

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10) **SI 23391 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **201000164**

(51) Int. Cl. (2011.01)

(22) Datum prijave: **01.06.2010**

C07D 333/00 A61K 31/00
A61P 19/00

(45) Datum objave: **30.12.2011**

(72) Izumitelji: **Ručman Rudolf, 1211 Ljubljana, SI;**
Zupet Pavel, 8000 Novo mesto, SI;
Sunik K. Doshi, 702, La Paloma bldg., Behind Golden Sands-1, Bur Dubai, AE

(73) Imetnik: **Silverstone Pharma,**
Aeulestrasse 74, 9490 Vaduz, LI

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **POSTOPEK ZA PRIPRAVO NOVIH ADICIJSKIH SOLI RALOXIFENA IN NJIHOVA UPORABA V TERAPIJI**

(57) Izum je s področja farmacevtske kemije in opisuje postopke za pridobivanje novih soli raloxifena, in sicer sulfaminata v amorfni in kristalni obliki in njegovih hidratov. Te soli dobimo z direktno reakcijo med raloxifen bazo in sulfaminsko kislino ali s pomočjo ionske izmenjave iz poljubne soli raloxifena in anionskega izmenjevalca, na-

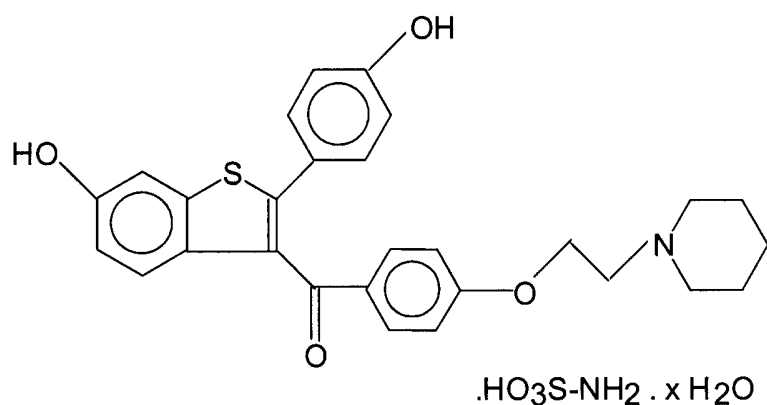
bitega s sulfaminsko kislino. Izum obravnava tudi postopek za izboljšanje stabilnosti amorfnega raloxifen sulfaminata z dodajanjem sladkorjev, prednostno manitola, kar omogoča tudi pripravo suhih injekcij in trdnih oblik pripravkov s povečano stabilnostjo.

SI 23391 A

Postopek za pripravo novih adicijskih soli raloxifena in njihova uporaba v terapiji

Področje tehnike, v katero spada izum

Predloženi izum je s področja farmacevtske kemije in se nanaša na nove stabilne in dobro topne adicijske soli raloxifena – raloxifen sulfaminat in njegove hidrate s splošno formulo I:



kjer je x od 0 do 3,

postopek za njihovo pripravo in njihovo uporabo za izdelavo farmacevtske oblike za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze in prsnega raka pri ženskah v obdobju po menopavzi.

Tehnični problem

Glavni problem preparatov, ki vsebujejo raloxifen, zlasti pri tistih z raloxifen hidrokloridom, je velika hidrofobnost in izredno nizka topnost spojin v vodi in s tem v zvezi tudi zelo nizka biološka razpoložljivost (približno 2 %). Zato je potrebno za doseganje terapevtskega učinka uporabiti visoko dozo aktivne spojine, kar je pa žal povezano z večjimi stranskimi učinki.

Zato obstaja potreba po uvedbi novih adicijskih soli z boljšo topnostjo, kar bi omogočilo boljšo resorpcijo in višjo biološko razpoložljivost.

Stanje tehnike

Raloxifen je kemijsko [6-hidroksi-2-(4-hidroksi-fenil)-benzotiofen-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etoksi]fenil]-metanon. Predstavlja selektivni modulator estrogenskih receptorjev (SERM) in ima estrogeno delovanje na kosti in antiestrogeno delovanje na maternico in prsa pri ženskah. Učinkovit je tako kot tamoksifen za preprečevanje in zdravljenje prsnega raka pri ženskah v postmenopavzi, vendar v nižjih dozah in z manjšim rizikom tromboembolije (V.Vogel, J. Constantino et al, JAMA, 295 (23), 2727–2741 in E.B. Connor et al, New England J. of Med., 355, 125–137, 2006).

Najbolj običajna oblika učinkovine je raloxifen hidroklorid, ki se pridobiva po postopkih, opisanih v patentih EP 62503, US 5,629,425, v patentni prijavi US 2007/0100147 A1 ter v člankih: J. Dominguez C. Leon, IUPAC.ORG/publications/cd/medicinal chemistry, Dec. 2006 in J. Med. Chem., 27, 1057–1066 (1986).

Patent EP 0062504 navaja uporabo raloxifen hidroklorida kot kontracepcijskega sredstva.

Mednarodna patentna prijava WO 2004/029046 A2 opisuje tudi nove soli raloxifena: L-laktat, DL-laktat, sukcinat in malonat in njihove hidrate, ki pa niso dosti boljši od raloxifen hidroklorida.

Patent EP 584952 opisuje uporabo kislinskih adicijskih soli raloxifena kot so: hidroklorid, sulfat, laktat, sukcinat in malonat za pripravo farmacevtskih preparatov za inhibicijo razgradnje kosti in za zdravljenje oz. preventivo osteoporoze.

Patent WO 09609045 opisuje raloxifen hidroklorid v kristalni obliki in v obliki solvata.

Patent EP 910369 opisuje raloxifen hidroklorid v kristalni obliki, kjer so kristali manjši kot 25 μm , patent EP 826682 pa v amorfnosti.

Ameriški patent US 5,447,941 navaja metodo za zaviranje pljučnih hipertenzivnih bolezni z uporabo raloxifena in sorodnih benzotiofenov v obliki široke palete navedenih adicijskih soli z organskimi in anorganskimi kislinami in bazami. Ugotovili smo, da je to le teoretičen seznam možnih soli, ki ni podkrepljen z izvedbenimi

primeri. Poleg tega veliko teh soli niti teoretično ni možnih, bodisi zaradi steričnih ovir v molekulah bodisi zaradi prenizke ionske jakosti.

Patent EP 0062504 obravnava raloxifen hidroklorid in njegovo uporabo kot antiandrogeno in antiestrogeno sredstvo. Patent je že potekel.

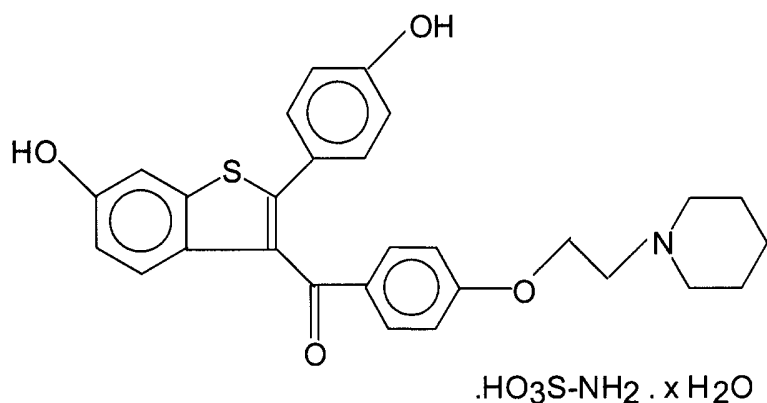
Evropski patent EP 0839532 obravnava postopek za profilakso prsnega raka z uporabo podobno široke palete adicijskih soli raloxifena, ki tudi ni podprt z izvedbenimi primeri. Patent EU 0670162 opisuje farmacevtsko formulacijo, ki vsebuje raloxifen v obliki adicijskih soli v kombinaciji s površinsko aktivnimi snovmi in hidrofilnim nosilcem. S primerom je utemeljena uporaba samo ene soli: raloxifen hidroklorida.

Ameriška patentna prijava US 20090069381 obravnava devterirani raloxifen, njegovo pripravo in taksativno našteva tudi možne soli te spojine, med drugim tudi sulfaminat. Z ozirom na drugačno kemijsko sestavo in molsko maso te spojine ne moremo smatrati za identično z raloxifenom. Poleg tega nobena od naštetih soli ni podprta z izvedbenimi primeri, prav tako obstoj teh soli ni dokazan z navedbo sinteze in kemijskih lastnosti, niti ni podprt z kemijskimi analizami in spektralnimi podatki. Tehnična uporabnost devteriranega raloxifena je v vsakem pogledu zelo vprašljiva.

Opis rešitve tehničnega problema

Problem velike hidrofobnosti in slabe topnosti ter posledično nizke biološke razpoložljivosti rešujemo z uvedbo iona sulfaminske kisline v molekulo raloxifena. To bistveno izboljša topnost spojine, saj pri amorfni obliki dosežemo tudi topnost 10 g/100 mL vode pri 18 °C, medtem ko je topnost običajne soli – raloxifen hidroklorida – znatno manj kot 0,1 g/100 mL. Tako izboljšana topnost predstavlja bistven napredek tehnike.

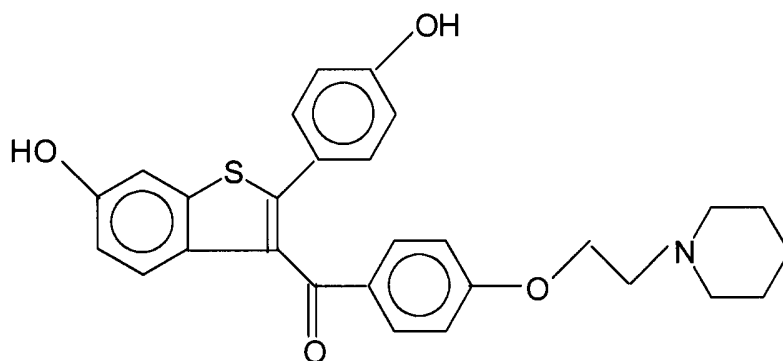
Tako se predloženi izum nanaša na postopek za pripravo raloxifen sulfaminata v kristalni in amorfni obliki in njegovih hidratov s splošno formulo I:



kjer je x od 0 do 3,

označen s tem, da

a) raztopino raloxifen baze s formulo II:



presnovimo s sulfaminsko kislino v molskem razmerju 1 : 1 v topilu pri temperaturi 30–80 °C, prednostno 60–80 °C, nastalo sol pa izoliramo v trdni obliki s kristalizacijo, liofilizacijo, s sušenjem, z odparjenjem topila ali s preobarjanjem s pomočjo drugega topila; ali s tem, da

b) raztopino poljubne soli raloxifena s pomočjo ionske izmenjave pretvorimo v sulfaminat in izoliramo s koncentriranjem in kristalizacijo.

Raloxifen sulfaminat lahko pripravimo z reakcijo raloxifen baze s sulfaminsko kislino ali iz katere koli druge soli raloxifena s pomočjo ionske izmenjave.

Na zelo enostaven način dobimo raloxifen sulfaminat direktno z reakcijo 1 mola raloxifen baze z 1 molom sulfaminske kisline v primernem topilu, v vodi, nižjem alifatskem alkoholu z 1 do 4 atomi ogljika, acetonu, acetonitrilu, dioksanu,

tetrahidrofuranu, N-metilpirolidonu, 1,3-dioksolanu ali mešanici teh topil in vode pri temperaturi 30–80 °C, prednostno 60–80 °C. Po končani reakciji in ohladitvi dobimo raloxifen sulfaminat v zelo čisti obliki in v visokem izkoristku.

Pri kristalizaciji iz medijev, ki vsebujejo vodo, lahko dobimo tudi hidrate, ki vsebujejo do 3 molekule vode.

Raloxifen sulfaminat v amorfni obliki dobimo tako, da raloxifen bazo suspendiramo v nižjem alkoholu z 1 do 4 ogljikovimi atomi, acetonu, acetonitrilu, dioksanu, metilacetatu, etilacetatu, tetrahidrofuranu, 1,3-dioksolanu, dimetoksietanu ali mešanici teh topil, nato dodamo na 1 mol raloxifen baze 1 mol sulfaminske kisline, raztopljene v majhni količini vode. Mešamo, da je reakcija končana, filtriramo in nato oborimo amorfnu sol z vlivanjem v alifatski eter, na primer dietileter, metil-terc.butileter, diizopropileter ali cikloheksan.

Drug način priprave raloxifen sulfaminata obsega pretakanje raztopine raloxifen hidroklorida ali katere koli druge soli raloxifena skozi plast ionskega izmenjevalca, predhodno nabitega z ioni sulfaminske kisline. Pri tem pride do izmenjave ionov, tako da v eluatu kvantitativno dobimo raloxifen sulfaminat. Kot topilo uporabljamo mešanico nižjega alkohola z 1 do 4 ogljikovimi atomi, acetona ali acetonitrila z vodo. Eluat po koloni koncentriramo z odparjenjem dela topila v vakuumu, tako da pri nadaljnjem ohlajenju izpade raloxifen sulfaminat v kristalni obliki.

Za ionsko izmenjavo uporabimo močno bazični anionski izmenjevalec, na primer tak s trimetil- ali trietilaminskimi skupinami, na primer Dowex 1X2[®], ali vsak drug ekvivalenten ionski izmenjevalec v granulirani obliki, kot semipermeabilno membrano ali v tekoči obliki. Važno je le, da zagotovimo dober kontakt med izmenjevalcem in raztopino soli raloxifena.

Raloxifen sulfaminat, pridobljen z ionsko izmenjavo, ima enake lastnosti kot sulfaminat, dobljen z direktno reakcijo raloxifen baze s sulfaminsko kislino.

Raziskava z uporabo nuklearne magnetne resonance, tako ¹H-NMR kot ¹³C-NMR, dokazuje, da je prišlo do tvorbe soli na piperidinskem dušiku in ne s substitucijo na fenolnih skupinah.

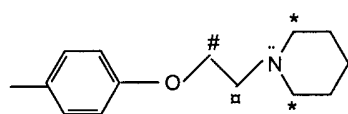
^1H -NMR spekter, posnet v DMSO na aparaturi Bruker dokazuje prisotnost obeh, intactnih fenolnih OH skupin kot širok singlet pri 9,79 ppm. V primerjalnem spektru raloxifen hidroklorida sta to sicer dva singleta pri 9,893 ppm in 9,867 ppm, vidi pa se tudi proton na piperidinskem dušiku pri 10,685 ppm. To dokazuje ionsko naravo soli v slučaju raloxifen hidroklorida. Tega protona pa ni videti pri raloxifen sulfaminatu, ker je sol adicijska.

^{13}C -NMR spekter raloxifen sulfaminata v primerjavi z raloxifen hidrokloridom in raloxifen bazo nedvoumno kaže na interakcijo s piperidinskim dušikom in ne na fenolnih OH skupinah.

Tabela kemijskih premikov (v ppm) v ^{13}C -NMR spektrih:

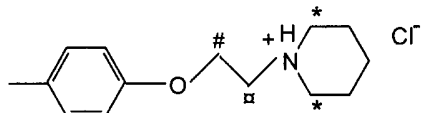
Raloxifen baza:

kemijski premiki za C atome:



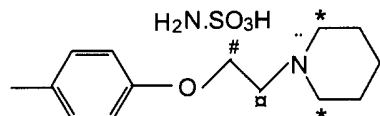
C#	Cα	C *
65,76	56,93	54,18

Raloxifen hidroklorid:



62,45	54,38	52,47
-------	-------	-------

Raloxifen sulfaminat:



63,01	55,04	52,97
-------	-------	-------

Raloxifen sulfaminat, pridobljen z direktno nevtralizacijo ali z ionsko izmenjavo, lahko uporabimo za pripravo farmacevtske oblike, kot na primer tablete s takojšnjim ali upočasnjem sproščanjem učinkovine, šumeče ali disperzivne tablete, kapsule ali druge trdne oblike, s tem da ga pomešamo z običajnimi farmacevtskimi pomožnimi snovmi kot so: laktoza, mikrokristalinična celuloza, manitol, škrob, silicijev dioksid,

talk; dodatki za drsenje pri tabletiranju, kot magnezijev ali kalcijev stearat in stearinska kisline, ter dodatki za hitrejše sproščanje, kot kroskarmeloza in slično.

Granulat za tabletiranje v smislu izuma lahko pripravljamo tudi tako, da raztopino raloxifen sulfaminata v primernem topilu pršimo na zmes pomožnih snovi in polnil ter hkrati sušimo v protitoku toplega zraka s temperaturo med 30 °C in 50 °C.

Raloxifen sulfaminat v smislu predloženega izuma lahko uporabimo tudi za pripravo parenteralnih farmacevtskih oblik, na primer injekcij ali obližev za lokalno uporabo.

Opazili smo tudi, da dodatek manitola k raztopini amorfne raloxifen sulfaminata presenetljivo močno poveča stabilnost te raztopine. Tako na primer 2-odstotna raztopina amorfne raloxifen sulfaminata pri stanju pri 20 °C pomotni že po 30 minutah zaradi postopne rekristalizacije. Enaka raztopina z dodatkom 2,5 % manitola po tem času ostane bistra.

Podobno, vendar malo manj izrazito, učinkujejo tudi drugi sladkorji kot na primer: glukoza, laktoza, sorbitol, trehaloza, saharoza, fruktoza, manoza, maltoza, pa tudi glicerol in eritritol.

Ta pojav izkoristimo pri pripravi granulata s predhodno opisano metodo pršenja in sušenja in za pripravo stabilnih suhih injekcij.

Vodno raztopino amorfne raloxifen sulfaminata z dodatkom manitola stabiliziramo, sterilno filtriramo skozi filter 0,22 μm ter nato točno določeno količino doziramo v ampule, zamrznemo in liofiliziramo. Tako dobimo preparat v obliki suhih injekcij. Pred končno uporabo vsebino ampule raztopimo v čisti vodi (brez kloridnih ionov!) in nato injiciramo.

Raztopina je stabilna več kot 5 ur pri sobni temperaturi.

Izum pojasnjujejo naslednji izvedbeni primeri, ki so namenjeni za pojasnitev postopkov in v nobenem primeru izuma ne omejujejo.

PRIMER 1. Raloxifen sulfaminat

a) Priprava kolone z ionskim izmenjevalcem

Stekleno kolono premera 3,4 cm napolnimo s 70 mL ionskega izmenjevalca Dowex 1X2[®] 100–200 mesh. Aktiviramo ga najprej s pretakanjem 120 mL 5-odstotne raztopine natrijevega hidroksida, izpiranjem z vodo do pH 6–7, nabijanjem s pretakanjem 150 mL raztopine sulfaminske kisline (4 mas. %), izpiranjem z vodo do pH 6 in nato s 70 mL 80-odstotnega etanola.

b) Ionska izmenjava

Raloxifen hidroklorid (2,0 g, 3,92 mmol) raztopimo v 100 mL 80-odstotnega etanola in to raztopino počasi pretočimo skozi kolono, napolnjeno s predhodno aktiviranim ionskim izmenjevalcem. Nato kolono izperemo še s 70 mL 80-odstotnega etanola. Združene eluate koncentriramo z odparjenjem topila v vakuumu pri 50 °C na približno 20 mL. Postopoma dodamo 16 mL vode in pustimo, da kristalizira preko noči pri 0 °C. Kristale odfiltriramo in posušimo v vakuumu.

Dobimo 2,08 g (87,1 %) rumenih kristalov s tališčem pri 140–142 °C (korigirano). Elementna analiza odgovarja formuli $C_{28}H_{30}N_2O_7S_2 \cdot 2H_2O$.

¹H-NMR spekter posnet v DMSO (ppm): 1,5 (s, širok, 2H); 1,7 (t, J = 5,04 Hz, 2H); 2,5 (t, J = 4,63 Hz, CH₂); 3,1 (s, širok, 4H); 3,35 (t, J = 4,63 Hz, 2H); 3,5–4,5 (s, širok, 3H, sulfaminska kislina); 4,35 (t, J = 4,65 Hz, 2H); 6,7 (d, J = 8,64 Hz, CH₂); 6,87 (dd, J₁ = 8,75 Hz, J₂ = 2,21 Hz, CH); 6,97 (d, J = 8,91 Hz, CH₂); 7,18 (d, J = 8,64 Hz, CH₂); 7,26 (d, J = 8,75 Hz, CH); 7,35 (d, J = 2,14 Hz, CH); 7,7 (d, J = 8,85 Hz, CH₂); 9,8 (s, 2 × OH).

Rentgenski praškovni difraktogram prikazuje samo reflekse močnejše od 10 rel. %:

No.	Položaj [$2\theta/^\circ$]	Razdalja d [Å]	Relat. intenziteta [%]
1	8,2216	10,74556	13,73
2	12,1265	7,29268	14,98
7	17,8051	4,96512	55,11
9	19,0463	4,65590	13,80
10	19,6850	4,50623	12,99
11	20,4394	4,34159	100,00
15	23,2557	3,82181	10,21
16	23,4651	3,78816	13,75
18	24,4429	3,63880	12,11
19	24,6732	3,60536	16,62
20	25,1821	3,53363	12,04
30	31,0829	2,87494	15,41

PRIMER 2. Amorfni raloxifen sulfaminat

Raloxifen bazo (2,0 g, 4,2 mmol) suspendiramo v 15 mL acetonitrila in dodamo sulfaminsko kislino (0,41 g, 4,5 mmol) v 1,5 mL vode. Pri 80 °C mešamo, da se raztopina zbistri in jo nato filtriramo skozi fin filter (5 μ m). Filtrat hitro vlijemo v 220 mL dietiletra, ki ga intenzivno mešamo. Suspenzijo takoj nato filtriramo in trdno snov na filtru dobro speremo z dietiletrom. Pogačo osušimo v vakuumu pri 50 °C. Dobimo 2,30 g rumene amorfne snovi (96,4 %) s tališčem pri 144–149 °C (korig.). Spojina se zelo lahko topi v vodi (pribl. 10 %), vendar pri stanju, predvsem pa pri mešanju z magnetnim mešalom, rekristalizira.

Elementna analiza odgovarja sestavi $C_{28}H_{30}N_2O_7S_2$.

Rentgenski praškovni difraktogram ne kaže nobenih reflektsov – snov je amorfna.

PRIMER 3. Raloxifen sulfaminat dihidrat

Raloxifen bazo (2 g, 4,2 mmol) suspendiramo v 10 mL acetona in dodamo raztopino sulfaminske kisline (0,41 g, 4,5 mmol) v 1,5 mL vode ter mešamo pri 65 °C, da se vse

raztopi. Dodamo 15 mL vode in v vakuumu koncentriramo na 15 mL. Pri 0 °C pustimo kristalizirati preko noči, trdno snov odfiltriramo in posušimo v vakuumu. Dobimo 1,65 (65,4 %) raloxifen sulfaminata dihidrata s formulo $C_{28}H_{30}N_2O_7S_2 \cdot 2H_2O$, ki se tali pri 141–143 °C (kor.). XRD difraktogram ustreza kristalni strukturi, navedeni v primeru 1.

PRIMER 4. Raloxifen sulfaminat dihidrat

Raloxifen bazo (2,0 g, 4,2 mmol) suspendiramo v 10 mL acetonitrila in 1 mL vode, ter dodamo trdno sulfaminsko kislino (0,41 g, 4,5 mmol). Mešamo pri 80 °C, da se vse raztopi. Postopoma ohlajamo in dodajamo v porcijah skupno 25 mL vode. Kristaliziramo preko noči pri 0 °C. Filtriramo kristalno maso in jo osušimo v vakuumu. Dobimo 2,10 g (83,2 %) soli s tališčem 140–143 °C, ki je identična s snovjo iz primera 3.

PRIMER 5. Priprava granulata za tabletiranje – 20 000 tablet

Amorfni raloxifen sulfaminat (1000 g) in manitol (1000 g) raztopimo v 30 L 40-odstotnega etanola. Takoj zatem vodimo to raztopino v sušilnik in jo pršimo na predhodno pripravljeno zmes polnil: laktoze (2440 g) in mikrokristalinične celuloze (474 g). Ob intenzivnem mešanju s tokom toplega zraka (50 °C) uravnavamo hitrost dovajanja tekočine, tako da se zmes stalno enakomerno suši. Po koncu doziranja raztopine trdno zmes sušimo s toplim zrakom, da dosežemo vlažnost 2–5 %. Tako dobljenemu granulatu v končni fazi primešamo še 40 g kroskarmeloze-Na, 6,0 g silicijevega dioksida in 40 g magnezijevega stearata. Iz tega granulata nato stiskamo tablete z maso 250 mg, ki vsebujejo 50 mg raloxifen sulfaminata.

PRIMER 6. Suhe injekcije z amorfnim raloxifen sulfaminatom

Amorfni raloxifen sulfaminat (2,0 g) in manitol (2,5 g) raztopimo v 40 mL vode (brez Cl^- iona!) in sterilno filtriramo skozi fin filter ($0,22 \mu\text{m}$) Alikvotne dele raztopine nato sterilno polnimo v ampule, zamrznemo in liofiliziramo. Dobljeni liofilizat je lahko topen v vodi, raztopina ostane bistra najmanj 5 ur.

PRIMER 7. Določitev stabilnosti

Soli raloxifena: sulfaminat kot hemihidrat in dihidrat ter primerjalno hidroklorid za 30 dni inkubiramo pri 50°C in 65-odstotni rel. vlažnosti. Vsebnost na začetku in po 30 dneh določimo s HPLC kromatografijo v naslednjem sistemu:

Kolona: Eurosphere RP-18, $150 \times 4,6 \text{ mm}$; mobilna faza A: pufer pH 2/acetonitril = 20/80; mobilna faza B: pufer pH 2/acetonitril = 10/90; sestava pufra: 0,92 g natrij. heptansulfonata/1 mL trietilamina v 1000 mL vode, ter pH = 2, uravnan s HClO_4 ; gradient: od 100 % faze A na 40 % faze A v 20 min, pretok: 1 mL/min, detekcija: UV pri 210 nm.

Padanje vsebnosti pri inkubaciji soli:	začetek:	po 30 dneh:
Raloxifen sulfaminat hemihidrat	99,2 %	98,9 %
Raloxifen sulfaminat dihidrat	98,5 %	97,3 %
Raloxifen hidroklorid	99,0 %	98,7 %

Stabilnost raloxifen sulfaminata je zelo dobra in primerljiva s stabilnostjo hidroklorida s tem, da je hemihidrat nekoliko boljši od dihidrata.

PRIMER 8. Raloxifen sulfaminat – kristalizacija iz N-metilpirolidona

Raloxifen bazo (2 g, 4,2 mmol) in sulfaminsko kislino (0,41 g, 4,5 mmol) ob mešanju pri 60°C raztopimo v mešanici 5 mL N-metilpirolidona in 3 mL vode. Nato postopoma in med zmernim mešanjem dodamo skupno 30 mL vode. Pustimo stati

najprej 4 ure pri sobni temperaturi, nato pri +5 °C preko noči. Kristale odfiltriramo, dobro speremo z mrzlo vodo in posušimo pri 70 °C v vakuumu. Dobimo 1,81 g rumenih kristalov (75,1 %).

PRIMER 9. Raloxifen sulfaminat – kristalizacija iz tetrahidrofurana

Raloxifen bazo (2 g, 4,2 mmol) in sulfaminsko kislino (0,41 g, 4,5 mmol) ob mešanju pri 60 °C raztopimo v mešanici 7 mL tetrahidrofurana in 2 mL vode. Nato postopoma in med zmernim mešanjem dodamo skupno 23 mL vode. Pustimo stati najprej 4 ure pri sobni temperaturi, nato pri +5 °C preko noči. Kristale odfiltriramo, dobro speremo z mrzlo vodo in posušimo pri 70 °C v vakuumu. Dobimo 1,92 g rumenih kristalov (79,7 %).

PRIMER 10. Raloxifen sulfaminat – kristalizacija iz 1,3-dioksolana

Raloxifen bazo (20 g, 42 mmol) in sulfaminsko kislino (4,1 g, 45 mmol) ob mešanju pri 60 °C raztopimo v mešanici 50 mL 1,3-dioksolana in 20 mL vode. Nato postopoma in med zmernim mešanjem dodamo skupno 120 mL vode. Pustimo stati najprej 6 ur pri sobni temperaturi, nato pri +5 °C preko noči. Kristale odfiltriramo, dobro speremo z mrzlo vodo in posušimo pri 70 °C v vakuumu. Dobimo 18,9 g rumenih kristalov (78,4 %).

PRIMER 11. Raloxifen sulfaminat trihidrat

15,82 g surovega raloxifen sulfaminata med zmernim mešanjem raztopimo v 50 mL etanola (90 %) pri 60–70 °C in raztopini dodamo še 20 mL vode. Nato dodamo še 2 g aktivnega oglja ter mešamo 15 minut. Raztopino še toplo filtriramo skozi filter, pripravljen s plastjo celita, ter filtrno plast speremo z 10 mL etanola (90 %) in 20 mL vode. Vse te raztopine združimo in jim dodamo še 106 mL vode. Kristaliziramo 4 ure pri sobni temperaturi in preko noči pri +5 °C. Kristalno maso filtriramo in osušimo v

vakuumu pri 40 °C do stalne mase. Dobimo 14,14 g rumenih kristalov s tališčem pri 152–156 °C.

Elementna analiza odgovarja sestavi $C_{28}H_{30}N_2O_7S_2 \cdot 3H_2O$.

Izračunano: C: 53,83 % H: 5,81 % N: 4,48 %

Najdeno: C: 53,97 % H: 5,73 % N: 4,44 %

DSC/DTG diagram, prikazan na sliki 1, dokazuje, da spojina vsebuje 3 molekule vode v 1 molekuli soli in je dokazano trihidrat.

Rentgenski praškovni difraktogram prikazuje samo reflekse močnejše od 5 rel. %:

No.	Položaj [2θ °]	Razdalja d [Å]	Relat. intenziteta [%]
1	8,2179	10,75041	12,10
2	12,1212	7,29584	14,65
3	13,3407	6,63153	5,11
4	15,3668	5,76142	6,75
5	17,5438	5,05111	6,10
6	17,8463	4,96616	38,88
7	18,1531	4,88291	10,45
8	19,6789	4,50763	12,11
9	20,4282	4,34394	100,00
10	21,8575	4,06301	5,99
11	22,5598	3,93809	5,89
12	23,2544	3,82201	7,90
13	24,4290	3,64083	8,83
14	24,6722	3,60549	12,17
15	25,1851	3,53321	12,73
16	26,4507	3,36696	6,01
17	27,0692	3,29142	6,79
18	27,7624	3,21079	5,50
19	27,9747	3,18690	6,87
20	28,7728	3,10029	5,69
21	29,7620	2,99946	9,49
22	31,0789	2,87531	15,11

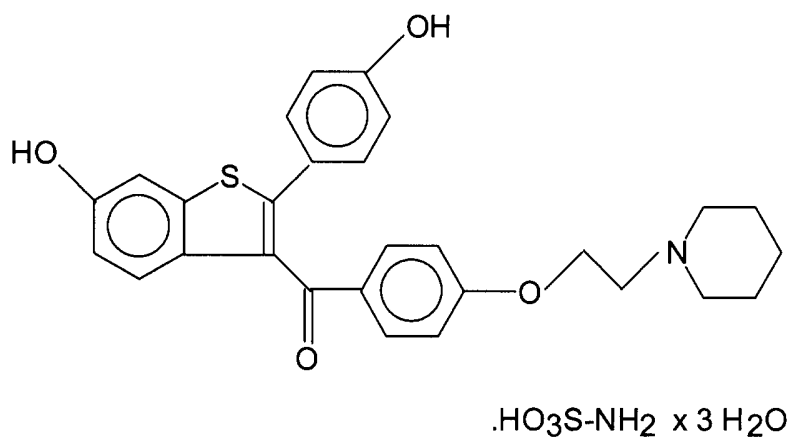
Rentgenski praškovni difraktogram (XRD) je prikazan na sliki 2.

PRIMER 12. Obliž za transdermalno uporabo

Amorfni raloxifen sulfaminat (1,0 g) in manitol (1,0 g) raztopimo v 20 mL vode, zmrznemo in liofiliziramo. Suho snov, ki predstavlja raloxifen sulfaminat v stabilni in vodotopni obliki, raztopimo v mešanici 2 mL dimetilsulfoksida in 3 mL vode, zmešamo z 0,3 g polietilenglikol-400-monolaurata. Raztopino dodamo k 20 g polimerne raztopine (Monsanto, GELVA.RTM.737[®]) in mešamo 30 minut. Pustimo posedati 30 minut, da se izločijo zračni mehurčki, in raztopino v tankem sloju nanesemo na nosilno polimerno plast (na primer: 3M.Scotchpack 1006[®]) ter posušimo pri 45–50 °C. Nanos ponovimo dvakrat in vsakokrat osušimo s toplim zrakom. Posušeno plast prekrijemo s polporozno folijo za sproščanje. Folijo razrežemo na ustrezno velikost (npr.: 1 cm × 1 cm) in jo hermetično pakiramo v ovojnico obliža.

Patentni zahtevki

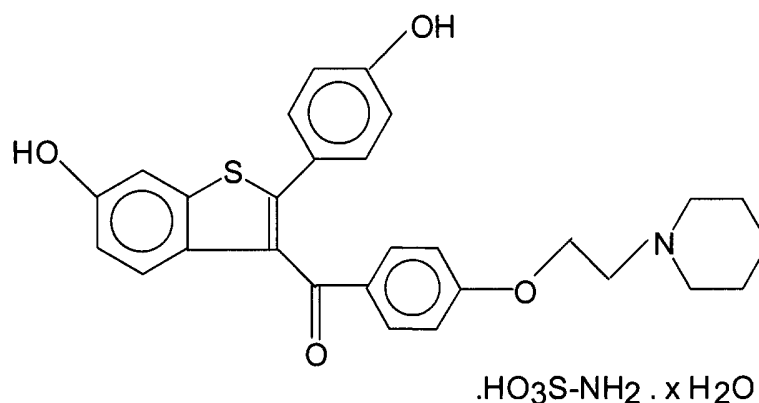
1. Raloxifen sulfaminat trihidrat s formulo:



karakteriziran z naslednjim rentgenskim praškovnim difraktogramom (XRD):

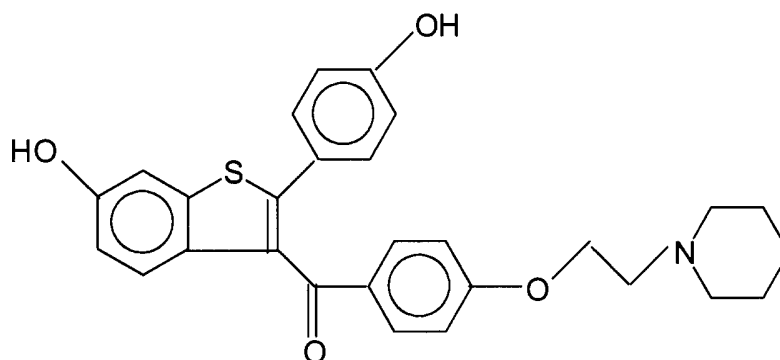
No.	Položaj [2 θ /°]	Razdalja d [Å]	Relat. intenziteta [%]
1	8,2179	10,75041	12,10
2	12,1212	7,29584	14,65
3	13,3407	6,63153	5,11
4	15,3668	5,76142	6,75
5	17,5438	5,05111	6,10
6	17,8463	4,96616	38,88
7	18,1531	4,88291	10,45
8	19,6789	4,50763	12,11
9	20,4282	4,34394	100,00
10	21,8575	4,06301	5,99
11	22,5598	3,93809	5,89
12	23,2544	3,82201	7,90
13	24,4290	3,64083	8,83
14	24,6722	3,60549	12,17
15	25,1851	3,53321	12,73
16	26,4507	3,36696	6,01
17	27,0692	3,29142	6,79
18	27,7624	3,21079	5,50
19	27,9747	3,18690	6,87
20	28,7728	3,10029	5,69
21	29,7620	2,99946	9,49
22	31,0789	2,87531	15,11

2. Postopek za pripravo raloxifen sulfaminata v kristalni in amorfni obliki in njegovih hidratov s splošno formulo I:



kjer je x od 0 do 3,
označen s tem, da

a) raztopino raloxifen baze s formulo II:



presnovimo s sulfaminsko kislino v molskem razmerju 1 : 1 v topilu pri temperaturi 30–80 °C, prednostno 60–80 °C, nastalo sol pa izoliramo v trdni obliki s kristalizacijo, liofilizacijo, s sušenjem, z odparjenjem topila ali s preobarjanjem s pomočjo drugega topila; ali s tem, da

b) raztopino poljubne soli raloxifena s pomočjo ionske izmenjave pretvorimo v sulfaminat in izoliramo s koncentriranjem in kristalizacijo.

3. Postopek po zahtevku 2, označen s tem, da kot topilo vzamemo nižji alifatski alkohol z 1 do 4 C atomi, acetonitril, aceton, dioksan, tetrahidrofuran, 1,3-dioksolan, N-metilpirolidon ali mešanico teh topil z vodo.

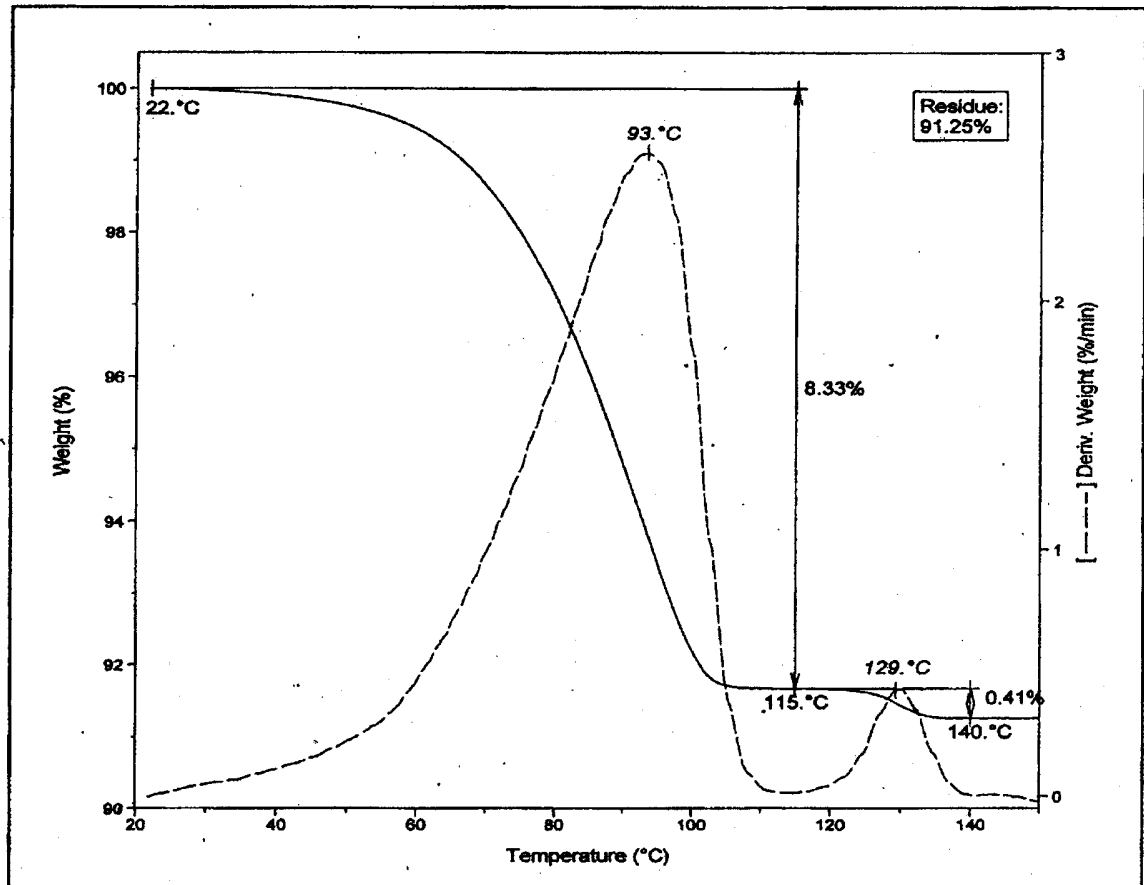
4. Postopek po zahtevkih 2 in 3, označen s tem, da za pospeševanje kristalizacije ali za obarjanje dodajamo drugo topilo, v katerem je sulfaminska sol s formulo II slabše topna, kot na primer vodo, 1,2-dimetoksietan, cikloheksan ali alifatske etre, kot dietileter, diizopropileter in metil-terc. butileter.
5. Postopek po zahtevku 2, označen s tem, da za ionsko izmenjavo v b) uporabimo anionski izmenjevalec v obliki granulata, polprepustne membrane ali v tekoči obliki, prednostno v obliki granulata, predhodno nabitega s sulfaminsko kislino.
6. Postopek po zahtevkih od 2 do 5 za pripravo stabilnega amorfnega raloxifen sulfaminata, označen s tem, da vodni ali vodno/alkoholni raztopini amorfnega raloxifen sulfaminata dodamo snov za stabilizacijo, ki jo izberemo iz skupine sladkorjev, kot so na primer laktoza, saharoza, fruktoza, glukoza, trehaloza, maltoza, manitol, manoza, sorbitol, tudi eritritol in glicerol, vendar prednostno manitol.
7. Postopek za pripravo suhih injekcij amorfnega raloxifen sulfaminata, označen s tem, da vodno ali vodno/alkoholno raztopino te soli, stabiliziramo po postopku, navedenem v zahtevku 6, sterilno filtriramo, polnimo v ampule, zamrzemo in liofiliziramo.
8. Postopek za pripravo granulata za tabletiranje in kapsuliranje, ki vsebuje stabilizirani amorfni raloxifen sulfaminat, označen s tem, da vodno ali vodno/alkoholno raztopino amorfnega raloxifen sulfaminata z dodatkom stabilizatorja pršimo na druge inertne komponente in polnila za pripravo granulata ter hkrati sušimo v protitoku toplega zraka s temperaturo med 30 °C in 50 °C.
9. Farmacevtski pripravki za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze in prsnega raka pri ženskah, označeni s tem, da vsebujejo terapevtsko učinkovito količino

amorfne ali kristalne raloxifen sulfaminata skupaj s farmacevtsko sprejemljivimi nosilci in običajnimi pomožnimi snovmi.

10. Farmacevtski pripravki po zahtevku 9, označeni s tem, da so v obliki tablet s takojšnjim ali upočasnjnim sproščanjem učinkovine, v obliki šumečih ali disperzivnih tablet, v obliki kapsul ali v parenteralnih oblikah, na primer v obliki injekcij ali obliža za lokalno uporabo.

Slika 1

R-42
14,36 mg



01.06.10

2/2

Slika 2

