

P04 0776

2019.02.02 A2

N- (METILETILAMINOKARBONIL) -4- (3-METILFENILAMINO) -3-
-PIRIDILSZULFONAMID ÉS GYŰRŰS OLIGOSZACHARIDOK KOMPOZÍCIÓI, ELJÁRÁS
AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYVÉTERKÉSZÍTMÉNYEK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány N-(1-metiletilaminokarbonil)-4-(3-metilfenilamino)-3-piridilszulfonamid (toraszemid) és gyűrűs oligoszacharidok megnövekedett kioldódású kompozícióira, valamint eljárásokra ezek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, továbbá alkalmazásukra vonatkozik.

TK



N- (METILETILAMINOKARBONIL) - 4- (3-METILFENILAMINO) - 3-

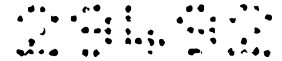
-PIRIDILSZULFONAMID ÉS GYŰRŰS OLIGOSZACHARIDOK KOMPOZÍCIÓI,
ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZER-
KÉSZÍTMÉNYEK

A találmány N-(1-metiletilaminokarbonil)-4-(3-metilfenilamino)-3-piridilszulfonamid (a leírásban a továbbiakban a "toraszemid" generikus nevet használjuk) és gyűrűs oligoszacharidok megnövekedett kioldódású kompozícióira, valamint eljárásokra ezek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, továbbá alkalmazásukra vonatkozik.

A 25 16 025 számú német szabadalmi leírás 71. példájában ismertetett toraszemid egy új hatékony vizelethajtó az úgynevezett "kacs vizelethajtók" osztályában. Szerkezetileg teljesen különbözik az ugyanebbe az osztályba tartozó vizelethajtóktól, így a furoszemidtől, a bumetanidtól és az azoszemidtől. A vizelethajtó tulajdonságain kívül magas vérnyomás elleni tulajdonságokkal is rendelkezik.

Henle-kacs vizelethajtójaként használható isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldosteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, isémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

Jólismert, hogy a toraszemid négy kristályos módosulatban létezhet: polimorf I [Acta Cryst. **B34**, 1304-1310 (1978)], és polimorf II [Acta Cryst, **B34**, 2659-2662

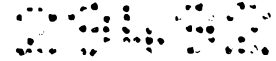


(1978)], polimorf III (PCT W000/20395 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés) és polimorf V (P 20000328A számú horvát szabadalmi bejelentés), és egy amorf módosulatban (P 20000162A számú horvát szabadalmi bejelentés).

A toraszemid módosulatai (polimorf I-V) nagyon hidrofóbok és gyakorlatilag oldhatatlanok vízben. A toraszemid nagyon gyenge vízőldékonysága és nedvesíthetősége problémát jelent jó kioldódással és egyenletes biológiai hozzáférhetőséggel rendelkező gyógyászati készítmények előállításánál.

A vízben gyengén oldódó aktív vegyületek oldódási sebessége növelésének problémája számos területet érint a növényi hatóanyagoktól a rovarirtó szerekig és általában minden olyan területet érint, ahol biológiailag aktív vegyületeket használnak.

A kioldódási sebességet a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságai határozzák meg, különösen a vízben való oldhatósága. Tehát egy hatóanyag oldódási sebessége a korlátozó tényező a felszívódás folyamatában és a hatóanyag terápiás aktivitásában. Továbbá a gyógyászati készítménybe formulázott hatóanyag bomlási termékei különféle mellékhatásokat is okozhatnak. Tehát egy alkalmas formula előállításával elért megnövekedett oldhatóság és stabilitás a hatóanyag megnövekedett hatékonyságát eredményezi. A gyógyszeriparban a gyengén oldódó hatóanyagok oldódási sebességének és stabilitásának növelését különféle módszerekkel oldották meg, például mikronizálással, amorfok, klatrátok előállításával, kémiai módosításokkal, pH-beállításával és nagyon gyakran a

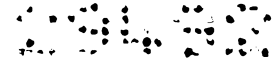


hatóanyag és egy fiziológiailag megfelelő segédanyag szilárd kompozíciójának előállításával, amely lehetővé teszi a hatóanyag kívánt fizikai-kémiai átalakítását, így a hatóanyag kioldódási sebességének és nedvesíthetőségének javítását. Fiziológiailag alkalmas adalékanyagokként általában például polivinilpirrolidont, karboximetilcellulózt, hidroxipropilcellulózt és egyre gyakrabban ciklodextrineket, kereskedelmi forgalomban kapható, 6, 7 és 8 összekapcsolódó glükopiranoz egységből álló gyűrűs oligoszacharidokat (α -, β -, és γ -ciklodextrinek és ezek származékai) használnak.

A hatóanyag/fiziológiailag elfogadható segédanyag szilárd kompozíciók előállíthatók keveréssel, őrléssel, kicsapással, elpárologtatással, liofilizálással, porlasztva szárítással és olvasztással.

A ciklodextrinek tulajdonságai jólismertek, és ezekről részletesen beszámoltak folyóiratok áttekintő cikkeiben [Szejtli J.: *Cyclodextrin Technology* (1988) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht; Szejtli J.: *Cyclodextrins in drug formulations: I. rész, Pharm. Techn. Int.* **3**, 15-22 (1991); Szejtli J.: *Cyclodextrins in drug formulations: II. rész, Pharm. Techn. Int.* **3**(3) 16-24 (1991); T. Loftson: *Pharmaceutical Application of β -Cyclodextrin, Pharm. Techn. Eur.* **11**, 20 (1999); W. Saenger: *Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research és Industry, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19**, 344 (1980)].

A ciklodextrinekre jellemző, hogy a molekulájuk alakja henger formájú. A hengeren belül egy intramolekuláris üreg található, amely hidrofób, míg a külső oldal hidrofil. Az



intramolekuláris üreg hidrofób jellege lehetővé teszi, hogy más molekulák vagy molekulák részei, amelyek "vendég" molekulákként ismertek, behatoljanak a gazdamolekulába zárványkomplexeket képezve.

Egy zárványkomplex különféle erőkkel stabilizálható, ideértve a Van der Waals vonzóerőket és a hidrogénkötéseket. A megfelelő "vendég" molekulák ciklodextrinekkal alkotott zárványkomplexei számos fizikai-kémiai változást eredményezhetnek a "vendég" molekula tulajdonságaiban. Az olvadáspont megváltozik, a komplex IR spektruma és porröntgenképe viszonylag különbözik a tiszta "vendég" molekuláétól vagy a "gazda" molekula és a "vendég" molekula egyszerű (nem komplexált) keverékétől. A ciklodextrin zárványkomplexeken keresztül a vízben oldhatatlan "vendég" molekulák oldhatóbbakká válnak. Számos esetben kémiaailag nem stabil vegyületeket stabilizálnak zárványkomplexxépzéssel. A "vendég" molekulának a ciklodextrinekkal való zárványkomplex képzéséből eredő fizikai-kémiai tulajdonságbeli változásai bizonyítékkul szolgának arra, hogy a ciklodextrin zárványkomplexek a "vendég" molekula szilárd állapotának egy egyedülálló formáját képviselik.

Bár az aktív vegyület/fiziológiailag alkalmas segédanyag szilárd kompozícióinak előállításával megnövekedett oldódási sebességet figyeltek meg sok gyengén oldódó gyógyszeriatilag aktív vegyületnél, ez nem fogadható el szabályként. Nevezetesen minden egyes hatóanyagnál és fiziológiailag alkalmas segédanyagnál meg kell állapítani, hogy melyik előállítási eljárás, fiziológiailag alkalmas segédanyag



vagy aktív anyag/fiziológiailag alkalmas segédanyag, mólarány, idő, előállítási hőmérséklet stb. eredményez olyan szilárd kompozíciót, amely lehetővé teszi a hatóanyag kívánt oldódási sebességének elérését.

A ciklodextrin különféle gyógyászatilag érdekes hatóanyagokkal képzett szilárd kompozíciói ismertek szabadalmi bejelentésekből, valamint a szakirodalomból, és itt csak néhány példát idézünk.

M. I. La Rotonda és munkatársai a nem szteroid gyulladásgátló hatóanyag, a nimeszulid és β -ciklodextrin (1:1 mólarány) fizikai keveréssel, elpárologtatással, liofilizálással, porlasztva szárítással és keveréssel előállított szilárd kompozícióit hasonlították össze, és beszámoltak arról, hogy az oldódási sebesség függ minden egyes szilárd készítmény fizikai-kémiai tulajdonságaitól. Az önmagában vett nimeszulidhoz képest a nimeszulid szilárd kompozíciókból való kioldódása jelentősen meggyorsult, és a liofilizálással és porlasztva szárítással előállított szilárd kompozíciók mutatkoztak a nimeszulid leggyorsabb kioldódású formáinak [*S. T. P. Pharma Sci.* **10**, 157 (2000)].

P. R. Vavia és munkatársai szintén nimeszulid β -ciklodextrinnel és HP- β -ciklodextrinnel képzett 1:1 mólarányú szilárd kompozícióit hasonlították össze (fizikai keveréket és liofilizátumokat). Ahogyan azt a szerzők állítják, a fizikai keverékekkel szemben a liofilizálással előállított zárványkomplexek megnövelték a nimeszulid oldódását, és különösen a nimeszulid/HP- β -ciklodextrin zárványkomplex ál-



tal jelentősen nagyobb kioldódást értek el [*Drug Develop. Ind. Pharm.* **25** 543, (1999)].

J. R. Mayano és munkatársai fizikai keveréssel, porlasztva szárítással és keveréssel állítottak elő az oxazepám hatóanyagból β -ciklodextrinnel 1:1 és 1:2 molarányú kompozíciókat, és mindegyik szilárd kompozíció meggyorsította az oxazepám kioldódását az önmagában vett oxazepámhoz képest. Fizikai keverékek esetén az oxazepán β -ciklodextrinhez viszonyított mindkét molaránya ugyanakkora befolyást mutatott az oxazepám kioldódására, míg a keveréssel és porlasztva szárítással előállított szilárd készítményeknél az 1:2 molarány jelentősen meggyorsította az oxazepám kioldódását az 1:1 molarányhoz képest [*Int. J. Pharm.* **114**, 95 (1995)].

Továbbá M. Guyot és munkatársai fizikai keverékeket és zárványkomplexeket állítottak elő a norfloxacin hatóanyagból β -ciklodextrinnel és HP- β -ciklodextrinnel 1:1 és 1:2 molarányban. A fizikai keverékek, valamint a zárványkomplexek jelentősen megnövelték a kioldódást az önmagában vett norfloxacinhoz képest. A molarányok kioldódásra gyakorolt hatását nem észlelték [*Int. J. Pharm.* **123**, 53 (1995)].

Ezenkívül M. Pedersen és munkatársai azt állították, hogy az antimikotikum mikonazol és β -ciklodextrin 1:2 molarányú fizikai keverékei gyorsabb kioldódást mutatnak a β -ciklodextrinnel képzett zárványkomplexhez képest [*Drug. Develop. Ind. Pharm.* **25**, 1241 (1999)].

Az 5 849 329 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban a szerzők eljárást védtek szabályozott kiol-



dódású gyógyászati készítmények előállítására, amelyeket úgy állítanak elő, hogy a hatóanyagot őrlik vagy szárazon keverik, többek között α -, β -, γ - és HP- β -ciklodextrinekkel és ezek származékaival. Hatóanyagokként megemlítették a naftazont, a terfenadint, a karbamazepint, a glicazidot, a glibenclamidot, a bifonazolt, valamint a nifedipint, a diazepamot és a ketoprofént.

Az 5 449 521 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban hatóanyagként grizeofulvint, piroxikamot, diakereint, diltiazemot, megesztrol-acetátot, nifedipint, nicergolint, ketoprofént, naproxént, diklofenakot, ibuprofent, lorazepamot, oxazepamot és többek között térhálós polimer ciklodextrint tartalmazó gyógyászati készítményeket védtek. Az idézett gyógyászati készítményeket a hatóanyag és egy alkalmas segédanyag őrlésével állították elő egy oldószer vagy oldószerkelet gőzeivel telített malomban.

Ezenkívül az 5 010 064 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban dipirimidol és β -ciklodextrin (1:1 - 1:12 molarányú) zárványkomplexeit védtek, míg az 5 019 563 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ibuprofén nátriumsó és β -ciklodextrin (1:0,2 - 1:0,75 molarányú) komplexeit védtek.

Ezenkívül az 5 674 854 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban diklofenak gyógyászatiilag elfogadható sóinak előállítását és β -ciklodextrinnel alkotott (1:1 molarányú) zárványkomplexét védtek, és az 5 744 165 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban nimeszulid alkálifém sóinak és alkáliföldfém sóinak α -, β - és



γ -ciklodextrinekkel és ezek származékaival alkotott zárványkomplexeit védték.

A WO 93/00097 számú nemzetközi közzétételi iratban olyan gyógyászati készítményeket igényeltek, amelyek toraszemidet vagy ennek sóit és segédanyagokat, így például hidroxipropil-cellulózt, polivinilpirrolidont, nátrium-kroszkaramellózt, krosz-povidont, kalcium-karboximetil-cellulózt, kis mértékben szubsztituált hidroxipropil-cellulózt, módosított keményítőt stb. tartalmaznak. Ebben az iratban ciklodextrineket nem említettek.

A toraszemiddel kapcsolatos további kutatásaink során meglepő módon azt találtuk, hogy a toraszemid I-V módosulatainak ciklodextrinekkel vagy ciklodextrin-származékokkal alkotott fizikai keverékei kitűnnek a toraszemid gyorsabb kioldódásával. Ezenkívül meglepő módon azt találtuk, hogy a toraszemid I-V módosulatainak ciklodextrinekkel vagy ciklodextrin-származékokkal alkotott zárványkomplexei kitűnnek a toraszemid gyorsabb kioldódásával.

A találmány először is toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatainak ciklodextrinekkel vagy ciklodextrin-származékokkal alkotott fiziológiailag alkalmas fizikai keverékeire, vagy pedig toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatoknak és ciklodextrineknek vagy ciklodextrin-származékoknak bármilyen keverékére vonatkozik.

A fizikai keverékekben található ciklodextrinek α -, β -, és γ -ciklodextrinek vagy ezek származékai. Az α -, β -, és γ -ciklodextrinek megfelelő származékai ezek étereit és kevert étereit, amelyekben a ciklodextrin anhidroglükóz része-



inek egy vagy több csoportja szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, előnyösen metil-, etil- vagy izopropilcsoporttal; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen hidroxietil- vagy hidroxipropil- vagy hidroxibutilcsoporttal; karboxil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen karboximetil- vagy karboxietilcsoporttal; (1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoporttal, előnyösen acetilcsoporttal, (1-6 szénatomos alkoxi)karbonil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy karboxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen karboximetoxipropil- vagy karboxietoxipropil-csoporttal; (1-6 szénatomos alkoxi)karboniloxil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen 2-acetiloxipropilcsoporttal. Különösen fontos ciklodextrinek vagy származékok az α -, β -, és γ -ciklodextrinek, a 2-hidroxipropil- α -ciklodextrin, a 2-hidroxipropil- β -ciklodextrin, a 2-hidroxipropil- γ -ciklodextrin, a 2-hidroxietil- β -ciklodextrin, a 2-hidroxietil- γ -ciklodextrin, a 2,6-dimetil- β -ciklodextrin és a (2-karboximetoxi)-propil- β -ciklodextrin.

Általában a találmány szerinti fizikai keverékekben a toraszemid I-V módosulatainak a ciklodextrinekhez vagy ciklodextrin-származékokhoz viszonyított molaránya 1:0,1-től 1:5-ig terjed.

Ezenkívül a találmány a toraszemid I-V módosulatai és ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok fent említett fizikai keverékeinek az előállítási eljárására vonatkozik. A gyakorlatban az eljárást végrehajthatjuk az alábbi eljárás szerint.



Toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatát és ciklodextrineket vagy ciklodextrin-származékokat vagy toraszemid I, II, III, IV és V módosulatainak bármilyen keverékét és ciklodextrineket vagy ciklodextrin-származékokat elegyítünk egy adott mólarányban, ezt egy gyógyszeriparban szokásosan használt mozsárban vagy keverőben homogenizáljuk egy adott hőmérsékleten és egy olyan időtartamon keresztül, ami szükséges ahhoz, hogy olyan keveréket kapjunk, amelyben a toraszemid a kívánt kioldódási sebességgel rendelkezik.

A találmány első céljának megfelelően a találmány kiterjed továbbá toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatainak ciklodextrinekkel vagy ciklodextrin-származékokkal alkotott, vagy toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatainak bármilyen keverékének ciklodextrinekkel vagy ciklodextrin-származékokkal alkotott fiziológiailag megfelelő zárványkomplexeire is.

A zárványkomplexekben található ciklodextrinek α -, β -, és γ -ciklodextrinek vagy ezek származékai. Az α -, β -, és γ -ciklodextrinek megfelelő származékai ezek étereai és kevert étereai, amelyekben a ciklodextrin anhidroglükóz részének egy vagy több csoportja szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, előnyösen metil-, etil- vagy izopropilcsoporttal; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen hidroxietyl- vagy hidroxipropil- vagy hidroxibutilcsoporttal; karboxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen karboximetil- vagy karboxietyl- csoporttal; (1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoporttal, előnyösen acetyl- csoporttal; (1-6 szénatomos alkoxi)karbonil(1-



-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy karboxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen karboximetoxipropil- vagy karboxietoxipropil-csoporttal; (1-6 szénatomos alkoxi)karboniloxi(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen 2-acetiloxipropilcsoporttal. Különösen fontos ciklodextrinek vagy származékok az α -, β -, és γ -ciklodextrinek, a 2-hidroxiopropil- α -ciklodextrin, a 2-hidroxiopropil- β -ciklodextrin, a 2-hidroxiopropil- γ -ciklodextrin, a 2-hidroxietil- β -ciklodextrin, a 2-hidroxietil- γ -ciklodextrin, a 2,6-dimetil- β -ciklodextrin és a (2-karboximetoxi)-propil- β -ciklodextrin.

Általában a találmány szerinti zárványkomplexekben a toraszemid I-V módosulatainak a ciklodextrinekhez vagy ciklodextrin-származékokhoz viszonyított mólaránya 1:0,1-től 1:5-ig terjed.

Ezenkívül a találmány a toraszemid I-V módosulatai és ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok fent említett zárványkomplexeinek az előállítására vonatkozik. A gyakorlatban az eljárást végrehajthatjuk az alábbi eljárás szerint.

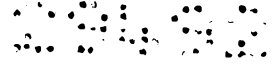
Toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatát vagy toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatainak bármilyen keverékét hozzáadjuk ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok vizes oldatához és vizes ammóniaoldat hozzáadásával vagy anélkül keverjük olyan hőmérsékleten és olyan időperióduson keresztül, ami a zárványkomplex képzéséhez szükséges. Miután zárványkomplex képződött, a vizet liofilizálással, porlasztva szárítással, alacsony hőmérsékleten



vákuumban végzett bepárlással vagy a gyógyszerészet területén ismert bármely más eljárással eltávolítjuk.

A toraszemid I-V módosulatai és ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok fizikai keverékei, valamint a toraszemid I-V módosulatai és ciklodextrinek és ciklodextrin-származékok zárványkomplexei, amelyeket a találmány szerinti eljárásokkal állítunk elő, alkalmas toraszemid formaként használhatók vizelethajtóként isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldoszteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, isémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

A találmány továbbá a hatóanyagként toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulatai és ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok, vagy pedig toraszemid I, II, III, IV és V módosulatainak bármilyen keveréke és ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok fizikai keverékeit vagy zárványkomplexeit tartalmazó gyógyászati készítményekre, így tablettákra, kapszulákra, injekciókra vagy spraykre vonatkozik akár segédanyagok nélkül, akár egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható segédanyaggal, így cukorral, keményítővel, keményítő-származékokkal, cellulózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló anyagokkal és kötődés elleni



anyagokkal és adott esetben folyékonyságot szabályozó anyagokkal együtt.

