

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 641 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 1018/91

(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 27.

(30) Elsőbbségi adatok:
081 790/901990. 03. 28. JP
213 051/901990. 08. 10. JP

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/16

(40) A közzététel napja: 1991. 09. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 06. 28.

(72) Feltalálók:

Ueda, Yoshio, Higashinada-ku, Kobe-shi (JP)

Onishi, Norio, Ukyo-ku, Kyoto-shi (JP)

Yasumura, Mitsuru, Nishinomiya-shi (JP)

Okimoto, Kazuto, Nara-shi (JP)

(73) Szabadalmas:

Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka (JP)

(74) Képviselő:

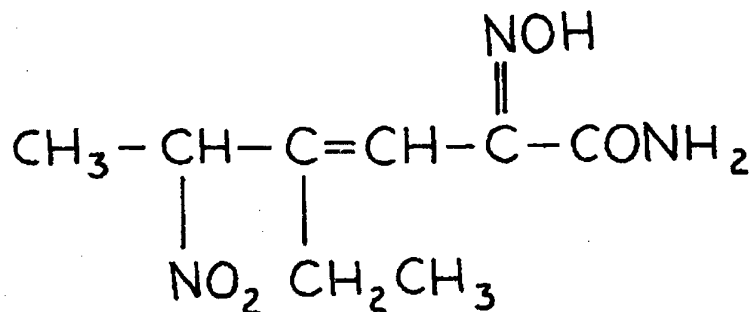
S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás 4-etil-2-hidroxi-imino-5-nitro-3-hexénamid stabilizálására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sója stabilizálására, melynek során stabilizátorként borkő-

savat összekevernek az (I) képletű vegyülettel vagy annak egy gyógyászati szempontból elfogadható sójával.



(I)

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű 4-etil-2-hidroxi-imino-5-nitro-3-hexénamid, közelebbről a $(\pm)$ -(E)-4-etil-2-(E)-hidroxi-imino/-5-nitro-3-hexénamid vagy gyógyászati szempontból elfogadható sói stabilizálására.

Az 59-152366 sz. közzétett japán szabadalmi bejelentésből jól ismert, hogy az (E)-4-etil-2-hidroxi-imino-5-nitro-3-hexénamid vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója (sói) gyógyászati aktivitással rendelkeznek mint értágítók, trombózis ellen ható szerek, az angina pectoris gyógyszerei stb. Ez a közzétett szabadalmi leírás azt is tartalmazza, hogy a vegyület gyógyszerként kikészíthető tabletta, kapszula, pellet, kúp stb. alakjában és a gyógyszerkészítmények előállítására különböző segédanyagok alkalmazhatók.

További vizsgálatok megerősítették, hogy az előbbieken említett vegyület, közelebbről a $(\pm)$ -(E)-4-etil-2-(E)-hidroxi-imino/-5-nitro-3-hexénamid vagy sója kiváló farmakológiai aktivitással rendelkezik. Ezt a vegyületet az FK409 névvel jelöljük és erre vonatkozóan jelenleg klinikai vizsgálatok vannak folyamatban. A találmány szerinti eljárással stabilizálandó vegyületet ezért a következőkben ezen a néven fogjuk említeni.

Az FK409 stabilitása alacsony és ha pl. 40 °C-on 2 hónapon át hagyjuk állni, teljesen lebomlik sötétbarna olvadé anyaggá és farmakológiai aktivitása megszűnik. Gyógyszerek előállítása során – egyes, előbbieken említett gyógyszerformák esetében – megfelelő kötőanyaggal kell ezt összekeverni, de az ilyen keverék stabilitása rendkívül alacsony és az aktív komponens mennyisége jelentősen csökken, ha 1 hónapon át 40 °C-on hagyjuk állni.

Az irodalomban különböző karbonsavakat alkalmaznak stabilizátorként. Például a 8 700 518 sz. holland szabadalmi leírás zsírsavak, a 61 219 354 sz. japán és 208 825 sz. csehszlovák szabadalmi leírás eritorbinsav, a 2 206 028 sz. francia szabadalmi leírás és WO 84/00095 sz. nyilvánossághozatali irat több-bázisú savak, például malonsav, borkósav és citromsav stabilizátorként történő alkalmazását ismerteti, teljesen eltérő hatóanyagok esetén.

Ugyanakkor az FK409 anyag komplex jellege miatt eddig nem sikerült megfelelő stabilizátort találni, és a stabilizálás mechanizmusai olyan eltérőek, hogy sohasem lehet előre meghatározni, hogy egy ismert stabilizátor hatékony lesz-e, vagy nem.

A találmány továbbfejlesztést jelent ilyen vonatkozásban és olyan stabilizátor kidolgozására irányul, amely hatásos az FK409 lebomlásának megelőzésére, így módon a farmakológiai aktivitás hosszú időn át való fenntartására.

A találmány tárgya eljárás az FK409 stabilizálására.

A találmány szerinti stabilizátor a borkósav. A találmány szerinti eljárásra az jellemző, hogy a stabilizátort összekeverjük az FK409-vegyülettel. Ennek hatására az FK409 mint gyógyászati szempontból aktív komponens stabilitása jelentősen javul és az FK409-et tartalmazó gyógyszerek az aktivitás elért tartóssága folytán tűnnek ki. Számos vegyületet vizsgáltunk stabilizáló hatásuk meghatározására, azaz annak megállapítására, hogy ezek aktívak-e az FK409 bomlásának megelőzé-

sére. Ennek eredményeként azt állapították meg, hogy a borkósav, főleg a DL-borkósav, kiváló stabilizáló hatást fejt ki.

Az FK409 sója egy gyógyászati szempontból elfogadható só lehet, ideértve a szerves és a szervetlen sókat.

A stabilizálószerként hozzáadható vegyület mennyisége tekintetében nincsen korlátozás, de ez előnyösen legalább az FK409 mennyiségének 0,1 tömeg%-a, még előnyösebben 0,3–5 tömeg%-a.

Előállíthatók a találmány szerinti stabilizált vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek tartalmazhatnak szerves vagy szervetlen vivőanyagokat vagy kötőanyagokat, és külső, orális vagy nem-orális bevitelre megfelelőek. Előállíthatók szilárd, félig szilárd vagy folyékony gyógyszerkészítmények, amelyek a találmány szerinti stabilizált hatóanyagot tartalmazzák.

A találmány szerinti hatóanyag (komponens) bármilyen szokásos, nem-toxikus vivőanyaggal összekeverhető, amely gyógyászati szempontból elfogadható, és alkalmas tabletták, pelletek, kapszulák, kúpok, oldatok, emulziók, szuszpenziók és hasonló előállítására. Ilyen vivőanyagként említhetjük a vizet, dextrózt, laktózt, arabmézgát, zselatint, mannitot, keményítőpépet, magnézium-szilikátot, talkumot, kukoricakeményítőt, keratint, koloid szilikagélt, burgonyakeményítőt és karbamidot szilárd, félig szilárd vagy folyékony alakban, amelyek megfelelők a gyógyszergyártásban való felhasználáshoz. Segédanyagok, stabilizálószerke-
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

szerek, színezőanyagok és aromaanyagok ugyancsak alkalmazhatók. Használhatunk tartósítószerke-
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

A találmány szerinti gyógyszer FK409 tartalmát helyesen annak függvényében határozhatjuk meg, hogy milyen a betegség stádiuma – amelyre a gyógyszeret előírták –, valamint a gyógyszer-alak, és hogy elérhető-e az adott módon a kívánt gyógyászati hatás.

Ha a találmány szerinti gyógyszert emberben kívánjuk alkalmazni, különböző alakokban készíthetjük ezt ki, amelyek alkalmasak az i. v. vagy i. m. beadásra (injekció), a kután felvitelre (így a flastromok esetében), a kúpként való ill. orális alkalmazásra. Az adagolás függ a betegség stádiumától és a beteg korától, de általában az FK409 hatásos dózisa kb. 0,1–100 mg/kg/nap és a szokásos egyszeri adagja általában 10 mg, 50 mg, 100 mg vagy 250 mg.

Példa

Először az FK409 stabilitását tanulmányoztuk abban az esetben,

- ha azt kapszulában tartottuk,
- ha azt kötőanyaggal összekeverve tároltuk és
- ha azt stabilizálószerként borkósavval kevertük össze

(meghatározva az FK409 fennmaradó mennyiségét).

A kísérlet során azonban az egyes mintákat üvegekbe töltöttük, a megtöltött üvegeket lezártuk, meghatározott hőmérsékleten tartottuk és meghatározott idő elteltével folyadékkromatográfiás módszerrel meghatároztuk az FK409 maradék mennyiségét és ennek arányát a kiindulási tartalomhoz.

Az egyes készítmények összetételét az 1. táblázatban, az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

	A minta száma	1	2	3	4
Összetétel (mg)	FK409	3	3	3	3
	laktóz	–	87	84	–
	D-mannit	–	–	–	84
	DL-borkósav	–	–	3	3
Összesen		3	90	90	90

2. táblázat

	Maradék, %			
	1	2	3	4
	minta			
eredeti FK409 por	100	100	100	100
Tárolási körülmények:				
40 °C 1 hónap	0	0	95,3	98,6
3 hónap	–	–	82,4	99,1
szobahőmérs., 6 hónap	0	0	96,1	100

Mint az 1. és a 2. táblázatból látható, az FK409 eredeti por alakban (1 minta) vagy egy kötőanyaggal összekeverve (2 minta) teljesen elveszti farmakológiai aktivitását 1 hónapon át 40 °C-on való tárolás során, de ha (stabilizálószerként) megfelelő mennyiségű borkósavat adunk hozzá, az FK409 bomlása jelentős mértékben megelőzhető és a maradék %-os mennyiség nagymértékben megnő.

