

2257/93

KÉZÍRTÉTELI
PÉLDÁNY

64767

Eljárás dinátrium-4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfónát-mono-hidrát, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

ELF SANOFI, Párizs, Franciaország

Bejelentés napja: 1993.08.04.

Elsőbbsége: 1992.08.05. (92 09718)

Franciaország

K I V O N A T

A találmány tárgya dinátrium-tiludronát-monohidrát, amelynek jellemzői

- IR spektruma 1 %-os (tömeg/térfogat) kálium-bromidban az alábbi értékeket mutatja: 3600, 3400, 2920, 1600, 1480, 1390, 1300, 1090, 1050, 900, 820, 710 cm^{-1} ;

- a kristályos termék röntgendiffrakciós spektruma fő vonalat mutat 5,60-nál (2θ), továbbá 29,0, 22,6 és 16,9-nél észlelhetők vonalak;

- a DCA spektrum 121 ± 8 °C hőmérsékleten endoterm csúcsot mutat;

- a termogravimetriás analízis tömegveszteség görbéje a 8. ábra szerinti.

A találmány tárgyához tartozik a dinátrium-tiludronát-monohidrát előállítására szolgáló eljárás is. E vegyületet oly módon állítják elő, hogy vizes oldatban dinátrium-tiludronát-hemihidrátot 60 és 90 °C közötti hőmérsékleten 2 - 24 óra hosszat hőkezelnek, majd az oldatot szobahőmérséklet és 5 °C közötti hőmérsékletre hagyják lehűlni, a keletkező csapadékot szűréssel elkülönítik és szárítják.

2257/93

04.7.89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

64797.

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

N805 C07F 9/38
A61K 31/66

**Eljárás dinátrium-4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfónát-mono-
hidrát, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati ké-
szítmények előállítására**

ELF SANOFI, Párizs, Franciaország

Feltalálók:

BONNERY Michel, Vailhauques

BOUISSET Michel, Sisteron

SOLE Raphaël, Sisteron

Franciaország

Bejelentés napja: 1993.08.04.

Elsőbbsége: 1992.08.05. (92 09718)

Franciaország

A találmány tárgya dinátrium-4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfónát-monohidrát.

A találmány tárgyához tartozik továbbá e vegyület előállítására szolgáló eljárás is.

A szakirodalomból ismeretes, hogy bizonyos bifoszfonsavak és ezek sói képesek hidrátok képzésére.

Az 1-hidroxietilidén-bifoszfonsav hidrátjai (a nemzetközi generikus megnevezés: etidronsav) és e vegyület nátrium-sói a Zh. Obshch. Khim. 57(3), 538-544 közleményben (1987) kerültek ismertetésre.

A dimetil-amino-metilén-bifoszfonsav-monohidrát kristályos alakját a Kristallografiya, 35(6), 1442-9 (1990) közleményében ismertetik.

A 4-amino-1-hidroxibutilidén-bifoszfónát-mononátrium-só trihidrátját a J. Pharm. Biochem. Anal., 7(12), 1719-1727 (1989) közleményében ismertetik.

A 4 711 880 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, továbbá a 177 443 számú európai szabadalmi leírás a 3-amino-1-hidroxipropilidén-biszfoszfonsav-dinátrium-só (nemzetközi generikus neve: pamidronsav) kristályos állapotú pentahidrátját, valamint ennek előállítási módját ismertetik.

A 100 718 számú európai szabadalmi leírás olyan (I) általános képletű metilén-bifoszfonsav-származékokat ismertet, amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R₂ jelentése

- hidrogénatom,
 - alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil-, tiol- vagy egy vagy több halogénatommal, vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy (a) általános képletű csoporttal lehet helyettesítve, az (a) általános képletben Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,
 - fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, nitro-, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal vagy egy amino- vagy COOH vagy COOalkil-csoporttal lehet helyettesítve,
 - egy (b) általános képletű csoport, amelyben X jelentése oxigén- vagy kénatom és Z_1 és Z_2 jelentése a fentiekben megadottal azonos,
 - 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz, heteroatomként szerepelhet nitrogénatom vagy kénatom, vagy
 - (c) általános képletű 5-tagú heterociklusos gyűrű, amely egy benzolgyűrűvel van kondenzálva, a képletben X jelentése oxigénatom, kénatom vagy NH csoport, és R_4 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, célszerűen klóratom,
- R_3 jelentése hidrogénatom, és
- n értéke 0 és 10 közötti egész szám,
- azzal a feltétellel, hogy
- R_2 jelentése metil- vagy piridil-csoporttól eltérő az-
 esetben, ha R_1 jelentése hidrogénatom és n értéke 0,
 - R_2 jelentése (d) általános képletű csoporttól eltérő - a

képletben Q jelentése halogénatom, nitrocsoporthoz, vagy trifluor-metil-csoport -, az esetben, ha R_1 jelentése metil- vagy etil-csoport és n értéke 0,

- R_2 jelentése fenilcsoporttól eltérő, ha R_1 jelentése etilcsoport és n értéke 0, és
- R_2 jelentése szubsztituátlan alkil- vagy fenil- vagy acetoxi-csoporttól eltérő, abban az esetben, ha n értéke 1.

E szabadalmi leírás ismerteti az R_1 helyében hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknek szerves vagy szervetlen bázisokkal képzett sóit is.

A fent hivatkozott európai szabadalmi leírás tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is.

Az (I) általános képletű vegyületek észter formájában vannak jelen, az esetben, ha R_1 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, vagy savat képeznek az esetben, ha R_1 jelentése hidrogénatom. Az ismert megoldás szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, az R_1 helyében alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek savas hidrolízisével állítják elő. A műveletet úgy végzik, hogy a kiindulási anyagként alkalmazott észtert híg sósavban visszafolyatós hűtő alkalmazásával forralják. A reakcióelegyet betöményítve különítik el a savat, amit ismert módon sóvá alakítanak.

A 100 718 számú európai szabadalmi leírás 9. példája ismerteti a 4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfonsav, valamint e

vegyület ditercier-butil-amino-sójának előállítását.

A 336 851 számú európai szabadalmi leírás orális beadásra szánt gyógyászati készítményeket ismertet, amelyekben hatóanyagként bifoszfonsav-származék van, hatóanyagként elsősorban 4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfonsav vagy e vegyület dinátrium-sója szerepel; a készítmény ezen kívül 1,5 - 6 tömeg % nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz.

A 4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfonsav generikus neve "tiludronsav", a tiludronsav dinátrium-sóját nátrium-tiludronátnak is nevezik; e vegyületet gyógyászati készítményekben hatóanyagként is alkalmazzák a reumás eredetű polyarthrititis, Paget-féle kór és az oszteoporózis kezelésére.

A 100 718 számú európai szabadalmi leírás szerint előállított só fizikai-kémiai vizsgálata azt mutatja, hogy a vegyület dinátrium-tiludronát-hemihidrát és nem pedig dinátrium-tiludronát-monohidrát, mint ahogy azt az elemi analízis alapján feltételezni lehetett volna. A vegyület elemi analízisével a Bull. Soc. Chim. Fr. 1. szám, 49-55 oldalon megjelent közleménye (1988) foglalkozik. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a só 1 molekula vízzel kristályosodik ki. A fizikai-kémiai vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a talált 1 molekula víz lényegében fél molekula hidratált vízből és fél molekula impregnált vízből áll; ezek az eredmények azt igazolják, hogy az ismert módon előállított só hemihidrátot képez.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a dinátrium-tiludronát egy teljesen új kristályos formában is létezik. Ez a kristályos

alak dinátrium-tiludronát-monohidrát, amely jelen találmányunk tárgya. E kristályos termék analízise azt mutatja, hogy e vegyület teljesen eltér az ismert nátrium-tiludronáttól fizikai-kémiai tulajdonságai tekintetében.

A dinátrium-tiludronát-monohidrát jellemezhető az IR spektrummal, röntgensugár spektrummal, a termogravimetriás analízisnél kapott tömegveszteség görbével, valamint a DCA spektrummal, amely 121 ± 8 °C-nál mutat endoterm csúcsot.

A találmány tárgyához tartozik továbbá a dinátrium-tiludronát-monohidrát előállítására szolgáló eljárás. Ezen eljárás szerint dinátrium-tiludronát-hemihidrátot vizes oldatban 60 és 90 °C közötti hőmérsékletre melegítjük mintegy 2 - 24 óra időtartamra, majd hagyjuk az oldatot szobahőmérséklet és 5 °C közötti hőmérsékletre lehűlni, ezt követően a keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd szárítjuk.

A találmány egy kedvező megoldása szerint a dinátrium-tiludronát-monohidrátot in situ állíthatjuk elő tiludronsav vizes oldatából oly módon, hogy az oldathoz annyi nátrium-hidroxidot adunk, hogy az összegyűjtött az oldat pH-ja 4,6 és 4,8 közötti legyen.