Az alábbiakban ismertetjük a leíráshoz tartozó árbákat.

Az 1. ábra β -ciklodextrin DSC görbét mutatja.

A 2. ábra toraszemid I módosulatának DSC görbét mutatja.

A 3. ábra toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 arányú) fizikai keverékének DSC görbét mutatja.

A 4. ábra toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 arányú) zárványkomplexének DSC görbét mutatja.

Az 5. ábra a β -ciklodextrin KBr-ben felvett IR spektrumát mutatja.

A 6. ábra a toraszemid I módosulatának KBr-ben felvett IR spektrumát mutatja.

A 7. ábra toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) fizikai keverékének KBr-ben felvett IR spektrumát mutatja.

A 8. ábra toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) zárványkomplexének KBr-ben felvett IR spektrumát mutatja.

A 9. ábra β -ciklodextrin porráöntgenképét mutatja.

A 10. ábra toraszemid I módosulatának porráöntgenképét mutatja.

A 11. ábra toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) fizikai keverékének porráöntgenképét mutatja.

A 12. ábra toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) zárványkomplexének porráöntgenképét mutatja.



A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük, de semmiképpen sem korlátozzuk.

1. példa

0,50 g, a PCT W000/20395 számú közzétételi irat szerinti toraszemid I módosulatot és ekvimoláris mennyiségben vett β -ciklodextrint homogenizáltunk egy keverőben 24 órán át.

A 3. ábrán bemutatott differenciális pásztázó kaloriometriás (DSC) görbe tartalmazza toraszemid I módosulat és a β -ciklodextrin exoterm csúcsait. A DSC elemzést Perkin-Elmer DSC 7 típusú berendezésben vettük fel 25°C/perc fűtési sebességgel.

A 7. ábrán bemutatott IR spektrum tartalmazza a toraszemid I módosulat és a β -ciklodextrin jellemző csúcsait. Az IR spektrumot Nicolet Magna 760 típusú IR spektrofotométerrel vettük fel a 4000-600 cm^{-1} tartományban.

A 11. ábrán bemutatott reprezentatív porröntgenképet PHILIPS PW 3710 típusú berendezésen vettük fel az 5-40° 2 θ tartományban a $\text{CuK}\alpha$ sugaraival (1,541Å). A felvételnél a léptetés 0,029° volt és a felvételi idő 1 másodperc/lépés volt.

2. példa

A találmány szerinti 1. példa szerint előállított toraszemid I módosulat és β -ciklodextrin fizikai keveréket a hatóanyag kioldódási vizsgálatának vetettük alá vízben 37°C hőmérsékleten (USP 24) és az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.



1. táblázat: Toraszemid felszabadulása toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) fizikai keverékéből vízben (USP 24) (37°C, 50 fordulat/perc, 1000 ml)

Idő (perc)	Kioldódott toraszemid (%)	
	Toraszemid I módosulat	Fizikai keverék
0	0	0
15	0,7	32,2
30	20,3	57,1
45	38,5	70,2
60	51,8	80,6
90	68,5	89,1
120	78,7	93,8

3. példa

1,81 g β -ciklodextrint feloldottunk 50 ml demineralizált vízben és 10 csepp vizes ammóniaoldatot adtunk hozzá. Ezután ekvimoláris mennyiségű, a PCT W000/20395 számú nemzetközi közzétételi irat szerint előállított toraszemid I módosulatot adtunk hozzá az oldathoz, ezt erőteljesen kevertük 24 órán át, majd szűrtük és a vizet liofilizálással eltávolítottuk.

A toraszemid és a β -ciklodextrin zárványkomplexének képződését differenciális pásztázó kalorimetriával, IR elemzéssel és porröntgenképpel kapott adatok alapján bizonyítottuk.

A 4. ábrán bemutatott differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) görbe nem tartalmazza a toraszemid I módo-



sulatra és a β -ciklodextrinre jellemző erőteljes csúcsokat.

A 8. ábrán bemutatott IR spektrum erőteljesen különbözik a toraszemid I módosulatának az IR spektrumától és a β -ciklodextrin IR spektrumától, amelyeket az 5. és 6. ábrán mutatunk be.

A 12. ábrán bemutatott porröntgenkép erőteljesen különbözik a toraszemid I módosulatának porröntgenképétől és a β -ciklodextrin porröntgenképétől, amelyeket a 10. és 11. ábrán mutatunk be.

4. példa

0,28 g β -ciklodextrint feloldottunk 50 ml demineralizált vízben, az oldatot erőteljes keverés közben 80°C hőmérsékletre melegítettük, majd 60 percen keresztül kevertük, és ezután ekvimoláris mennyiségű, a PCT W000/20395 számú nemzetközi közzétételi irat szerint előállított toraszemid I módosulatot adtunk hozzá 90 perc leforgása alatt. Ezután a még meleg oldatot szűrtük, szobahőmérsékletre hűtöttük, majd a vizet liofilizálással eltávolítottuk.

Az így kapott minta IR spektruma megegyezett a találmány szerinti 3. példa szerint előállított minta IR spektrumával.

5. példa

A találmány szerinti 3. példa szerint előállított toraszemid I módosulat és β -ciklodextrin zárványkomplexeket a hatóanyag kioldódási vizsgálatának vetettük alá vízben 37°C hőmérsékleten (USP 24) és az eredményeket az 2. táblázatban mutatjuk be.



2. táblázat: Toraszemid felszabadulása toraszemid I módosulata és β -ciklodextrin (1:1 mólarányú) zárványkomplexéből vízben (USP 24) (37°C, 50 fordulat/perc, 1000 ml)

Idő (perc)	Kioldódott toraszemid (%)	
	Toraszemid I módosulat	Fizikai keverék
0	0	0
15	0,7	95,8
30	20,3	98,2
45	38,5	97,9
60	51,8	98,3
90	68,5	98,8
120	78,8	98,5



Szabadalmi igénypontok

1. Fizikai keverékek, amelyek toraszemidet és ciklodextrineket vagy ciklodextrin-származékokat tartalmaznak.

2. Az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek, ahol a toraszemid I, II, III, IV vagy V módosulat vagy ezek bármilyen keveréke.

3. Az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek, ahol a ciklodextrin α -, β - vagy γ -ciklodextrin.

4. Az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek, ahol a ciklodextrin-származékokat α -, β -, és γ -ciklodextrinek megfelelő származékai, ezek étereit és kevert étereit közül választjuk, amelyekben a ciklodextrin anhidroglükóz részeinek egy vagy több csoportja szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, előnyösen metil-, etil- vagy izopropilcsoporttal; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen hidroxietil- vagy hidroxipropil- vagy hidroxibutilcsoporttal; karboxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen karboximetil- vagy karboxietilcsoporttal; (1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoporttal, előnyösen acetilcsoporttal, (1-6 szénatomos alkoxi)karbonil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy karboxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen karboximetoxipropil- vagy karboxietoxipropil-csoporttal; (1-6 szénatomos alkoxi)karboniloxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen 2-acetiloxipropilcsoporttal.

5. Az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek, ahol a ciklodextrin-származékokat 2-hidroxipropil- α -ciklodextrin,



2-hidroxiopropil- β -ciklodextrin, 2-hidroxiopropil- γ -ciklodextrin, 2-hidroxietil- β -ciklodextrin, 2-hidroxietil- γ -ciklodextrin, 2,6-dimetil- β -ciklodextrin és (2-karboximetoxi)-propil- β -ciklodextrin közül választjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek, amelyekben a toraszemid és a ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok 1:0,1 és 1:5 közötti mólarányban vannak.

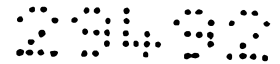
7. Eljárás az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy toraszemidet és ciklodextrineket vagy ciklodextrin-származékokat homogenizálunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás fizikai keverékek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a homogenizálást mozsárban vagy keverőkben hajtjuk végre.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás fizikai keverékek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a keverést 10°C és 100°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás fizikai keverékek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a keverést 0,1 és 24 óra közötti ideig hajtjuk végre.

11. Az 1. igénypont szerinti fizikai keverékek, **azzal jellemezve**, hogy vizelethajtójaként, valamint olyan szerként alkalmazzuk, amely alkalmas isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldosteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás



csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, isémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

12. Gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 1. igénypont szerinti fizikai keveréket tartalmaz egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, így például cukorral, keményítővel, keményítő-származékokkal, cellulózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló anyagokkal és kötődés elleni anyagokkal, és adott esetben folyékonyt szabályozó anyagokkal együtt.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely tablettá, kapszula, injekció vagy spray formájában van.

14. Zárványkomplexek, amelyek toraszemidet és ciklodextrineket vagy ciklodextrin-származékokat tartalmaznak.

15. A 14. igénypont szerinti zárványkomplexek, ahol a ciklodextrin α -, β - vagy γ -ciklodextrin.

16. A 14. igénypont szerinti zárványkomplexek, ahol a ciklodextrin-származékokat α -, β -, és γ -ciklodextrinek megfelelő származékai, ezek éterei és kevert éterei közül választjuk, amelyekben a ciklodextrin anhidroglükóz részeinek egy vagy több csoportja szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, előnyösen metil-, etil- vagy izopropilcsoporttal; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen hidroxietil- vagy hidroxipropil- vagy hidroxibutilcsoporttal; karboxil(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen karboximetil- vagy karboxietilcsoporttal; (1-6



szénatomos alkil)karbonilcsoporttal, előnyösen acetylcsoporttal, (1-6 szénatomos alkoxi)karbonil(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal vagy karboxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, előnyösen karboximetoxipropil- vagy karboxietoxipropil-csoporttal; (1-6 szénatomos alkoxi)karboniloxi(1-6 szénatomos alkil)csoporttal, előnyösen 2-acetiloxipropilcsoporttal.

17. A 14. igénypont szerinti zárványkomplexek, ahol a ciklodextrin-származékokat 2-hidroxi-propil- α -ciklodextrin, 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin, 2-hidroxi-propil- γ -ciklodextrin, 2-hidroxi-etil- β -ciklodextrin, 2-hidroxi-etil- γ -ciklodextrin, 2,6-dimetil- β -ciklodextrin és (2-karboximetoxi)-propil- β -ciklodextrin közül választjuk.

18. A 14. igénypont szerinti zárványkomplexek, amelyekben a toraszemid és a ciklodextrinek vagy ciklodextrin-származékok 1:0,1 és 1:5 közötti molarányban vannak.

19. Eljárás a 14. igénypont szerinti zárványkomplexek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy toraszemidet és ciklodextrineket vagy ciklodextrin-származékokat vízben reagáltatjuk, bázis vizes oldatával vagy anélkül.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás zárványkomplexek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy bázis vizes oldatként vizes ammóniaoldatot használunk.

21. A 19. igénypont szerinti eljárás zárványkomplexek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 10°C és 100°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.



22. A 19. igénypont szerinti eljárás zárványkomplexek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 0,1 óra és 7 nap közötti ideig hajtjuk végre.

23. Eljárás a 19. igénypont szerinti zárványkomplexek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az említett zárványkomplex képzése után a vizet és a bázist szárítással eltávolítjuk.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás zárványkomplexek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az említett szárítást liofilizálással, porlasztva szárítással, vákuumbepárlással vagy vákuumszárítással hajtjuk végre.

25. A 14. igénypont szerinti zárványkomplexek, **azzal jellemezve**, hogy vizelethajtójaként, valamint olyan szerként alkalmazzuk, amely alkalmas isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szív-szövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldosteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, isémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

26. Gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 14. igénypont szerinti zárványkomplexet tartalmaz egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, így például cukorral, keményítővel, keményítő-származékokkal, cellulózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló



anyagokkal és kötődés elleni anyagokkal, és adott esetben folyékonyságot szabályozó anyagokkal együtt.

27. A 26. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely tablettá, kapszula, injekció vagy spray formájában van.

**PLIVA, FARMACEUTSKA INDUSTRIJA,
DIONICKO DRUSTVO**

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

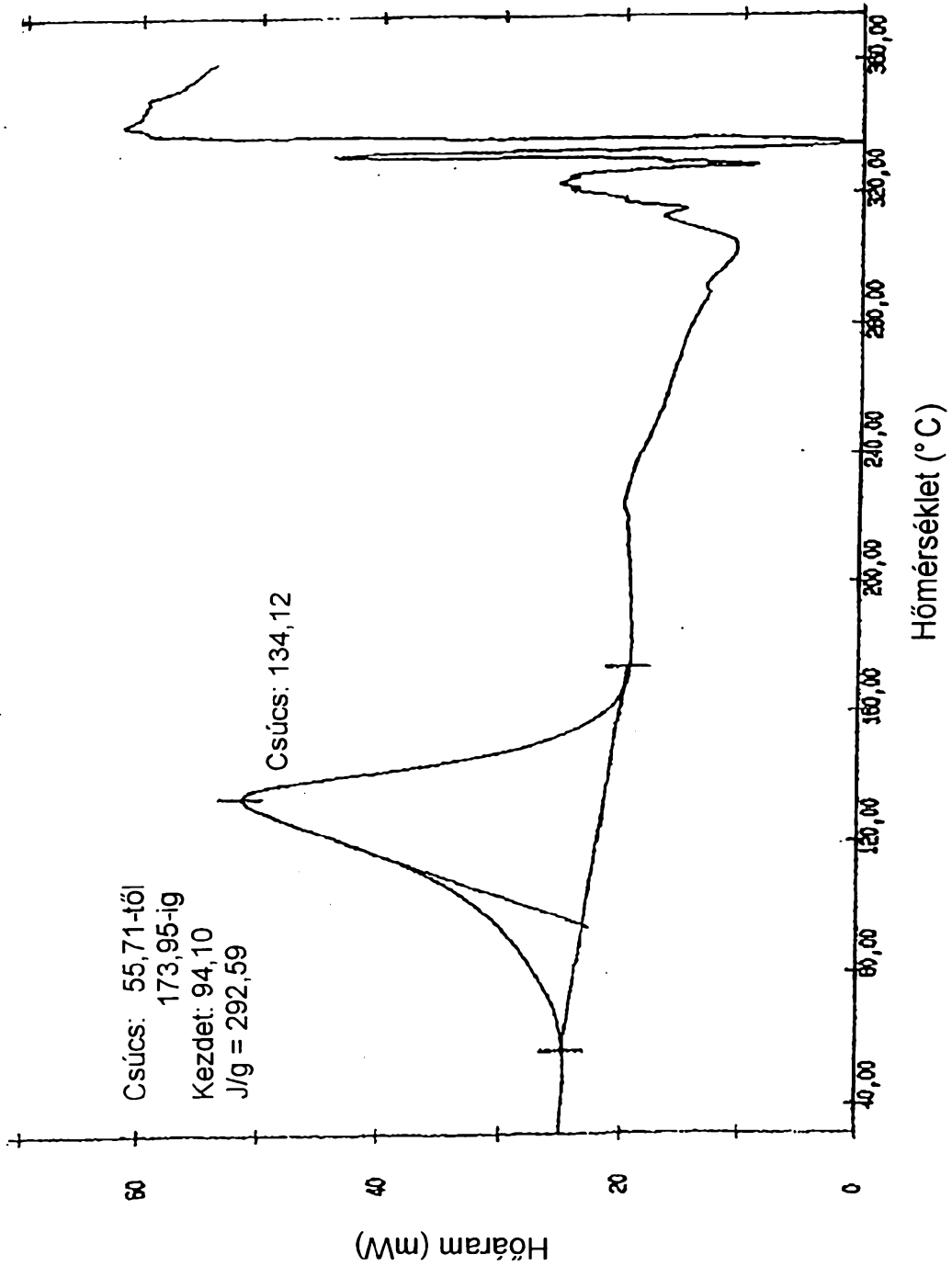
Kemethy
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivőjelölt

*A címlap sávjával
2004. 05. 25.
PK*

β -ciklodextrin DSC görbéje

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

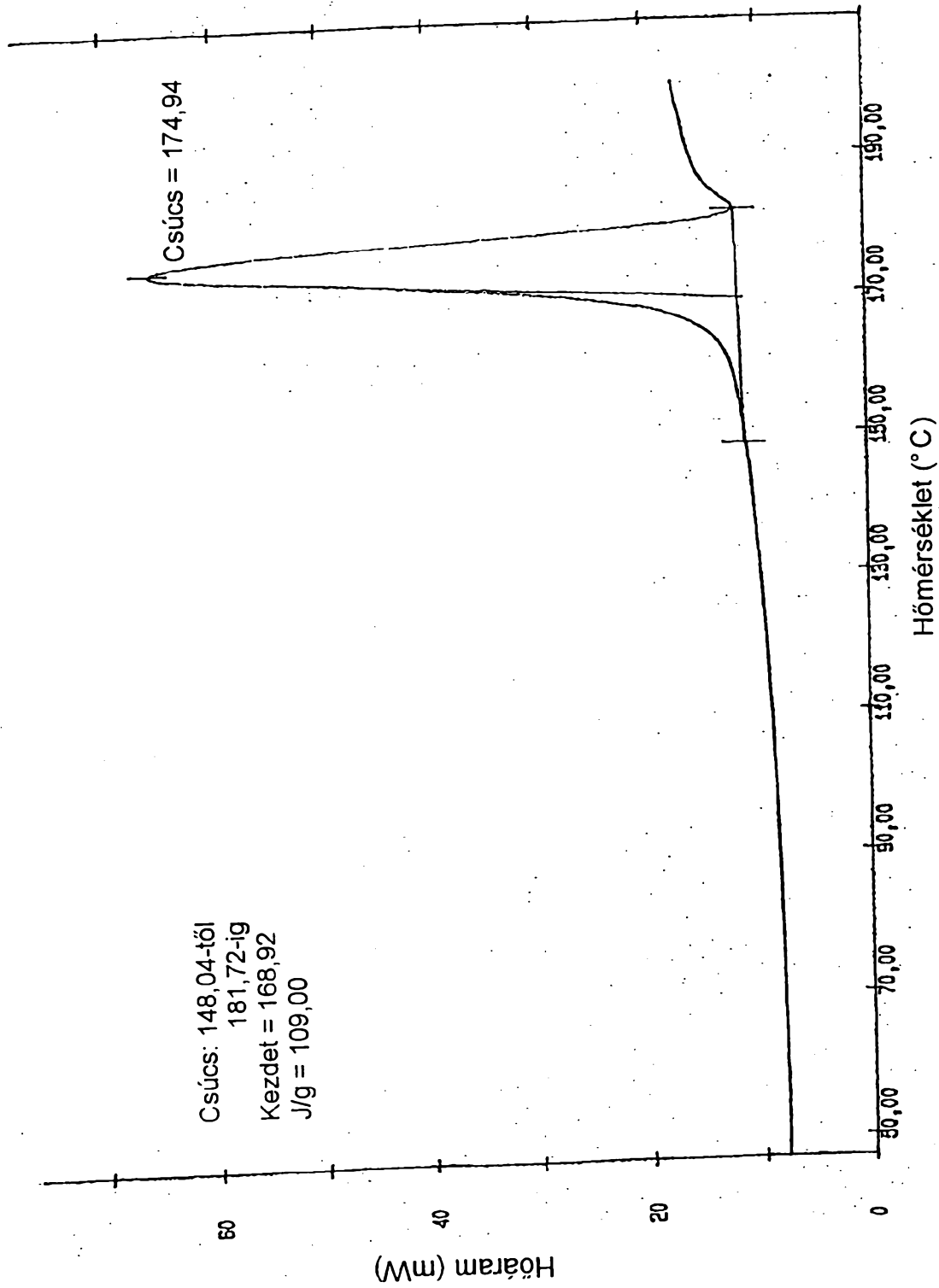


1. ábra



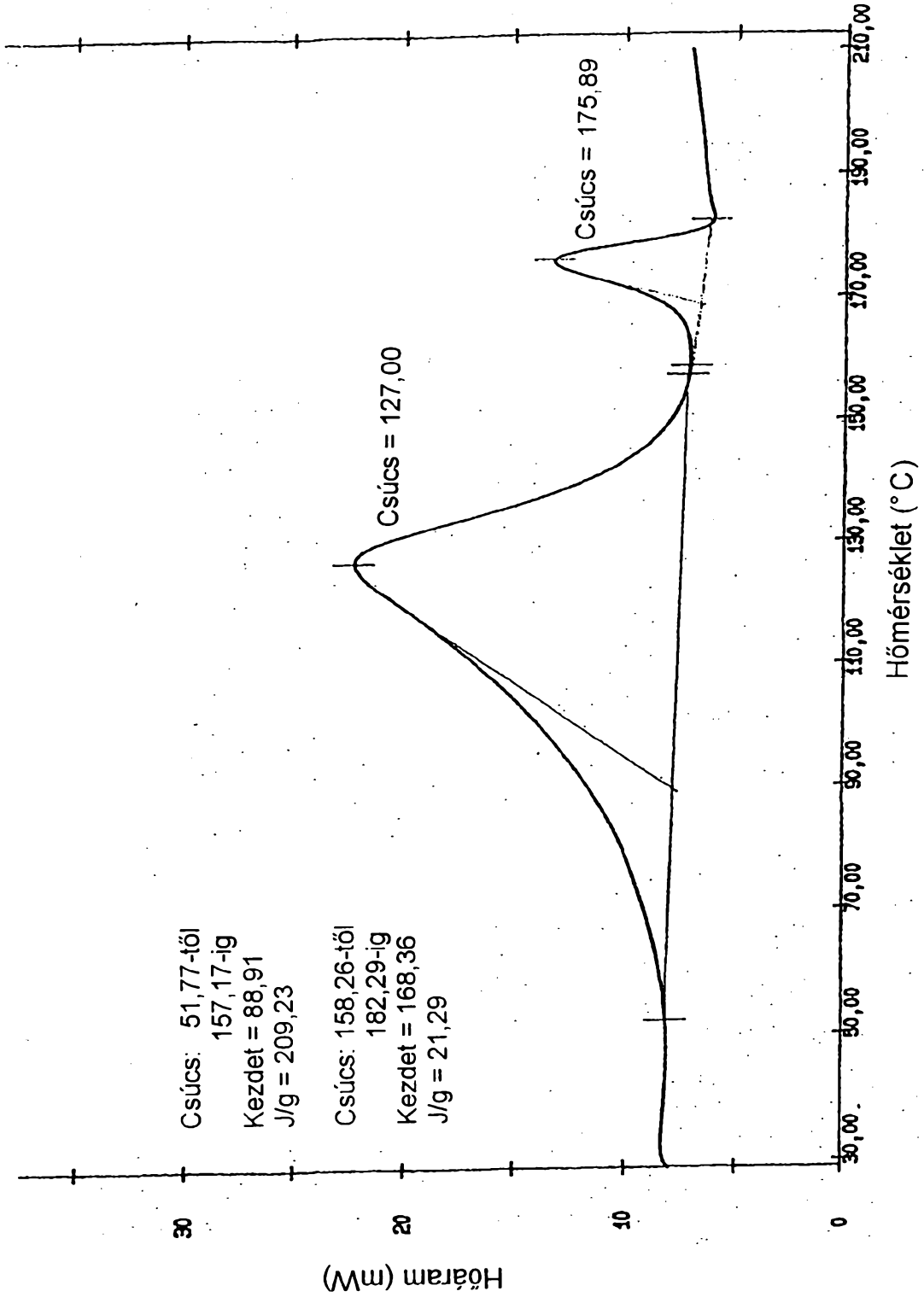
Toraszemid I. módosulat DSC görbéje

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



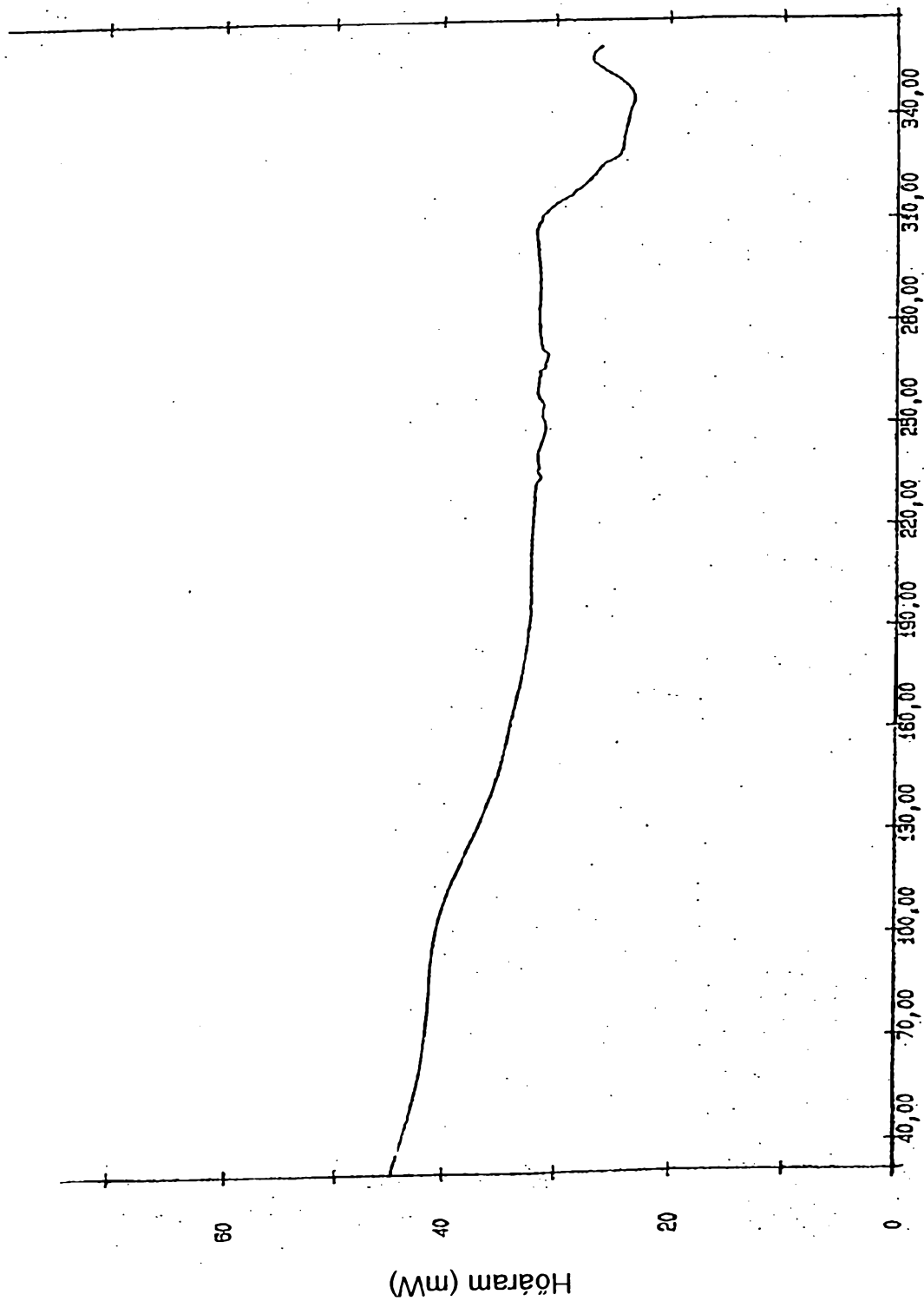
2. ábra

Toraszemid I. módosulat és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) fizikai keverékének DSC görbéje



3. ábra

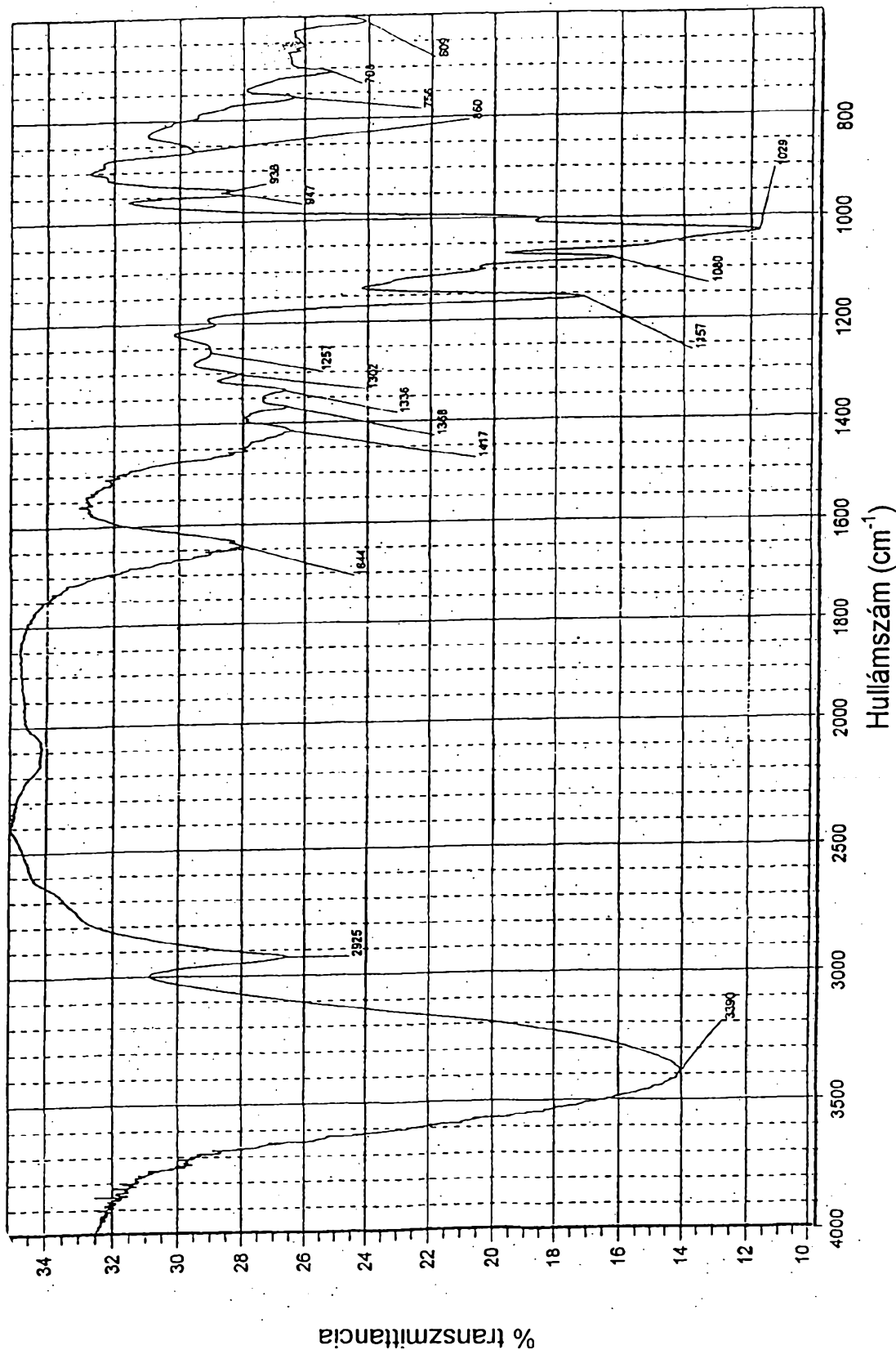
Toraszemid I. módosulat és β -ciklodextrin (1:1 molarányú)
zárványkomplexének DSC görbéje



4. ábra



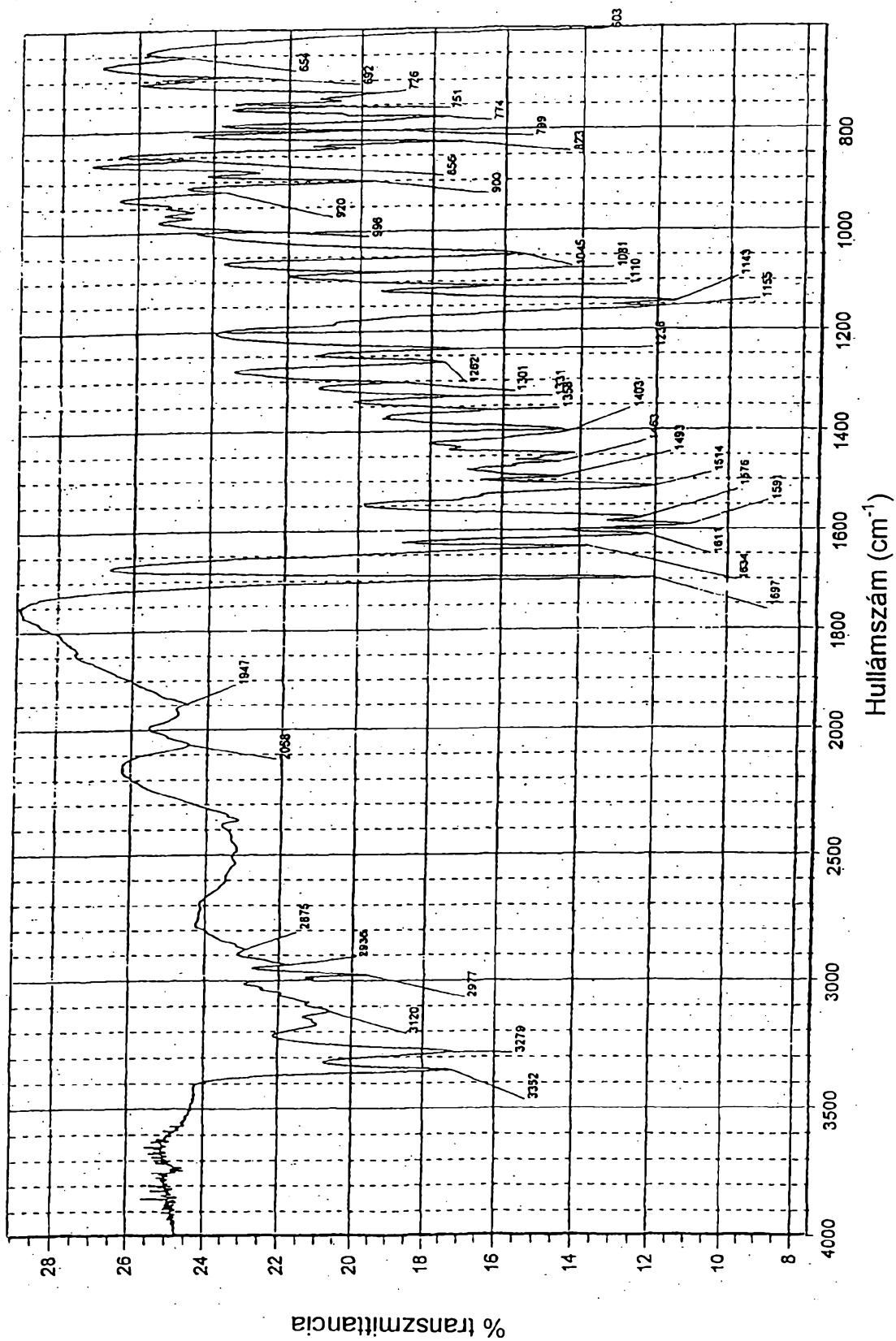
β -ciklodextrin KBr-ben felvett IR-spektruma



5. ábra



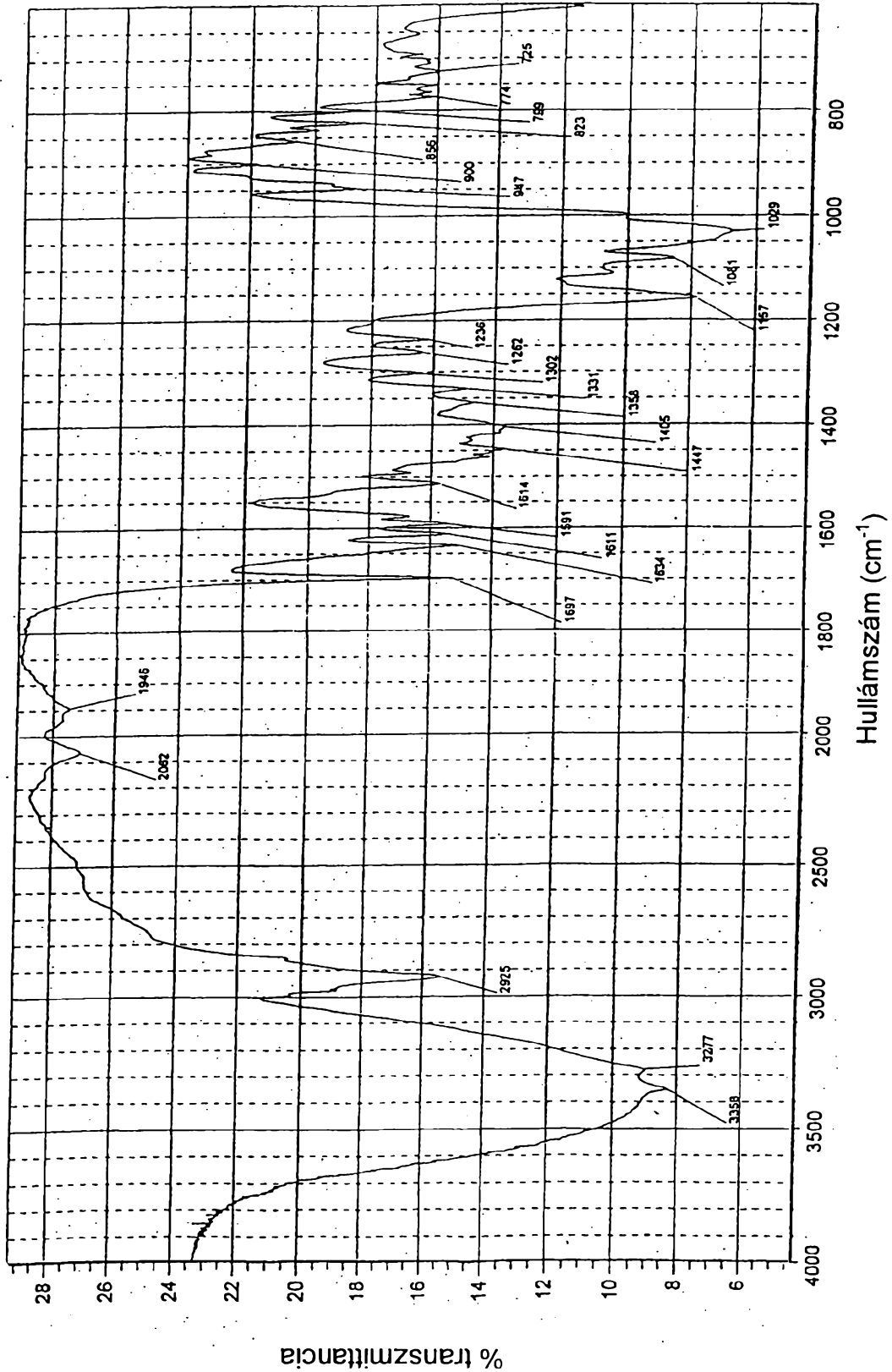
Toraszemid I. módosulat KBr-ben felvett IR-spektruma



6. ábra

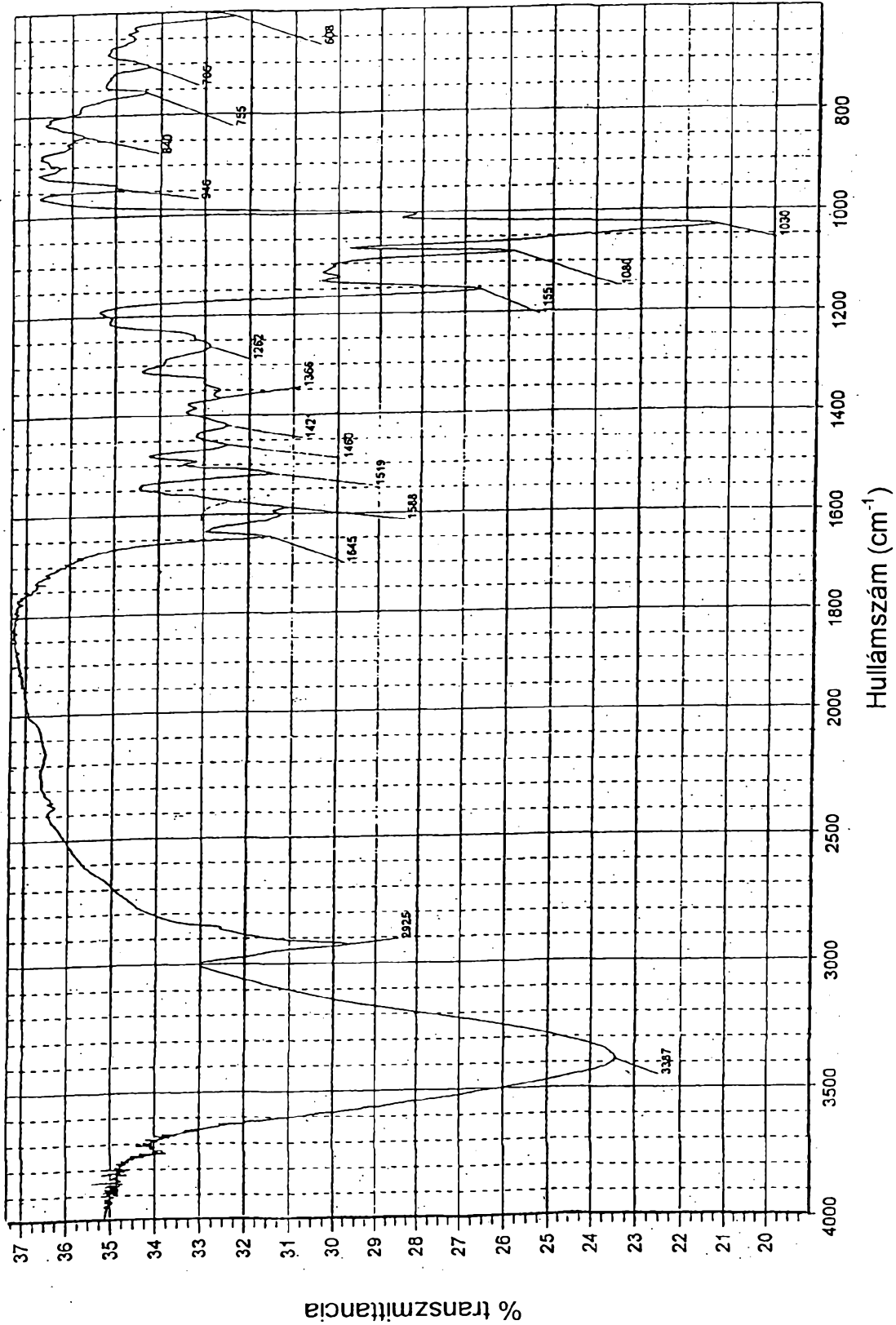


Toraszemid I. módosulat és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) fizikai keverékének KBr-ben felvett IR-spektruma

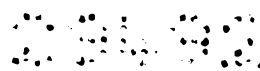
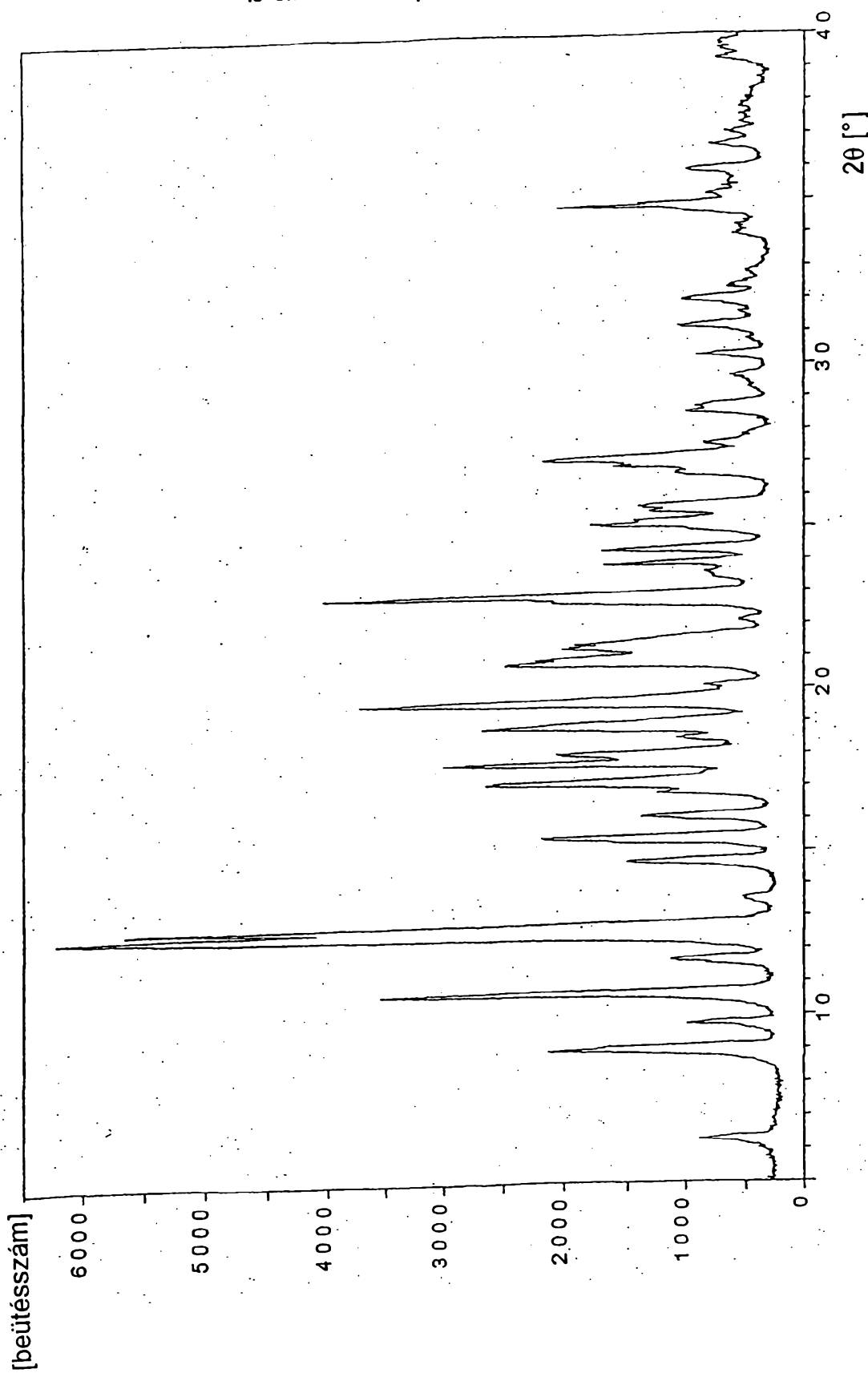


7. ábra

Toraszemid I. módosulat és β -ciklodextrin (1:1 molarányú) zárványkomplexének KBr-ben felvett IR-spektruma

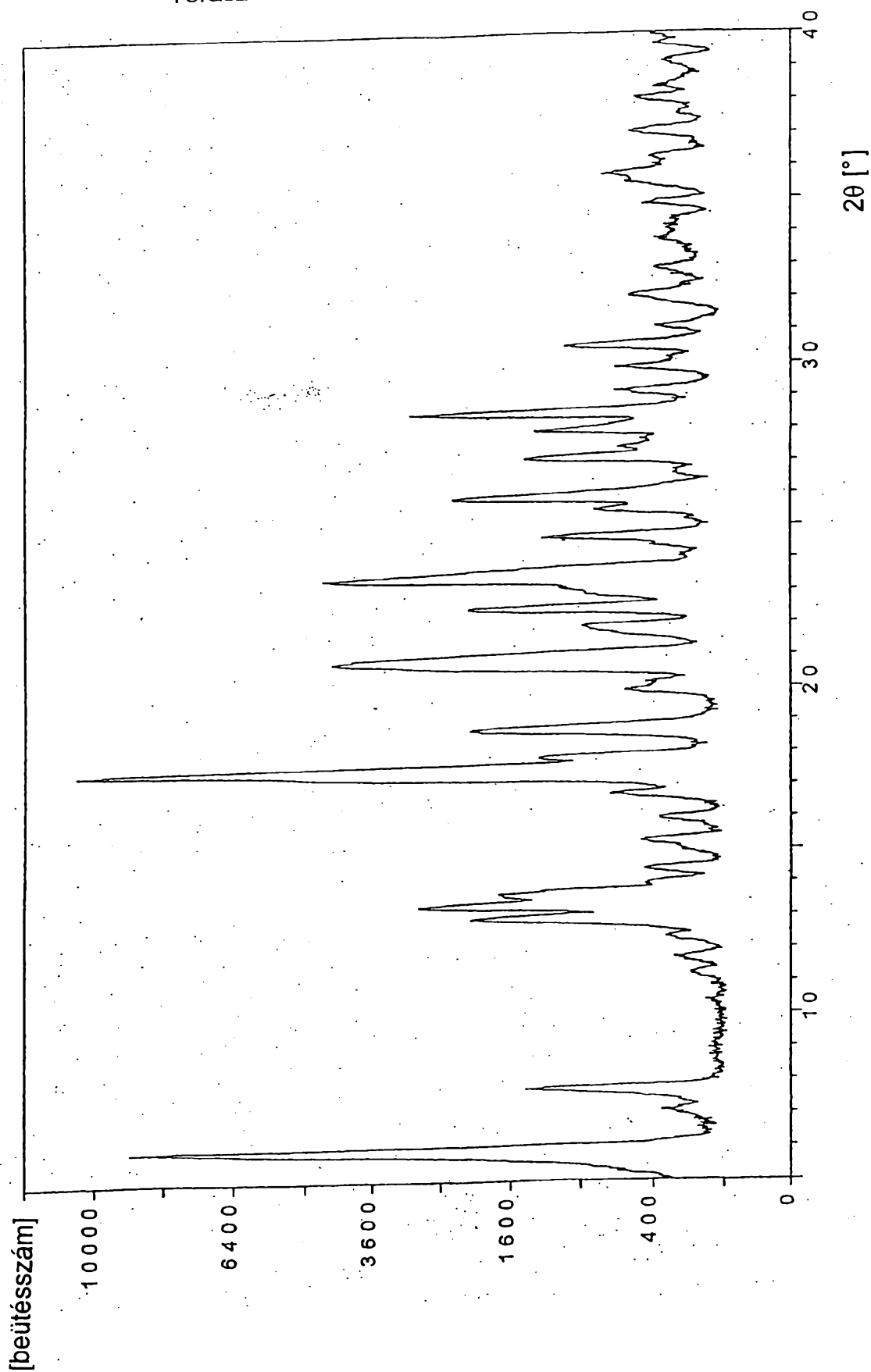


8. ábra

 β -ciklodextrin porröntgenképe

9. ábra

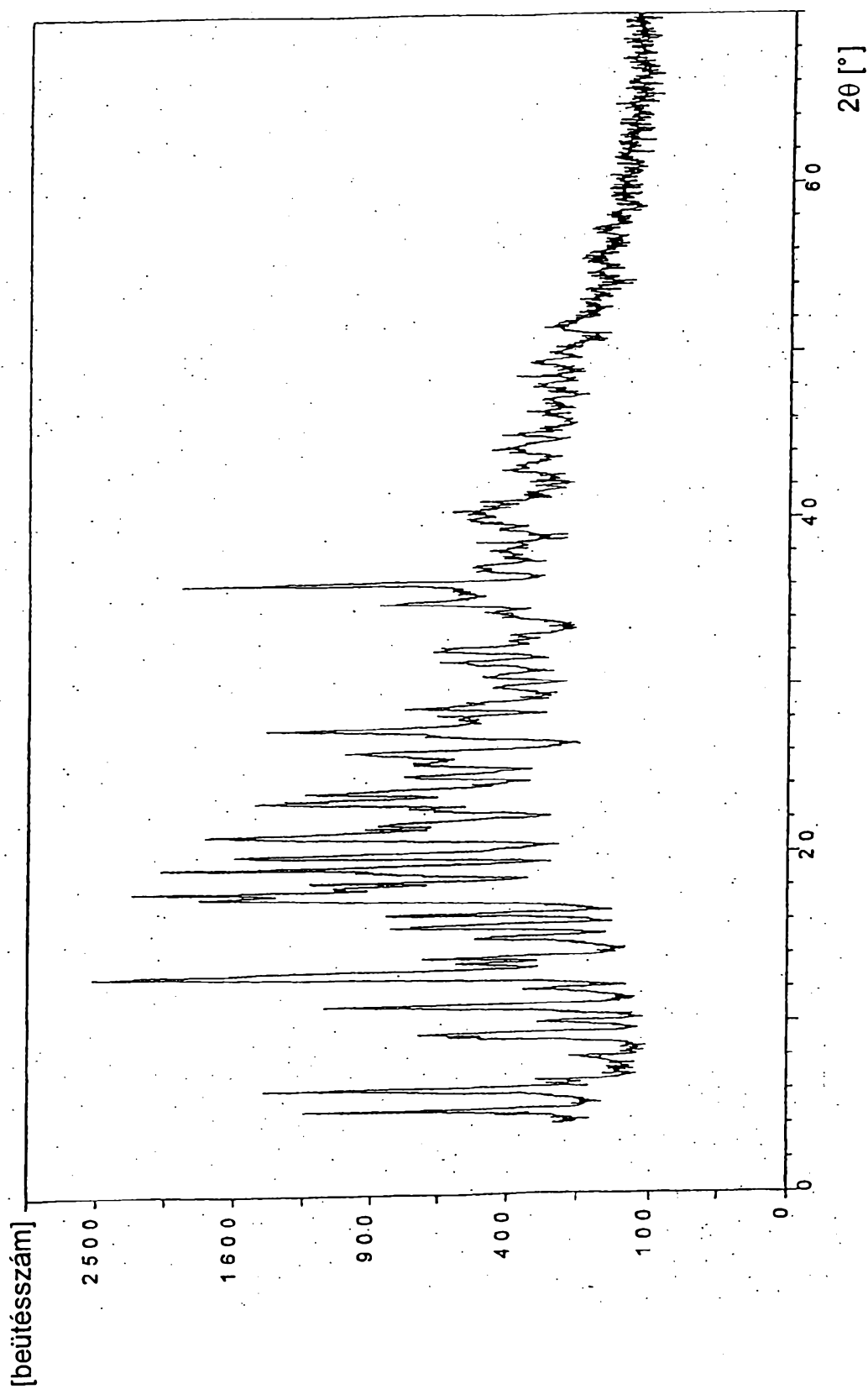
Toraszemid I. módosulat porröntgenképe



10. ábra

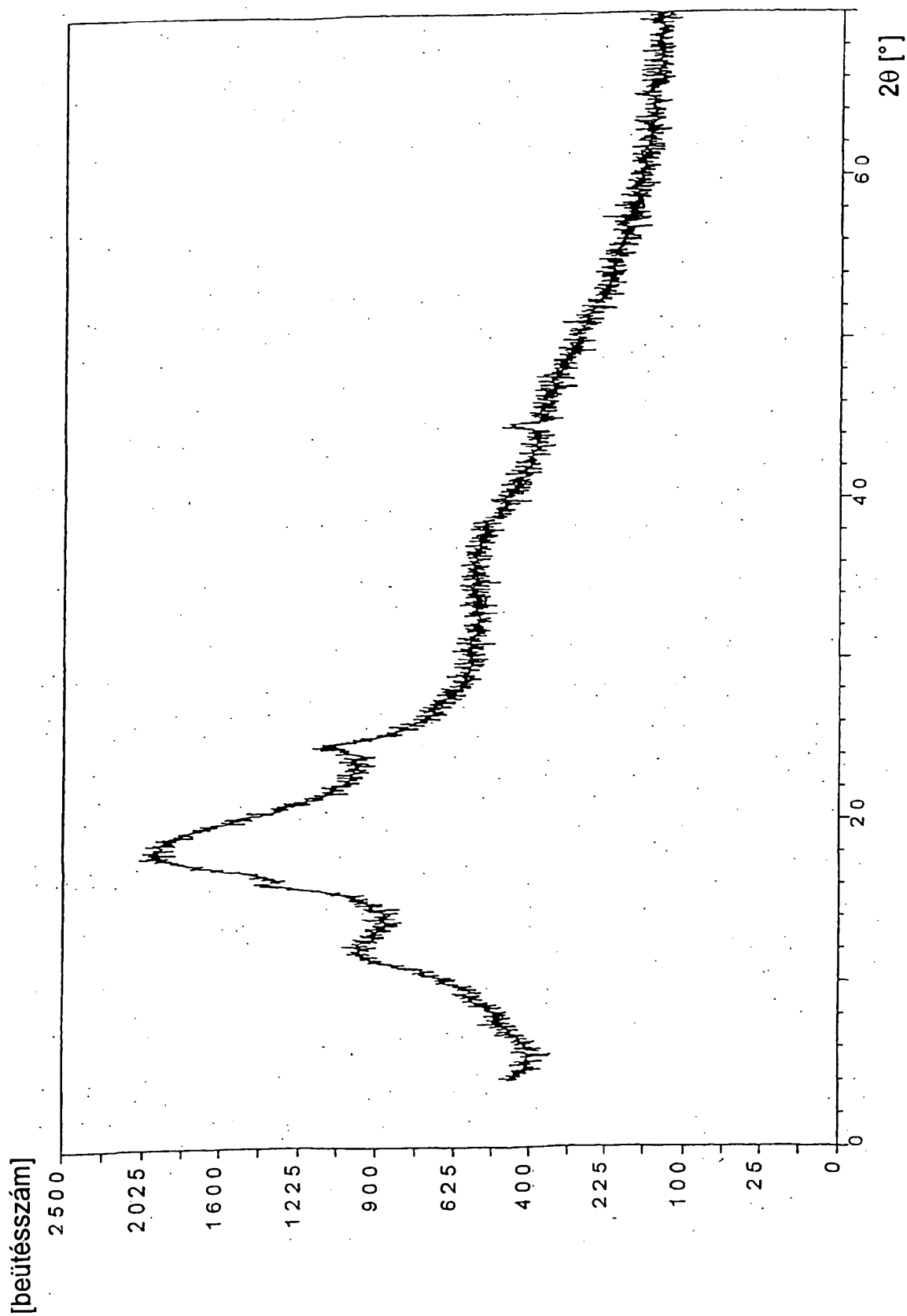


Toraszemid I. módosulat és β -ciklodextrin (1:1) mólarányú fizikai keverékének porröntgenképe



11. ábra

Toraszemid I. módosulat és β -ciklodextrin (1:1) mólarányú
zárványkomplexének poröntgenképe



12. ábra