolyásolja a molekulának az az adottsága, hogy képes konformációjának változtatására, vagy különféle intermolekuláris vagy intramolekuláris kötések, különösen hidrogénkötések létesítésére, melyek a különféle polimorfok kristályrétegeiben az atomok különböző elrendeződésében tükröződnek. Polimorfizmust találunk számos szerves vegyületnél. A gyógyászati hatóanyagok között polimorfizmust találunk a barbiturátok mintegy 70%-ánál, a szulfonamidok mintegy 60%-ánál és a szteroidok mintegy 60%-ánál, és az említett osztályok hatóanyagainak mintegy 50%-a nem a legstabilabb formában kerül piacra [T. Laird, Chemical Development and Scale-up in the Fine Chemical Industry, Principles and Practices, Course Manual, Scientific Update, Wyvern Cottage (1996)].

Egy vegyület különböző polimorf módosulatai a kristályrácsban különböző energiákkal rendelkeznek, ezért szilárd állapotban különböző fizikai tulajdonságokat (például alak, sűrűség, olvadáspont, szín, stabilitás, oldódási sebesség, őrlhetőség, granulálhatóság, tömörödés, stb.) mutatnak, mely tulajdonságok hatóanyagok esetén befolyásolhatják a gyógyászati készítmények előállítási lehetőségeit, stabilitásukat, oldódásukat és bio-elérhetőségüket, és következésképpen hatásukat.

A hatóanyagok polimorfizmusa interdiszciplináris szakértőcsoportok vizsgálatainak tárgya [J. Haleblan, W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969); L. Borka, *Pharm. Acta Helv.*, **66**, 16 (1991); M. Kuhnert-Brandstätter, *Pharmazie*, **51**, 443 (1996); H. G. Brittain, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 405 (1997); W. H. Streng, *DDT* **2**, 415 (1997); K. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 338 (1997), stb.]. A polimorfizmus alapos ismerete egyik előfeltétele a gyógyszerfejlesztési eljárás egészének kritikus megfigyelésének. Tehát egy szilárd halmazállapotú gyógyszerforma előállítása felőli döntésnél, és a dózisméretet, stabilitást, oldódást és feltételezett hatást illetően szükséges minden szilárd állapotú forma létezését megállapítani (a piacon megtalálható néhány számítógépi program, például "Polymorph", mint a "Cerius2" program modulja, MSI Inc., USA), és meghatározni mindegyiknek a fizikai-kémiai tulajdonságait. Csak ezen meghatározások alapján lehet kiválasztani a megfelelő polimorf módozatot a gyógyászati készítmények kifejlesztéséhez.

Számos ilyen irányú törekvés közül csak néhányat említünk példaként. Chikaraishi és munkatársai (WO 96/26197 számú nemzetközi közzétételi irat) védtek egy polimorf formán kívül a piretanid egy amorf formáját is, valamint eljárást ennek előállítására. J. B. Cha és munkatársai (WO 98/57967 számú nemzetközi közzétételi irat) védett egy amorf formát, eljárást annak előállítására és gyógyászati készítményeket, amelyek az itrakonazol hatóanyagot tartalmazták ebben az amorf formában; E. Occei és munkatársai (WO 90/00553 számú nemzetközi közzétételi irat) védte a

rifapentin-hidroklorid és -hidrobromid hatóanyag I és II kristályos polimorfját és amorf alakját. Továbbá az új antidiabetikum troglitazon hat polimorfját: öt kristályos formát és egy amorf formát védtek G. Om Reddy és munkatársai (US 5 700 820 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ismert, hogy a toraszemid három kristályos módosulatban létezhet, melynek elemi cella paraméterei különböznek, amit megerősítenek az egykristályaikon végzett röntgen-diffrakció vizsgálatok. A I-es módosulat olvadáspontja 169°C [Acta Cryst. B34, 1304-1310 (1978)] és a III-as módosulat olvadáspontja 165°C [P980532A számú horvát szabadalmi bejelentés (09/187046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés)] és monoklinként kikristályosodik a $P 2_1/c$ tér csoportban (prizmák), míg a II-es módosulat, melynek olvadáspontja 162°C , monoklinként kristályosodik ki a $P 2/n$ tér csoportban (lemezek) [Acta Cryst. B34, 2659-2662 (1978)].

