

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

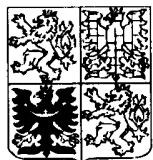
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1180-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.10.95, 20.10.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9521490, 95/9521491**

(33) Země priority: **GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/04650**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/15569**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 405/04

C 07 D 257/04

C 07 D 311/22

A 61 K 31/41

A 61 K 31/35

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Banton Christopher John, Harlow, GB;

Buxton Philip Christopher, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Soli N-(4-oxo-2-(1H-tetrazoyl-5-yl)-4H-1-
benzopyran-8-yl)-4-(4-fenylbutoxy)be
nzamidu a farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

**Nové formulace benzopyranových sloučenin s
farmakologickou aktivitou, přípravků, které
je obsahují, a jejich použití při léčení určitých
nemocí.**

CZ 1180-98 A3

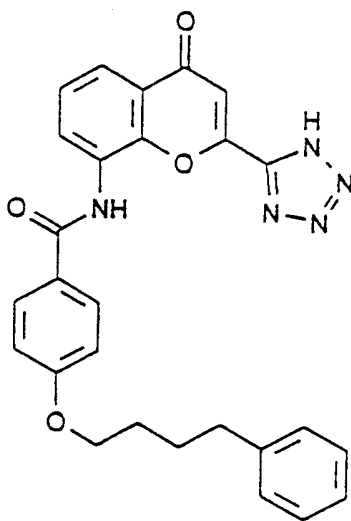
Soli N-[4-oxo-2-(1H-tetrazolyl-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-yl]-4-(4-fenylbutoxy)benzamidů a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových formulací sloučenin, které mají farmakologickou aktivitu, přípravků, které je obsahují, a jejich použití při léčení určitých chorob.

Dosavadní stav techniky

N-[4-Oxo-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-yl]-4-(4-fenylbutoxy)-benzamid, o kterém se pojednává, je sloučenina obecného vzorce

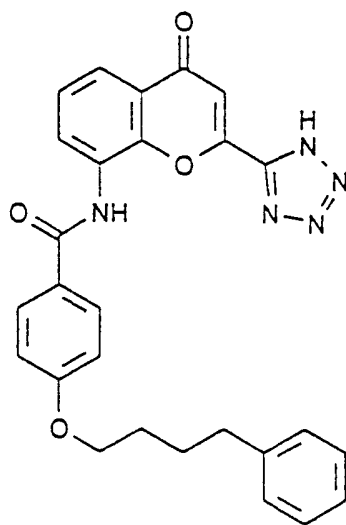


kteřá je známá ze stavu techniky jako sloučenina, která je použitelná jako antagonist leu kotrienu. Konkrétně sloučenina, která je popsána v EP-A-173 516, je vhodná pro léčení astmatu. Avšak tento typ sloučeniny je relativně nerozpustný v mnoha rozpouštědlech běžně používaných ve farmaceutických přípravcích. To je zřejmou nevýhodou, neboť rozpustnost může ovlivnit biologickou dostupnost libovolného léčiva. Proto existuje potřeba nalezení nových přípravků, které nyní

uvedený problém překonají. Bylo zjištěno, že zvláštní soli výše uvedené sloučeniny jsou překvapivě rozpustné v určitých organických rozpouštědlech.

Podstata vynálezu

Prvním předmětem předloženého vynálezu je tedy sloučenina vzorce I



ve formě soli, charakterizovaná tím, že solí je sůl sodná, draselná, amonná, vápenatá, Tris, triethanolaminu, ethylendiaminu nebo N-methylglukaminu.

Výhodné anorganické soli zahrnují soli sodné a amonné.

Tyto soli sloučeniny vzorce I se mohou používat v terapii, zejména pro léčení astmatu. Proto také vynález poskytuje soli, jak jsou zde popsány, pro použití jako terapeutické látky, zejména pro léčení nebo prevenci astmatu.

Soli podle vynálezu mohou být formulovány ve standardních farmaceutických přípravcích. Předložený vynález tedy poskytuje farmaceutický přípravek, která obsahuje sůl, jak je zde popsána, a farmaceuticky přijatelný nosič nebo směs nosičů.

Soli podle vynálezu vykazují ve srovnání s volnou kyselinou zvýšenou rozpustnost ve vodném prostředí. Proto může být nosič na bázi vodného nosiče. Výhodně mohou být soli podle vynálezu formulovány s jedním nebo více organickými rozpouštědly, zejména rozpouštědly obsahujícími jednu nebo více hydroxyskupin, jako jsou alkoholová a glykolová rozpouštědla. Výhodná rozpouštědla zahrnují polyethylenglykoly, jako je PEG 200 a PEG 400, stejně jako nižší alkoholy, zejména ethanol a n-propanol. Lze použít směs dvou nebo více rozpouštědel, včetně směsí alkoholů nebo glykolů ve vodě. Zejména výhodné přípravky, které vykazují vynikající biologickou dostupnost, jsou ty, které obsahují amonnou sůl v PEG 400.

Ve zvláštním provedení vynálezu je sůl podle vynálezu zpracována s polyethylenglykoly při zvýšené teplotě, potom se směs ochladí a použije k plnění želatinových kapslí.

Obdobně mohou být soli připraveny *in situ* ve formulačním stupni ze základní sloučeniny vzorce I a příslušných množství neutralizační báze, jako je uhličitán amonný nebo uhličitán sodný.

Vynález dále poskytuje způsob léčení nebo prevence astmatu savců, včetně lidí, který zahrnuje podání postiženému terapeuticky účinného množství zde popsané soli.

Z dalšího hlediska poskytuje vynález použití solí, jak jsou zde popsány, pro výrobu léčiva pro léčení nebo prevenci výše uvedených chorob.

Farmaceutický přípravek podle vynálezu, kterou lze připravit smísením, výhodně při teplotě místnosti a atmosferickém tlaku, je obvykle upravena pro orální, parenterální nebo rektální podání, a jako takový může být ve formě tablet, kapslí, orálních kapalných přípravků, prášků, granulí, pastilek, rekonstituovatelných prášků, roztoků pro injekce nebo infuze nebo suspenzí nebo čípků. Obecně se dává přednost přípravkům pro orální podání, zejména kapslím.

Přípravky pro orální podání mohou být v jednotkové dávkové formě a mohou obsahovat běžné pomocné látky známé ve farmaceutické oblasti.

Orální kapalně přípravky mohou být například ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být ve formě suchých výrobků pro zředění vodou nebo jiným vhodným vehikulem před užitím. Takové kapalně přípravky mohou obsahovat běžné přísady, jako jsou suspendační činidla, emulgační činidla, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), konzervační látky, a pokud je to potřeba, běžná ochucovadla a barviva.

Pro parenterální podání jsou připraveny jednotkové dávkové formy tekutin použitím soli podle tohoto vynálezu a sterilního nosiče. Sůl, v závislosti na nosiči a použité koncentraci, může být suspendována nebo rozpuštěna v pomocné látce. Při přípravě roztoků je sloučenina pro injekce rozpuštěna a filtrát sterilizován před plněním do vhodné lahvičky nebo ampule a naprodyšným uzavřením. Výhodně jsou v pomocné látce rozpuštěna adjuvans jako lokální anestetika, konzervační látky a pufrující činidla. Ke zvýšení stability může být přípravek po naplnění do ampulek zmrazen a voda odstraněna ve vakuu. Výhodně je do přípravku zahrnuta i povrchově aktivní látka nebo zvlhčovač k usnadnění rovnoměrné distribuce sloučeniny.

Přípravek může obsahovat od 0,1 do 99 % hmotnostních, výhodně od 10 do 60 % hmotnostních, účinného látky, v závislosti na způsobu podání.

Dávka sloučeniny použitá při léčení výše zmíněných chorob se bude měnit obvyklým způsobem se závažností onemocnění, hmotností postiženého a dalšími podobnými okolnostmi. Obvyklá doporučené vhodné jednotkové dávky mohou však být od 0,05 až do 300 mg, vhodněji od 5 až do 75,0 mg; a tyto jednotkové dávky mohou být podávány více než jedenkrát denně, například dvakrát nebo třikrát denně.

Následující příklady ilustrují vynález.

Příklady provedení

V příkladové části dále se termín "sloučenina I" vztahuje k zmiňované sloučenině vzorce I, tedy 1 N-[4-oxo-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-yl]-4-(4-fenylbutoxy)benzamid.

Příklad 1: Příprava anorganických solí

Sloučenina I (10,0 g) se přidá do míchaného roztoku bezvodého octanu sodného (1,7 g) v methanolu (500 ml). Získaný jasně žlutý roztok se objemově odpaří v rotační odparce na přibližně 50 ml a sodná sůl se ponechá krystalovat. Mokrý hmot se zfiltruje a suší se při 50 °C za vzniku sodné soli sloučeniny I (9,3 g).

Draselná a amonná sůl se připraví podobným způsobem za použití ekvimolárních množství octanu draselného a amonného. Pro vápenatou sůl molární poměr octanu vápenatého ku sloučenině I je 1:2.

Příklad 2: Příprava organických solí

Sloučenina I (10,0 g) se přidá do míchaného roztoku N-methylglukaminu (4,0 g) v methanolu (500 ml). Získaný čirý roztok se odpaří na přibližně 100 ml v rotační odparce a sůl se ponechá krystalovat. Mokrý hmot se zfiltruje a suší se při 50 °C za vzniku N-methylglukaminové soli sloučeniny I (1,76 g). Dalším odpařením matečného louhu se získá dalších 1,7 g produktu.

Soli tris(hydroxymethyl)aminomethanu, triethanolaminu a ethylendiaminu se připraví obdobným způsobem použitím ekvimolárních množství báze, s tím rozdílem, že ethylendiaminová sůl má molární poměr báze ku sloučenině I odpovídající 1:3.

Vlastnosti solí

Soli sloučeniny I byly charakterizovány standardními spektroskopickými postupy a měřením fyzikálních parametrů. Souhrně jsou reprezentativní fyzikální vlastnosti uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Fyzikální vlastnosti solí sloučeniny I

Sůl	Vzhled	DSC	TGA	t.t.
Sodná	krémový	336 °C exotermní	0,7 % (hm.ztráta) 45-110 °C	290 -315 °C rozklad
Draselná	krémový	290 °C exotermní	4 % (hm.ztráta) 30-115 °C	265- 270 °C rozklad
Amonná	krémový	242 °C exotermní	8 % (hm.ztráta) 92-130 °C	205 -234 °C rozklad
Tris	krémový	99 °C exotermní	4 % (hm.ztráta) 68-96 °C	70 -95 °C
Triethanolami- nová	krémový	169 °C exotermní	26 % (hm.ztráta) 160-280 °C	145 -160 °C
Ethylendiami- nová	žlutý	134 °C, 198°C exotermní	3 % (hm.ztráta) 85-128 °C	184 -190 °C

Příklad 3: Reprezentativní údaje rozpustnosti**Tabulka 2:** Rozpustnost solí sloučeniny I vyjádřená v g/l

Sůl	Rozpouštědlo		
	Voda	Ethanol	PEG 400
Sodná	0,04	>10	>10
Vápenatá	0,00	0,36	8,42
Amonná	0,28	9,33	>10
Meglumin-ová	0,34	3,06	9,20
Triethanolaminová	0,33	3,91	>10

Rozpustnost volné kyseliny sloučeniny I ve vodě je menší než 0,01 g/l. Soli vykazují zlepšenou rozpustnost ve vodě, ale zlepšení je omezeno. Naproti tomu jsou soli výrazně a neočekávaně více rozpustné v méně polárních rozpouštědlech, jako jsou alkoholy a ethery. V některých případech může poskytnout farmaceuticky významné rozpouštědlo ethanol s PEG 400 roztoky solí s koncentracemi vyššími než 10 g/l (viz tabulka 2).

Příklad 4: Rozpustnost *in-situ*

Ačkoliv jsou soli sloučeniny I volně rozpustné v rozpouštědlech, jako je ethanol, lze očekávat další zlepšení při přípravě solí *in situ*.

Tabulka 3: Rozpustnost sloučeniny I v 50 % roztoku octanu (0,1M) a 50 % ethanolu

Sůl	Rozpustnost
Octan draselný	12,2
Octan amonný	11,5
Octan sodný	11,0
Octan vápenatý	0,4

V přítomnosti přebytku octanu jsou soli vytvořené *in situ* volně rozpustné dokonce ve vodném alkoholickém prostředí, které má obsah vody 50 %. S nižšími obsahy vody nebo za nepřítomnosti vody se rozpustnost dále zlepšuje. Například pokud se PEG 200 (300 ml), octan sodný (2,5 g) a sloučenina I (7,4 g) trituruje v misce tloučkem, rozpouští se sodná sůl sloučeniny I vytvořená *in situ* na koncentraci vyšší než 200 g/l.

Rozsah *in situ* rozpustnosti vzhledem k typu rozpouštědla a koncentraci pufry je zřejmý z tabulky 4. V těchto experimentech byla připravena sodná sůl sloučeniny I za přítomnosti měnících se koncentrací pufrovacího roztoku fosforečnanu sodného s 50% testovaným rozpouštědlem.

Tabulka 4: Rozpustnost sloučeniny I v 50 % rozpouštědlových systémů/50 % fosforečnanu sodného (pH 7) při různých molaritách

Rozpouštědlo	Rozpustnost (mg/ml)		
Koncentrace pufru	0,1M	0,25M	0,5M
Methanol	2,2	1,1	0,9
Ethanol	16,2	N/T	N/T
n-Propanol	18,0	43,1	56,3
Propylenglykol	1,7	0,7	0,5
Glycerol	0,2	0,05	0,04
PEG 400	20,5	23,7	26,6
THF	22,3	49,3	100,9
Glykofurol	19,5	N/T	N/T

N/T znamená netestováno

U vzorků označených N/T nebyly získány žádné hodnoty, protože rozpouštědla byla při těchto koncentracích nemísitelná s roztokem pufru.

Rozpustnosti organických solí sloučeniny I za podobných podmínek jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Rozpustnost sloučeniny I v 50 % 0,1M solného roztoku (pH 7) / 50 % absolutního alkoholu

Sůl	Rozpustnost (mg/ml)
Tris	1,6
Triethanolaminu	2,7
Ethylendiaminu	1,7

Zjištěné rozpustnosti jsou nižší než rozpustnosti anorganických solí, ale mohou být výrazně zlepšeny zvýšením hodnot pH rozpouštědlového systému.

Příklad 5: Složení vzorků

1. Vytvoření soli *in situ* během formování přípravku

Základní kyselina vzorce I (4,5 dílů hmotnostních) se rozetře s bezvodým octanem sodným (1,8 dílů hmotnostních) v roztaveném polyethylenglykolu (50 % hmotn. PEG 4000 a PEG 400) dostatečném pro získání koncentrace léčiva 150 mg/ml. Kapalina se dává v 1ml podílech do kapslí a obsah se ponechá stát k ochlazení.

2.

Amonná nebo N-methylglukaminová sůl sloučeniny I se rozpustí v PEG 400 dostatečném pro dosažení ekvivalentní koncentrace základní kyseliny 5g/l.

Příklad 6: Zvýšená biologická dostupnost solných forem

Po orálním podání N-methylglukaminové soli v PEG 400 roztoku se koncentrace sloučeniny I v plasmě měnily, ale dokazovaly s absolutní biologickou dostupností zvýšenou absorpci narůstající přibližně čtyřnásobně vzhledem k základní kyselině. Po obdobném orálním podání roztoku amonné soli v PEG 400 se absolutní biologická dostupnost zvýšila přibližně desetkrát. Farmakokinetické hodnoty (tabulka 6) ukazují, že amonná sůl je poměrně dobře absorbovaná s absolutní biologickou dostupností přibližně 7 %.

Tabulka 6: Střední farmakokinetické parametry ± směrodatná odchylka pro sloučeninu I v plasmě po podání kryšám

Cesta	Sloučenina	C _{MAX} (min) (ng/mL) ^a	T _{MAX} (min)	T _{POL} (min)	AUC)-t nebo∞ (μg min/ml) ^a	BA (%)
intravenózní	Sloučenina I	-	-	23,2±28,4	171063,4±26025,5	-
orál.susp.	Volná kyselina	207,4±57,2	22,6±14,9	b	36439,0±7316,6	0,80± 0,16 ^c
orál.susp.	Meglumin. s.	263,0±139,5	97,5±66,2	b	59012,7±17096,3	1,29± 0,37 ^c
orál.susp.	Aminová s.	264,5±64,06	150,5±34,1	b	66722,9±16472,6	1,46± 0,36 ^c
orál.susp.	Meglumin. s.	207,7±112,2	53,1±26,8	b	35290,4±11719,1	3,09± 1,03 ^c
orál.susp.	Aminová s.	548,5±165,7	53,1±29,8	b	81490,5±23670,3	7,15± 2,08 ^c

^a dávka normalizovaná na 3 mg/kg pro intravenózní podání, 80 mg/kg (ekv.kys.) pro orální suspenze a 20 mg/kg (ekv.kys.) pro orální roztoky

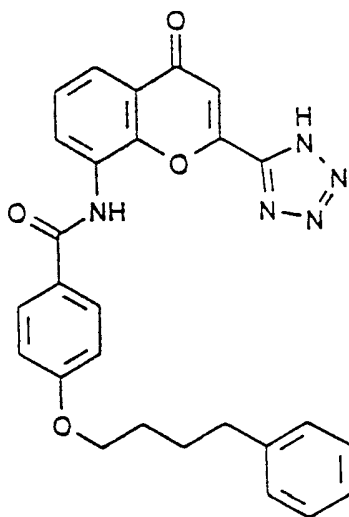
^b nejsou dostatečné body v koncové části profilu pro stanovení terminální rychlostní konstanty

^c biologická dostupnost vztažená na AUC)-t-



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek obsahující sůl sloučeniny vzorce I



(I)

a farmaceuticky přijatelný nosič, *vyznačující se tím, že* nosičem je organické rozpouštědlo obsahující alespoň jednu hydroxyskupinu nebo esterovou vazbu a forma soli je vybrána ze sodné, draselné, amonné, vápenaté, Tris, triethanolaminové, ethylendiaminové nebo N-methylglukaminové soli.

2. Přípravek podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* nosičem je nižší alkohol.
3. Přípravek podle nároku 1 a 2, *vyznačující se tím, že* nosičem je ethanol nebo n-propanol.
4. Přípravek podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* nosičem je polyethylen-glykol.
5. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 k použití v terapii.
6. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde terapií je léčení nebo

prevence astmatu.