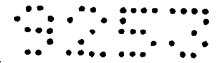


363/82

Közzétetteli példány



ADVOPATENT
Szabadalmi Iroda

62853

Eljárás a 2-(2,6-diklóranilino)-fenilecetsav új sóinak
és ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények
előállítására

HEUMANN PHARMA GMBH AND CO., Nürnberg

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1992. 02. 06.

Elsőbbsége: 1991. 02. 07. (91 101 674.9) Európa

K i v o n a t

Az /I/ képletű 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav sóit úgy állítják elő, hogy a vegyületet vagy nátriumsóját rubidium- vagy cézium-só oldatával reagáltatják. Az új sókat illetve a sókat tartalmazó gyógyászati készítményeket gyulladássos és reumatikus folyamatok és fájdalmas állapotok kezeléséhez lehet alkalmazni.

CS 7

1992. 02. 06.

KÖZLÉSKÉRT

62853

Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

Budapest

62853

NSZ 05

C07C 229/42

A61K 31/155

A

Eljárás a 2-(2,6-diklóranilino)-fenilecetsav új sóinak
és ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények
előállítására

HEUMANN PHARMA GMBH AND CO., Nürnberg,
Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

Dr. GRAFE Ingomar, Nürnberg

Dr. SCHICKANEDER Helmut, Eckental

Dr. MÖRSDORF Johann Peter, Langenzenn

Dr. VERGIN Hartmut, Nürnberg

Dr. AHRENS Kurt-Henning, Nürnberg

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1992. 02.06.

Elsőbbsége: 1991. 02. 07. (91 101 674.9) Európa

A találmány tárgya eljárás a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav új sóinak, valamint az ezeket a sókat tartalmazó gyógyászati készítményeknek előállítására.

A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav INN-neve diklofenak, mely a nem-szteroid gyulladásgátlók csoportjához tartozik és az /Ia/ képletel rendelkezik. A vegületet vízben és alkoholban jól oldható nátrium-sója alakjában alkalmazzák gyulladáshoz és reumatikus folyamatok terápiajában és fájdalmas állapotoknál. Kiváló gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatással rendelkezik. Előnyben részesülnek a galenikus készítmények, tabletták, drazsék, kapszulák, injekciós oldatok és kúpok formájában. Minthogy különösen orális alkalmazásnál mellékhatások, mint gyomor-bél-panaszok, vese- és májfunkció zavarok léphetnek fel, kívánatos volna, ha a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav sóinak helyileg vagyis percután alkalmazható készítményei állnának rendelkezésre, mert ily módon a célszerv, pl. a megbetegedett ízület közvetlenül elérhető volna. Továbbá kizárható volna a májban végbemenő első metabolizálás, mely orális alkalmazásnál elkerülhetetlen.

A DE-OS 33 36 047 /GB 2,128,087/ sz. szabadalmi dokumentumban a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav dietil-ammóniumsójával készült olaj-a vízben-emulzió alapuló, helyileg alkalmazható gyógyászati készítményeket írnak le, de dietil-aminnál karcinogén nitrozaminok képződésének veszélye áll fenn. Ennélfogva 1987 tavaszán e Szövetségi Egészségügyi Hivatal olyan ajánlást hozott nyilvánosságra, hogy a gyógyszerekben és a kozmetikai készítményekben mellőzzék azoknak a szekunder aminoknak a használatát, melyek nitrozamin képződésre hajlamosak.

A DE-OS 37 20 896 sz. /GB 2,192 539/ szabadalmi dokumentumban olyan gyógyászati készítményeket írnak le, különösen transzdermális terápiai módszerekhez, melyek 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsavat vagy ennek gyógyászati szempontból elfogadható sóját, különösen nátrium-, kálium- vagy dietil-ammóniumsóját tartalmazzák, egy, az áteresztőképességet erősítő vegülettel együtt.

Találmányunk azon a feladaton alapul, hogy a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav javított tulajdonságú új sóit állítsuk elő, valamint helyileg alkalmazható, javított penetrációs tulajdonságokkal rendelkező gyógyászati készítményeket hozzunk létre.

Találmányunk értelmében ezt a feladatot az /I/ általános képletű 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav új sóival oldjuk meg, a képletben Me jelentése rubidium- vagy céziumatom.

A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav találmányunk szerinti alkálifémsóit eddig még nem ismertette az irodalom. Ezek a sók magas hőfokon olvadó szilárd anyagok, melyek nem várt módon magas lipofilia révén tűnnek ki, vagyis viszonylag csekély sószerű karakterrel rendelkeznek. Így a két só csak igen mérsékelten oldódik vízben, de jól oldódnak nempoláris, szerves oldószerekben, például ketonokban, mint metil-izobutil-etonban. A rubidium- és a céziumsó ezzel szemben a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav valamennyi eddig leírt sóhoz viszonyítva a bőrön keresztül való meglepő és nem várt áteresztő képességével tűnik ki.

A találmány szerinti sókat úgy állítjuk elő, hogy 2-/2,6-diklór-anilin/-fenil-ecetsavat vagy annak nátriumsóját vizes-alkoholos oldat-

ban, vagy egy vizes-szerves kétfázisú rendszerben valamely alkalmas rubidium- vagy céziumsóval reagáltatunk.

Alkalmas rubidium- vagy céziumsók a kloridok, bromidok, szulfátok vagy karbonátok, előnyben részesülnek a karbonátok.

A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav vagy nátriumsója és a rubidium- vagy céziumsók átalakítására egyfelől vízből vagy vízzel keverhető kis szénatomszámú alkoholból, például metanolból, etanolból vagy izopropanolból álló homogén közegben kerülhet sor. Másfelől az is lehetséges, hogy egy vizes és egy szerves fázisból álló kétfázisú rendszerben dolgozzunk. Megfelelő szerves oldószerek ehhez az éterek, mint tercier butilmetil-éter vagy dietil-éter, észterek, mint például etil-acetát, vagy ketonok, például metil-etil-eton vagy metil-izobutil-eton, előnyben részesülnek a ketonok. A reakciót előnyösen 1:1 molarányban, 0-80 °C között előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav új sóit szokásos módszerekkel különítjük el és tisztítjuk, például megfelelő oldószerekből történő extrahálás, kicsapás és/vagy kristályosítás útján.

Találmányunk tárgyköréhez tartoznak még olyan gyógyászati készítmények, melyek hatóanyagként a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav valamelyik, a fentiekben meghatározott sóját tartalmazzák gyógyászati szempontból elfogadható, a helyi alkalmazáshoz megfelelő szerves oldószerral és adott esetben további segédanyaggal együtt.

Amint a fentiekben már kifejtettük, a találmány szerinti sók a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav ismert sóival szemben, a bőrön keresztül mutatkozó meglepő és nem várt módon nagymértékű átresztő ké-

pességükkel tűnnek ki. Ezeket a meglepő tulajdonságokat a következőkben leírt, szőrtelen patkányokon tapasztalt in vitro-bőráteresztő-képesség modelljében bizonyítottuk. Ehhez a szőrtelen patkányok mellkasi-hasi területéről vett $3,14 \text{ cm}^2$ nagyságú bőrdarabokat montiroztunk T.J. Franz módszerével egy penetrációs kamrában /J. Invest. Dermatol. 64, 190 /1975/ /.

A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav megvizsgálandó sóit 1:1 arányú etanol/izopropanolban feloldottuk, mimellett a sók súlyhiányát 10,0 mg/ml 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav-nátriumra vonatkoztattuk. A bőrfelületekre 1-1 ml oldatot vittünk fel.

Az akceptorfolyadék kb. 8 ml 1/15 M Sørensen foszfátpufferből /pH 7,4/ állt. 8-8 órás állás után HPLC útján meghatároztuk a 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav összmenyiségét az összes akceptorfolyadékban.

Eredmények:

A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav sója	Az egyes kísérletek száma	A 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav összömege / μg /
Nátrium-	10	$11,2 \pm 7,4$
Kálium-	19	$19,0 \pm 7,7$
Diethyl-ammónium-	5	$5,2 \pm 1,4$
Rubidium-	5	$52,1 \pm 9,8$
Cézium-	5	$44,1 \pm 10,9$
Összehasonlító kísérlet:		
szabad sav	6	$1,6 \pm 0,3$

A gyógyszerek helyi, percután alkalmazására krémek, kenőcsök, zselék vagy paszták formájában kerülhet sor. E gyógyszerformák előállításához a szokásos oldószereket és segédanyagokat alkalmazhatjuk. A krémekhez szükséges olajos fázisként pl. zsíralkoholokat, zsírsavakat, a glicerin részleges zsírsavésztereit vagy természetes vagy félszintetikus zsírokat használhatunk. A kenőcsökhöz megfelelő, a testmelegnél folyékony parafin vagy vazelinolaj szolgálhat olajos fázisként. A krémek és kenőcsök vizes fázisai polialkoholokat, mint glicerint vagy propilénglikolt tartalmazhatnak.

A zselékben oldószerként dimetil- szulfoxidot, kis szénatomszámú alkoholokat, mint etanolt vagy izopropanolt, és glikolokat alkalmazhatnak.

A találmány egyik előnyös megvalósításánál a gyógyászati készítmények az áteresztő képességet erősítő vegyületet tartalmaznak. Ilyen vegyületek például a hosszabb szénláncú zsírsavak amidjai, mint az N,N-dimetil-lauroil-amid. Gélképző anyagként szerves és szervetlen makromolekulák jönnek számításba. Szerves gélképző vegyületek például a szilikátok, különösen alumínium- és magnézium-szilikátok, és kolloid kovasavak. A szervetlen makromolekulák területéről természetes, félszintetikus vagy szintetikus polimereket lehet gélképzőként alkalmazni. Az első két csoportból példaként említjük a poliszacharidokat és származékait, mint a keményítőt, zselatint, agar-agar, alginátokat vagy karboxi-metil-celulózt. Megfelelő gélképző, szintetikus makromolekulák a vinil-alkoholok, vinil-pirrolidon, akrilsav- és metakrilsav-származékok polimerjei.

Az említett gyógyszerformákhoz szükséges további segédanyagok lehetnek az emulgátorok, mint nemionos vagy anionos felületaktív anyagok, továbbá konzerválószeresek, illatanyagok, stb.

A fent leírt segéd- és hordozóanyagok a szokásos termékek közé tartoznak, melyeket a felsorolt gyógyszerformák előállításánál szoktak használni. A gyógyászati preparátumokat is a galenuszi készítményeknél megszokott módszerek szerint lehet előállítani. Így például az említett komponenseket és segédanyagokat az előírt mennyiségekben össze lehet keverni és a kapott keverékekből önmagában ismert módon, helyi alkalmazáshoz megfelelő formákat készíthetünk.

Az ilyen módon kapott helyileg alkalmazható gyógyászati készítményeket az ember- és állatgyógyászatban gyulladások és fájdalmas állapotok, különösen reumás megbetegedések kezeléséhez lehet felhasználni. Ilyen megbetegedések például a gyulladósos-reumatikus ízületi- és gerincoszlop-panaszok, beleértve köszvényes rohamokat is, ingerállapotok degeneratív ízületi- és gerincoszlop-panaszoknál, lágyék-reumatizmus és fájdalmas duzzadások vagy gyulladások, sérülések vagy operáció után, mivellett különösen a reumatizmus gyulladósos, vagy gyulladósosan aktivált degeneratív formáinak kezelésénél jó eredmények várhatók.

A következő példák a találmányt magyarázzák:

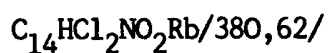
1. példa

2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav-rubidiumsó

17,3 g /75 mmól/ rubidium-karbonát 180 ml etanolban és 30 ml vízben készített oldatához 44,3 g /150 mmól/ 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsavat adagolunk.

Rövid keverés után az oldatot vákuumban bepároljuk, 50 ml metil-izobutil-ketonnal történő azeotrop desztillációval víztelenítjük és vákuumban újra szárazra pároljuk.

A maradékot izopropanolból átkristályosítva 52,0 g /az elméleti hozam 91%-a/ nagy szemű, színtelen prizmákat kapunk, melyek 90 °C-on elveszítik kristályvizüket és 270 °C-nál olvadnak.



2. példa

2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsav-céziumsó

Az 1. példával analóg módon 19,61 /60 mmól/ cézium-karbonátot és 35,4 g /120 mmól/ 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsavat reagáltatunk.

Metil-izobutil-ketonból történő átkristályosítás után 51,0 g /az elméleti hozam 99%-a/ színtelen pikkelyeket kapunk, o.p. = 245 °C.



Szabadalmi igénypontok

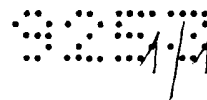
1. Eljárás /I/ általános képletű 2-/2,6-diklór-anilin/-fenil-ecetsav sóinak előállítására - a képletben M jelentése rubidium- vagy céziumatom - azzal jellemezve, hogy 2-/2,6-diklór-anilino/-fenil-ecetsavat vagy nátriumsóját megfelelő rubidium- vagy céziumsóval vizes-alkoholos oldatban vagy vizes-szerves kétfázisú rendszerben reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy rubidium- vagy céziumsóként kloridot, bromidot, szulfátot vagy karbonátot alkalmazunk.

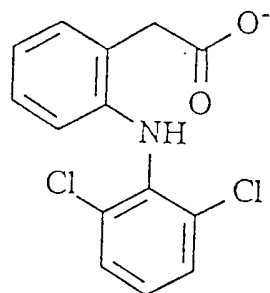
A meghatalmazott

ADVOPATENT SZABADALMI IRODA
 KARÁCSONYI BÉLA
 szabadalmi ügyvivő
 Postacím: 1251 Bp/Pf. 11.

1 lap rajt
 Szind

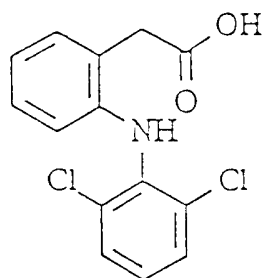


62853



Me. +
(I)

(I)



(Ia)