

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 843944 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **843944**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/44

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.10.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.10.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.04.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.10.1983 JP 190345/1983

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd, No. 3, 4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku Osaka-shi, Osaka-fu, Japan, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ueda, Yoshio, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Shimojo, Fumio, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

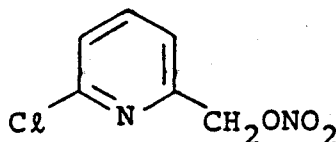
2-Nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdiste -syklodekstriinin kanssa ja sen valmistusmenetelmä.

Oklusionsförening av 2-nitroximetyl-6-klorpyridin med -cyklodextrin och förfarande för dess framställning.

2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdiste β -syklodekstriinin kanssa ja sen valmistusmenetelmä.
 Oklusionsförening av 2-nitroximetyl-6-klorpyridin med β -syklodextrin och förfarande för dess framställning.

Tämän keksinnön kohteena on 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdiste β -syklodekstriinin kanssa ja sen valmistusmenetelmä.

2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini, jolla on seuraava rakennekaava, on hyödyllinen lääkkeenä hoidettaessa vas-kulaarisia tauteja



2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini on öljymäinen ja haihtuva aine. Tällaisen aineen tekeminen farmaseuttiseksi valmisteeksi on yleensä vaikeaa.

Tämän vaikeuden voittamiseksi suoritettun intensiivisen tutkimuksen seurauksena keksijät ovat havainneet, että tämä vaikeus voidaan välttää muuntamalla 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini okluusioyhdisteekseen β -syklodekstriinin kanssa moolisuhteessanoin 1:1 tai noin 3:1.

Tämä keksintö on siten menestyksellisesti ratkaissut 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin jauhevalmisteen valmistusongelman ja sen lisäksi myös haihtumisen estämiseen liittyvän ongelman.

Esillä olevan keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan saattamalla 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini reagoimaan

β -syklodekstriinin kanssa.

Okluusioimenetelmässä on useita muunnoksia. On olemassa esimerkiksi liuotinmenetelmä, menetelmä, jossa vaivataan isäntä- ja vieras-yhdisteitä yhdessä pienen määrän kanssa liuotinta jne. Näistä parhaana pidetään liuotinmenetelmää, jossa on vain sekoitettava kummatkin yhdisteet keskenään sopivassa liuottimessa. Saatu okluusioyhdiste eristetään ja puhdistetaan tavalliseen tapaan. Esimerkiksi kun okluusioireaktio suoritetaan vesiliuoksessa, saostuu veteen niukaliukoinen okluusioyhdiste reaktioseoksesta. Sakka voidaan erottaa tavalliseen tapaan, esimerkiksi sentrifugoimalla. Näin valmistettu tuote voidaan puhdistaa pesemällä vedellä, jolloin vesiliukoinen β -syklodekstriini tai 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini poistuu.

Edellisessä menetelmässä saadulle okluusioyhdisteelle on tunnusomaista 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin haihtumisen estyminen. Kuviosta 5, jossa on esitetty jäljelle jääneen 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin määrä ajan funktiona, käy esimerkiksi ilmi, että 100 % 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini- β -syklodekstriini-okluusioyhdisteestä moolisuhteessa 1:1 tai noin 87 % 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini- β -syklodekstriini-okluusioyhdisteestä moolisuhteessa 3:1 on jäljellä 60 minuutin seisottamisen jälkeen, kun taas itse 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinillä jäljelle jäänyt prosenttimäärä 60 minuutin kuluttua on 0 %. Tästä on selvää, että 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin haihtuvuus on suuresti estynyt.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat edelleen tämän keksinnön menetelmää.

Esimerkki 1

600 mg β -syklodekstriiniä liuotettiin 20 ml:aan tislattua

vettä viidessä sentrifuugiputkessa. Näihin viiteen sentrifuugiputkeen lisättiin vastaavasti 50, 100, 200, 300 ja 400 mg 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiiniä, seoksia ravisteltiin, sentrifugoitiin ja annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa kiteytymisen saattamiseksi loppuun.

Kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdiste β -syklodekstriinin kanssa.

Taulukossa I on esitetty valmistusolosuhteet 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin ja β -syklodekstriinin okluusioyhdisteelle ja tuotteiden moolisuhteet.