A dinátrium-tiludronát-hemihidrát vizes oldatát vízben oldódó oldószer jelenlétében melegíthetjük; vízben oldódó oldószerként szerepelhet acetone, etanol vagy izopropil-alkohol.

A dinátrium-tiludronát-hemihidrátnak a vizes oldatban való hígítása változtatható oly módon, hogy egy tömegrész sót veszünk 2 - 10 térfogatrész vízre számítva.

A találmány egyik megoldása szerint a kristályos

dinátrium-tiludronát-hemihidráatot vékony rétegben szétoszlatva víz jelenlétében zárt edényben 65 °C és 75 °C közötti hőmérsékleten tartjuk 1 - 5 napig, majd ezt követően szárítjuk.

A keletkezett vegyületet szellőztetett szárítószekrényben szárítjuk 50 és 70 °C közötti hőmérsékleten. A szárítást azeotrópos desztilláció segítségével megfelelő oldószer jelenlétében tehetjük teljessé. Az azeotrópos desztillációhoz oldószerként használhatunk izopropil-étert, etil-acetátot, 3-metil-butanont, n-butanolt, diklór-etánt vagy toluolt.

A dinátrium-tiludronát-monohidrát különösen stabil, hosszú ideig eltartható, függetlenül a tárolási hőmérséklettől és a levegő nedvességtartalmától.

A monohidráatot gyógyászati készítmények előállításához használhatjuk, e készítmények szintén a találmány tárgyához tartoznak; a gyógyászati készítmények nagy stabilitást mutatnak.

A találmány tárgyát képező gyógyászati készítmények közül megemlítjük az orális beadásra szánt tablettákat.

A találmány tárgyát képező gyógyászati készítmények a hatóanyag mellett szokásos segéd- és vivőanyagokat tartalmazhatnak. Ezek közül említjük meg a szétesést elősegítő szereket, a gördülékenységet fokozó szereket, továbbá a megfelelő vivőanyagokat.

Vivőanyagként használhatunk laktózt, cellulózt vagy keményítőt. A felhasználható csúsztatószeretek közül említjük meg a sztearinsavat, a magnézium-sztearátot, L-leucint vagy például a glicerín-tribehenátot. Szétesést elősegítő szerként használ-

hatunk nátrium-karboxi-metil-keményítőt, keresztkötéseket tartalmazó nátrium-karboxi-metil-cellulózt vagy például keresztkötéseket tartalmazó polivinil-pirrolidont. A felhasználható gördülékenységet elősegítő szerek közül megemlítjük a tiszta szilícium-dioxidot vagy a kolloidális állapotú szilícium-dioxidot.

A találmány tárgyához tartoznak továbbá az orális beadásra szánt azonnal oldódó készítmények, továbbá a habzó készítmények, amelyeknél a találmány szerinti gyógyászati készítményhez valamely habzást elősegítő anyagpárt adunk. A felhasználható habzást elősegítő anyagpár közül megemlítjük a borkősav és nátrium-hidrogén-karbonát együttesét, vagy a citromsav és nátrium--hidrogén-karbonát együttest.

A találmány szerinti megoldás szerint célszerűen tablettákat állítunk elő. A találmány tárgyához tartoznak ezen kívül az azonnal oldódó tabletták, a habzó tabletták, valamint a bevonnattal ellátott tabletták.

A leírás további részében az egyszerűség kedvéért a dinátrium-tiludronát-hemihidrátot (ismert vegyület) 1 számmal jelöljük; a találmány tárgyát képező dinátrium-tiludronát-monohidrátot 2 számmal jelöljük.

A leírásban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

RT: szobahőmérséklet

l: liter

DCA: differenciális kalorimetriás analízis.

Az 1 és 2 jelzésű dinátrium-tiludronát vegyületek olvadáspontja 250 °C felett van.

A) 4-Klór-fenil-tiometilén-bifoszfonsav előállítása

4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfonsav-tetraizopropil-észtert állíthatunk elő a 100 718 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett megoldás szerint. E vegyületet vízzel és sósavval kezeljük, majd 90 °C hőmérsékleten néhány óra hosszat tartjuk. Ezt követően az elegyet lehűtjük, majd diklór-etánnal extrahálunk. A vizes fázist vákuumban betöményítjük, így a sósavat és vizet eltávolítjuk. Az elegyhez toluolt adunk, majd a maradék vizet desztillációval eltávolítjuk. Lehűtés után 4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfonsav csapódik ki. A csapadékot szűrőssel elkülönítjük, toluollal mossuk, majd legfeljebb 70 °C hőmérsékleten szárítjuk.

B) Dinátrium-4-klór-fenil-tio-metilén-bifoszfonát előállítása (1 jelzésű termék)

Vizes oldat formájában vagy szemcsékben nátrium-hidroxidot adunk a fentiek szerint előállított sav vizes szuszpenziójához mindaddig, amíg a pH 4,7 nem lesz. Az elegyhez aktívszenet adunk, majd szűrőssel tisztítjuk. A szűrletet acetonnal elegyítjük, a kívánt só szobahőmérsékleten csapadék formájában válik ki.

A csapadékot szűrőssel elkülönítjük, acetonnal mossuk, majd 70 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten szárítjuk.

A műveletet oly módon is végezhetjük, hogy a 4,7 pH-jú vizes oldathoz etanolt adunk, majd az elegyet 10 °C-ra lehűtjük, amikor is a só csapadék formájában válik le.

Az ily módon kapott sót különböző fiziko-kémiai módszerrel vizsgáljuk és jellemezzük.

IR vizsgálatot végzünk 1 % (tömeg/térfogat) kálium-bromidban: (lásd az 1. görbét)

1600 cm^{-1} és 1480 cm^{-1} : C-C aromás

1390 cm^{-1} : C-H

1090 cm^{-1} és 1050 cm^{-1} : P-O

820 cm^{-1} : C-H

710 cm^{-1} : C-S

NMR vizsgálatot végzünk: 250 MHz D_2O -ban: lásd a 2. ábrát
Elemanalízis a $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_6\text{P}_2\text{SNa}_2$ összegképlet alapján:

víz-tartalom: 4,9 %

számított: C: 23,19, H: 1,95, S: 8,84, Cl: 9,78

mért: C: 21,65, H: 2,26, S: 8,54, Cl: 9,18

korrigált: C: 22,76, H: 1,80, S: 8,98, Cl: 9,65.

A "korrigált" értéket a "mért" értékből számítjuk, figyelembe véve a víz-tartalmat.

A víz-tartalom értékek azt mutatják, hogy 1 molekula víz van jelen 1 molekula termékre számítva; az 1 molekula fele hidratált állapotban, a másik fele impregnált állapotban van jelen.

A termogravimetriás analízis tömegveszteség görbáját a 3. ábra mutatja be.

A termogravimetriás analízist Perkin-Elmer TGA 7 készülékkel végezzük; a készülék adatfeldolgozó terminállal van ellátva. A rendszert alumel és nikkel Curie értékeire kalibráltuk. A melegítés sebessége percenként 10 °C, a hőmérséklet tartomány 40 - 200 °C között van. Öblítő gázként nitrogént alkalmazunk. A minta tömege 5,160 mg.

A 3. ábrán két egymást követő tömegveszteség észlelhető:

- 40 és 90 °C hőmérséklet között 0,5 mól impregnált víz eltávozása figyelhető meg,
- 90 és 160 °C hőmérséklet között 0,5 mól hidratált víz eltávozása követhető nyomon.

Fentiekből arra lehet következtetni, hogy az 1 jelzésű termék dinátrium-tiludronát-hemihidrátból áll, amely fél molekula további vizet tartalmaz fél molekula impregnált víz formájában.

Differenciális kalorimetriás analízis: az eredményeket a 4. ábra tünteti fel

A vizsgálatokat Setaram DSC 101 típusú készüléken végezzük (előállító: Setaram, Lyon, Franciaország). A kezdeti hőmérséklet 20 °C, ez 150 °C-ra emelkedik 1,0 °C/perc sebességgel. A minta tömege 10 mg.

Röntgen diffrakciós spektrum: az eredmények az 5. ábrán láthatók.

A por diagramot Siemens D 500 TT téta-téta típusú diffraktométerrel vesszük fel; a készülék egy réz anóddal van ellátva (4° és 40° között 2téta érték).

A spektrumban 5,4-nél egy fő vonal látható, továbbá kevésbé intenzív vonalak jelentkeznek 16,3, 21,8 és 20,1-nél az 1. táblázatban feltüntetettek szerint.