A fentiekén kívül az 5 914 336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban védték egy új toraszemid polimorf alkalmazását, azonban annak csak néhány fizikai-kémiai tulajdonságát, így például olvadáspont, képződéshő, oldhatóság, az IR spektrum első sávja került kinyilvánításra, de a por és az egykristály röntgen képe nem.

A toraszemiddel kapcsolatos további kutatásaink során meglepő módon egy amorf toraszemid módosulatot találtunk, amely eddig nem volt ismert.

Az amorf toraszemid módosulat amorf laza por alakú, amely - az ebből őrléssel előállított porhoz hasonlóan -

nem mutat semmiféle diffrakciós maximumot a porröntgenképén, ami az amorf természetet bizonyítja.

Oldatban az amorf módosulat azonos más ismert toraszemid módosulatokkal, ami nyilvánvaló az NMR és UV spektrumokból. Másrészt a szilárd fázisú elemzési eljárások, így például a differenciális pásztázó kalorimetria (DSC) porröntgenkép (XRD) és IR spektroszkópia különbségeket fed fel az ismert toraszemid módosulatokhoz képest.

Az amorf toraszemid módosulat DSC görbéje (1. ábra) egy exoterm maximumot mutat mintegy 147°C -nál (kezdeté körülbelül 144°C -nál), ami bomlásból ered (ez nyilvánvaló az IR spektroszkópiai adatok és a vékonyréteg-kromatográfiás adatok alapján is).

Az amorf toraszemid módosulat porröntgenképe különbözik az ismert toraszemid módosulatok porröntgenképétől és nem mutat semmiféle diffrakciós maximumot, ami megerősíti az amorf természetet (2. ábra).

Az amorf módosulat egy mintájának KBr-ben felvett IR spektruma (3. ábra) különbözik az ismert toraszemid módosulatok IR spektrumaitól. Az amorf toraszemid módosulat karakterisztikus abszorpciós sávokat mutat 2900 és 3366 cm^{-1} között és 1400 és 1703 cm^{-1} között.

Az 1. ábra az amorf toraszemid módosulat egy jellemző differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) termogramját mutatja.

A 2. ábra az amorf toraszemid módosulat egy jellemző porröntgenképét mutatja.

A 3. ábra az amorf toraszemid módosulat KBr-ben felvett jellemző IR-spetkrumát mutatja.

A találmány szerinti amorf toraszemid módosulat előállítható úgy, hogy I, II vagy III módosulatot vagy egy amorf toraszemid módosulatot vagy ezek bármely keverékét feloldjuk vízben bázis hozzáadásával vagy anélkül, és ezt követően a vizet és a bázist eltávolítjuk ebből az oldatból.

Az amorf toraszemid módosulat előállítási eljárásra az alábbi lépéseket tartalmazza:

- i) toraszemid I-es polimorfot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- ii) a polimorf I-et feloldjuk vízben bázis hozzáadásával vagy anélkül, 5 és 100°C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 24 óra közötti időtartamon belül,
- iii) a kapott oldatot szűrjük,
- iv) a kapott oldatot -20°C és -70°C közötti hőmérsékletre hűtjük,
- v) a fagyasztott oldatból a vizet és a bázist eltávolítjuk amorf toraszemid módosulat előállítása céljából, melyet az alábbi adatok jellemeznek:

DSC: exoterm maximum mintegy 147°C-nál (kezdeté mintegy 144°C-nál) (1. ábra);

porröntgenkép (2 Θ): nincs fírrakciós maximum az amorf természet miatt (2. ábra);

IR karakterisztikus abszorpciós sávok (cm^{-1}): 2900 és 3366 cm^{-1} között és 1400 és 1703 cm^{-1} között (3. ábra).