Saadulla okluusioyhdisteellä on seuraavat fysikaaliset ominaisuudet.

(i) Sen röntgenjauhediffraktiokuviossa on piikit noin $11,5^\circ$, noin $17,2^\circ$ ja noin $18,4^\circ$, jotka ovat tunnusomaisia 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdisteelle β -syklodekstriinin kanssa.

ii) Sen IR-absorptiospektrissä (Nujol) on absorptiot 3300, 1645, 1586, 1568, 1459, 1376, 1330, 1281, 1158, 1080, 1022, 1000, 940 ja 842 cm^{-1}

iii) Niukkaliukoinen veteen.

Taulukko 1
Okluusioyhdisteen valmistusolosuhteet ja moolisuhteet

Liuosseoksen koostumus (20 ml:ssa) tislattua vettä		2-nitroksimetyyli- 6-klooripyridiinin pitoisuus saadussa okluusioyhdisteessä (%)	β-syklodekstriini/-2- nitroksimetyyli-6-kloo- ripyridiini-moolisuhde saa- dussa okluusioyhdisteessä
Lisätyn β-syklodekstriinin määrä (mg)	2-nitroksimetyyli- 6-klooripyridiinin määrä (mg)		
600	50	15,5	1/1,1
	100	14,5	1/1,0
	200	16,8	1/1,2
	300	34,2	1/3,1
	400	34,2	1/3,1

Näiden tuotteiden röntgen-jauhediffraktiokuvat on esitetty kuviossa 1 ja kuviossa 2 ja IR-absorptiospektrit kuviossa 3 ja 4.

Kuvio 1 ja kuvio 2 ovat röntgen-jauhediffraktiokuvioita okluusioyhdisteestä, joka on saatu esimerkissä 1 tämän keksinnön mukaisesti, so. 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdisteistä vastaavasti moolisuhteessa 1:1 ja 3:1. Kuviot 3 ja 4 ovat tämän keksinnön mukaisten okluusioyhdisteiden, joiden moolisuhteet ovat vastaavasti 1:1 ja 3:1, IR-absorptiospektrit.

Kuvio 5 havainnollistaa okluusion vaikutusta 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin haihtuvuuteen.

Patenttivaatimukset

1. 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdiste β -syklodekstriinin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen okluusioyhdiste, jolla on seuraavat fysikaaliset ominaisuudet:

- (i) sen röntgenjauhediffraktiokuviossa on piikit $11,5^\circ$, noin $17,2^\circ$ ja noin $18,4^\circ$, jotka ovat tunnusomaisia 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin okluusioyhdisteelle β -syklodekstriinin kanssa;
- (ii) sen IR-absorptiospektrissä (Nujol) on absorptiot 3300, 1645, 1586, 1568, 1459, 1376, 1330, 1281, 1158, 1080, 1022, 1000, 940 ja 842 cm^{-1} ,
- (iii) niukkaliukoinen veteen.

3. Menetelmä 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin ja β -syklodekstriinin okluusioyhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini saatetaan reagoimaan β -syklodekstriinin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että β -syklodekstriinin vesiliuos sekoitetaan 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiinin kanssa.