A következő 3. táblázat azoknak a vizsgálatoknak az eredményeit ismerteti, amelyek során azt határoztuk meg, hogy különböző vegyületek milyen stabilizáló hatást fejtenek ki az eredeti poralakú FK409-re.

3. táblázat

	Stabilizátor, dózis (g)	Tárolási körülmények és maradék, %			
		40 °C	50 °C	60 °C	
		1 hónap		18 nap	7 nap
FK409 Eredeti por	–	0	0	0	99,3
DL-borkósav	1	97,2	98,0	88,1	99,0

A stabilizátor dózisa: g/lg eredeti FK409 por

Mint a 3. táblázatból kitűnik, az ebben a kísérletben alkalmazott DL-borkósav kiváló stabilizáló hatást fejt ki az FK409-re.

Az ebben a kísérletben alkalmazott tárolási körülmények meglehetősen extrémek: 1 hónapi, 50 °C-on történő tárolás kb. 12 hónapi szobahőmérsékleten való tárolással egyenértékű. Ha ezt a körülményt figyelembe vesszük, a találmány szerint elérhető hatás valóban rendkívüli.

A következőkben a borkósavnak a hatóanyagként FK409-et tartalmazó tablettákra kifejtett stabilizáló hatását fogjuk kifejtetni.

A 4. táblázatban megadott összetételnek megfelelő komponenseket – a magnézium-sztearát kivételével – összekeverjük, a (kb. 135 g tömegű) keverékhez 40 ml vizet adunk és a megnedvesített keveréket homogén állapot eléréséig dagasztjuk, vákuumban szárítjuk és granuláljuk. A granulátumhoz hozzáadjuk az előírt mennyiségű magnézium-sztearátot és összekeverés után a keverékből tablettázógép segítségével 7 mm átmérőjű tablettákat sajtolunk.

Az így előállított tabletták közül 40 db-ot behelyezünk egy $\neq 3$ üvegbe, a megtöltött üveget lezárjuk és meghatározott időn át szobahőmérsékleten (25 °C) vagy 40 °C-on tartjuk, majd meghatározzuk az FK409 visszamaradt mennyiségét.

Az 5. táblázatban bemutatott eredményeket kapjuk, és a táblázat adatai alapján nyilvánvaló, hogy a borkósav rendkívül jó stabilizáló hatást fejt ki az FK409-re, még abban az esetben is, ha azt tabletták alakban készítjük ki.

4. táblázat

Összetétel (mg)	A minta száma			
	1	2	3	4
FK409 (komponens)				
DL-borkósav (stabilizátor)	3	12	3	12
D-mannit	107,95	68,95	107,95	68,95
ECG 505	12	12	–	–
Ac-Di-Sol	–	–	12	12
TC-5E	1,35	1,35	1,35	1,35
magnézium-sztearát	0,7	0,7	0,7	0,7
Összesen	135	135	135	135

ECG 505: kalcium-karboxi-metil-cellulóz (szétesést elősegítő anyag)

Ac-Di-Sol: keresztkötéses nátrium-karboxi-metil-cellulóz (szétesést elősegítő)

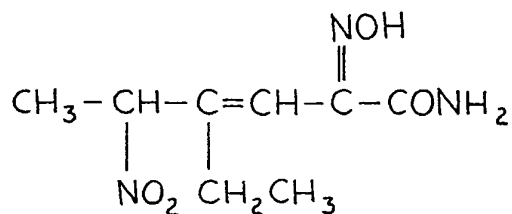
TC-5E: hidroxipropil-metil-cellulóz (kötőanyag)
magnézium-sztearát (kenőanyag)

5. táblázat

	Maradék aktivitás, %			
	1	2	3	4
	minta			
Kiindulási	100,0	100,0	100,0	100,0
Tárolási körülmények:				
40 °C 1 hónap		98,9	100,0	99,9
6 hónap	96,8	97,3	95,1	95,8
Szobahőmérséklet				
1 hónap	100,0	99,9	99,3	100,0
6 hónap	99,2	99,8	99,3	99,6

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű vegyület vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sója stabilizálására, *azzal jellemezve*, hogy stabilizátorként borkósavat összekeverünk az (I) képletű vegyülettel vagy annak egy gyógyászati szempontból elfogadható sójával. (Elsőbbsége: 1990. 03. 28.)
2. Az 1. igénypont szerinti stabilizálási eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább 0,1 tömegrész borkósavat keverünk össze 1 tömegrész (I) képletű vegyülettel vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójával. (Elsőbbsége: 1990. 03. 28.)
3. A 2. igénypont szerinti stabilizálási eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a stabilizálószerből 0,3–5 tömegrésznyi mennyiséget alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1990. 08. 10.)



(I)