A találmány egy további megvalósítási módja szerint az amorf toraszemid módosulat előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- i) toraszemid II-es polimorfot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- ii) a polimorf II-t feloldjuk vízben bázis hozzáadásával vagy anélkül, 5 és 100°C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 24 óra közötti időtartamon belül,
- iii) a kapott oldatot szűrjük,
- iv) a kapott oldatot -20°C és -70°C közötti hőmérsékletre hűtjük,
- v) a fagyasztott oldatból a vizet és a bázist eltávolítjuk amorf toraszemid módosulat előállítása céljából, melyet az előző eljárásnál ismertetett adatok jellemeznek.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint az amorf toraszemid módosulat előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- i) toraszemid III-as polimorfot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- ii) a polimorf III-at feloldjuk vízben bázis hozzáadásával vagy anélkül, 5 és 100°C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 24 óra közötti időtartamon belül,
- iii) a kapott oldatot szűrjük,
- iv) a kapott oldatot -20°C és -70°C közötti hőmérsékletre hűtjük,
- v) a fagyasztott oldatból a vizet és a bázist eltávolítjuk amorf toraszemid módosulat előállítása céljából, melyet az előző eljárásnál ismertetett adatok jellemeznek.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint az amorf toraszemid módosulat előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- i) amorf toraszemid módosulatot állítunk elő a találmány szerinti eljárással,
- ii) az amorf toraszemid módosulatot feloldjuk vízben bázis hozzáadásával vagy anélkül, 5 és 100°C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 24 óra közötti időtartamon belül,
- iii) a kapott oldatot szűrjük,
- iv) a kapott oldatot -20°C és -70°C közötti hőmérsékletre hűtjük,
- v) a fagyasztott oldatból a vizet és a bázist eltávolítjuk amorf toraszemid módosulat előállítása céljából, melyet az előző eljárásnál ismertetett adatok jellemeznek.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint az amorf toraszemid módosulat előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- i) toraszemid I, II és III polimorfokat állítunk elő ismert eljárások szerint és amorf toraszemid módosulatot állítunk elő a találmány szerinti eljárással,
- ii) toraszemid I, II és III polimorfok vagy az amorf toraszemid módosulat bármely elegyét vízben oldjuk bázis hozzáadásával vagy anélkül, 5 és 100°C közötti hőmérsékleten, és 5 perc és 24 óra közötti időtartamon belül,
- iii) a kapott oldatot szűrjük,
- iv) a kapott oldatot -20°C és -70°C közötti hőmérsékletre hűtjük,

v) a fagyasztott oldatból a vizet és a bázist eltávolítjuk amorf toraszemid módosulat előállítására céljából, melyet az előző eljárásnál ismertetett adatok jellemeznek.

A találmány szerinti eljárás értelmében vizes ammónia-oldatot használunk bázisként az említett vizes toraszemid-oldatok előállításához.

A találmány szerinti eljárás értelmében liofilizálást alkalmazunk a víz és a bázis eltávolítási módjaként.

Az taláلتuk, hogy a találmány szerinti eljárás alkalmazásával nem játszódik le a toraszemid bomlása, azaz kémiai-lag tiszta amorf toraszemid módosulatot kapunk (TLC és HPLC).

Azt taláلتuk továbbá, hogy az amorf toraszemid módosulat stabil rendes tárolási körülmények között és őrlés és préselés közben, azaz nem alakul át toraszemid I, II vagy III kristályos módosulattá.

A találmány szerinti eljárással előállított amorf toraszemid módosulat átalakítható toraszemid I, II és III módosulattá szokásos eljárásokkal, azaz alkalmazható kiindulási anyagként a toraszemid ismert I, II és III kristályos módosulatainak előállításánál.

A találmány szerint előállított amorf toraszemid módosulat átalakítható toraszemid gyógyászati-lag elfogadható sóivá, szokásos eljárások alkalmazásával.

Az amorf toraszemid módosulat oldódási profilja (USP 24) vízben az ismert kristályos toraszemid módosulatok ugyanebben a közegben mutatott oldódási profiljához képest lassabb kioldódást mutatott. Az amorf toraszemid módosulat

tehát önmagában alkalmas rövid távú vagy nyújtott hatású gyógyászati készítmények előállítására.

A toraszemid találmány szerinti eljárással előállított amorf módosulatát megfelelő toraszemid formaként használhatjuk vizelethajtóként, valamint olyan szerként, mely alkalmas isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldoszteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, isémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

A találmány továbbá hatóanyagként az amorf toraszemid hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyászati készítményekre, így tablettákra, kapszulákra és injekciókra vonatkozik, akár segédanyagok nélkül, akár egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, így cukorral, keményítővel, keményítő származékokkal, celullózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló anyagokkal és kötődés elleni anyagokkal és adott esetben folyékonyságot szabályozó anyagokkal együtt.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük, de semmiképpen sem korlátozzuk.

1. példa

3,00 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással előállított I kristá-

lyos módosulatú toraszemidet szuszpendáltunk 60 ml demineralizált vízben 25°C-on, hozzáadtunk 30 csepp vizes ammóniaoldatot és a kapott oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 24 órán át kevertük, majd szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -70°C hőmérsékleten fagyasztottuk, majd a vizet és az ammóniát liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 2,87 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

A minta 3. ábrán bemutatott jellemző IR spektrumát KBr-ben vettük fel Nicolet-Magna 760 típusú IR spektrométerrel.

A 2. ábrán bemutatott jellemző porröntgenképet PHILIPS PW3710 típusú berendezésben vettük fel réz röntgensugarakkal [$\lambda(\text{CuK}\alpha_1)=1,54046 \text{ \AA}$ és $\lambda(\text{CuK}\alpha_2)=1,54439 \text{ \AA}$].

A minta 1. ábrán bemutatott jellemző DSC görbét Perkin-Elmer DSC7 típusú berendezésben vettük fel 5°C/perc fűtési sebességgel.

2. példa

0,08 g, az Acta Cryst. B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismerttetett eljárás szerint előállított I kristályos módosulatú toraszemidet keverés közben feloldottunk 50 ml demineralizált vízben mintegy 80°C hőmérsékleten 3 órán belül, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük és szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -50°C-on fagyasztottuk és a vizet liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 0,05 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

3. példa

1,00 g, az *Acta Cryst. B34* 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással előállított II kristályos módosulatú toraszemidet szuszpendáltunk 50 ml demineralizált vízben 10°C-on, hozzáadtunk 10 csepp vizes ammóniaoldatot és a kapott oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 12 órán át kevertük, majd szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -60°C hőmérsékleten fagyasztottuk, és a vizet és az ammóniát liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 0,98 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

4. példa

1,00 g, a P980532A számú horvát szabadalmi bejelentésben (09/187046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben) ismertetett eljárással előállított III kristályos módosulatú toraszemidet szuszpendáltunk 50 ml

demineralizált vízben 20°C-on, hozzáadtunk 10 csepp vizes ammóniaoldatot és a kapott oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 5 órán át kevertük, majd szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -60°C hőmérsékleten fagyasztottuk, és a vizet és az ammóniát liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 0,98 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

5. példa

0,08 g, az *Acta Cryst B* 34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint előállított I és II kristályos toraszemid módosulat keveréket keverés közben feloldottuk 60 ml demineralizált vízben mintegy 90°C hőmérsékleten 10 órán belül, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük és szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -40°C-on fagyasztottuk és a vizet liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 0,06 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

6. példa

Az *Acta Cryst B34* 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a P980532A számú horvát szabadalmi bejelentés (09/187046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés) szerint előállított II és III kristályos módosulatú toraszemid keverékből 0,8 g-ot feloldottunk keverés közben 60 ml demineralizált vízben mintegy 100°C hőmérsékleten 5 órán belül, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük és szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -50°C-on fagyasztottuk és a vizet liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 0,07 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

7. példa

Az *Acta Cryst B34* 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a P980532A számú horvát szabadalmi bejelentés (09/187046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés) szerint előállított I és III kristályos módosulatú toraszemid keverékből 1,00 g-ot szuszpendáltunk keverés közben 50 ml demineralizált vízben és 10 csepp vizes ammóniaoldatot adtunk hozzá, majd az oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 18 órán át kevertük, majd szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -60°C-on fagyasztottuk és a vizet és az ammóniát liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 0,98 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

8. példa

3,0 g, a találmány szerinti 1. példa alapján előállított amorf toraszemid módosulatot szuszpendáltunk 60 ml demineralizált vízben 25°C-on, hozzáadtunk 30 csepp vizes ammóniaoldatot és a kapott oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át kevertük, majd szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -30°C hőmérsékleten fagyasztottuk, és a vizet és az ammóniát liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 2,94 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

9. példa

Az *Acta Cryst B* **34** 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a P980532A számú horvát szabadalmi bejelentésben (09/187046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben) ismertetett módon előállított I, II és III kristályos módosulatú toraszemid és a találmány sze-

rinti 1. példa alapján előállított amorf toraszemid módosulat keverékből 1,20 g-ot szuszpendáltunk 60 ml demineralizált vízben 25°C-on, hozzáadtunk 10 csepp vizes ammóniaoldatot és a kapott oldatot ugyanezen a hőmérsékleten 30 percen át kevertük, majd szűrtük. Ezután az oldatot mintegy -30°C hőmérsékleten fagyasztottuk, és a vizet és az ammóniát liofilizálással eltávolítottuk.

A liofilizációs edényből történő eltávolítás után 1,18 g amorf toraszemid módosulatot kaptunk; olvadáspont (az olvadáspont meghatározásához használt készülék: Büchi 535): lágyulás kezdődik mintegy 80°C-nál és bomlás mintegy 148°C-on.

Az így kapott minta IR spekteruma megfelelt az 1. példában kapott új amorf módosulat IR spektrumának.

10. példa

A találmány szerinti 1. példa alapján előállított amorf toraszemid módosulatot alávetettük a hatóanyag kioldódási vizsgálatának vízben, 37°C hőmérsékleten (USP 24) és az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

Az amorf toraszemid módosulat kioldódása vízben (USP 24)
(37°C, 50 fordulat/perc, 1000 ml)

Idő (perc)	Kioldódott toraszemid (%)
0	0
15	6,8
30	10,2
45	13,0
60	15,9
90	20,4
120	24,9

Szabadalmi igénypontok

1. Amorf toraszemid módosulat, melyre az alábbi adatok jellemzőek:

- DSC: exoterm maximum mintegy 147°C-nál (kezdeté mintegy 144°C-nál);
- porröntgenkép (2 Θ): nincs diffrakciós maximum az amorf természet miatt;
- IR karakterisztikus abszorpciós sávok: 2900 és 3366 cm^{-1} között és 1400 és 1703 cm^{-1} között.

2. Az 1. igénypont szerinti amorf toraszemid módosulat, **azzal jellemezve**, hogy kémiailag tiszta.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti amorf toraszemid módosulat előállítására, **azzal jellemezve**, hogy toraszemid

módosulatokat oldunk fel vízben bázis hozzáadásával vagy anélkül 5°C és 100°C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 24 óra közötti időtartamon belül, és az oldatokat -20°C és -70°C közötti hőmérsékletre hűtjük és a vizet eltávolítjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás amorf toraszemid módosulat előállítására, **azzal jellemezve**, hogy toraszemid módosulatokként I, II vagy III kristályos toraszemid módosulatokat vagy amorf toraszemid módosulatot vagy I, II és III kristályos toraszemid módosulatok és az amorf toraszemid módosulat bármilyen keverékét használjuk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás amorf toraszemid módosulat előállítására, **azzal jellemezve**, hogy bázisként vi-zes ammóniaoldatot használunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás amorf toraszemid módosulat előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a víz és a bázis eltávolítására liofilizálást alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti amorf toraszemid módosulat, **azzal jellemezve**, hogy gyógyászatilag elfogadható toraszemid sók előállítására nyersanyagként alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti amorf toraszemid módosulat, **azzal jellemezve**, hogy mint toraszemid forma, vizelethajtóként, valamint olyan szerként alkalmazzuk, mely alkalmas isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldoszteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganat, zöldhályog, a szem belső-jében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut

kezelésére; trauma, ischémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

9. Gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti amorf toraszemid módosulatot tartalmaz gyógyászatilag elfogadható segédanyagok nélkül, vagy erre a célra egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, így például cukorral, keményítővel, keményítő származékokkal, celullózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló anyagokkal és kötődés elleni anyagokkal és adott esetben folyékonyságot szabályozó anyagokkal együtt.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy az egy tabletta, kapszula vagy injekció.

PLIVA

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kmethy
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivőjelölt

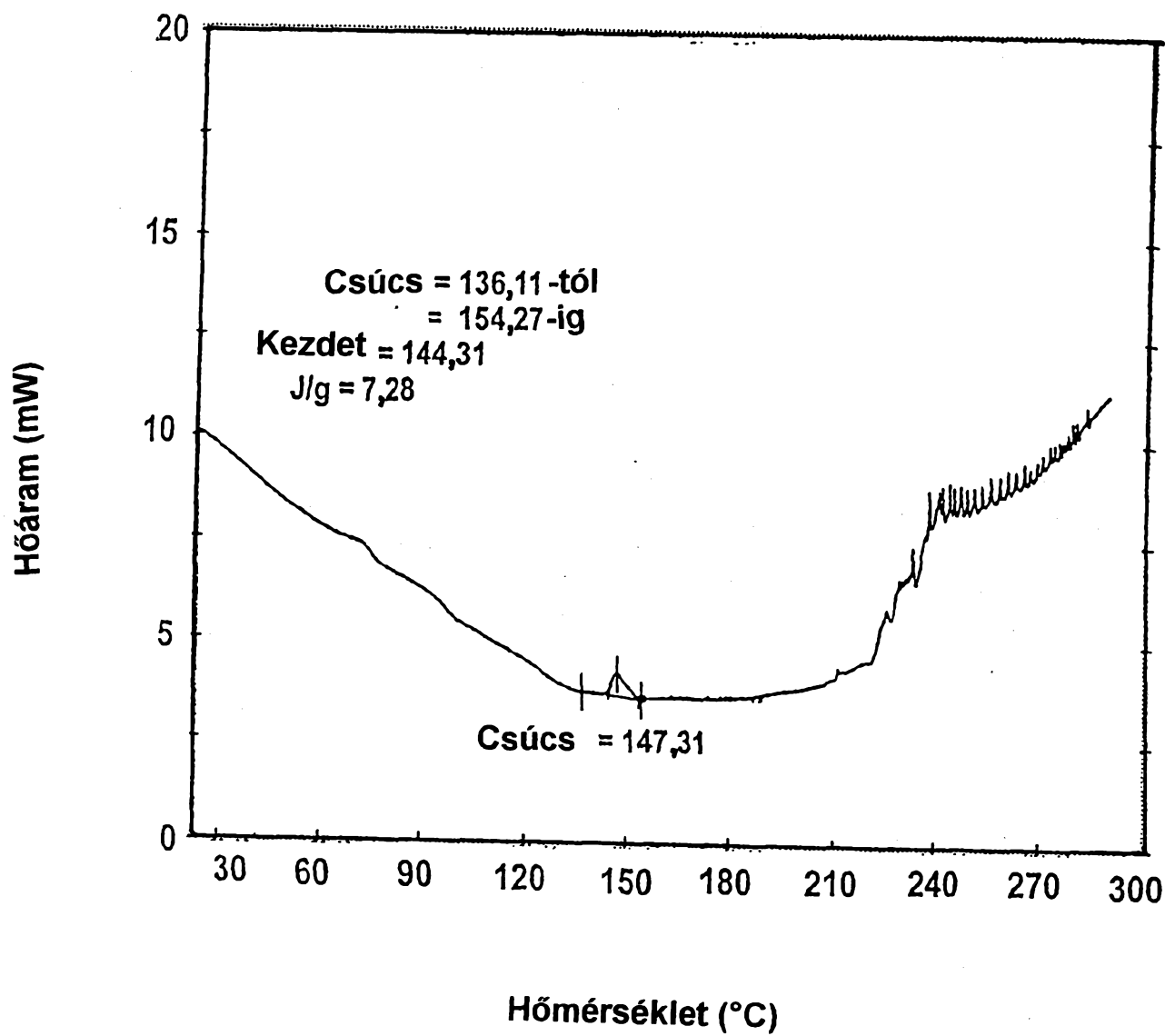
3 oldal rajzzal

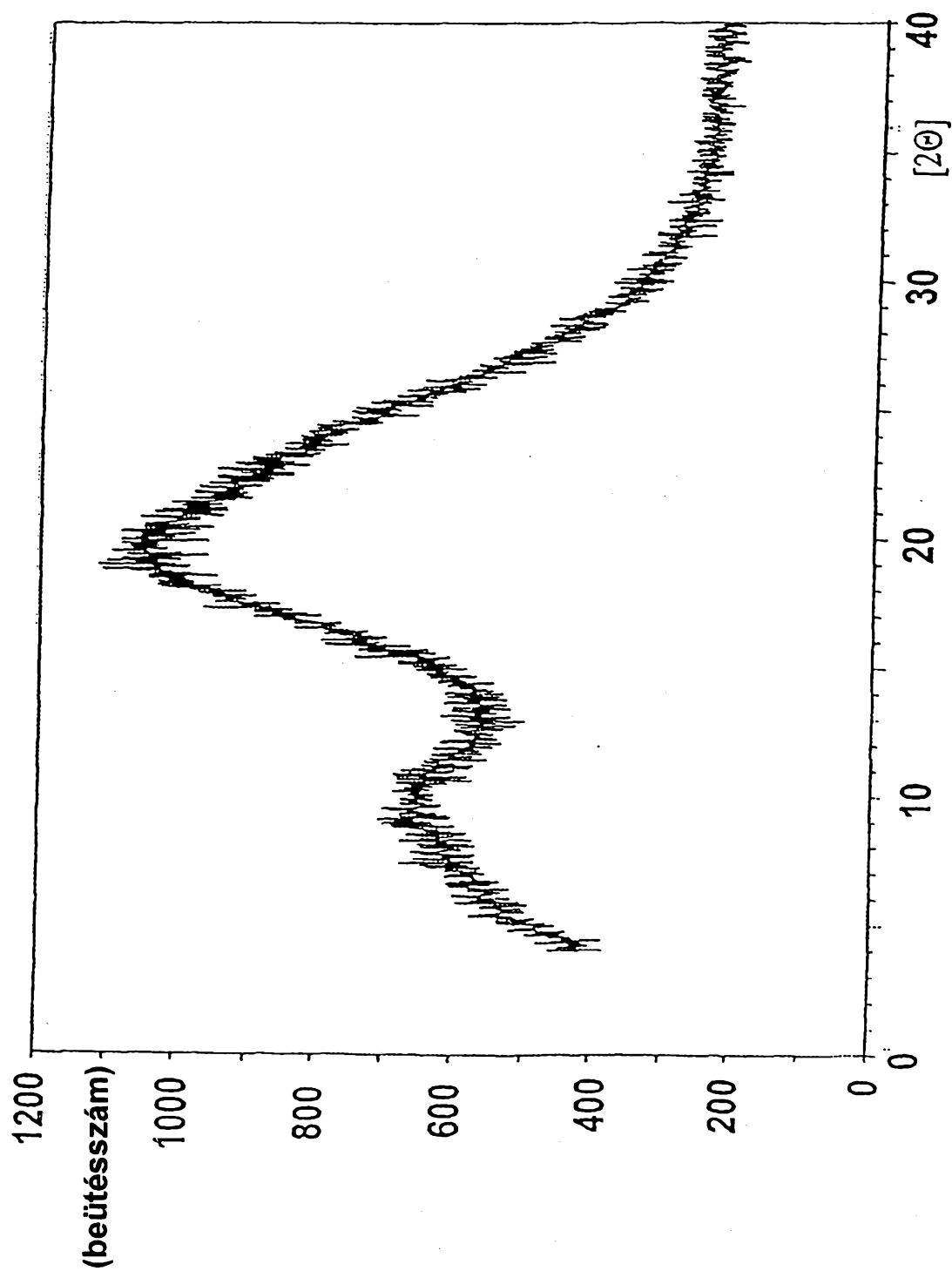
2003.04.03.

PR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ÁBRA: Az amorf toraszemid módosulat DSC görbéje



2. ÁBRA: Az amorf toraszemid módosulat röntgen pordiffrakciós képe

3. ÁBRA: Az amorf toraszemid módosulat KBr-ban felvett IR spektruma