Fig. 1

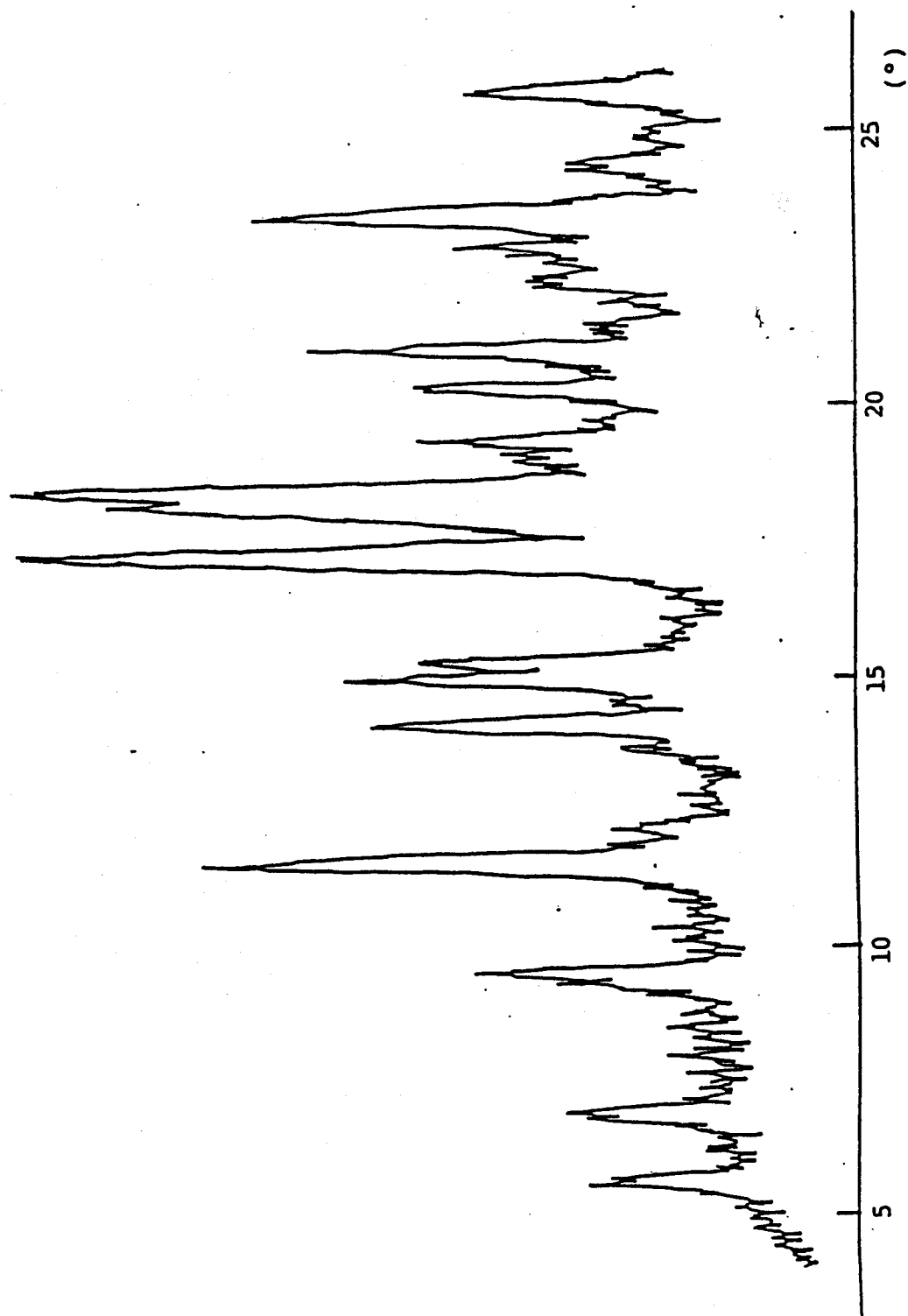


Fig. 2

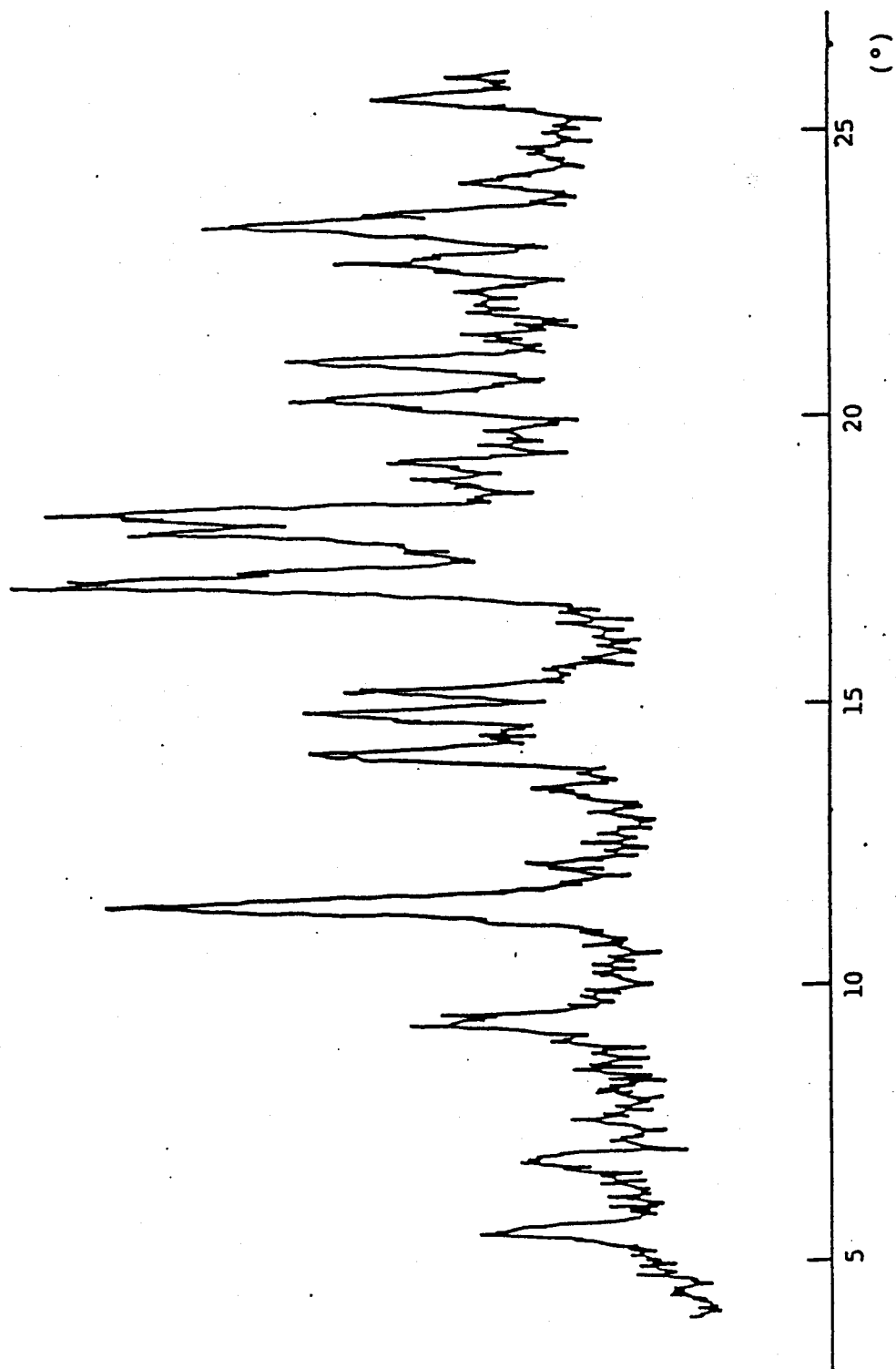


Fig. 3

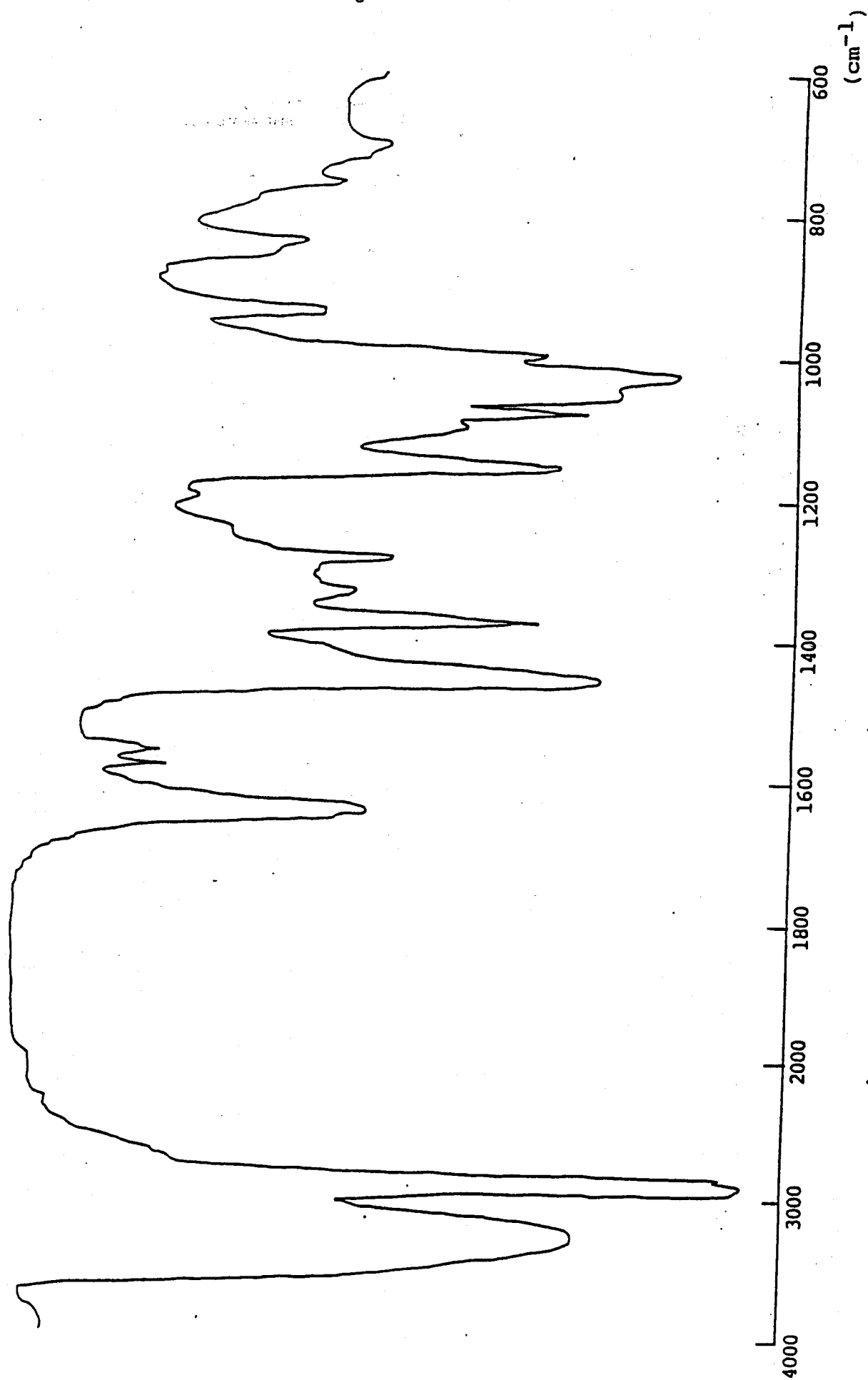


Fig. 4

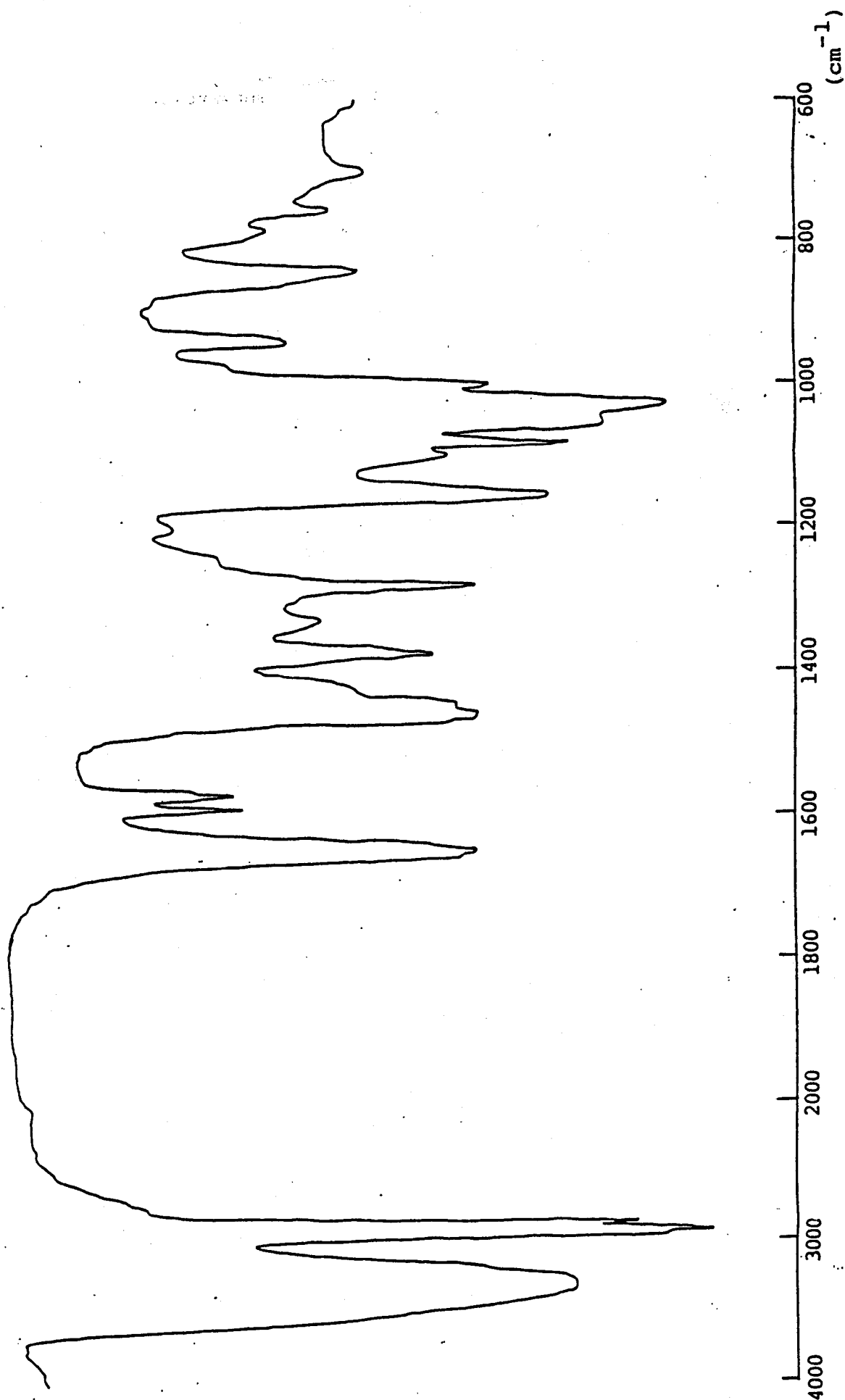
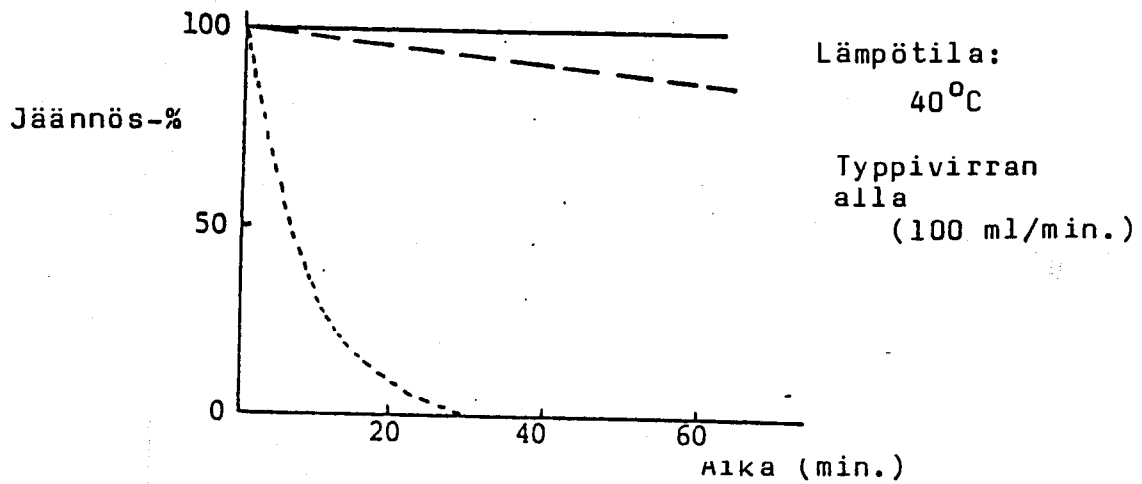


Fig. 5



- 2-nitrometyyli-6-klooripyridiini-
β-syklodekstriini-okluusioyhdiste
(1:1)
- - - - - 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini-
β-syklodekstriini-okluusioyhdiste
(3:1)
- 2-nitroksimetyyli-6-klooripyridiini

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 65912 (A61K 31/715), P 68174 (A61K
35/78)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 2959 580 (260-96.5), 3 420 788 (C08B
19/00), 4 365 061 (C08G 59/00), 4 425 336
(A61K 31/73), 4 482 709 (C08B 37/16)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

JP P 58-67670 (CO7D 213/56)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus