



FI 000106201B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 106201 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

15.12.2000

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 403/06

(21) Patentihakemus - Patentansökning

945694

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

02.12.1994

(24) Alkupaiva - Löpdag

28.05.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

02.12.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/GB93/01132

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

05.06.1992 GB 9211903 P

07.04.1993 GB 9307306 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Baker, Raymond, Bulls Cottage, Green Tye, Much Hadham, Hertfordshire SG10 6JN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Matassa, Victor G., The Duck Street Barns, Furneux Pelham, Hertfordshire AL9 5DE, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Pitt, Kendal G., 110 Bull Stag Green, Hatfield, Hertfordshire AL9 5DE, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Street, Leslie J., 99 Spruce Hill, Harlow, Essex CM18 7ST, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 •Guiblin, Alexander R., 13 Spencers Croft, Harlow, Essex CM18 6JX, ISO-BRITANNIA, (GB)

6 •Olive, Carole, 127 Kelsey Drive, Lansdale, PA 19446, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

7 •Storey, David E., 127 Kelsey Drive, Lansdale, PA 19446, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä substituoidun triatsolin sulfaattisuolan valmistamiseksi
Förfarande för framställning av sulfatsaltet av substituerad triangel**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 920442 (C 07D 403/06, julk. 2.8.92, Merck Sharp & Dohme limited) (PL 2 § 2 mom.)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli-
metyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin
sulfaattisuola on selektiivinen 5-HT₁:n
kaltaisten reseptoreiden vaikuttaja ja on
tämän vuoksi käyttökelpoinen kliinisten
tilojen, erityisesti migreenin ja siihen
liittyvien häiriöiden, joille on osoitettu
selektiivinen vaikuttaminen näihin resep-
toreihin, hoitoon.

Sulfatsaltet av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-
triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin
är en selektiv antagonist mot 5-HT₁-liknan-
de receptorer och är därigenom användbart
vid behandlingen av kliniska förhållanden,
speciellt vid migrän och därmed förenade
störningar, för vilka en selektiv antago-
nist mot dessa receptorer indikerats.

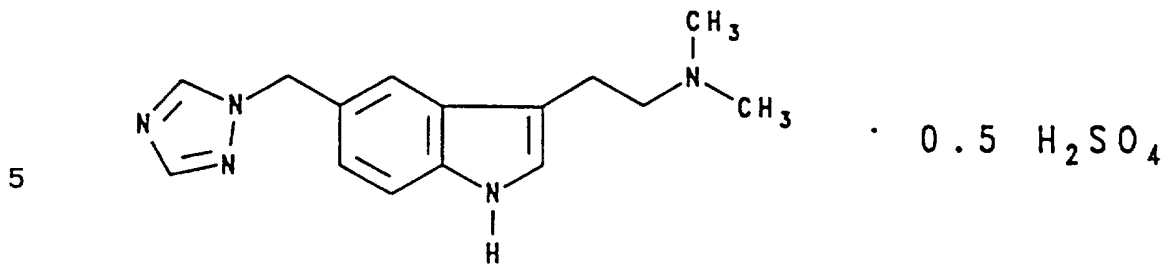
Menetelmä substituoidun triatsolin sulfaattisuolan valmistamiseksi

5 Esillä oleva keksintö koskee farmaseuttisesti aktiivisen aineen erityistä suolaa. Keksimö koskee erityisesti substituoidun triatsolijohdannaisen sulfaattisuolaa, joka vaikuttaa 5-hydroksitryptamiini (5-HT) reseptoreihin ollen nk. "5-HT₁:n kaltaisten" reseptorien selektiivinen vaikuttaja. Tämä yhdiste on täten hyödyllinen kliinisten tilojen, joille on osoitettu selektiivinen vaikuttaminen näihin reseptoreihin, hoidossa.

10 5-HT₁:n kaltaisten reseptorivaikuttajien, joilla on selektiivistä verisuonia supistavaa aktiivisuutta, on äskettäin kuvattu olevan hyödyllisiä migreenin hoidossa (katso esimerkiksi A. Doenicke et al., The Lancet, 1988, vol. 1, 1309-11). Esillä olevan keksinnön mukainen suola, joka on selektiivinen 5-HT₁:n kaltaisen reseptorin vaikuttaja on täten erityisen käyttökelpoinen migreenin ja siihen liittyvien tilojen, esim. kohtausrykelminä esiintyvän
15 päänsäryn, kroonisen kohtauksittain esiintyvän toispuolisen päänsäryn, päänsäryn, joka liittyy verisuonihäiriöihin, jännityspäänsäryn ja lasten migreenin hoidossa.

20 EP-hakemusjulkaisu 0 497 512, joka on julkaistu 5. elokuuta 1992, kuvaa substituoitujen imidatsolien, triatsolien ja tetratsolien luokkaa, joiden on esitetty olevan 5-HT₁:n kaltaisten reseptorien selektiivisiä vaikuttajia ja täten erityisen käyttökelpoisia migreenin ja siihen liittyvien tilojen hoidossa.

30 Esillä oleva keksintö aikaansaa N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin sulfaattisuolan. Erityisesti keksintö saa aikaan N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin (2:1) sulfaattisuolan, jolla on rakennekaava I:



(I)

10 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät solvaatit, käsittäen
hydraatit, erityisesti 0,7 hydraatin.

N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-
1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin farmaseuttisesti hyväksyt-
tävät suolat sisältyvät yleisesti EP-hakemusjulkaisun
15 0 497 512 suojapiiriin. Sen oksalaattihemihydraatti-, suk-
kinaatti- ja bentsoaattisuolat ovat todellakin erityisesti
esitetty EP-hakemusjulkaisussa 0 497 512. Kuitenkaan EP-
hakemusjulkaisussa 0 497 512 ei missään ole erityisesti
esitetty edellä esitetyn rakennekaavan I mukaista suolaa
20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä solvaatteja.

Edellä esitetyn rakennekaavan I mukaisen suolan on
havaittu omaavan edullisia ominaisuuksia useissa suhteis-
sa, mikä tekee sen erityisen käyttökelpoiseksi farmaseut-
tisena aineena. Esimerkiksi, toisin kuin monet lääkkeet,
joilla tiedetään olevan epämiellyttävä maku, kaavan I mu-
kaisen suolan on havaittu olevan suhteellisen mauton.
25

Tämän vuoksi esillä oleva keksintö aikaansaa toise-
na näkökohtana farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää
edellä esitetyn kaavan I mukaisen sulfaattisuolan ja sen
30 farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin yhdessä yhden tai
useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

Keksinnön mukaiset koostumukset ovat sopivasti yk-
sikköannosmuodossa, kuten tabletteina, pillereinä, kapsel-
leina, jauheina, lääkerakeina, steriileinä liuoksina tai
35 suspensioina, mitattuina aerosoli- tai nestesuihkeina,

tippoina, ampulleina, auto-injektiovälineinä tai lääkepuikkoina; suun kautta tapahtuvaan, ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen, nenänsisäiseen, kielenalaiseen tai peräsuolen kautta tapahtuvaan antoon, tai sisäänhengityksen tai sisäänpuhaltamisen kautta tapahtuvaan antoon. Keksinnön mukaisten koostumusten formulaatioon voidaan helposti vaikuttaa alalla tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kuten julkaisussa Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., 1985, kuvataan.

10 Esimerkiksi, kun valmistetaan kiinteitä koostumuksia, kuten tabletteja, aktiivinen aineosa sekoitetaan farmaseuttisen kantajan, esim. tavanomaisten tablettiaineo-

15 osien, kuten mikrokiteisen selluloosan, maissitärkkelyksen, laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, talkin, steariinihapon, magnesiumstearaatin, dikalsiumfosfaatin tai kumien ja muiden farmaseuttisten laimentimien, esim. veden, kanssa kiinteän esimuovauskoostumuksen, joka sisältää edellä esitetyn kaavan I mukaisen suolan homogeenisen seoksen, muodostamiseksi. Kun viitataan näihin esimuovauskoostumuksiin homogeenisina tarkoitetaan, että aktiivinen aineosa on dispergoitu tasaisesti koostumukseen siten, että koostumus voidaan heti jakaa yhtä tehokkaiksi yksikköannosmuodoiksi, kuten tableteiksi, pillereiksi ja kapseleiksi. Tämä kiinteä esimuovauskoostumus jaetaan siten edellä kuvatun tyyppisiksi yksikköannosmuodoiksi, jotka sisältävät 0,1 - 500 mg esillä olevan keksinnön mukaisista aktiivista aineosaa.