1. Táblázat

2theta	d	I rel.	2theta	d	I rel.
5.408	16.3281	100.0	5.408	16.3281	100.0
10.841	8.1546	8.2	16.306	5.4317	13.1
12.011	7.3626	4.4	21.806	4.0725	10.4
16.306	5.4317	13.1	20.110	4.4121	8.9
16.877	5.2491	6.4	10.841	8.1546	8.2
17.910	4.9485	7.7	17.910	4.9485	7.7
20.110	4.4121	8.9	30.067	2.9697	7.4
21.806	4.0725	10.4	30.230	2.9541	7.0
24.144	3.6832	6.6	24.144	3.6832	6.6
27.242	3.2710	6.5	27.242	3.2710	6.5
28.760	3.1017	6.0	16.877	5.2491	6.4
30.067	2.9697	7.4	32.837	2.7253	6.0
30.230	2.9541	7.0	28.760	3.1017	6.0
32.837	2.7253	6.0	12.011	7.3626	4.4
34.928	2.5668	4.4	34.928	2.5668	4.4

A találmány szerinti eljárással előállított, 2. számmal jelölt dinátrium-tiludronát-monohidrát előállítását az alábbi példák szemléltetik.

1. Példa

Dinátrium-tiludronát vizes oldatát (1 jelzésű termék) oly módon állítjuk elő, hogy 100 g sót 1 liter vízzel elegyítünk, majd az oldatot szűrőssel tisztítjuk. 2,3 liter acetont forráshőmérsékletre melegítünk, majd a fenti vizes oldatot hozzáöntjük, ezután az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd 1 óra hosszat 10 °C hőmérsékleten tartjuk. A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük, majd egy éjszakán át 60 °C hőmérsékleten szárítjuk szellőztetett szárítószekrényben; így 95 g cím szerinti terméket kapunk kristályos formában.

IR vizsgálat 1 %-os (tömeg/térfogat) kálium-bromidban: lásd a 6. ábrát.

Némely sáv megegyezik azzal, amit az 1. jelzésű terméknel észleltünk, más sávok eltérőek.

1600 cm^{-1} és 1480 cm^{-1} : C-C aromás

1390 cm^{-1} : C-H

1090 cm^{-1} és 1050 cm^{-1} : P-O

820 cm^{-1} : C-H

710 cm^{-1} : C-S

új sávok:

3600 cm^{-1}

3400 cm^{-1}

2920 cm^{-1}

1300 cm^{-1}

900 cm^{-1}

Az NMR spektrum (7. ábra) azonos azzal, amit az 1. jelzésű terméknel kapunk azonos körülmények között.

Elemanalízis a $C_7H_5ClO_6P_2SNa_2 \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 22,09, H: 2,38, S: 8,42, Cl: 9,31, H_2O : 4,72;

talált: C: 21,99, H: 2,54, S: 8,40, Cl: 9,80, H_2O : 4,77.

Termogravimetriás analízis tömegvesztesség görbéje: lásd a 8. ábrát.

A minta tömege 5,178 mg. A vizsgálat körülményei megegyeznek az 1. jelzésű termék vizsgálatánál alkalmazottakkal.

A görbe 90 °C és 160 °C között tömegvesztést mutat, ami megfelel 1 mól hidratált víz vesztésének.

Differenciális kalorimetriás analízis: lásd a 9. ábrát.

A körülmények az 1. jelzésű termék vizsgálatánál alkalmazottakkal azonosak.

129 °C hőmérsékleten endoterm csúcs észlelhető.

Röntgen diffrakciós spektrum: lásd a 10. ábrát.

A por diagramot az 1. jelzésű termék vizsgálati feltételeivel megegyező körülmények között kapjuk. A spektrumban fő vonal látható 5,6-nál, kisebb intenzitású vonal mutatkozik 29,0, 22,6 és 16,9-nél; lásd a 2. táblázatban szereplő adatokat.

2. Táblázat

2theta	d	I rel.	2theta	d	I rel.
5.604	15.7570	100.0	5.604	15.7570	100.0
11.220	7.8797	9.6	29.015	3.0750	34.2
14.564	6.0772	10.2	22.572	3.9360	33.9
15.415	5.7435	25.2	16.876	5.2493	31.2
16.272	5.4430	14.7	19.386	4.5750	26.4
16.876	5.2493	31.2	29.274	3.0483	25.3
17.124	5.1740	20.5	15.415	5.7435	25.2
19.386	4.5750	26.4	31.085	2.8748	22.6
20.298	4.2413	17.3	17.124	5.1740	20.5
22.572	3.9360	33.9	34.088	2.6281	19.9
24.149	3.6825	17.2	20.928	4.2413	17.3
25.274	3.5209	14.5	24.149	3.6825	17.2
26.108	3.4103	14.9	28.035	3.1802	16.6
26.703	3.3358	14.9	28.286	3.1526	15.8
28.035	3.1802	16.6	31.733	2.8175	15.1
28.286	3.1526	15.8	26.703	3.3358	14.9
29.015	3.0750	34.2	26.108	3.4103	14.9
29.274	3.0483	25.3	16.272	5.4430	14.7
29.939	2.9821	12.5	25.274	3.5209	14.5

2theta	d	I rel.	2theta	d	I rel.
30.519	2.9267	7.4	33.226	2.6942	13.8
31.085	2.8748	22.6	29.939	2.9821	12.5
31.733	2.8175	15.1	34.809	2.5753	12.3
33.226	2.6942	13.8	38.661	2.3270	10.6
34.088	2.6281	19.9	14.564	6.0772	10.2
34.809	2.5753	12.3	11.220	7.8797	9.6
36.571	2.4551	6.8	37.278	2.4102	7.4
37.278	2.4102	7.4	30.519	2.9267	7.4
38.661	2.3270	10.6	39.654	2.2711	7.1
39.654	2.2711	7.1	36.571	2.4551	6.8

Az 1. és 2. jelzésű termékeknel végzett analitikai vizsgálatok eredményeit összehasonlítva az tűnik ki, hogy két eltérő kristályos formájú termék van jelen. Noha az elemanalízis mindkét terméknel 1 molekula víz jelenlétét mutatja, csak a 2. jelzésű, a találmány szerinti eljárással előállított termék képez monohidráatot.

Az alább következő példákban dinátrium-tiludronát-monohidrát előállítására további módszereket ismertetünk. A találmány szerinti terméket a differenciális kalorimetriás analízissel (DCA) kapott endoterm csúccsal jellemezhetjük. Minden egyes termék esetében ellenőriztük az 1. példában ismertetett IR spektrummal való azonosságot.

2. Példa

100 g tiludronsavat szuszpendálunk 0,3 liter vízben, majd a szuszpenziót 60 °C-ra melegítjük. Az elegy pH-ját 4,6-4,8 közötti pH értékre állítjuk be 10 %-os vizes nátrium-hidroxid hozzáadásával. Az elegyet 2 óra hosszat állni hagyjuk, hogy a pH stabilizálódjon, ezt követően az oldatot leszűrjük, majd 60 °C hőmérsékletre melegítjük, miközben lassan 0,7 liter acetont adagolunk az elegyhez, ezután az elegyet 3 óra hosszat visszafolyatós hűtő alkalmazásával ezen a hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd 1 óra hosszat 10 °C hőmérsékleten tartjuk. A keletkező csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd szellőztetett szárítószekrényben 60 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Ily módon 93 g sót kapunk, amely a várt kristályos formát mutatja (2. jelzésű termék).

DCA: az endoterm csúcs központja 128 °C-nál észlelhető.

3-6. Példák

100 g dinátrium-tiludronátot (1. jelzésű termék) különböző térfogatú víz adagokkal (nV) elegyítjük, majd az elegyet 70 °C hőmérsékletre melegítjük, különböző térfogatú aceton adagokat (n'V) adagolunk ezt követően az elegyhez, majd ezt visszafolyatós hűtő alatt több óra hosszat melegítjük. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a keletkező csapadékot szűréssel elkülönítjük, és szellőztetett szárítószekrényben 60 °C hőmérsékleten szárítjuk.

A fenti példáknál alkalmazott körülményeket a 3. táblázat foglalja össze; a dinátrium-tiludronát (2. jelzésű termék)

hozamát minden egyes példánál feltüntetjük.

3. Táblázat

Példa száma	Víz térf. (1)	Aceton térf. (1)	Összes térf. (1)	Hozam %	DCA °C
3	0.3	0.2	0.5	93 g	129
4	0.4	0.4	0.8	87 g	122
5	0.4	0.7	1.1	85 g	122
6	0.3	0.7	1.0	85 g	120

7. és 8. Példák

100 g dinátrium-tiludronátot (1. jelzésű termék) keverés közben 0,4 liter vízzel elegyítünk, majd az elegyet 90 °C hőmérsékletre melegítjük. 1 óra eltelte után az oldatot szűréssel tisztítjuk, majd 0,7 liter acetont adunk az oldathoz, a hőmérsékletet ezután hagyjuk 60 °C hőmérsékletre csökkenni. Az elegy hőmérsékletét 1 óra hosszat 60 °C értéken tartjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, ezt követően a keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük. A kapott nedves csapadékot 1 liter oldószerben felvesszük, majd atmoszféra nyomáson azeotrópos desztillációt végzünk.

Az azeotrópos desztillációhoz használt oldószer etil-acetát vagy izopropil-éter; ily módon a só a várt kristályos formában (2. jelzésű termék) kapjuk; hozam: 89 % és 97 %. DCA:

az endoterm csúcs központja 118 °C-nál van.

