

ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) 185 617

A bejelentés napja: (22) 80. 07. 18.

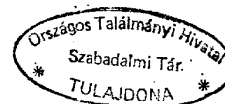
(21) (1817/80)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
DE(32)
79. 07. 20.(31)
(P 29 29 456.2)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 09. 28.

Megjelent: (45) 87. 10. 20.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
A 61 K 31/13;
A 61 K 47/00

Feltalálók(k): (72)

dr. SIEGL Annemarie, gyógyszerész, dr. REITHMAYR Karl,
gyógyszerész, Linz, dr. KNOPP Christian, gyógyszerész, Graz, AT

Szabadalmaz: (73)

Chemie Linz Aktiengesellschaft, Linz, AT

(54)

ELJÁRÁS NYÚJTOTT BRONCHOLITIKUS ÉS TOKOLITIKUS HATÁSÚ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás nyújtott broncholitikus és tokolitikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy egy protonnal feltöltött, divinilbenzollal térhálósított, megkötőcsoportonként szulfonsavcsoportokat tartalmazó, 2–5% térhálósodási fokú polisztirolt vizes közegben, fénytől védve és nitrogénatmoszférában az N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etyl]-hexametilén-diamin (Hexoprenalin) valamilyen bisz-sójának vizes oldatával olyan rezináttá reagáltatjuk, amelyben a polisztirol töltési kapacitása Hexoprenalinnal a nátrium-ionok kapacitásának legalább 90%-a és a Hexoprenolin-tartalma 35–55 súly%, majd a vizes oldatból elkülönítjük a kapott rezinátot, desztillált vízzel mossuk, vákuumban, adott esetben melegítés közben szárítjuk és ismert módon perorális gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

A találmány tárgya eljárás nyújtott broncholitikus és tokolitikus hatású olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek a β -szimpatomimetikus hatású N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametiléndiaminból (hexoprenalin) származnak és a hexoprenalin hatóanyagot lassan és egyenletesen adják le.

Az N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametiléndiamin és sói hosszabb idő óta ismertek β -mimetikumként és broncholitikus szerek hatóanyaga-ként (241 436 számú német szövetségi köztársaságbeli közzétételi irat). A hatóanyag egyik előnye az, hogy csak gyenge mellékhatást gyakorol a szívre és a vérnyomásra és hatása viszonylag hosszú ideig tart. A klinikai gyakorlatban természetesen egy nyújtott hatástartam lenne kívánatos.

Hosszú ideje szokásos a bázikus jellegű hatóanyagok hatástartamának meghosszabbítása céljából savas ioncserélőn gyantákkal adduktumokat készíteni belőlük. A fenilalkanolaminokat, így a noradrenalin, adrenalin és a hörgőgörcsoldó izoprenalin is kationcserélő gyantákkal végzett reakcióval úgynevezett „retard” készítményekké alakították, ehhez ioncserélő gyantaként olyan polisztirolt is használtak, amely divinilbenzollal van térhálósítva és szulfonsavcsoportokat tartalmaz (379 057 számú svájci szabadalmi leírás). A felvevő-képesség és hatóanyagleadás szempontjából a 7–9%-ig térhálósított gyanták bizonyultak különösen előnyösnek. A kisebb térhálósodási fokú gyanták ilyen célra alig alkalmasak, mert a hatóanyagot túl gyorsan, például az első órán belül csaknem teljesen leadják, és így nem jön létre kielégítő retardálás. Olyan folyékony gyógyászati készítményeket is javasoltak már, amelyek a hatóanyag valamilyen rezinátját tartalmazzák szuszpendálva (869 149 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás). Itt is divinilbenzollal térhálósított olyan polisztirolgyantát, azaz Zeocarb 225-t javasoltak gyantakomponensként a fenilalkanolaminokhoz, amelyek térhálósodási foka 8%.