25 Nestemäiset muodot, joissa esillä olevan keksinnön mukainen suola voidaan yhdistää suun kautta tapahtuvaan, nenänsisäiseen tai injektioon kautta tapahtuvaan antoon käsittävät vesipitoiset liuokset, sopivasti maustetut siirapit, vesi- tai öljysuspensiot ja maustetut emulsiot yhdessä syötävien öljyjen, kuten puuvillansiemenöljyn, seesamiöljyn, kaakaoöljyn tai maapähkinäöljyn kanssa kuten myös eliksiirit ja samanlaiset farmaseuttiset apuaineet. Vesi-

30

35

pitoisiin suspensioihin sopivat dispergointi- tai suspen-
doitaiaineet käsittävät synteettiset ja luonnon kumit, ku-
ten traganttikumin, akaasiakumin, alginaatin, dekstraanin,
natriumkarboksimeetyyliselluloosan, metyyyliselluloosan, po-
5 lyvinyylipyrrolidonin tai gelatiinin.

Migreenin hoidossa sopiva annostaso on noin 0,01 -
250 mg/kg päivää kohti, edullisesti noin 0,05 - 100 mg/kg
päivää kohti ja erityisesti 0,05 - 5 mg/kg päivää kohti.
Koostumukset voidaan antaa hoito-ohjeen mukaan 1 - 4 ker-
10 taa päivässä.

Esillä olevan keksinnön mukaisen koostumuksen
eräällä suoritusmuodolla aikaansaadaan kiinteässä muodossa
oleva farmaseuttinen koostumus, joka soveltuu kielenalalai-
seen antoon ja joka käsittää edellä määritellyn kaavan I
15 mukaisen suolan tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän
solvaatin; yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyt-
tävän puskuriaineen, joka pystyy antamaan poskionteloon
annon jälkeen pH:n, joka on vähintään 7,5; ja yhden tai
useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen.

20 Vaikka kielenalainen alue suuontelossa on pieni
pinta-alaltaan siinä on paljon verisuonia ja imusolmukkei-
ta. Siten tiettyjen molekyylien absorptio on nopeaa ja
systeeminen terapeutinen vaikutus voidaan saavuttaa hyvin
nopeasti. Kielenalaisen reitin lisäetu on se, että lääk-
25 keet, jotka otetaan kielenalaisesti voivat päästä suoraan
systeemiseen verenkiertoon ja välttävät maksan kautta lä-
pikulun, jossa ne voivat muussa tapauksessa metaboloitua.
Kuitenkin suuri enemmistö kaupallisesti saatavaisissa ole-
via lääkkeitä ovat amiineja ja ovat siitä johtuen emäksi-
30 siä. Suuontelon fysiologisessa ympäristössä, jossa alku-
peräinen pH on luokkaa 6,2 - 7,4, tällaisten emäksisten
lääkkeiden ionisaatiotila on vahingollinen niiden hyväk-
syttävään absorptiomäärään poskiontelosta.

Kirjallisuudesta on tunnettua (katso esimerkiksi
35 Rathbone ja Hadgraft, Int. J. Pharmaceutics, 1991, 74, 9 -

24) että posken kautta annettavien formulaatioiden pH:n lisääminen lisää siihen sisätyvien lääkkeiden posken kautta tapahtuvaa absorptiota. Tämän vuoksi esillä olevan keksinnön mukainen kielenalaisesti annettava formulaatio sisältää puskurin, joka pystyy antamaan poskionteloonannon jälkeen pH:n, joka on vähintään 7,5.

Esimerkkeihin kiinteässä muodossa olevista tyyppillisistä koostumuksista, jotka soveltuvat kielenalaiseen antoon, sisältyvät tabletit, erityisesti jäädyttämällä kuivatut tabletit, kuten Zydis^(R) systeemi, joka on kuvattu US-patentissa 4 371 516; kapselit, jotka käsittävät kuivana täytetyt kapselit, nesteellä täytetyt pehmeät gelatiinikapselit ja kovat gelatiinikapselit; jauheet; ja lääkerakeet. Edullisesti keksinnön mukainen kielenalainen koostumus on tablettimuodossa.

Lopullinen keksinnön mukainen kielenalainen koostumus voi olla minkä tahansa sopivan koon ja muodon, joka on yhteensopiva kielenalaiseen antoon, mukainen. Kun koostumus on tablettimuodossa, tabletti painaa tyyppillisesti 50 - 500 mg. Edullisesti tabletin paino on 220 mg:n alueella.

Keksinnön mukainen kielenalainen koostumus sisältää yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän puskuriaineen, joka pystyy antamaan poskionteloonannon jälkeen pH:n, joka on vähintään 7,5. Kuten edellä mainittiin, tiedetään, että posken kautta tapahtuvaa emäksisten lääkkeiden absorptiota voidaan lisätä, jos suuontelon pH:ta lisätään. Esillä olevan keksinnön mukaisella kiinteällä kielenalaisella formulaatiolla voi tämän vuoksi olla se etu, että kun se asetetaan poskionteloon niin suun pH kasvaa ja lääkkeen absorptio voi siten lisääntyä suhteessa siihen, mikä saavutettaisiin vastaavalla puskuroimattomalla formulaatiolla.

Käytettävän puskurointiaineen luonteelle ei ole periaatteessa rajoituksia keksinnön mukaisessa kielenalaisessa koostumuksessa edellyttäen, että se on farmaseutti-

sesti hyväksyttävä ja että se pystyy takaamaan, että poskiontelon pH on vähintään 7,5 annon jälkeen. Alan ammattimies on tietoinen purkurointiaineiden joukosta, joita voidaan sopivasti käyttää tässä yhteydessä. Esimerkkeihin sopivista puskurointiaineista sisältyvät glysiini/natriumhydroksidin, natriumkarbonaatin, natriumbikarbonaatin ja näiden seokset. Edullinen puskurisysteemi käsittää natriumkarbonaatin ja natriumbikarbonaatin seoksen.

Puskurointiaineen määrä, joka voidaan sisällyttää keksinnön mukaiseen kielenalaiseen koostumukseen riippuu suuresti lopullisen koostumuksen halutusta pH:sta. Kuten huomataan, on tärkeää taata, että käytettävän puskurointiaineen määrä on sellainen, että se säilyttää poskiontelon annon jälkeisen pH:n ylemmän tason fysiologisesti hyväksyttävissä rajoissa. Esimerkiksi, kun käytetään puskurisysteemiä, joka käsittää natriumkarbonaatin ja natriumbikarbonaatin seoksen, on huomattu toivottavaksi säilyttää keksinnön mukaisen koostumuksen pH noin 9,6 alapuolella, sillä tämän pH-tason yläpuolella kohdataan tietty määrä posken ärsytystä, jonka seurauksena on polttava tunne suussa. Täten, kun käytetään natriumkarbonaatin ja natriumbikarbonaatin seosta, niin natriumkarbonaatin määrä lopullisessa koostumuksessa, laskettuna vedettömänä natriumkarbonaattina tai ekvivalenttina määränä hydratoitunutta natriumkarbonaattia, on sopivasti 5 - 20 paino-%, edullisesti noin 10 paino-%; ja natriumbikarbonaatin määrä on sopivasti 15 - 35 paino-%, edullisesti 30 paino-% lopullisesta koostumuksesta.

Keksinnön mukaiseen kielenalaiseen koostumukseen sisällytetyt farmaseuttisesti hyväksyttävät täyteaineet voivat olla sopivasti niitä, joita tavanomaisesti käytetään kielenalaisten formulaatioiden yhteydessä. Tyypillisiä täyteaineita on kuvattu, esimerkiksi julkaisussa Remington's Pharmaceutical Sciences, yläpuolella, ja niihin tyypillisesti sisältyy sideaineet, kuten maissitärkke-

lys; voiteluaineet, kuten magnesiumstearaatti; puristus-
apuaineet kuten selluloosa, laktoosi ja mannitoli; ja ha-
joamisaineet kuten natriumtärkkelysglykolaatti ja natrium-
karboksimeetyyliselluloosa.

5 Koska keksinnön mukainen kielenalainen koostumus
soveltuu suun kautta tapahtuvaan antoon, lopullisen tuot-
teen maku on tekijä, joka tulee ottaa huomioon. Monet pus-
kurointiaineet maistuvat epämiellyttäviltä. Esimerkiksi
10 puskurisysteemin, joka koostuu natriumkarbonaatin ja nat-
riumbikarbonaatin seoksesta on havaittu antavan epämiel-
lyttävän maun formulaatioihin, jotka sisältävät tätä sys-
teemiä. Tämän vuoksi on edullista sisällyttää makeutus-
ja/tai aromiaine keksinnön mukaiseen kielenalaiseen koos-
tumukseen.

15 Sopivat makeutusaineet käsittävät vesiliukoiset
luonnon maukeutusaineet kuten monosakkaridit, disakkaridit
ja polysakkaridit, esimerkiksi ksyloosin, riboosin, glu-
koosin, mannoosin, galaktoosin, fruktoosin, dekstroosin,
20 sakkaroosin, inverttisokerin, maltoosin, osittain hydroly-
soidun tärkkelyksen, tai kiinteät maissisiirapit ja soke-
rialkoholit kuten sorbitolin, ksylitolin, mannitolin, di-
hydrokalkonin, lakritsin ja stevia rebaudiana'n (stevio-
sidi); vesiliukoiset keinotekoiset makeutusaineet, kuten
liukenevat sakkariinisulfaatit, so. natrium- ja kalsiumsakka-
riinisulfaatit, syklimaattisulfaatit, sakkariinin vapaan happo-
25 muodon, ja synteettisen makeutusaineen 3,4-dihydro-6-me-
tyyli-1,2,3-oksatiatsin-4-oni-2,2-dioksidin, erityisesti
kalium(asesulfaami-K:n), näiden kalium- ja kalsiumsulfaatit;
dipeptidipohjaiset makeutusaineet, kuten L-aspartyyli-L-
30 fenyylialaniinimetyyliesterin; ja näiden seokset. Edulli-
nen makeutusaine on natriumsakkariini.

Tavallisesti käytettävän makeutusaineen määrä vaih-
telee tietyn koostumuksen halutun makeuden mukaan ja, jos
on tarpeellista, epämiellyttävän maun, joka halutaan peit-
tää, määrän mukaan. Esimerkiksi, kun käytetty makeutusaine
35

on natriumsakkariini, sitä sisällytettävä määrä on sopivasti 0 - 10 paino-% lopullisen kielenalaisen koostumuksen määrästä, ja edullisesti noin 5 paino-%.

5 Esimerkkeihin aromiaineista, jotka ovat käyttökelpoisia sisällytettäväksi keksinnön mukaisiin kielenalaisiin koostumuksiin sisältyvät synteettiset aromiöljyt, hedelmäesanssit ja luonnon aromiöljyt, jotka ovat peräisin sellaisista lähteistä kuin kasvit, lehdet ja kukat; kuten myös edellisten seokset. Erityisiin esimerkkeihin sisältyvät viherminttuöljy, piparminttuöljy, kaneliöljy ja talvikkiöljy (metyylisalisylaatti); sitrusöljyt, jotka ovat peräisin sellaisista lähteistä kuin sitruuna, appelsiini, viinirypäle, limetti ja greippihedelmä; hedelmäesanssit, jotka ovat peräisin sellaisista lähteistä kuin omena, mansikka, kirsikka ja ananas; ja uutteen kuten kolauute. Eri-
10 tyinen aromiaine on Piparminttu NAEFCO/PO5.51.
15

Kuten makeutusaineen määrä niin myös käytettävän aromiaineen määrä on tavallisesti yksilöllinen mieltymysasia, mutta siihen vaikuttaa erityisesti epämiellyttävän maun määrä, joka halutaan mikäli tarpeellista, peittää. Tavallisesti aromiaineiden määrät, jotka ovat 0 - 10 paino-% lopullisen kielenalaisen koostumuksen määrästä, ovat sopivia, noin 3 paino-%:n määrän ollessa edullinen.
20

Haluttaessa keksinnön mukaiseen kielenalaiseen koostumukseen voidaan sisällyttää farmaseuttisesti hyväksyttävä väriaine. Tyypillinen väriaine on kansainvälisesti saatavissa oleva sininen alumiinilakka Blue FD&C No. 2. Väriainetta voidaan sopivasti sisällyttää lopulliseen koostumukseen 0 - 1,0 paino-% koostumuksen määrästä, edullisesti noin 0,25 paino-%.
25
30

Järkevällä keksinnön mukaisen kielenalaisen koostumuksen yksittäisten komponenttien suhteiden valinnalla on mahdollista saavuttaa lopullinen formulaatio, joka pysyy osoittamaan edullisen ominaisuuden säilyttämällä pos-

kiontelossa pH:n vähintään 7,5:ssa, edullisesti vähintään 9,0:ssa, pitkitetyn ajanjakson.

5 Esillä olevan keksinnön mukainen kielenalainen koostumus voidaan sopivasti valmistaa erilaisilla standardimenetelmillä, jotka ovat tuttuja alan ammattimiehelle. Tyypilliset tunnetut menetelmät sisältävät suoran puristusmenetelmän ja määrän rakeistumenetelmän.

10 Suun kautta annettaviin koostumuksiin saattaa kohdistua tiettyjä haittoja sairaustilojen, kuten migreenin hoidossa, sillä tällaisiin sairaustiloihin liittyy usein pahoinvointia, jolloin potilaan on vaikea sietää suun kautta annettavia koostumuksia. Ruoansulatuskanavan ulkopuolisella annolla on yleensä etuna nopea lääkkeen absorp-
15 tio, mutta tämä antoreitti voi olla vastenmielinen tiettyille potilaille, erityisesti, jos koostumus annetaan muodossa, joka soveltuu itseantoon.

Kaavan I mukaisen suolan on tosiasiassa havaittu omaavan hämmästyttävän suuren liukoisuuden veteen tehden sen erityisen mukautuvaksi formulaatioiden, erityisesti
20 nenän sisäisten formulaatioiden, jotka vaativat suhteellisen väkevän aktiivisen aineosan vesipitoisen liuoksen, valmistukseen. Kaavan I mukaisen suolan liukoisuuden veteen, esitettynä vapaan emäksen muodossa, on havaittu olevan noin 170 mg/ml. Tätä voidaan verrata, esimerkiksi N,N-
25 dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yllimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin bentsoaattisuolan (esimerkki 18 EP-hakemusjulkaisussa 0 497 512) liukoisuuteen, jonka on verrattavissa olevissa olosuhteissa havaittu olevan noin 40 mg/ml.

30 Sitäpaitsi esillä olevan keksinnön mukaisella sulfaattisuolalla on havaittu olevan yllättävän alhainen toonisuus. Tarkasteltaessa teoreettisesti, annetun liuoksen toonisuus ilmaistuna sen osmolariteettina milliosmoleina voidaan johtaa käyttämällä seuraavaa kaavaa:

$$T = \frac{C \times 1\,000 \times N}{M}$$

jossa

T on teoreettinen toonisuus mOsml:na

5 C on liuoksen pitoisuus mg/ml:na

N on ionien lukumäärä suolamolekyyliä kohti; ja

M on suolan molekyylipaino.

10 Käyttämällä edellä esitettyä kaavaa edellä esitetyn kaavan I mukaiselle suolalle sen vesipitoisen liuoksen teoreettinen toonisuus pitoisuudessa 189 mg/ml (sama kuin vapaan hapon pitoisuus 160 mg/ml) voidaan laskea seuraavasti:

$$15 \quad T = \frac{189 \times 1\,000 \times 3}{636,76} \text{ mOsml}$$

tai T = 891 mOsml.

20 Kuitenkin, kun kaavan I mukaisen vesipitoisen liuoksen toonisuus mitataan perinteisillä käytännöllisillä menetelmillä (esimerkiksi osmometrillä käyttämällä tunnettua jäätympisteen alenemismenetelmää) pitoisuudessa 189 mg/ml (sama kuin vapaan hapon pitoisuus 160 mg/ml) sen havaitaan tosiasiaassa olevan vain noin 340 mOsml.

25 Keksinnön mukaisen sulfaattisuolan vesipitoisten liuosten arvaamattoman alhainen toonisuus voidaan selittää järkiperaisesti yhdellä tai useammalla mekanistisella selityksellä. Eräs mahdollinen selitys on se, että vapaan emäksen ionit aggregoituvat miselleihin suolan liuetessa, jolloin "partikkelien" määrä liuoksessa pienenee pienentäen täten tehokkaasti parametrin N arvoa yllä esitettyssä teoreettisen toonisuuden kaavassa. Muut mekanistiset selitykset voivat kuitenkin olla yhtä todennäköisiä ja tulee ymmärtää, että mitään näistä selityksistä ei tule tulkita millään tavalla keksinnön suojapiiriä rajoittavaksi.

35 Käytännöllinen seuraus keksinnön mukaisen suolan liuosten alhaisesta toonisuudesta suhteessa ennustettuun

arvoon huomataan paikallisen ärtymyksen johdonmukaisessa pienenemisessä niillä kehon alueilla, johon tällaisia liuoksia annostellaan. Tämä vaikutus on erityisen huomionarvoinen niillä alueilla, joissa on erityisen herkkiä kalvoja kuten nenänsisäisessä ontelossa. Täten tämän ominaisuuden näkökannasta, yhdistettynä suolan suureen liukoisuuteen, joka huomattiin edellä, kaavan I mukainen sulfaattisuola sopii ideaalisesti vesipitoisten nenänsisäisten formulaatioiden valmistukseen.

10 Toonisuuden vaikutus ionisten liuosten ärsyttävään vaikutukseen voidaan kuvata vesipitoisilla natriumkloridiliuoksilla, joiden pitoisuus vaihtelee. Täten vesipitoinen natriumkloridiliuos, jonka toonisuus on 900 mOsm/l [vertaa edellä esitetyn kaavan I mukaisen suolan 891 mOsm/l:n teoreettinen toonisuus pitoisuudessa 189 mg/ml (sama kuin vapaan hapon pitoisuus 160 mg/ml)], kun sitä annetaan nenänsisäisesti, aiheuttaa huomattavan pistelevän tunteen. Tällainen liuos on hyvin hypertooninen. Toisaalta vesipitoisen natriumkloridiliuoksen, jonka toonisuus on 305 mOsm/l [vertaa edellä esitetyn kaavan I mukaisen suolan 340 mOsm/l:n havaittu, todellinen toonisuus pitoisuudessa 189 mg/ml (sama kuin vapaan hapon pitoisuus 160 mg/ml)], siedettävyyttä, kun sitä annetaan nenänsisäisesti, on täysin hyväksyttävissä. Toonisuuden ollessa 305 mOsm/l vesipitoinen natriumkloridiliuos on isotooninen. Täten, kun keksinnön mukaisen sulfaattisuolan havaittu, todellinen toonisuusarvo pitoisuudessa 160 mg/ml (ilmaistuna vapaan hapon muodossa) on 340 mOsm/l, niin se merkitsee, että tässä pitoisuudessa sen vesipitoinen liuos on vain hyvin vähän hypertooninen.

30 Edellä pohdituista syistä johtuen voidaan huomata, että keksinnön mukainen suola on erityisen mukautuva nenänsisäisen reitin kautta tapahtuvaan antoon. Sen vuoksi esillä olevan keksinnön mukaisen koostumuksen edullisella suoritusmuodolla saadaan aikaan farmaseuttinen koostumus,

35

joka soveltuu nenänsisäiseen antoon ja joka käsittää edellä esitetyn kaavan I mukaisen sulfaattisuolan tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

5 Nenänsisäiset formulaatiot aikaansaadaan yleensä nesteen tai kuivan jauheen muodossa. Tyydyttävien nenänsisäisten formulaatioiden tulee olla riittävän stabiileja, kemiallisesti ja fyysisesti, jotta niitä voidaan yhdenmu-
kaisesti jakaa täsmällisesti mitatuissa annoksissa, jopa
10 pitkittyneen varastoinnin jälkeen, jolloin lämpötilavaihtelut välillä 0 - 40 °C ovat olleet mahdollisia. Vastavasti aktiivisen aineosan tulee olla yhteensopiva formulaatiossa käytettävien täyteaineiden kanssa eikä se saa aggregoitua tavalla, joka johtaisi tarkan annoksen vapautumisen häviöön, esimerkiksi saostumalla nesteformulaatiosta tai paakkuuntumalla jauheformulaatiosta. Nenänsisäisen formulaation, erityisesti nesteformulaation, retention maksimoimiseksi annon jälkeen potilaan nenäkäytävissä on toivottavaa vapauttaa aktiivisen aineosan yksikköannos
15 suhteellisen pieninä vaputustilavuuksina, esimerkiksi tilavuutena 50 - 200 µl, edullisesti tilavuutena 100 µl. Tämä saattaa vaatia lääkkeen suurien pitoisuuksien käyttöä ja hyvin liukenevat aktiiviset aineosat ovat tämän vuoksi edullisia. Aktiivinen aineosa tulee selvästi antaa muodossa, joka voidaan helposti absorboida nenän limakalvojen läpi, mutta johon ei liity haitallisia vaikutuksia, kuten ärtymystä.

On havaittu, kuten edellä on osoitettu, että nenänsisäisestä annettaessa keksinnön mukainen suola voidaan
20 edullisesti antaa liuoksen muodossa.

30 Liuokset ovat yleensä vesipitoisia; ne voidaan valmistaa pelkästään vedestä (esimerkiksi steriilistä, pyrogeenivapaasta vedestä) tai vedestä ja farmaseuttisesti hyväksyttävästä lisäliuottimesta (esimerkiksi etanolista,

propyleeniglykolista ja polyetyleeniglykoleista, kuten PEG 400:sta).

Tällaiset liuokset voivat lisäksi sisältää muita täyteaineita kuten säilöntäaineita (esimerkiksi bentsalkoniumkloridia ja fenyylietyylialkoholia), puskurointiaineita, toonisuutta sääteleviä aineita (esimerkiksi natriumkloridia), viskositeettia lisääviä aineita, absorption parantajia, aromiaineita (esimerkiksi aromaattisia aromiaineita, kuten mentolia, eukalyptolia, kamforia ja metyyllisalisylaattia määrinä noin 0,001 - noin 0,5 p/p-%) ja makeutusaineita (esimerkiksi sakkariinia tai natriumsakkariniinia määrinä noin 0,01 p/p-% - noin 10 p/p-%, edullisesti alueella 0,01 - 2 p/p-%).

Keksinnön mukaiset edulliset liuokset ovat steriilejä ja säilöntäaineettomia. Steriilejä liuoksia voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi aseptisellä valmistuksella tai bulkkituotteiden steriloinnilla.

Liuokset voidaan asettaa suoraan nenäonteloon tavanomaisin keinoin, esimerkiksi tippapullolla, pipetillä tai suihkeella. Formulaatiot voidaan aikaansaada yhden tai useamman annoksen muodossa. Jälkimmäisessä tapauksessa väline annoksen mittaamiseksi on aikaansaatu haluttaessa. Kun kyse on tippapullosta tai pipetistä, tämä voidaan aikaansaada potilaalla, joka antaa sopivan, ennalta määrätyn määrän liuosta. Kun on kyse suihkeesta, tämä aikaansaadaan esimerkiksi mittaavalla, sumuttavalla suihkepumpulla.

Nenänsisäinen anto voidaan myös saada aikaan aerosoliformulaatiolla, jossa yhdiste aikaansaadaan paineistettuun pakkaukseen yhdessä sopivan ponneaineen kanssa, kuten kloorifluorihilivedyn (CFC), esimerkiksi diklooridifluorimetaanin, trikloorifluorimetaanin tai diklooritetrafluorietaanin; hydrofluorihilivedyn (HFC), esimerkiksi 1,1,1,2-tetrafluorietaanin tai 1,1,1,2,3,3,3-heptafluori-

propaanin; hydrokloorifluorihilivedyn (HCFC), esimerkiksi klooridifluorimetaanin, 1,1,1-klooridifluorietaanin, 1,1-dikloori-2,2,2-trifluorietaanin, 1-kloori-1,2,2,2-tetrafluorietaanin tai 1,1,1-dikloorifluorietaanin; hiilidioksidin; tai muun sopivan kaasun kanssa. Lääkkeen annosta voidaan kontrolloida annostusventtiilillä. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää pietsosähköistä laitetta tarvittavan suihkeen aikaansaamiseksi.

Edullisesti nenänsisäiseen antoon soveltuva farmaseuttinen koostumus, joka sisältää keksinnön mukaista suola, on vesipitoisen liuoksen muodossa.

Täten esillä oleva keksintö aikaansaa myös olennaisesti isotoonisen vesipitoisen, edellä määritetyn kaavan I mukaisen suolan liuoksen; kuten myös tällaisen liuoksen käytön nenänsisäiseen antoon soveltuvien farmaseuttisten koostumusten valmistukseen.

Esillä olevan keksinnön mukaisen suolan vesipitoisten liuosten, jotka soveltuvat nenänsisäiseen antoon, pH on edullisesti alueella 4 - 8. Edullisesti keksinnön mukaisen suolan vesipitoisten liuosten, jotka soveltuvat nenänsisäiseen antoon, pH on välillä 5 - 7. Pitoisuudessa 160 mg/ml (ilmaistuna vapaan emäksen muodossa) edellä esitetyn kaavan I mukaisen suolan vesipitoisen liuoksen pH:n on havaittu olevan noin 5,8. Tämä on erityisen edullista, sillä tällaisten liuosten pH:ta ei tarvitse säätää ennen käyttöä. Happamanpien suolojen liuosten, joiden pH-arvot ovat hyväksyttävän alueen ulkopuolella, pH täytyy säätää lisäämällä lisätäyteaineita, erityisesti puskureita, mutta tällä tulee vuorostaan olemaan vahingollinen vaikutus muodostuneen liuoksen farmaseuttisiin ominaisuuksiin siihen liittyvän toonisuuden kasvun johdosta. Kuitenkin, jos kaavan I mukaisen suolan vesipitoisen liuoksen pH:ta tulee säätää, siihen voidaan mukavasti vaikuttaa tavanomaisin keinoin, kuten lisäämällä kontrolloidusti farmaseuttisesti hyväksyttävää happoa tai emästä.

Tulee huomata, että keksinnön mukaisen sulfaatti-suolan vesipitoiset liuokset voidaan sopivasti valmistaa liuottamalla suola veteen. Vaihtoehtoisesti tällaisia liuoksia saadaan aikaan sekoittamalla 1 mooliekvivalentti
5 N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triaatsol-1-yyliimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinia 0,5 - 0,7 mooliekvivalentin kanssa väkevöityä rikkihappoa, edullisesti 0,5 mooliekvivalentin kanssa rikkihappoa, vedessä.

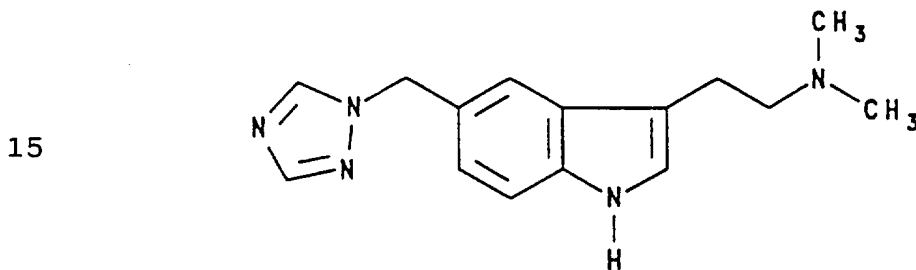
10 Nenänsisäiseen antoon tarkoitettujen, esillä olevan keksinnön mukaisten suolojen vesipitoiset liuokset sisältävät ihanteellisesti suolaa pitoisuutena 1 mg/ml - 200 mg/ml, edullisesti 10 mg/ml - 190 mg/ml.

15 Nenänsisäiseen antoon tarkoitettu, esillä olevan keksinnön mukainen suola voidaan sopivasti esittää yksikköannosmuodossa. Sopiva yksikköannosformulaatio nenänsisäiseen antoon sisältää aktiivista aineosaa määränä 0,1 mg - 100 mg, sopivasti alueella 1 - 60 mg, edullisesti 2 - 40 mg, joka annetaan joko yhteen tai molempiin sieraimiin. Ihanteellisesti aktiivista aineosaa annetaan 1 mg -
20 35 mg yhtenä annoksena yhteen sieraimeseen.

25 Tyypillinen yksikköannosformulaatio saadaan aikaan yhtenä annoksena suljetussa yksikössä, esimerkiksi lasisessa tai muovisessa pienessä pullossa, joka voidaan täyttää ja sulkea tavanomaisin valmistustekniikoin. Vaihtoehtoisesti suljettu, pieni muovipullo voidaan valmistaa muovaa-täytä-sulje-tekniikalla. Ihanteellisesti pieni pullo ja farmaseuttisen koostumuksen komponentit, joilla se on täytetty, ovat lämmönkestäviä. Suljettu, pieni pullo voidaan steriloida, esimerkiksi autoklaavikäsittelyllä
30 121 °C:ssa, joka kestää vähintään 15 minuuttia tai vaihtoehtoisesti gammasäteilyttämällä säiliö ja tämän jälkeen suodattamalla liuos steriilisti, jolloin aikaansaadaan pieni, steriili yksikköannospullo, joka voidaan asentaa sopivaan jakelulaitteeseen ennen käyttöä. Yksikköannostilavuus on edullisesti 50 - 200 µl, esimerkiksi 100 µl.
35

Edullisiin laitteisiin, keksinnön mukaisen nenän-
sisäisen formulaation antoon, kuuluvat Bepak moniannos-
laite, saatavissa Bepakilta, Kings Lynn, United Kingdom;
ja erityisesti Valois'in "Monospray"-yksiannessuihkelai-
te kuten esimerkiksi on kuvattu WO-hakemusjulkaisussa
5 93/00172.

Lisänäkökohdan mukaan esillä oleva keksintö aikaan-
saa menetelmän edellä määritellyn kaavan I mukaisen sul-
faattisuolan tai sen solvaatin valmistamiseksi, joka mene-
telmä käsittää N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli-
10 metyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin, jolla on kaava II:



20 (II)

reaktion noin 0,5 mooliekvivalentin kanssa rikkihappoa so-
pivassa liuotuksessa.

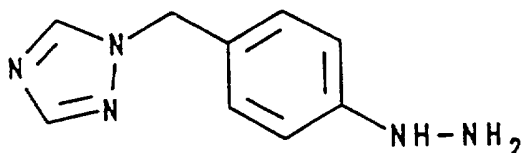
Menetelmä suoritetaan edullisesti sekoittamalla
reaktantteja huoneenlämpötilassa vesipitoisessa väliai-
neessa, tyypillisesti alemman alkoholin, kuten etanolin
25 tai isopropyylialkoholin, läsnä ollessa.

Edellä esitetyn kaavan I mukainen suola tai sen
solvaatti voidaan myös valmistaa suolanvaihdolla, mikä
käsittää edellä esitetyn kaavan II mukaisen yhdisteen suo-
lan, joka on muu kuin sulfaatti(2:1)suola, käsittelyn so-
pivalla sulfaattisuolalla.
30

Esimerkkeihin sopivista sulfaattisuoloista, joita
voidaan käyttää edellä esitetystä suolanvaihtomenettelys-
sä, kuuluvat metallisulfaatit, kuten natriumsulfaatti tai

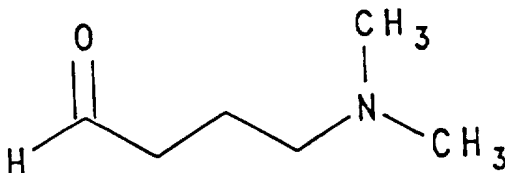
hopeasulfaatti ja sulfatoidut ioninvaihtohartsit. Reaktio suoritetaan sopivasti vesipitoisessa väliaineessa.

Edellä esitetyn kaavan II mukainen yhdiste voidaan valmistaa millä tahansa menetelmällä menetelmien joukosta, jotka ovat alan ammattimiehelle ilmeisiä. Koska kaavan II mukainen yhdiste sisältää indoliytimen, sopiva menetelmä sen valmistamiseksi on tuttu Fischerin indolisynteesi. Tähän voidaan sopivasti vaikuttaa antamalla hydratsiinijohdannaisen, jolla on kaava III:



(III)

reagoida yhdisteen, jolla on kaava IV:



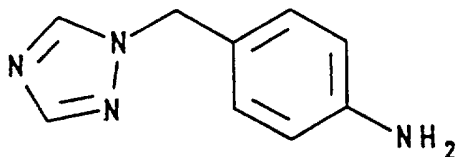
(IV)

tai sen karbonyylisuojatun muodon kanssa.

Sopiviin kaavan IV mukaisen yhdisteen karbonyylisuojattuihin muotoihin kuuluvat dimetyyli- ja dietyyliasetaalijohdannaiset.

Reaktio suoritetaan sopivasti sekoittamalla reaktantteja 4 %:isen rikkihapon läsnä ollessa alennetussa lämpötilassa, tyypillisesti noin 90 °C:ssa.

Kaavan III mukainen hydratsiinijohdannainen voidaan valmistaa vastaavasta aniliinista, jolla on kaava V:



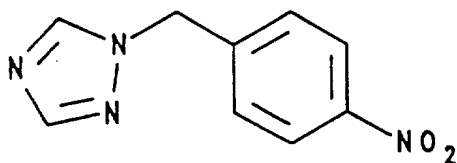
5

(V)

diatsotoimalla ja sen jälkeen pelkistämällä. Diatsotointiin vaikutetaan sopivasti käyttämällä natriumnitriitti/väk. HCl:a ja muodostunut diatsotuote pelkistetään in situ käyttämällä, esimerkiksi tina(II)kloridi/väk. HCl:a, natriumsulfaatti/väk. HCl:a tai natriumsulfiitti/väk. H₂SO₄:a.

Kaavan V mukainen aniliinijohdannainen voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava nitroyhdiste, jolla on kaava VI:

20



(VI)

25 tyypillisesti siirtohydrauksella käyttämällä hydrauskatalyyttiä, kuten palladium hiilellä -katalyyttiä vetydonorin, kuten ammoniumformaatin läsnäollessa tai vaihtoehtoisesti tavanomaisesti hydraamalla katalyyttisesti tai käyttämällä tina(II)kloridia.

30 Kaavan VI mukainen nitroyhdiste voidaan sopivasti valmistaa antamalla 1,2,4-triatsolin natriumsuolan reagoi-
da nitrobentsyylihalidin, esim. 4-nitrobentsyylibromidin, kanssa sopivasti N,N-dimetyyliformamidissa huoneenlämpötilassa. Vaihtoehtoisesti kaavan VI mukainen yhdiste voidaan
35 valmistaa antamalla nitrobentsyylihalidin, esim. 4-nitro-

bentsyylibromidin, reagoida 4-amino-1,2,4-triatsolin kanssa, minkä jälkeen deaminoidaan muodostunut triatsoliumsuo-
la käsittelemällä sitä typpihapolla ja sitten neutralisoi-
malla. Tähän jälkimmäiseen transformaatioon, joka voi-
5 daan suorittaa kahdessa eri vaiheessa tai edullisesti
"one-pot"-menetelmällä, jolloin molemmat vaiheet on yhdis-
tetty, voidaan sopivasti vaikuttaa käyttämällä reaktio-
olosuhteita, jotka ovat analogisia julkaisussa J. Org.
Chem., 1989, 54, 731 kuvatuille reaktio-olosuhtelle.

10 Vielä lisänäkökohtana esillä oleva keksintö aikaan-
saa menetelmän kliinisten tilojen, joille on osoitettu se-
lektiivinen vaikuttaminen 5-HT₁:n kaltaisiin reseptoreihin,
hoidossa ja/tai ehkäisyssä, joka menetelmä käsittää edellä
määritellyn kaavan I mukaisen suolan tai sen farmaseutti-
15 sestä hyväksyttävän solvaatin tehokkaan määrän annon täl-
laisen hoidon tarpeessa olevalle potilaalle. Keksinnön
mukaisen menetelmän erityisessä suoritusmuodossa kaavan I
mukainen suola tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä sol-
vaatti annetaan liuoksen muodossa, edullisesti vesipitoi-
20 sen liuoksen muodossa, joka soveltuu nenänsisäiseen an-
toon.

Esillä oleva keksintö aikaansaa myös edellä määri-
tetyn kaavan I mukaisen suolan tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävän solvaatin käytön lääkkeen, joka on sopivasti
liuos ja edullisesti vesipitoinen liuos, joka soveltuu
25 nenänsisäiseen antoon, valmistukseen ja jota käytetään
kliinisten tilojen, joille on osoitettu selektiivinen vai-
kuttaminen 5-HT₁:n kaltaisiin reseptoreihin, hoitoon ja/tai
ehkäisyyn.

30 Seuraavien ei-rajoittavien esimerkkejen on tarkoi-
tus kuvata esillä olevaa keksintöä.

Valmistus 1

Vaihe (i): 1-(4-nitrobentsyyli)-4-amino-4H-1,2,4-triatsoliumbromidi

4-amino-1,2,4-triatsolin (250 g, 2,976 moolia) ja
5 4-nitrobentsyylibromidin (ex Janssen, 99 %, 617,5 g, 2,83
moolia) seosta isopropyylialkoholissa (5,66 l) palautus-
jäähdytettiin sekoittaen. Seoksesta tuli liuos ja sitten,
melkein heti, tarvittava triatsoliumsuola kiteytyi palau-
tusjäähdytettäessä. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin
10 palautusjäähdyttäen 7,5 tuntia ja sitten sen annettiin
jäähdyä yön yli huoneenlämpötilaan. Seuraavana päivänä
seos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen, pidettiin tässä lämpö-
tilassa tunnin ja tuote suodatettiin, pestiin pienellä
määrällä isopropyylialkoholia ja sitten se kuivattiin tyh-
15 jössä 50 °C:ssa, jolloin saatiin otsikon mukaista triatso-
lium-suolaa (808 g) 95 %:n saannolla valkoisena kiinteänä
aineena, s.p. 199 °C (haj.).

Vaihe (ii): 1-(4-nitrobentsyyli)-1,2,4-triatsoli

Natriumnitriitin (206 g, 2,98 moolia) liuos vedessä
20 (840 ml) lisättiin yli 70 minuutin aikana pinnan alle sus-
pension, joka sisälsi edellistä triatsoliumsuolaa (808 g,
2,69 moolia) vedessä (5,6 l) ja väk. suolahappoa (505 ml)
0 - 5 °C:ssa. Vaalean keltaista lietettä sekoitettiin
< 5 °C:ssa 15 minuuttia ja sitten sen annettiin lämmetä
25 25 °C:seen yli 1 tunnissa. Värittömän liuoksen pH säädet-
tiin 9:ksi lisäämällä vesipitoista ammoniakkiliuosta (380
ml, 18N) pitämällä lämpötila <30 °C:ssa. Seos jäähdytet-
tiin 0 - 5 °C:seen ja sitä sekoitettiin 1 tunti. Kiinteä
aine kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä (400 ml),
30 joka sisälsi vesipitoista ammoniumhydroksidia (20 ml, 18N)
ja kuivattiin alennetussa paineessa 50 °C:ssa, jolloin
saatiin 535 g (97 % saanto) otsikon mukaista nitroyhdis-
tettä, s.p. 102 - 103 °C.

Vaihe (iii): 1-(4-aminobentsyyli)-1,2,4-triatsoli

Edellistä nitroyhdistettä (803 g, 3,9 moolia), ammoniumformaattia (1,16 kg, 18,4 moolia) ja 10 %:ista Pd/C:a (28 g) metanolissa (8 l) sekoitettiin typpi-ilmakehässä ja seos lämmitettiin 30 °C:seen. Lämmitys keskeytettiin ja jäädytystä käytettiin eksotemisen reaktion kontrolloimiseksi pitämällä lämpötila 35 - 45 °C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin 20 °C:seen ja katalyytti poistettiin suodattamalla Hyflo-suodatusapuaineen läpi. Suodatintyyntyä pestiin metanolilla (2 l). Suodos väkevöitiin ja jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla (12 l) ja vedellä (1,57 l). Alempaa vesipitoista kerrosta käsiteltiin vesipitoisella ammoniumhydroksidiliuoksella (10 ml, 18N) pH:hon 9. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 6 l ja 3 l). Yhdistetyt uutteen pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella (1,57 l), kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 679 g (99 % saanto) otsikon mukaista amiinia, s.p. 127 - 128 °C.

Vaihe (iv): N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiini

Natriumnitriitin (16,7 g, 0,24 moolia) liuos vedessä (22,7 ml) lisättiin pinnanalaisesti edellisen amiinin (40 g, 0,23 moolia) liuokseen suolahapossa (65,3 ml) ja vedessä (162 ml) pitämällä lämpötila < 5 °C:ssa. Liuosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa 1 tunti. Liuos lisättiin natriumsulfaatin (72,4 g, 0,57 moolia) suspensioon vedessä (227 ml) ja se jäädytettiin 5 - 10 °C:seen typpi-ilmakehässä. Punaista liuosta sekoitettiin 5 - 10 °C:ssa 10 minuuttia, sen annettiin lämmitä 20 °C:seen yli 20 minuutissa ja sitten se lämmitettiin 70 °C:seen yli 45 minuutissa. Liuosta sekoitettiin 70 °C:ssa 2,5 tuntia ja se jäädytettiin 65 °C:seen. Liuokseen lisättiin väkevää rikkihappoa (56,8 ml) yli 15 minuutin ajan pitämällä lämpötila 70 - 80 °C:ssa. Liuosta sekoitettiin 70 °C:ssa typpi-ilmakehässä

sä 2 tuntia ja sitten sen annettiin jäähtyä yön yli 20 °C:seen. Muodostuneen hydratsiinin liuos lämmitettiin 25 °C:seen ja siihen lisättiin 4-(N,N-dimetyyliamino)-1,1-dimetoksibutaania (44,3 g, 0,28 moolia) yli 15 minuutin ajan pitämällä lämpötila < 35 °C:ssa. Liuosta sekoitettiin 30 - 35 °C:ssa 30 minuuttia. Seos lämmitettiin 90 °C:seen yli 30 minuutissa ja lämpötila pidettiin 90 - 93 °C:ssa 15 minuuttia. Seos jäähdytettiin 15 °C:seen ja siihen lisättiin Hyflo-suodatusapuaine (68 g) ja sitten vesipitoista ammoniumhydroksidia (200 ml), 18N) pH:n säätämiseksi arvoon 11 - 12. Seos suodatettiin ja suodos ja Hyflo uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 300 ml). Uute kuivattiin (Na₂SO₄) ja se haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (550 g) etyyliasetatti:metanolin (80:20) kanssa, joka vaihdettiin etyyliasetatti:metanoliksi (50:50). Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 27,8 g (45 % saanto) otsikon mukaista yhdistettä vapaana emäsmuotona.

20 **Esimerkki 1**

N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiini.0,5 sulfaatti.0,7 hydraatti

Rikkihappoa (1N, 1,17 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinia (0,63 g, 2,34 moolia) vedessä (0,73 ml) ja isopropyylialkoholia (15,9 ml). Seos ympättiin ja sitten se jäähdytettiin 0 °C:seen. Reaktioseos suodatettiin ja kiinteä tuote pestiin dietyylieetterillä (100 ml) ja sitten se kuivattiin 60 °C:ssa tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon mukaista 0,5 sulfaattisuolaa (0,68 g), s.p. 233 - 234 °C (Havaittu: C 54,45; H 6,35; N 21,23; S 4,66 %. C₁₅H₁₉N₅.0,5 H₂SO₄.0,7 H₂O vaatii C 54,43; H 6,52; N 21,16; S 4,84 %).

Esimerkki 2

Puskuroitu kielenalainen tabletti, joka sisältää
50 µg aktiivista aineosaa (ilmaistuna vapaana emäksenä)
 N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-
 5 yylimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiini
 0,5 sulfaatti. 0,7 hydraatti 0,056 mg
 Avicel PH 200 91,194 mg
 Tärkkelys 1500 22,0 mg
 Natriumbikarbonaatti 67,5 mg
 10 Vedetön natriumkarbonaatti 20,0 mg
 Sininen FD&C No. 2 Alumiinilakka 0,55 mg
 Natriumsakkariini 11,0 mg
 Piparminttu NAEFCO/PO5,51 6,6 mg
 Magnesiumstearaatti 1,1 mg
 15 Kokonaispaino 220,0 mg

Kaikki aineosat, paitsi magnesiumstearaatti, sekoitettiin yhdessä sopivalla sekoittimella. Muodostunut seos voideltiin sitten magnesiumstearaatilla ja puristettiin
 20 tablettipuristimella.

Esimerkki 3

Puskuroitu kielenalainen tabletti, joka sisältää
20 mg aktiivista aineosaa (ilmaistuna vapaana emäksenä)
 N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-
 25 yylimetyyli)-1H-indol-3-yyli]etyyliamiini
 0,5 sulfaatti. 0,7 hydraatti 22,34 mg
 Avicel PH 200 68,91 mg
 Tärkkelys 1500 22,0 mg
 Natriumbikarbonaatti 67,5 mg
 30 Vedetön natriumkarbonaatti 20,0 mg
 Sininen FD&C No. 2 Alumiinilakka 0,55 mg
 Natriumsakkariini 11,0 mg
 Piparminttu NAEFCO/PO5,51 6,6 mg
 Magnesiumstearaatti 1,1 mg
 35 Kokonaispaino 220,0 mg

Kaikki aineosat, paitsi magnesiumstearaatti, sekoitettiin yhdessä sopivalla sekoittimella. Muodostunut seos voideltiin sitten magnesiumstearaatilla ja puristettiin tablettipuristimella.

5 **Esimerkit 4 ja 5**

Steriili nenänsisäinen formulaatio

	<u>Esimerkki 4</u>	<u>Esimerkki 5</u>
Kaavan (II) mukainen yhdiste	0,85 mg	170 mg
Rikkihappo (väkevä) BP	0,155 mg	30,9 mg
10 Bulkkivesi injektointiin		
Ph. Eur.	1 ml:aan	1 ml:aan

15 Kaavan II mukainen yhdiste liuotetaan rikkihappoon, joka on aikaisemmin laimennettu vedellä. Liuos valmistetaan 1 ml:n tilavuuteen.

20 Liuos nenänsisäiseen antoon voidaan pakata, esimerkiksi täyttämällä pieniin pulloihin, sulkemalla ja sterilomalla pienet pullot autoklaavikäsittelyllä 121 °C:ssa, joka kestää vähintään 15 minuuttia, tai sterilisoimalla suodattamalla ja siirtämällä aseptisesti steriileihin säiliöihin.

Esimerkit 6 ja 7

Säilötty nenänsisäinen formulaatio

	<u>Esimerkki 6</u>	<u>Esimerkki 7</u>
25 Kaavan (II) mukainen yhdiste	0,85 mg	170 mg
Rikkihappo (väkevä) BP	0,155 mg	30,9 mg
Fenyylietyylialkoholi USP	4,0 mg	4,0 mg
Bentsalkoniumkloridi USNF	0,2 mg	0,2 mg
Puhdistettu vesi B.P.	1 ml:aan	1 ml:aan

30

Kaavan II mukainen yhdiste liuotetaan rikkihappoon, joka on aikaisemmin laimennettu vedellä. Liuokseen lisätään fenyylietyylialkoholia ja bentsalkoniumkloridia liuos valmistetaan 1 ml:n tilavuuteen.

Vastaavasti valmistettiin lisää säilöttyjä formulaatioita, jotka sisälsivät 1, 5, 10, 50, 80, 100 ja 150 mg/ml kaavan (II) mukaista yhdistettä.

5 Formulaatiot voidaan antaa 100 µl:n yksikköannos-tilavuuksina joko yhteen tai molempiin sieraimiin potilaalle, joka kärsii kohtuullisesta tai vaikeasta migreenikohtauksesta, jolloin vapautuu 0,1, 1, 5, 10 tai 17 mg:n annos kaavan (II) mukaista yhdistettä.

Esimerkit 8 ja 9

10 Steriili nenänsisäinen formulaatio

	<u>Esimerkki 8</u>	<u>Esimerkki 9</u>
Kaavan (I) mukainen yhdiste	1 mg	200 mg
Bulkkivesi injektointiin		
Ph. Eur.	1 ml:aan	1 ml:aan

15

Kaavan I mukainen yhdiste liuotetaan veteen ja liuos valmistetaan 1 ml:n tilavuuteen.

20 Liuos nenänsisäiseen antoon voidaan pakata, esimerkiksi täyttämällä pieniin pulloihin, sulkemalla ja steriloimalla pienet pullot autoklaavikäsittelyllä 121 °C:ssa, joka kestää vähintään 15 minuuttia, tai steriloimalla suodattamalla ja siirtämällä aseptisesti steriileihin säiliöihin.

Esimerkit 10 ja 11

25 Vaihtoehtoinen säilötty nenänsisäinen formulaatio

	<u>Esimerkki 10</u>	<u>Esimerkki 11</u>
Kaavan (I) mukainen yhdiste	1 mg	200 mg
Bentsetoniumkloridi	0,2 mg	0,2 mg
Puhdistettu vesi B.P.	1 ml:aan	1 ml:aan

30

Kaavan I mukainen yhdiste liuotetaan veteen. Liuokseen lisätään bentsetoniumkloridia ja liuos valmistetaan 1 ml:n tilavuuteen.

Esimerkit 12 - 15**Steriili nenänsisäinen formulaatio**

	<u>Esimerkki 12</u>	<u>Esimerkki 13</u>	
5	Kaavan (II) mukainen yhdiste	5 mg	50 mg
	Rikkihappo (väkevä) BP	0,91 mg	9,1 mg
	Bulkkivesi injektointiin		
	Ph. Eur.	1 ml:aan	1 ml:aan
		<u>Esimerkki 14</u>	<u>Esimerkki 15</u>
10	Kaavan (II) mukainen yhdiste	100 mg	160 mg
	Rikkihappo (väkevä) BP	18,2 mg	29,1 mg
	Bulkkivesi injektointiin		
	Ph. Eur.	1 ml:aan	1 ml:aan

15 Kaavan II mukainen yhdiste liuotetaan rikkihappoon, joka on aikaisemmin laimennettu vedellä. Liuos valmistetaan 1 ml:n tilavuuteen.

20 Formulaatiot täytetään pieniin pulloihin 100 µl:n alikvootteihin, pienet pullot suljetaan ja steriloidaan autoklaavikäsittelyllä 121 °C:ssa, joka kestää vähintään 15 minuuttia. Vaihtoehtoisesti liuokset voidaan steriloida suodattamalla ja ne täytetään aseptisesti steriileihin pieniin pulloihin.

25 Formulaatiot voidaan antaa 100 µl:n yksikköannostilavuuksina joko yhteen tai molempiin sieraimiin potilaalle, joka kärsii kohtuullisesta tai vaikeasta migreenikohtauksesta, jolloin vapautuu 0,5, 5, 10 tai 16 mg:n annos kaavan (II) mukaista yhdistettä.

Esimerkit 16 ja 17**30 Steriili nenänsisäinen formulaatio**

	<u>Esimerkki 16</u>	<u>Esimerkki 17</u>	
35	Kaavan (II) mukainen yhdiste	160 mg	160 mg
	Rikkihappo (väkevä) BP	29,1 mg	29,1 mg
	Natriumsakkariini BP	10 mg	20 mg
	Bulkkivesi injektointiin		
	Ph. Eur.	1 ml:aan	1 ml:aan

Kaavan II mukainen yhdiste liuotetaan rikkihappoon, joka on aikaisemmin laimennettu vedellä. Liuos valmistetaan tilavuudeltaan noin 90 %:iseksi ja sakkariini liuotetaan siihen ja lopuksi liuos valmistetaan 1 ml:n tilavuuteen.

5

Formulaatiot täytetään pieniin pulloihin 100 µl:n alikvootteihin, pienet pullot suljetaan ja steriloidaan autoklaavikäsittelyllä 121 °C:ssa, joka kestää vähintään 15 minuuttia. Vaihtoehtoisesti liuokset steriloidaan suodattamalla ja ne täytetään aseptisesti steriileihin pieniin pulloihin.

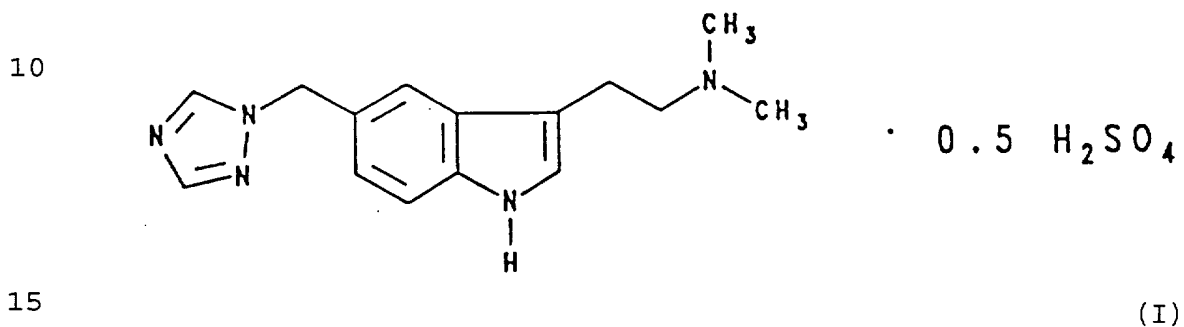
10

Formulaatiot annetaan 100 µl:n yksikköannostilavuuksina joko yhteen tai molempiin sieraimiin potilaalle, joka kärsii kohtuullisesta tai vaikeasta migreenikohtauksesta, jolloin vapautuu 16 mg:n annos kaavan (II) mukaista yhdistettä.

15

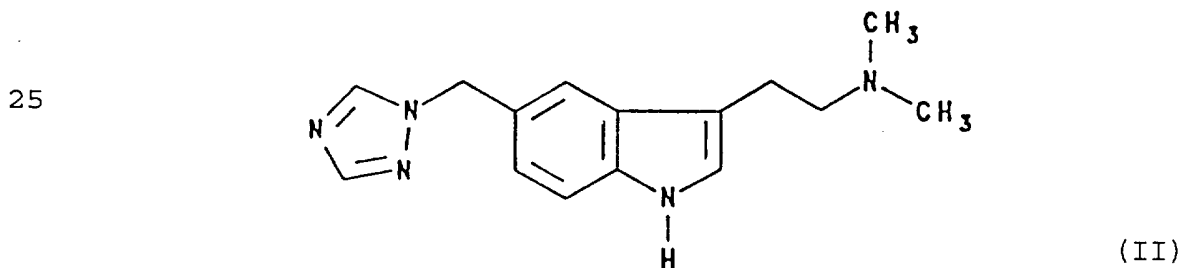
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin sulfaattisuolan ja N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin (2:1) sulfaattisuolan, jolla on rakennekaava I:



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien sulfaattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että :

20 (A) annetaan N,N-dimetyyli-2-[5-(1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]etyyliamiinin, jolla on rakennekaava II:



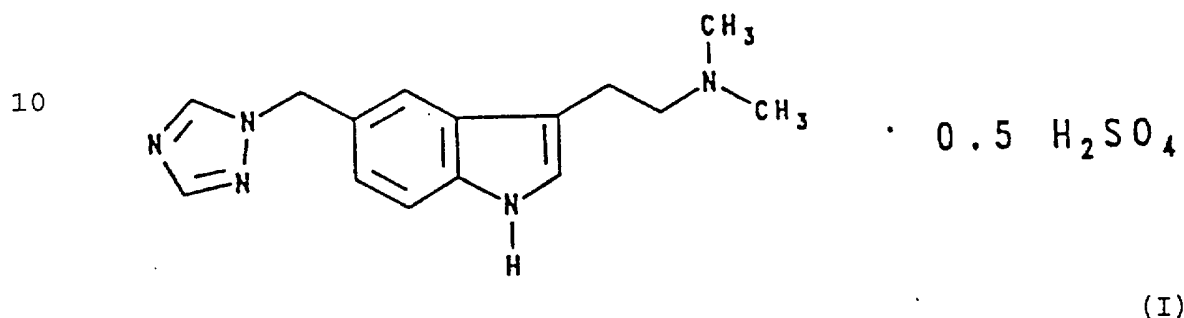
30 reagoida noin 0,5 mooliekvivalentin kanssa rikkihappoa sopivassa liuotuksessa; tai

35 (B) käsitellään edellä olevan kaavan II mukaisen yhdisteen suolaa, joka on muu kuin patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen (2:1) sulfaattisuola, sopivalla sulfaattisuolalla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä valmistetun kaavan I mukaisen suolan hydraatti, erityisesti 0,7 hydraatti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbar sulfatsaltet av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin och N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylaminsulfatsalt (2:1) med strukturformeln (I):



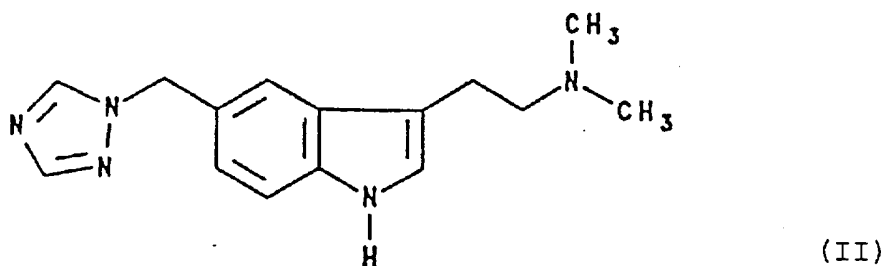
15

och farmaceutiskt godtagbara solvat därav, k ä n n e -
t e c k n a t av att

(A) omsättning av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin med strukturformeln II:

20

25



med ungefär 0,5 molekvivalenterna av svavelsyra i ett lämpligt lösningsmedel; eller

30

(B) behandling av ett salt av föreningen med ovan nämnda formel II vilket salt dock är annat än sulfatsaltet (2:1) med formeln I enligt patentkrav 1, med ett lämpligt sulfatsalt.

35

2. Hydrat av saltet som är framställt med förfarande enligt patentkrav 1, speciellt 0,7-hydratet.