9-13. Példák

0,2 liter vizet 80 °C hőmérsékletre melegítünk, majd 100 g dinátrium-tiludronátot (1. jelzésű termék) adunk hozzá mintegy 1 óra alatt. Az elegyet 5 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a hőmérsékletet óránként 5 °C értékkel csökkentve az elegyet 20 °C-ra lehűtjük, ezután a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. A kapott csapadékot több részre osztjuk, minden egyes adagnál eltérő szárítási módszert alkalmazunk. A sót a keresett kristályos alakban állítjuk elő (2. jelzésű termék).

A szárítást 60 °C hőmérsékleten végezzük szellőztetett szárítószekrényben; hozam: 75 %.

Azeotrópos desztillációt végzünk:

3-metil-butanonnal; hozam: 91 %

n-butanollal; hozam: 89 %

diklór-etánnal; hozam: 93 % DCA: az endoterm csúcs központja 113 °C-nál van;

toluollal; hozam: 97 %; DCA: az endoterm csúcs központja 117 °C-nál van.

14. Példa

100 g dinátrium-tiludronátot (1. jelzésű termék) megőrölünk, a kapott port 23 cm átmérőjű kristályosító edényben 0,5 cm magasságban elterítjük. A kristályosító edényt olyan exsikkátorba helyezzük, amelyben alul víz helyezkedik el. Az exsikkátort lezárjuk és 65 - 70 °C hőmérsékletű szárítószekrénybe helyezzük 3 napig. A kristályosító edényben lévő

port ezt követően 1 napig szellőztetett szárítószekrényben 50 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Fentiek szerint eljárva 100 g várt kristályos formájú (2. jelzésű termék) sót kapunk. A kapott szerkezetet az analitikai vizsgálatok megerősítik. Az IR, TGA és a röntgen-diffrakciós spektrum megegyezik az 1. példánál kapottakkal.

15. Példa

A dinátrium-tiludronát-monohidrát stabilitását vizsgáltuk a hőmérséklet és levegő nedvesség függvényében.

A monohidrát kedvező kémiai stabilitására utal az a körülmény, hogy normál hőmérséklet és nedvességtartalom mellett a terméket 6 hónapig tárolva nem észlelhető bomlástermék keletkezése. A kristályos termék fizikai stabilitását az alábbiakban ismertetett körülmények között ellenőriztük.

Telített sóoldatot helyezünk egy hermetikusan lezárt edény alsó részébe, ahol különböző hőmérsékleten állítottuk be a kívánt nedvességtartalmat. A telített sóoldat felé 500 mg (2) jelzésű terméket helyeztünk egy támaszlap segítségével. A mintát (d) napig, adott hőmérsékleten (T °C) és meghatározott relatív nedvességtartalom (RH) mellett tároljuk, majd mérjük a tömegnövekedést (M %); egyidejűleg Karl-Fischer analízist végzünk, így megállapítható, hogy a tömegnövekedés a víztartalom növekedésével kapcsolatos.

A kapott eredményeket a 4. táblázat foglalja össze.

4. Táblázat

RH % T °C,	33	43	53	58	75	85	
50 °C, 49 nap	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0.3 (2)	ΔM % azonosítás
35 °C, 41 nap	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	ΔM % azonosítás
25 °C, 58 nap	0 (2)	0 (2)	0.5 (2)	0.55 (2)	0.9 (2)	1.4 (2)	ΔM % azonosítás

Az eredmények azt mutatják, hogy a 2. jelzésű termék, vagyis a dinátrium-tiludronát-monohidrát stabil. Egyetlen eltérésként csekély tömegnövekedést (mintegy 1 %) észleltünk 25 °C hőmérsékleten 75 % relatív nedvességtartalom fölött 58 nap eltelte után.

16. Példa

Száraz granulálással az alábbi összetételű tablettát állítjuk elő:

dinátrium-tiludronát-monohidrát	240 mg
nátrium-lauril-szulfát	4,5 mg
vízmentes kolloidális szilícium-dioxid	1,3 mg
mikrokristályos cellulóz	21,6 mg
kereszt kötést tartalmazó polivinil-pirrolidon	8,0 mg
magnézium-sztearát	5,6 mg
vízmentes laktóz	ad 320 mg

17. Példa

Nedves granulálással az alábbi összetételű tablettákat állítjuk elő:

dinátrium-tiludronát-monohidrát	240 mg
nátrium-lauril-szulfát	4,5 mg
hidroxi-(metil)-propil-cellulóz	5,25 mg
keresztkötések tartalmazó polivinil-pirrolidon	15,0 mg
magnézium-sztearát	0,60 mg
tisztított víz:	
laktóz a kész tabletta teljes	
tömegére számítva:	ad 300 mg

A 17. és 18. példa szerint előállított tablettákat 15 hónapig szobahőmérsékleten tároljuk. A tárolási idő eltelte után a tablettákkal végzett analitikai vizsgálatok eredménye azt mutatja, hogy a dinátrium-tiludronát (2. jelzésű termék) gyógyászati készítmény formájában is stabil.

A 17. és 18. példa szerint előállított tabletták IR és TGA spektruma az 1. példában kapott termékével azonos.

Szabadalmi igénypontok

1. Dinátrium-tiludronát-monohidrát.
2. Dinátrium-tiludronát-monohidrát, a z z a l j e l - l e m e z v e, hogy
 - IR spektruma 1 %-os (tömeg/térfogat) kálium-bromidban az alábbi értékeket mutatja: 3600, 3400, 2920, 1600, 1480, 1390, 1300, 1090, 1050, 900, 820, 710 cm^{-1} ;
 - a kristályos termék röntgendiffrakciós spektruma fő vonalat mutat 5,60-nál (2θ), továbbá 29,0, 22,6 és 16,9-nél észlelhetők vonalak;
 - a DCA spektrum 121 ± 8 °C hőmérsékleten endoterm csúcsot mutat;
 - a termogravimetriás analízis tömegveszteség görbéje a 8. ábra szerinti.
3. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti dinátrium-tiludronát-monohidrát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy vizes oldatban dinátrium-tiludronát-hemihidrátot 60 és 90 °C közötti hőmérsékleten 2 - 24 óra hosszat hőkezelünk, majd az oldatot szobahőmérséklet és 5 °C közötti hőmérsékletre hagyjuk lehűlni, a keletkező csapadékot szűréssel elkülönítjük és szárítjuk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy dinátrium-tiludronát-hemihidrátot in situ állítjuk elő tiludronsav vizes oldatából, az oldat pH-ját nátrium-hidroxiddal 4,6 - 4,8 pH értékre állítva.
5. A 3.-4. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

l e m e z v e, hogy a hőkezelést valamely oldószer jelenlétében végezzük, oldószerként acetont, etanolt vagy izopropil-alkoholt alkalmazva.

6. A 3-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kiindulási anyagként alkalmazott dinátrium-tiludronát-hemihidrátot vizes oldatban 1 tömegrész/2 - 10 térfogatrész hígításban alkalmazzuk.

7. A 3-6. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az oldószert a dinátrium-tiludronát tömegére számítva 1 - 25 arányban vesszük, ahol az oldószernek a víz tömegéhez viszonyított aránya 0,5 - 2,5 között van.

8. Az 1-2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a dinátrium-tiludronát hemihidrátot vékony rétegben eloszlatva kristályos formában hőkezeljük víz jelenlétében zárt edényben 65 - 75 °C hőmérsékleten 1 - 5 nap időtartamig, majd ezt követően a kristályokat szárítjuk.

9. A 3-8. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a szárítást oldószer jelenlétében azeotrópos desztillációval végezzük, vagy a szárítást 50 - 70 °C hőmérsékleten levegőáramban végezzük a művelet utolsó lépéseként.

10. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-2. igénypont szerinti tiludronát-monohidrátot tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.
5.

2010.05.20
[Handwritten signature]

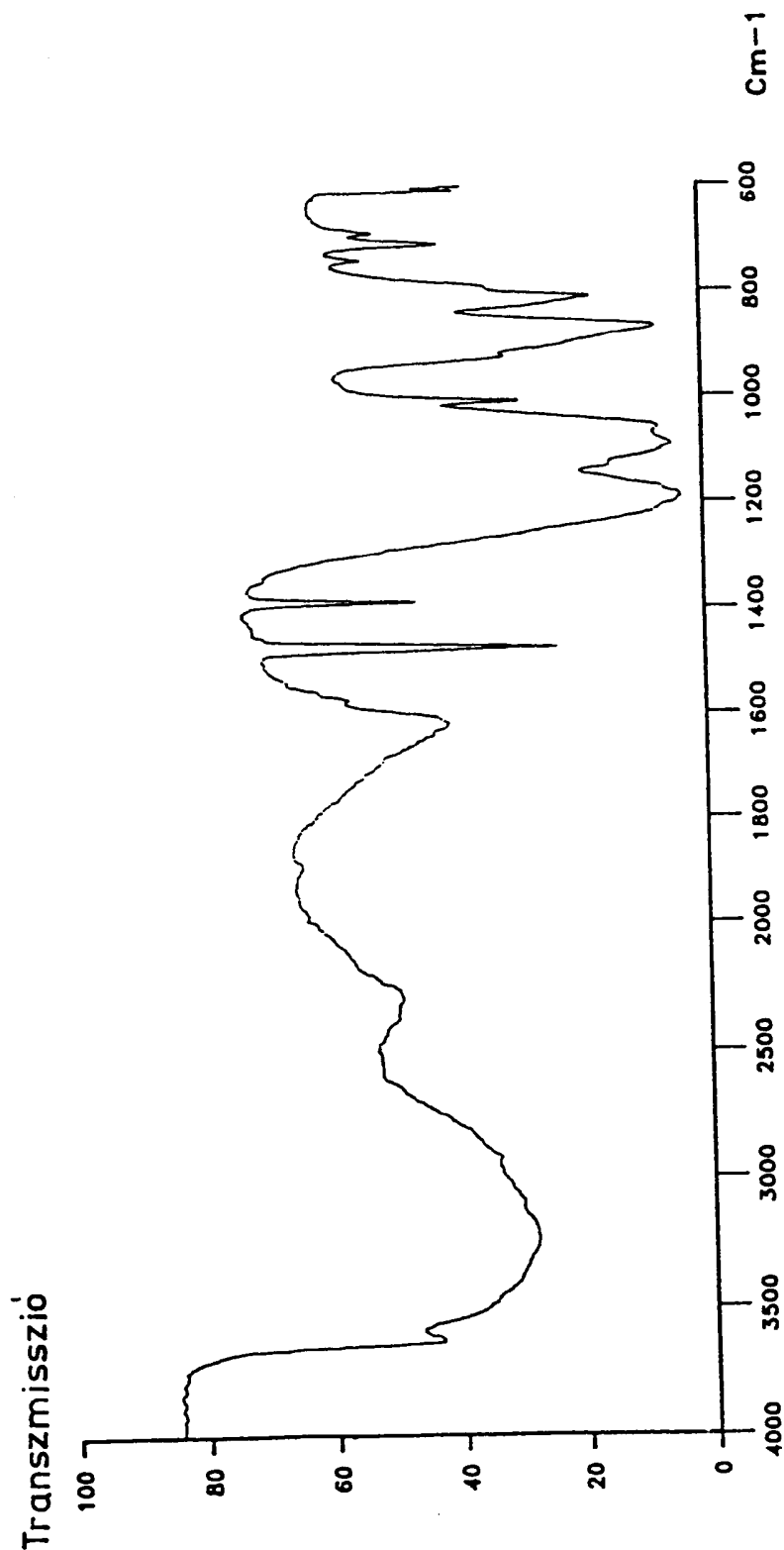
[Handwritten signature]

2257/93

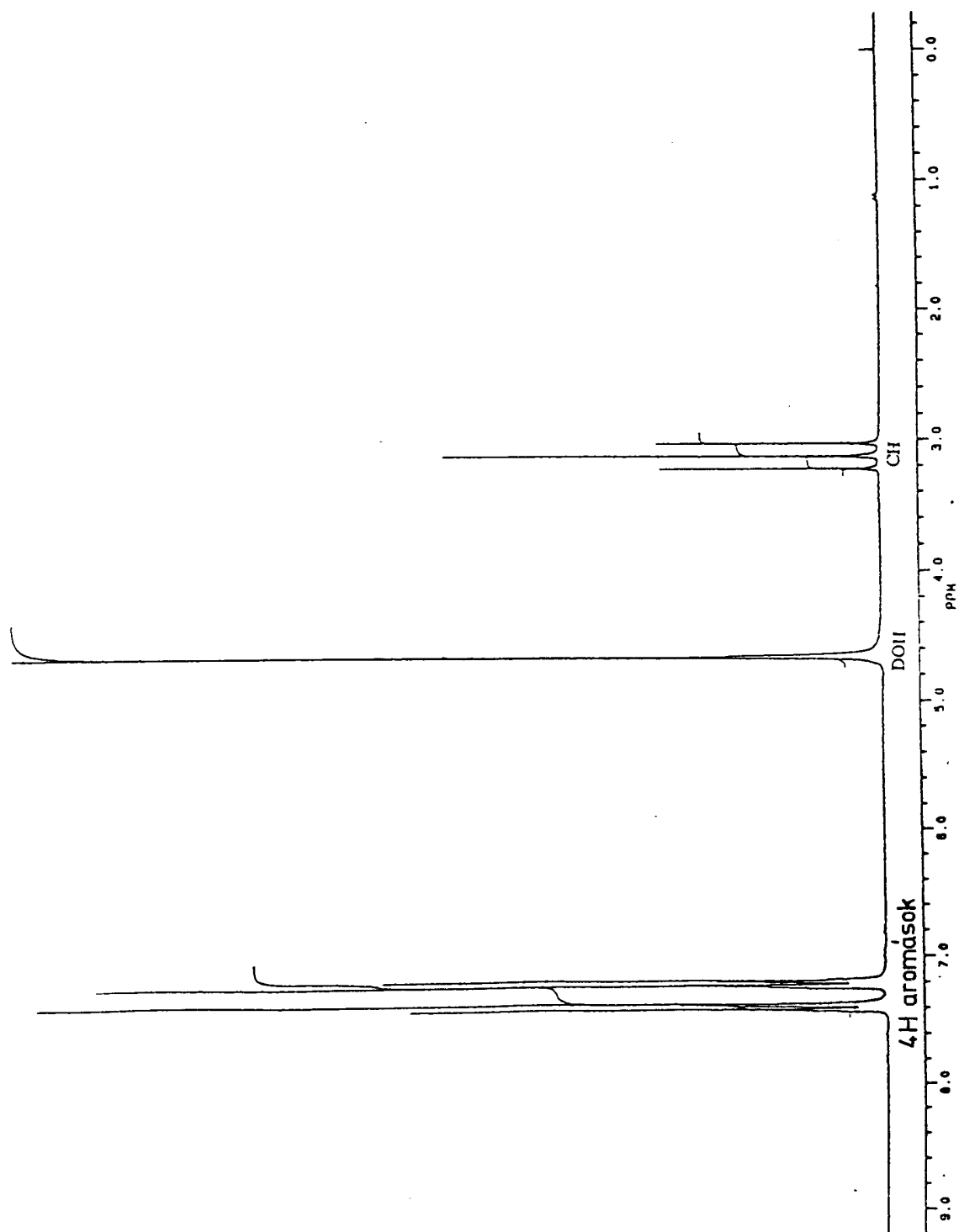
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

34767

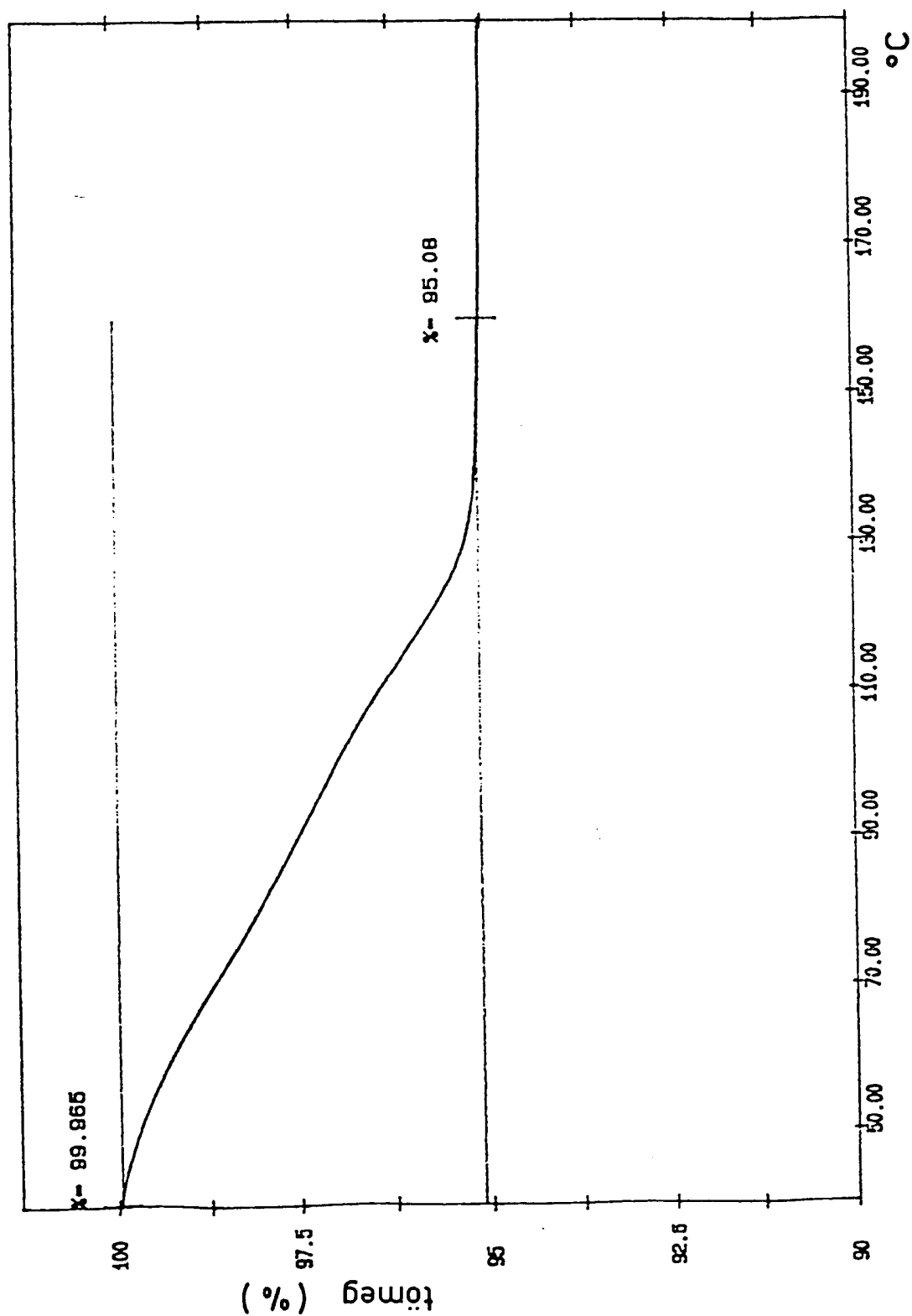
10/1



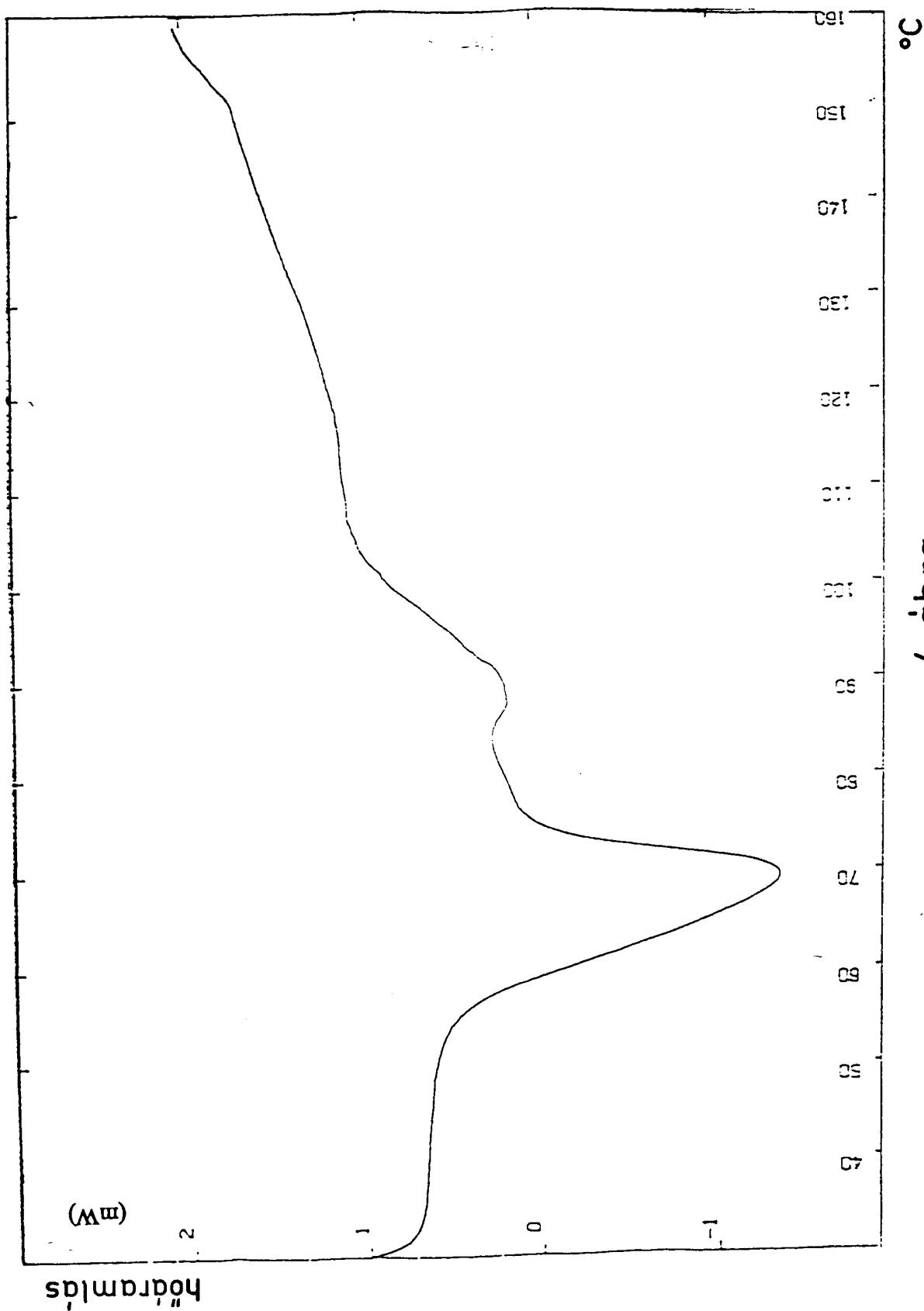
1. ábra

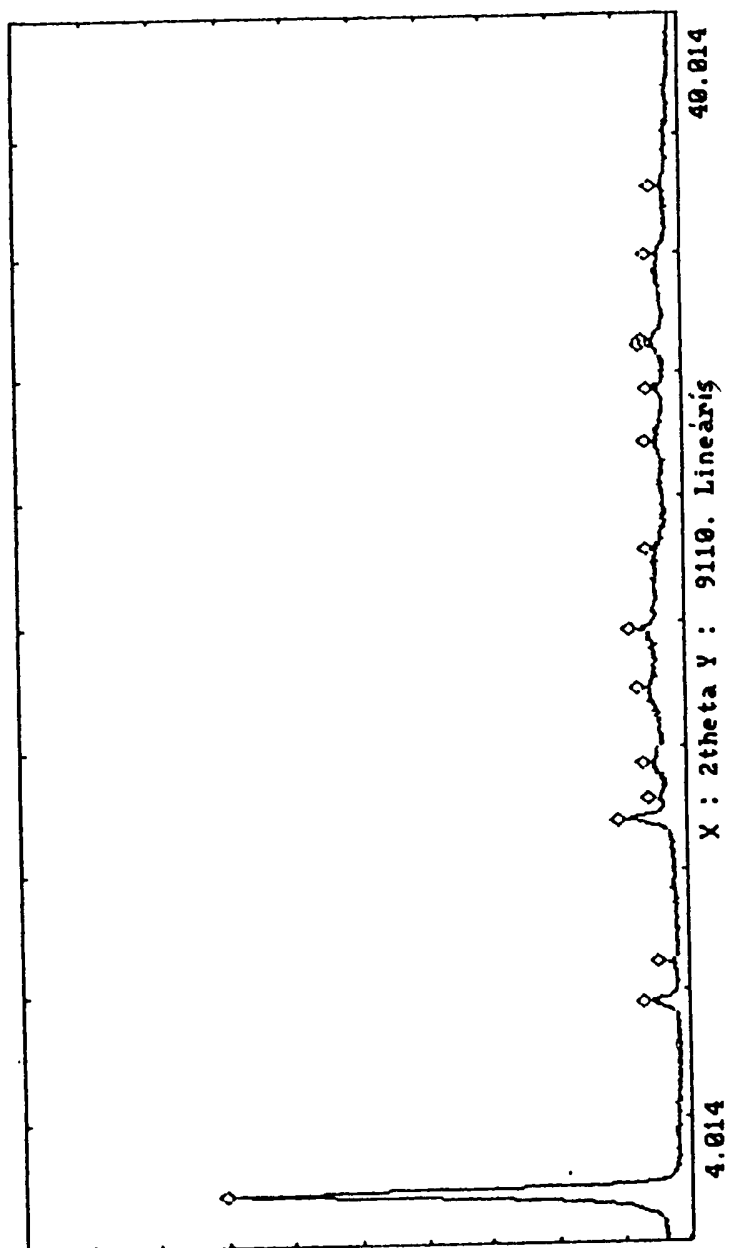


2. ábra

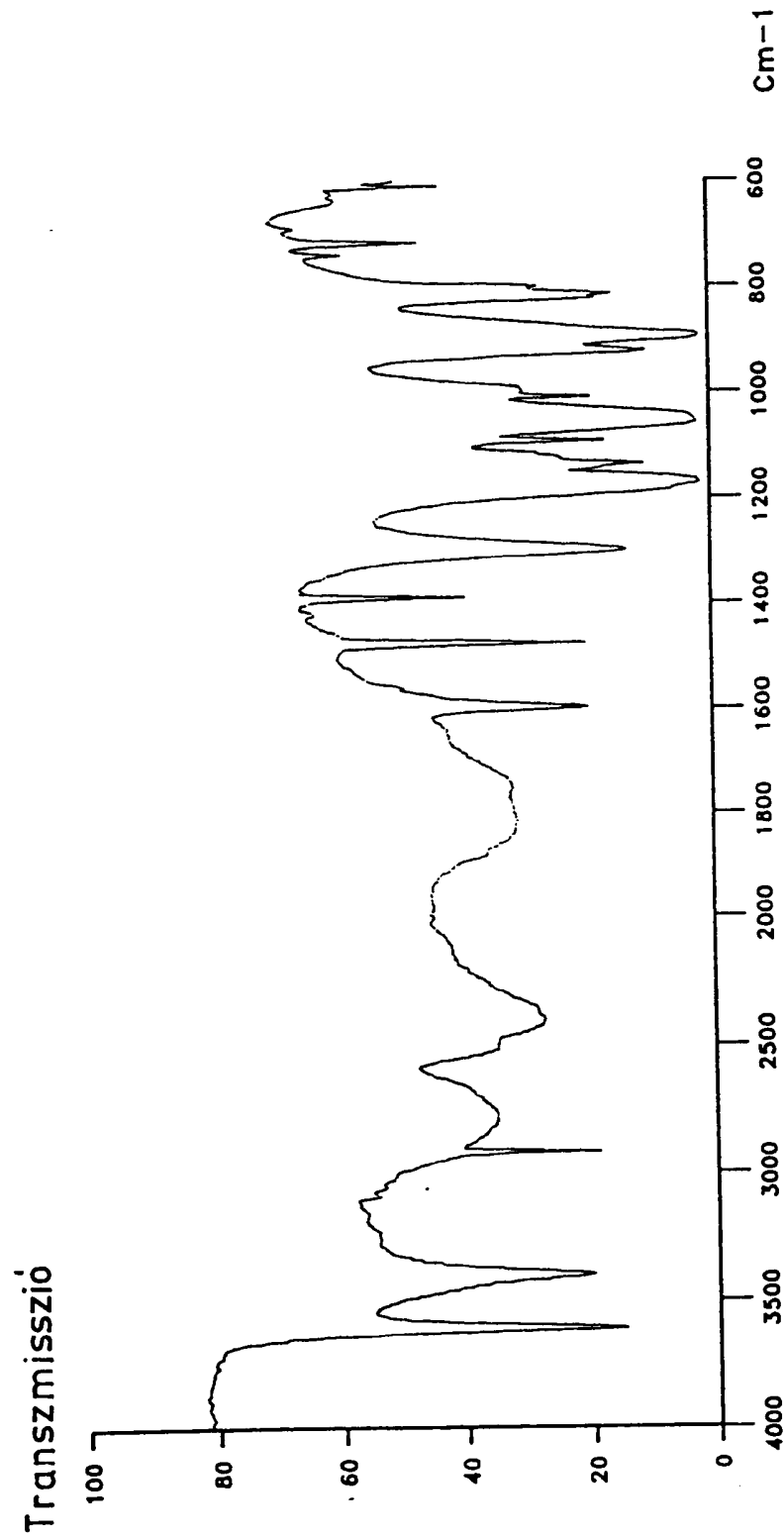


3. ábra

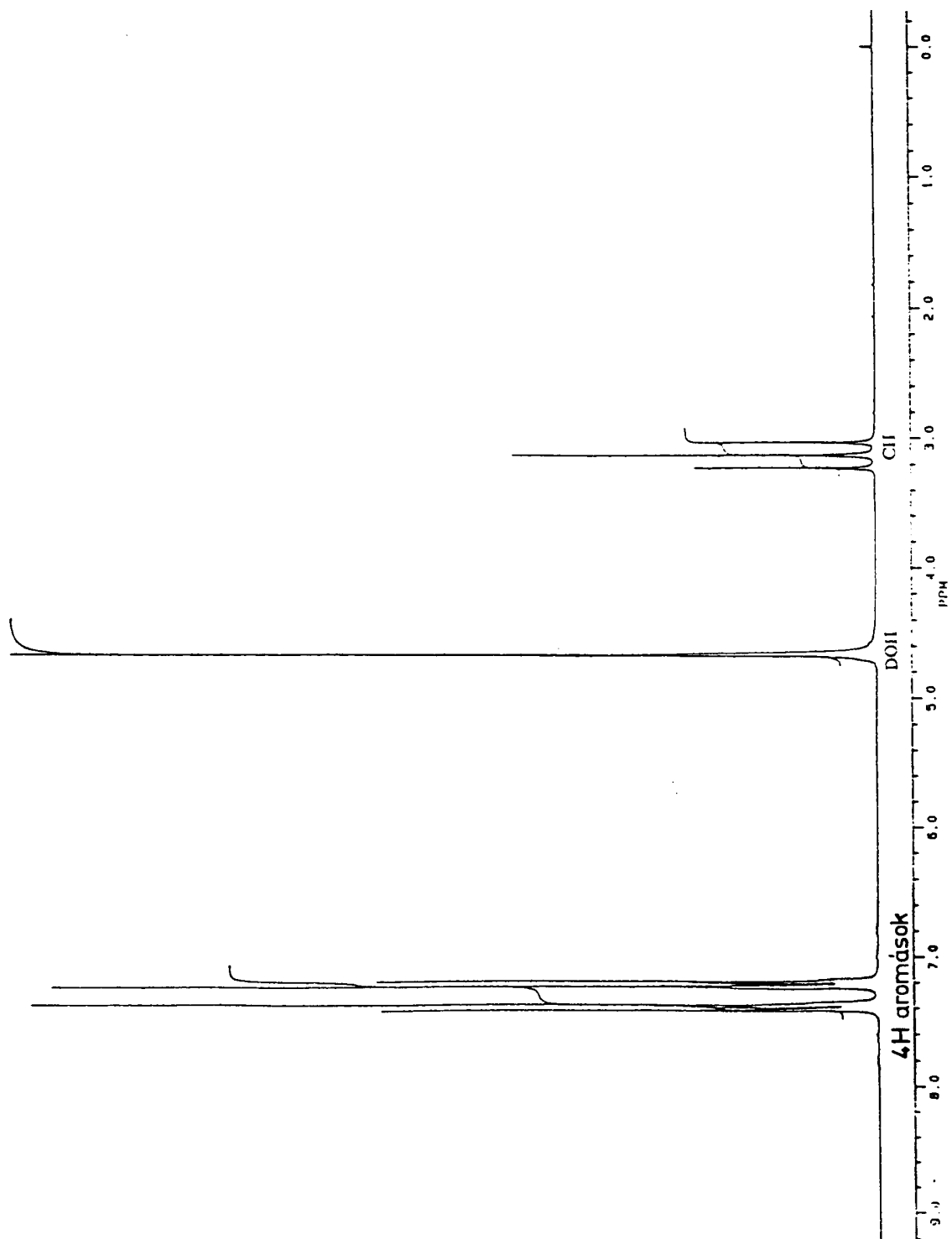




5. ábra



6. ábra

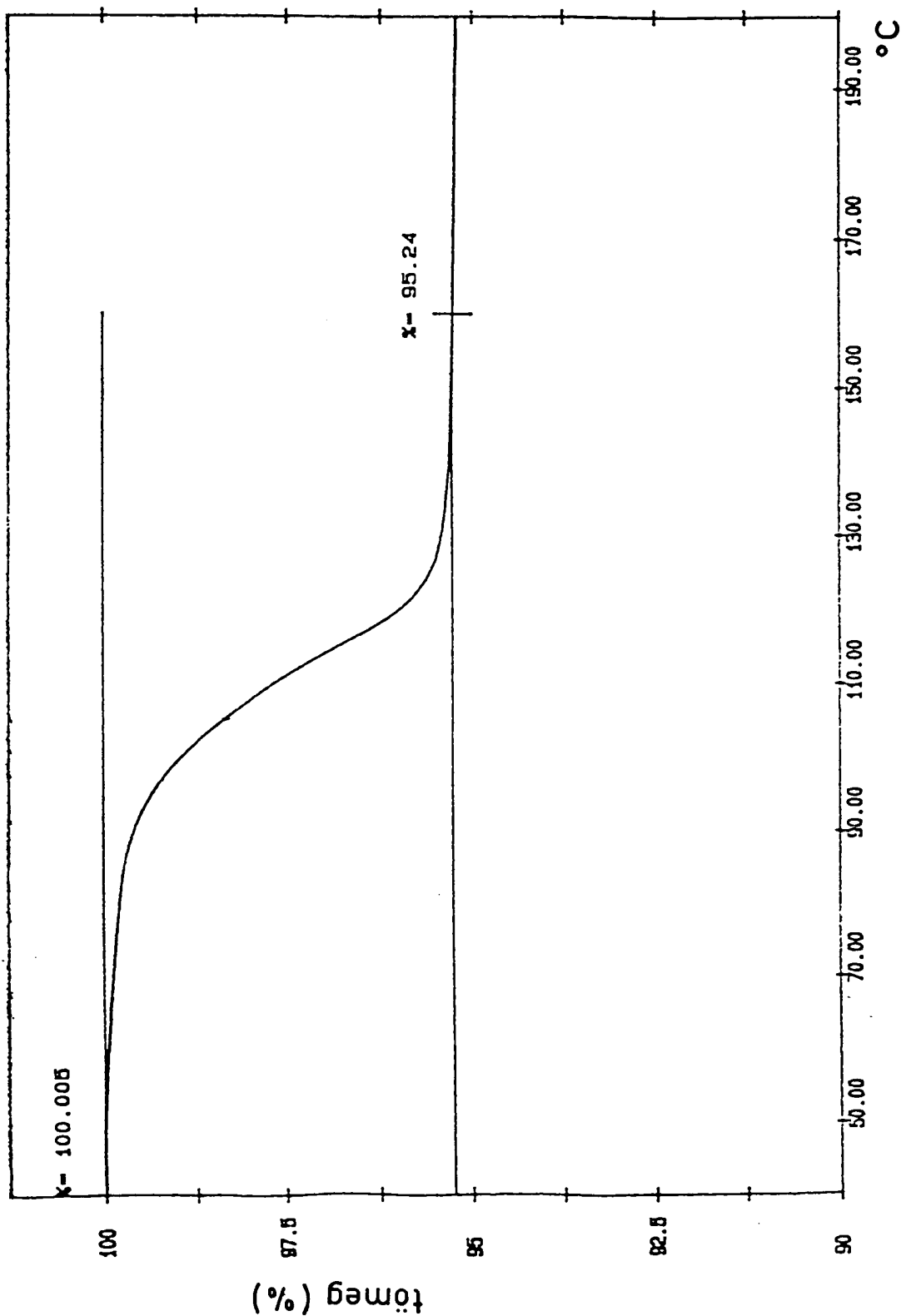


7. ábra

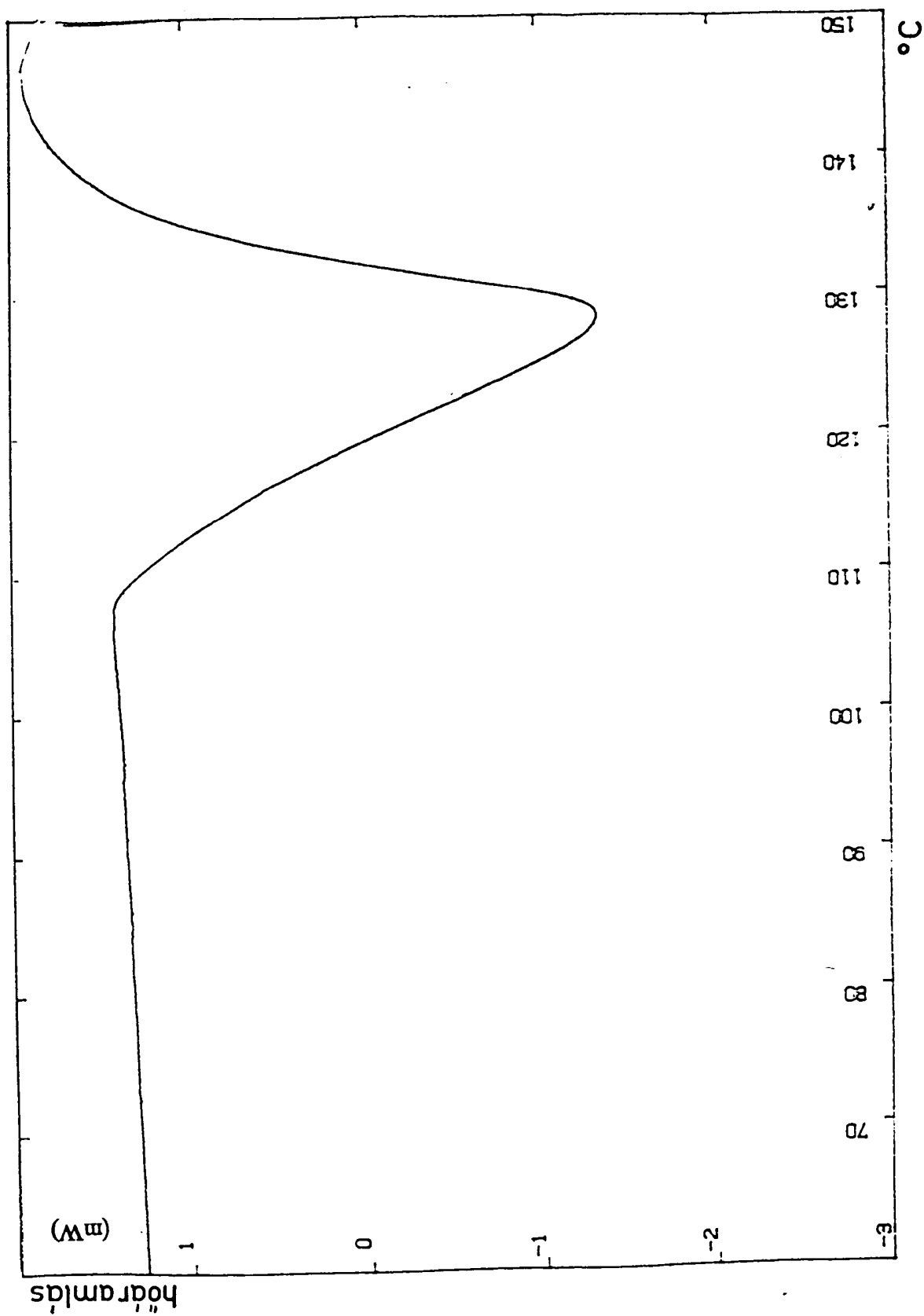
P 930 2257

7/64767

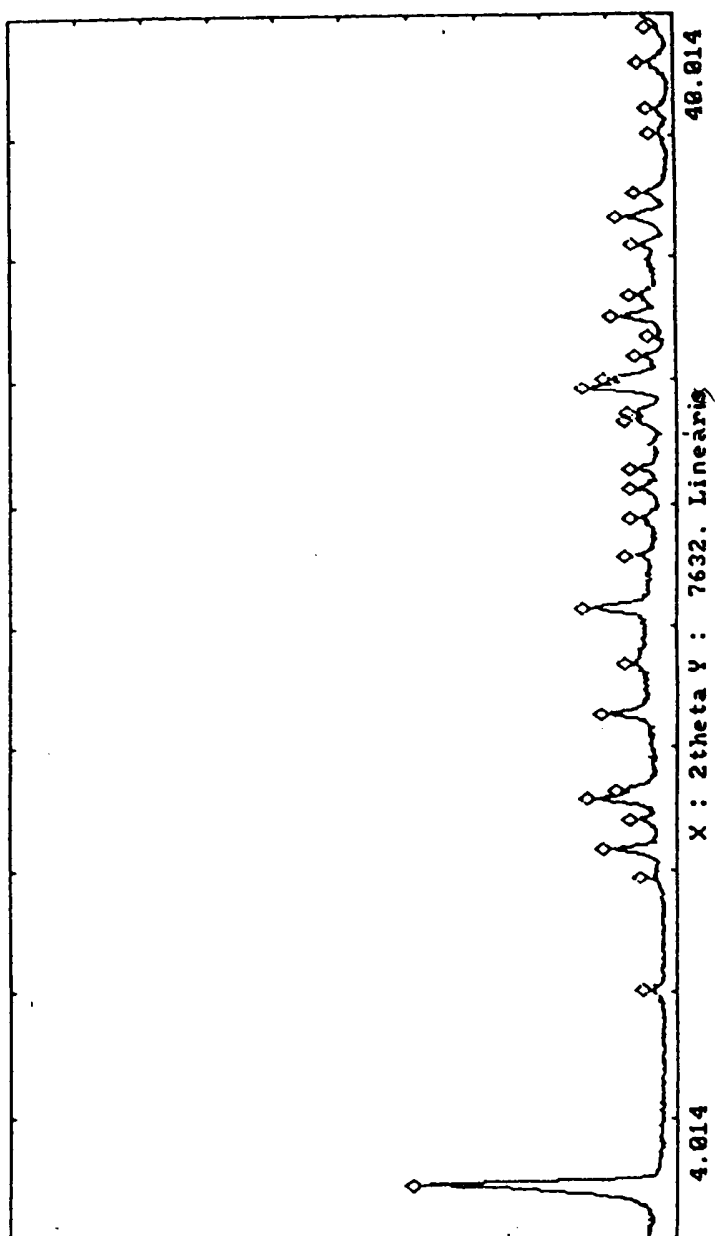
10/8



8. ábra



9. ábra



10. ábra

[Handwritten signature]