Ezeknek a módszereknek a hexoprenalin esetében történő alkalmazásakor azonban kitűnt, hogy azokkal a gyantákkal, amelyek például az izoprenalin esetében jó tulajdonságokat mutattak, nem állítható elő használható hatóanyagkombináció. Nemcsak azt tapasztalták, hogy a 7–9% térhálósodási fokú gyanták felvevő kapacitása kedvezőtlen, így például egy 8%-ig térhálósított gyantát a nátriuménak csak 60–65%-a volt, hanem az adduktumok hosszabb állás után barnára színeződtek, így gyógyászati célra nem feleltek meg.

Meglepődve tapasztaltuk, hogy hexoprenalinból és a fentiekben megadott fajtájú polisztirollokból jó retard hatású és jó stabilitású gyógyszerkészítmények állíthatók elő, ha az adduktum előállításához csak 2–5%-ig, előnyösen kerekén 4%-ig térhálósított gyantákat használunk.

A találmány tárgya tehát eljárás nyújtott broncholitikus és tokolitikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, amelynek értelmében úgy járunk el, hogy egy protonokkal feltöltött, divinilbenzollal térhálósított, megkötőcsoportokként szulfonsavcsoportokat tartalmazó, 2–5% térhálósodási fokú polisztirolt vizes közegben fénytől védve és nitrogénatmoszférában az N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametiléndiamin valamilyen bisz-sójának vizes oldatával kezelünk.

Előnyösen 4% térhálósodási fokú polisztirolgyantákat alkalmazunk, nagyon alkalmasak a 4,5% térhálósodási fokú gyanták is.

2

A gyantának a hexoprenalinval való feltöltése előtt egy kereskedelembe szokványos, a kívánt térhálósodási fokkal rendelkező polisztirolszulfonsavgyantát először a kis molekulású komponensek eltávolítására körülbelül 2 n ammóniumhidroxid-oldattal, majd körülbelül 2 n hidrogénklór-oldattal melegítjük, dekantáljuk és kimoszuk. Ezt követően a kimosott gyantát a protonokkal való tökéletes feltöltés elérésére vagy szobahőmérsékleten, körülbelül 1 n hidrogénklór-oldattal keverjük, vagy vízben szuszpendáljuk, oszlopra visszük és kismérvű csepegési sebességnél körülbelül 1 n hidrogénklór-oldattal feltöltjük.

Az ily módon előkezelt, H-alakú gyantát reagáltatjuk a hexoprenalin hatóanyaggal, ennek során előnyösen a dihidroklór vizes oldatát alkalmazzuk, de más sók – például a dihidrobromid, a diszulfaminat vagy a diacetát – vizes oldata is alkalmazható. A reagáltatás egyik módja szerint a gyantát több órán keresztül az N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametiléndiamin bisz-sójának vizes oldatával – amelynek hexoprenalin-tartalma 1–2 súly% szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában, fénytől elzárva rázzuk. A reakció befejezése után a hexoprenalinval töltött gyantát szűréssel elkülönítjük, desztillált vízzel mossuk és vákuumszáritószekrényben szobahőmérsékleten vagy némileg magasabb hőmérsékleten szárítjuk.

Ugy is eljárhatunk azonban, hogy az ún. perkolációs módszer szerint az előkezelt, H-alakú gyantát desztillált vízben szuszpendáljuk, oszlopra visszük és erre az oszlopra a hexoprenalin valamilyen bisz-sójának 1–2 súly%-os hexoprenalin-tartalmú vizes oldatát adagoljuk nitrogénatmoszférában és fény kizárásával, ennek során lassú, körülbelül 1 ml/perc csepegési sebesség ajánlatos. A hexoprenalin adagolásának befejezése után desztillált vízzel utánöblítjük, a hexoprenalinval töltött gyantát az oszlopból eltávolítjuk és vákuumszáritószekrényben szárítjuk.

A feltöltés után a találmány szerinti készítmények stabilak, a 4% térhálósodási fokú gyantákat tartalmazó készítményeknél 60 °C-on, oxigénatmoszférában végzett 12 heti tárolás után sem mutatkozik szignifikáns változás.

A gyantán megkötött hexoprenalin pontos mennyiségét az oldat kiindulási és a reakció utáni maradék-koncentráció különbségéből állapítjuk meg.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott polisztirolgyanták felvevő (feltöltő) kapacitása hexoprenalin esetében a nátrium kapacitásának több, mint 90%-a. Finomszemcsés, 4%-ig térhálósított gyanták esetén akár 98%-ot is kitehet. A durvaszemcsés gyanták, például az 50–100 mesh szitafrakciójukkal valamivel alacsonyabb felvevő (feltöltő) kapacitást mutatnak, mint például a 200–400 mesh szitafrakciójú, azonos típusú gyanták (50–100 mesh: a Na-kapacitás 91,14%-a, 200–400 mesh: a Na-kapacitás 98,40%-a); emellett a szemcse-nagyság hatása csak 4%-os térhálósodási fokú gyanta esetén ilyen szembevetendő, a csak 2%-ban térhálósított, ugyanolyan gyanta esetén ezzel szemben sokkal alacsonyabb (50–100 mesh: a Na-kapacitás 91,46%-a, 200–400 mesh: a Na-kapacitás 93,96%-a).

Igy például egy találmány szerinti, 4%-ig térhálósított, 5,16 mval/g száraz gyanta összes Na-kapacitása és 200–400 mesh szemcse-nagyságú gyanta 5,07 mval hexoprenalin-t tartalmaz, ami 1250 mg hexoprenalin/g gyantának felel meg, és egy találmány szerinti, 2%-ig

térhálósított, 5,19 mval/száraz gyanta Na-kapacitási és 200–400 mesh szemcseméretű gyanta 4,98 mval mennyiségű hexoprenalint tartalmaz, ami 1229,6 mg hexoprenalin/g gyantának felel meg.

A találmány szerinti eljárással előállítható készítmények felszabadulásának sebessége nagyon kedvező. In vitro kísérletek azt mutatják, hogy a 4%-ban térhálósított, fentiekben jellemzett polisztirol alkalmazása esetén 8 óra után az eredetileg jelenlevő hexoprenalin hatóanyagának körülbelül 80%-ra szabadul fel. Ha csak 2%-ig térhálósított gyantát használunk, többnyire már körülbelül 3 óra múlva körülbelül 80%-os felszabadulást értünk el. Azt, hogy egy ilyen kevésbé térhálósított gyanta esetén is ilyen mértékű visszatartás figyelhető meg, különösen meglepőnek kell tartanunk. A találmány szerinti eljárással előállítható készítmény oxidációval szembeni rendkívüli stabilitása arra mutat, hogy a hexoprenalin egyenletesebben és teljesen a gyantához kötődik.

A találmány szerinti készítményeket elsősorban perorális beadásra szánt gyógyszerkészítményekké dolgozzuk fel, ezek mind szilárd készítmények, például kapszulák, drázsék, vagy tabletták, mind szuszpenziók, például szirupok lehetnek. Egy egyszeri adag előnyösen 2,4 mg összetételel tartalmaz, ez 1,5 mg-os egyszeri hexoprenalin adagnak felel meg.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. példa

Divinilbenzollal 4%-ig térhálósított, 200–400 mesh szemcsenagyságú, kereskedelemben kapható polisztirol-szulfonsavgyantát a kis molekulású alkotórészek eltávolítása céljából egymás után 2 n ammóniumhidroxid-oldattal és 2 n sósav-oldattal melegítünk, dekantáljuk és kimossuk. Ezután protonokkal való feltöltés céljából n sósav-oldattal kezeljük.

Az így előkezelt gyanta 1 g-ját 10 órán keresztül rázzuk nitrogén atmoszférában és fénytől védve 1,5 g N,N'-bis[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametiléndiamin 100 ml kétszer desztillált vízzel készített oldatával. A feltöltött gyantát leszűrjük és kétszer desztillált vízzel utánöblítjük, majd vákuumszáritószekrényben megszáritjuk.

A gyantához kötődött, pontos hexoprenalin mennyiséget a feltöltés után az oldat kiindulási és maradék koncentrációja közötti különbségből számítjuk ki. Ez 1250 mg-ot tett ki, amely 5,07 mval-nak felel meg, ami a gyanta Na-kapacitásának 98,40%-a. Ez 1066 mg szabad hexoprenalin bázisnak felel meg. A rezinát hexoprenalin-tartalma 51,6 súly%. Az így előállított rezinát felszabadulásának sebességét az úgynevezett „replacement-closed tube” módszerrel határoztuk meg, azaz a rezinátot óránként friss eluálószerrel kevertük össze és ráztuk.

Az eluáló folyadék az első és második órában mesterséges gyomornedv (pH = 1,3) és a harmadik órától mesterséges bélmedv (pH = 6,5) volt 37 °C-on.

Gyomornedv: 0,199 m; 2 g nátriumkloridot és 80 ml n sósav-oldatot kétszer desztillált vízzel 1000 ml-re töltöttünk fel.

Bélmedv: 0,07 m; 10,09 g dinátriumhidrogénfoszfát-monohidrátot és 1,76 g nátriumdihidrogénfoszfát-dodekahidrátot kétszer desztillált vízzel 1000 ml-re töltöttünk fel.

Az így meghatározott felszabadulási sebesség értékeit az alábbi táblázatban adjuk meg.

Óra	A felvett mennyiségből leadott hexoprenalin (%)
1	36
2	55
3	66
4	70
5	75
6	78
7	80
8	81

Ha a 200–400 mesh szemcsenagyságú gyanta helyett 50–100 mesh szemcsenagyságú gyantát használunk, a felvett mennyiség (feltöltődés) grammonként 4,24 mval, illetve 1048 mg, ez a nátriumkapacitás 91,14%-a.

Ha az N,N'-bis[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]-hexametiléndiamin dihidrokloridja helyett a diszulfaminátot, a diacetátot vagy a dihidrobromidot használjuk és egyebekben a fentiekben leírt módon járunk el, 200–400 mesh szemcsenagyságú gyanta alkalmazása esetén a diszulfaminát használatkor a felvett mennyiség 4,98 mval/g, ez a Na-kapacitás 96,7%-a diacetát használatkor 4,92 mval/g, ez a Na-kapacitás 95,5%-a és dihidrobromid használatkor 4,95 mval/g, ez a Na-kapacitása 96,1%-a.

2. példa

1 g, az 1. példa szerinti módon előkezelt, divinilbenzollal 2%-ig térhálósított, 200–400 mesh szemcsenagyságú polisztirol-szulfonsavgyantát 200 ml desztillált vízben szuszpendálunk, oszlopba töltjük, majd az oszlopba 100 ml olyan vizes hexoprenalin · 2HCl oldatot viszünk fel nitrogén atmoszférában és fény kizárása közben, amelynek hexoprenalin koncentrációja 1,5 súly%, és a csepegési sebesség 1 ml/perc. Ezután kétszer desztillált vízzel utána öblítjük, a gyantát az oszlopból kivesszük, és az 1. példában leírt módon megszáritjuk.

A feltöltődés 4,98 mval/g, illetve 1229,6 mg/g volt, ez a Na-kapacitás 93,96%-a, ami 1047 mg szabad Hexoprenalin-bázisnak felel meg, a rezinát Hexoprenalin-tartalma 51,1 súly%.

Az 1. példa szerinti módon meghatározott felszabadulási sebesség az alábbi volt.

Óra	A felvett mennyiségből leadott hexoprenalin (%)
1	55
2	72
3	80
4	82
5	85
6	86
7	87
8	88

3. példa

Az 1. példában leírt módon előállított rezinából és az alábbi alkotórészekből tablettát készítünk:

hexoprenalin-rezinát	2,4 mg
tejcukor	95,6 mg
kukoricakeményítő	23,0 mg
kollidon	7,0 mg
glicerinpalmitosztearát	2,0 mg
	130,0 mg

A tablettá 1, 5 mg hexoprenalin hatóanyagot tartalmaz.

Az így előállított tablettát lakkal is bevonhatjuk.

4. példa

A 3. példában megadott alkotórészekből granulátumot állítunk elő, amelyet 4-es nagyságú kapszulába töltünk.

5. példa

50,0 g nyerscukrot 48,54 g injekcióhoz való vízzel sziruppá főzünk, majd a főzés végén összekeverjük 1–1 ml etanolban feloldott 0,06 g p-hidroxibenzoesav-metilészterrel és 0,03 g p-hidroxibenzoesav-propilészterrel. Lehűlés után mikrokristályos állapotban hozzáadunk 1,2 g metilcellulózt és 0,15 g cellulózt, és nyíróerők alkalmazásával bedolgozzuk. Ezután hozzákeverünk 0,012 g, az 1. példa szerinti módon előállított hexoprenalin-rezinátot. Így 100 g, perorális beadásra alkalmas szirupot kapunk.

6. példa

1 g, divinilbenzollal 2 %-ig térhálósított, 50–100 mesh szemcsenyiségű és 3,0 mval/g gyanta nátrium-töltési kapacitású polisztirolgyantát az 1. példában megadott módon N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]-hexametiléndiaminnal (Hexoprenalin) feltöltünk.

A gyantán kötött, pontos Hexoprenalin-mennyiséget a kiindulási koncentráció és az oldatban a kezelés után maradó koncentráció közötti különbségből számítjuk ki. Ez az érték 674,38 mg Hexoprenalin, dihidrokloridként számítva, ami 574,63 mg szabad bázisnak felel meg, vagy 2,73 mval, ami a gyanta nátrium-kapacitásának 91,1 %-a. A rezinát gyanta-tartalma 36,5 súly %.

10

7. példa

1 g, divinilbenzollal 4 %-ig térhálósított, 200–400 mesh szemcsenyiségű és 5,3 mval/g gyanta nátrium-töltési kapacitású polisztirolgyantát a 2. példában megadottak szerint Hexoprenalinnal feltöltünk.

A gyantán kötött, pontos Hexoprenalin-mennyiséget a kiindulási és a kezelés utáni maradék-koncentráció különbségből számítjuk ki. Ez az érték 1286,7 mg Hexoprenalin, dihidrokloridként számítva, ami 1096,47 mg szabad bázisnak felel meg, vagy 5,21 mval, ami a gyanta nátrium-kapacitásának 98,3 %-a. A rezinát Hexoprenalin-tartalma 52,5 súly %.

25

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás nyújtott broncholitikus és tokolitikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy protonokkal feltöltött, divinilbenzollal térhálósított, megkötőcsoportokként szulfonsavcsoportokat tartalmazó, 2–5 % térhálósodási fokú polisztirolt vizes közegben, fénytől védve és nitrogénatmoszférában az N,N'-bisz[2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]-hexametiléndiamin (Hexoprenalin) valamilyen bisz-sójának vizes oldatával olyan rezinátá reagáltatunk, amelyben a polisztirol töltési kapacitása Hexoprenalinnal a nátrium-ionok kapacitásának legalább 90 %-a a Hexoprenalin-tartalma 35–55 súly %, majd a vizes oldatból elkülönítjük a kapott rezinátot, desztillált vízzel mossuk, vákuumban, adott esetben melegítés közben szárítjuk és ismert módon perorális gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kereken 4 % térhálósodási fokú gyantát alkalmazunk.

Ábra nélkül

Kiadja az Országos Találmány Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet