



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotarârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **94-01910**

(22) Data de depozit: **28.05.1993**

(30) Prioritate: **05.06.1992 GB 9211903.1;**  
**07.04.1993 GB 9307306.2;**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**30.03.1999** BOPI nr. **3/1999**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(61) Perfectionare la brevet:  
Nr.

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **GB 93 / 01132 28.05.1993**

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 93/25547 23.12.1993**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP-A-0313397; 0497512**

(71) Solicitant: **MERCK SHARP & DOHME LIMITED, HODDESDON, HERTFORDSHIRE, GB;**

(73) Titular: **MERCK SHARP & DOHME LIMITED, HODDESDON, HERTFORDSHIRE, GB;**

(72) Inventatori: **BAKER RAYMOND, MUCH HADHAM, GB; GUIBLIN ALEXANDER RICHARD, HARLOW, GB; MATASSA VICTOR GIULIO, FURNEUX PELHAM, GB; OLIVE CAROLE, LANDASDALE, US; PITT KENDAL GEORGE, HATFIELD, GB; STOREY DAVID E., LANDSDALE, US; STREET LESLIE JOSEPH, HARLOW, GB;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **SAREA SULFAT A UNUI TRIAZOL SUBSTITUIT, PROCEDEU DE  
OBTINERE A ACESTEIA, COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ ȘI  
PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTEIA**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la sarea sulfat a unui triazol substituit, care acționează pe receptori de 5-hidroxitriptamină (5-HT). De asemenea, invenția mai conține un procedeu de preparare a acestei sări, o compoziție

farmaceutică ce conține, drept agent activ, sarea respectivă, precum și o metodă de tratament. Această sare este utilă în tratamentul condițiilor clinice pentru care este indicat un agonist selectiv al acestor receptori.

Revendicări: 22

RO 114326 B1



Invenția de față se referă la sarea sulfat a unui triazol substituit și la un procedeu de obținere a acesteia. De asemenea, invenția se mai referă la o compoziție farmaceutică ce conține această sare și la un procedeu de obținere a acestei compoziții, precum și la o metodă de tratament.

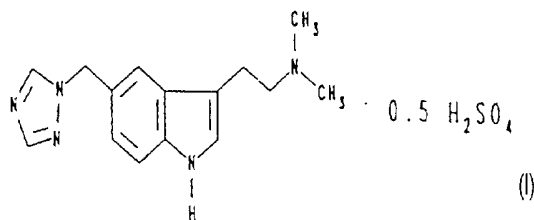
Concret, prezenta invenție se referă la o sare a unui agent activ farmaceutic, în special, sarea sulfat a unui derivat substituit de triazol care acționează pe receptori de 5-hidroxitriptamină (5-HT), fiind un agonist selectiv al așa-numitor receptori "tip-5-HT<sub>1</sub>". Acest compus este așadar, util în tratamentul condițiilor clinice pentru care este indicat un agonist selectiv al acestor receptori.

Se cunosc agoniști pentru receptori "tip-5-HT<sub>1</sub>" care prezintă activitate vasoconstrictoare selectivă ca fiind folositori în tratamentul migrenei (vezi, de exemplu A.Doenicke et al., The Lancet, 1988, vol.1, 1309 - 1311). Sarea conform prezentei invenții prezintă activitate agonistică selectivă pentru receptorul "tip 5-HT<sub>1</sub>", fiind utilizabilă, în special, în tratamentul migrenei și condițiilor asociate, de exemplu, durere de cap localizată, hemicranie paroxistică cronică, durere de cap asociate cu tulburări vasculare, tensiune craniană și migrenă infantilă.

Cererea de brevet EP-A-0497512 publicată pe 5 august 1992, descrie o clasă de imidazoli substituiți, derivați de triazol și tetrazol, care au fost stabiliți a fi agoniști selectivi ai receptorilor "tip 5-HT<sub>1</sub>" și deci, pentru a fi utilizați mai ales în tratamentul migrenei și condițiilor asociate.

Sărurile farmaceutice acceptabile pentru N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamina sunt cuprinse generic, în descrierea EP-A-0497512. Într-adevăr, sărurile oxalathemihidrat, succinat și benzoat ale acestora sunt descrise, în mod special, în EP-A-0497512. Totuși, în EP-A-0497512 nu este specificată descrierea sării, conform invenției, sau a solvaților farmaceutic acceptabili ai acesteia.

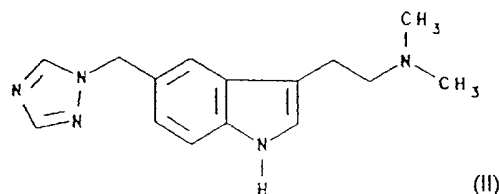
Deci, prezenta invenție are ca obiect sarea sulfat a unui triazol substituit care este sarea sulfat de N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină (2:1) având formula structurală I:



precum și solvații acceptabili farmaceutic ai acesteia.

Această sare este sub formă de hidrat și anume hidratul 0,7 al sării.

Invenția mai are ca obiect procedeu pentru prepararea sării sulfat de mai sus, sau a solvatului acesteia, procedeu care cuprinde reacția compusului N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină cu formula structurală II:



cu aproximativ 0,5 echivalenți molari de acid sulfuric într-un solvent adecvat.

De asemenea, sarea cu formula I de mai sus poate fi preparată prin schimb de sare, prin tratarea sării compusului, cu formula II de mai sus, alta decât sarea sulfat (2:1) cu formula I, cu o sare sulfat corespunzătoare.

Un alt obiect al prezentei invenții este compoziția farmaceutică ce conține drept agent activ sarea sulfat, conform invenției, sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia, în asociere cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic.

De asemenea, compoziția farmaceutică poate să conțină agentul activ asociat cu unul sau mai mulți agenți de tamponare acceptabili farmaceutic, capabili să asigure în cavitatea bucală, după administrare, un pH, de cel puțin 7,5 și unul sau mai multe excipiente, acceptabile farmaceutic.

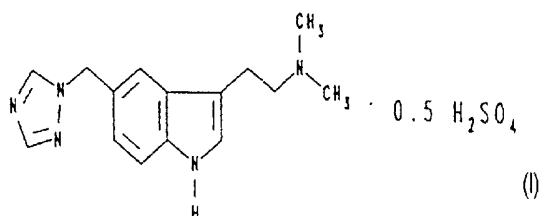
Compoziția farmaceutică se prezintă sub formă solidă pentru administrare sublinguală și conține, drept agent activ, sarea având caracteristicile de mai sus sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia, asociat cu unul sau mai mulți agenți de tamponare, acceptabili farmaceutic, capabili să asigure în cavitatea bucală, după administrare, un pH, de cel puțin 7,5, și unul sau mai multe excipiente, acceptabile farmaceutic.

Compoziția farmaceutică se mai prezintă și sub forma unei soluții apoase în apă sterilă lipsită de agenți pirogeni. În compoziția respectivă sarea este la o concentrație, de 1 mg/ml până la 200 mg/ml.

Compoziția farmaceutică prezentată sub formă de unitate dozată conține compusul activ într-o cantitate, de la 0,1 mg până la 100 mg. Invenția mai conține o metodă de tratament și/sau prevenirea condițiilor clinice pentru care este indicat un agonist selectiv al receptorilor "tip 5-HT<sub>1</sub>", care constă în administrarea la un pacient, care are nevoie de un astfel de tratament, o cantitate eficientă de sare sau un solvat al acesteia acceptabil farmaceutic.

Invenția de față prezintă avantajul obținerii unui agonist selectiv al receptorilor de "tip 5-HT<sub>1</sub>".

Prezenta invenție se referă la sarea sulfat a N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină (2:1), cu formula structurală I :



precum și la solvații farmaceutic acceptabili, care includ hidrați, în particular, 0,7 hidratul acestora.

De asemenea, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice, care cuprind sarea sulfat, a formulei I de mai sus, sau a solvatului farmaceutic acceptabil al acesteia, în asociere cu unul sau mai mulți purtători farmaceutic acceptabili.

Compozițiile, conform invenției, sunt adecvate sub forme de unități dozate, cum ar fi, tablete, pilule, capsule, pudre, granule, suspensii sau soluții sterile, spray-uri dozate cu lichid sau aerosoli, drajeuri, fiole dispozitive pentru autoinjectare sau supozitoare, pentru administrare orală, parenterală, intranasală, sublinguală sau rectală sau pentru administrare prin inhalare sau insuflare. Formularea compozițiilor, conform invenției, poate fi efectuată, în general, convenabil prin metode cunoscute în stadiul tehnicii, cum este descris, de exemplu, în: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th, Ed., 1985.

De exemplu, pentru prepararea compozițiilor solide, cum ar fi, tablete, ingredientul activ este amestecat cu un purtător farmaceutic, de exemplu, ingredientele convenționale pentru tabletare, cum ar fi, celuloză microcristalină, amidon de porumb, lactoză, sucroză, sorbitol, talc, acid stearic, stearat de magneziu, fosfat dicalcic sau rășini (gume) și alți diluanți farmaceutici, de exemplu, apa, pentru a forma o compoziție solidă preformulată, care conține un amestec omogen al sării, cu formula I de mai sus. În cazul compozițiilor preformulate omogene, ingredientul activ este dispersat, în mod egal, pretutindeni în compoziție, astfel, încât compoziția poate fi ușor subdivizată sub formă de unități dozate efectiv egale, cum ar fi, tablete, pilule și capsule. Compoziția solidă preformulată este subdivizată apoi în forme de unitate dozată, de tipul celor descrise mai sus, care conțin, de la 0,1 până la 500 mg, din ingredientul activ al prezentei invenții.

Formele lichide în care sarea prezentei invenții poate fi încorporată pentru administrare orală, intranasală, sau prin injecție, includ soluții apoase, siropuri aromate corespunzător, suspensii apoase sau uleioase și emulsii aromate pe bază de uleiuri comestibile, cum ar fi, ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei de cocos sau ulei de arahide, precum și elixiruri și purtători farmaceutici similari. Agenții de dispersie sau suspensie, corespunzători pentru suspensii

apoase, includ gume naturale și sintetice, cum ar fi, guma de tragacant, de acacia, alginat, dextran, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, polivinilpirolidona sau gelatina.

În tratamentul migrenei, nivelul de dozare corespunzător este de, aproximativ 0,01 până la 250 mg/kg/zi, de preferință, aproximativ 0,05 până la 100 mg/kg/zi, în special, aproximativ 0,05 până la 5 mg/kg/zi. Compozițiile pot fi administrate în regim de o dată până la patru ori pe zi.

Într-un mod de realizare a compoziției, conform prezentei invenții, se obține o compoziție farmaceutică sub formă solidă adaptată pentru administrare sublinguală, care conține sarea, cu formula I, cum s-a definit mai sus, sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia; unul sau mai mulți agenți de tamponare, acceptabili farmaceutic, capabili să asigure după administrare în cavitatea bucală, un pH de cel puțin 7,5 și unul sau mai multe excipiente, acceptabile farmaceutic.

Deși, regiunea sublinguală a cavității orale este o suprafață mică, ea este bogată în vase de sânge și limfatice. Ca urmare, pentru anumite molecule, absorbția este rapidă și poate fi realizat foarte repede un efect terapeutic sistemic. Un avantaj suplimentar al administrării sublinguale este acela că, medicamentele luate sublingual pot intra direct în circulația sistemică evitând trecerea prin ficat, unde ele ar putea fi metabolizate inutil. Cu toate acestea, majoritatea medicamentelor accesibile comercial sunt amine și, ca urmare, sunt substanțe bazice. În mediul fiziologic al cavității orale, unde, în mod normal, pH-ul ar fi de ordinul 6,2 până la 7,4, starea ionizată a unor astfel de medicamente bazice este dăunătoare pentru o rată de absorbție acceptabilă a medicamentelor administrate în cavitatea bucală.

Se cunoaște din literatură (vezi, de exemplu, Rathbone și Hadgraft, Int.3. Pharmaceutics, 1991, 74, 9-24), ca mărirea pH-ului formulărilor bucale poate

crește absorbția bucală a medicamentelor bazice conținute în aceste formulări. Din această cauză, formularea pentru administrarea sublinguală încorporează un tampon capabil să asigure în cavitatea bucală după administrare, un pH, de cel puțin 7,5.

Exemple de compoziții tipice sub formă solidă, care pot fi adaptate pentru administrare sublinguală, includ tablete, în special, tablete uscate prin îngheț, cum ar fi, sistemul Zydis<sup>(R)</sup>, descris în Brevetul US 4371516, capsule, care includ capsule cu umplutură uscată, capsule cu gelatină moale cu umplutură lichidă, capsule cu gelatină dură, pudre și granule. De preferință, compoziția pentru administrare sublinguală, conform invenției, este sub formă de tablete.

Compoziția pentru administrare sublinguală finită, conform invenției, poate fi de orice formă și dimensiune compatibile cu administrarea sublinguală. Când compoziția este sub formă de tablete, tableta va avea greutatea caracteristică, de la 50 până la 500 mg. De preferință, greutatea tabletei este în jur, de 220 mg.

Compoziția sublinguală, conform invenției, încorporează unul sau mai mulți agenți tampon, acceptabili farmaceutic, capabili să asigure în cavitatea bucală, după administrare, a unui pH, de cel puțin 7,5. Cum s-a menționat mai sus, este cunoscut că absorbția bucală a medicamentelor bazice poate fi mărită dacă se crește pH-ul cavității orale. Formularea solidă sublinguală a prezentei invenții, poate avea deci, avantajul că, atunci când este plasată în cavitatea bucală, pH-ul gurii este crescut și absorbția medicamentului poate fi mărită față de cea care ar putea fi realizată printr-o formulare netamponată corespunzător.

În principiu, nu există restricții privind natura agentului de tamponare folosit în compoziția sublinguală, conform invenției, cu condiția ca acesta să fie acceptabil farmaceutic și capabil să asigure, ca pH-ul cavității bucale, după administrare, să fie de cel puțin 7,5. Specialistul în domeniu își dă seama că,

În acest context pot fi folosiți o multitudine de agenți de tamponare corespunzători. Exemple de agenți de tamponare adecvați includ glicină/hidroxid de sodiu, carbonat de sodiu, bicarbonat de sodiu și amestecuri ale acestora. Un sistem tampon preferat conține un amestec de carbonat de sodiu și bicarbonat de sodiu.

Cantitatea de agent de tamponare pentru a fi încorporată în compoziția pentru administrarea sublinguală, conform invenției, poate depinde în mare măsură de pH-ul dorit al compoziției finale. Așa cum s-a apreciat, este important să se asigure o cantitate de agent de tamponare, astfel, încât să se mențină nivelul cel mai ridicat al pH-ului cavității bucale, după administrare în limite fiziologic acceptabile. De exemplu, când se folosește un sistem tampon care conține un amestec de carbonat de sodiu și bicarbonat de sodiu, este necesar să se mențină pH-ul compoziției, conform invenției, sub aproximativ 9,6, deoarece, peste acest nivel al pH-ului s-a constatat o anumită iritație bucală, care are ca rezultat o senzație de usturime în gură. Astfel, când se folosește un amestec de carbonat de sodiu și bicarbonat de sodiu, cantitatea de carbonat de sodiu în compoziția finală, exprimată sub formă de carbonat de sodiu anhidru sau o cantitate echivalentă de carbonat de sodiu hidratat, poate varia, de la 5 până la 20%, de preferință, aproximativ 10% în greutate și cantitatea de bicarbonat de sodiu corespunzătoare poate varia de la 5 până la 35%, de preferință, 30%, în greutate, din compoziția finală.

Excipientele, farmaceutic acceptabile, încorporate în compoziția pentru administrarea sublinguală, conform invenției, sunt cele folosite, în mod convențional, pentru formulările sublinguale. Excipientele reprezentative au fost descrise în: Remington's Pharmaceutical Sciences, de mai sus, și includ, în mod caracteristic, lianți, precum, amidon de porumb, lubrifianți, precum, stearați de magneziu, auxiliari pentru comprimare, cum ar fi, celuloză, lactoză și manitol,

agenți de descompunere, precum, amidon glicolat de sodiu, și carboximetilceluloză de sodiu.

Deoarece, compoziția sublinguală, în conformitate cu invenția, este adaptată pentru administrare pe cale orală, gustul compoziției finale este un factor care trebuie să fie luat în considerare. Mulți agenți de tamponare au un gust neplăcut. De exemplu, un sistem tampon care constă dintr-un amestec de carbonat de sodiu și bicarbonat de sodiu asigură un gust neplăcut formulărilor care-l conțin. Din acest motiv, ar fi avantajos ca, în compoziția sublinguală, conform invenției, să se încorporeze un agent de îndulcire sau de aromatizare.

Agenții de îndulcire corespunzători includ îndulcitori naturali solubili în apă, cum ar fi, monozaharide, dizaharide și polizaharide, de exemplu, xiloză, riboză, glucoză, manoză, galactoză, fructoză, dextroză, sucroză, zahăr invertit, maltoză, amidon parțial hidrolizat sau solide din sirop de cereale și alcoolii zaharați, cum ar fi, sorbitol, xilitol, manitol, dihidrocalconă, glicirizină și *Stevia rebaudiana* (steviozidă); îndulcitori artificiali solubili în apă, precum săruri solubile de zaharidă, adică săruri de sodiu sau de calciu ale zaharinei, săruri ciclamat, zaharină neutră și îndulcitorul sintetic 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-onă-2,2-dioxid, în special, sărurile de potasiu (K-acesulfam), de sodiu și de calciu ale acestora; îndulcitori pe bază de dipeptidă cum ar fi L-aspartil-L-fenilalanină metilester și amestecurile acestora. Agentul de îndulcire preferat este zaharina de sodiu.

În general, cantitatea de agent îndulcitor folosită poate varia în funcție de gradul de îndulcire dorit al unei anume compoziții și, dacă este necesar, un aromant pentru a atenua gradul aromei neplăcute. Pentru exemplificare, dacă agentul de îndulcire folosit este zaharina de sodiu, cantitatea încorporată din aceasta este convenabil să fie, de la 0 până la 10%, în greutate, a compoziției sublinguală finită și, de preferință, aproximativ 5%, în greutate.

Exemple de agenți de aromatizare

utilizați pentru încorporare, în compoziția sublinguală, conform invenției, includ uleiuri aromatizante sintetice, esențe de fructe și uleiuri aromatice naturale derivate de la astfel de surse, precum plante, frunze și flori, precum și amestecuri ale celor de mai sus. Exemple particulare includ ulei de scorțișoară, uleiuri de mentă și ulei de perișor (metil salicilat), uleiuri citrice derivate de la surse ca, lămâie, portocale, struguri, chitră și grapefruit, esențe de fructe derivate de la surse precum, măr, căpșună, cireșe și ananas și extracte precum, extractul de cola. Un agent special de aromatizare este menta (NAEFCO/PO5.51).

Ca și în cazul agentului de îndulcire, cantitatea agentului de aromatizare folosit este, desigur, o problemă de preferință individuală dar, în particular, poate fi influențată de aroma neplăcută care, dacă este necesar, este de dorit să fie mascată. În general, cantitățile corespunzătoare de agent aromatizant variază, de la 0 până la 10%, în greutate, din compoziția sublinguală finită, fiind preferată o cantitate, de aproximativ 3%, în greutate.

Dacă se dorește, poate fi încorporat un agent de colorare, acceptabil farmaceutic, în compoziția pentru administrarea sublinguală, conform invenției. Agentul de colorare tipic este lacul albastru de aluminiu, acceptat internațional, Blue FD&C nr.2. Agentul de colorare poate fi încorporat corespunzător, în compoziția finală, într-o cantitate variind, de la 0 până la 1,0%, de preferință, aproximativ 0,25%, în greutate.

Prin alegerea judicioasă a proporțiilor componentelor individuale, care constituie compoziția sublinguală, conform invenției, este posibil să se obțină o formulare finală capabilă să asigure proprietatea avantajoasă de menținere a pH-ului, la cel puțin 7,5, de preferat, cel puțin 9,0, în cavitatea bucală pentru o perioadă prelungită.

Compoziția pentru administrarea sublinguală, conform prezentei invenții, poate fi preparată în mod convenabil printr-o varietate de procedee standard,

care sunt familiare specialistului în domeniu. Procedeele caracteristice binecunoscute includ metoda comprimării directe și metoda granulării umede.

Compozițiile orale pot prezenta anumite inconveniente în tratamentul condițiilor de migrenă, deoarece astfel de condiții sunt adesea însoțite de greață, care face dificil pentru un pacient să tolereze o compoziție orală. În general, administrarea parenterală prezintă avantajul absorbției rapide a medicamentului, dar această cale de administrare poate fi inacceptabilă pentru anumiți pacienți, în special dacă, compoziția este prezentată într-o formă adaptată pentru autoadministrare.

Sarea cu formula I s-a constatat că posedă o solubilitate în apă surprinzător de mare, fiind deosebit de potrivită pentru prepararea formulărilor, în special, formulări intranasale, care necesită soluții apoase relativ concentrate de ingredient activ. Solubilitatea sării cu formula I, în apă, exprimată sub formă de bază liberă, s-a găsit a fi aproximativ 170 mg/ml. Aceasta poate fi comparată, de exemplu, cu solubilitatea sării benzoat de N,N-dimetil-2-[5-(5,2,4-triazol-1-il-metil)-1H-indol-3-il]-etilamină (exemplul 18 din EP-A-0497512), care, în condiții comparabile, s-a găsit a fi, de aproximativ 40 mg/ml.

Mai mult, s-a constatat că sarea sulfat, conform prezentei invenții, manifestă o tărie neașteptat de scăzută. Din considerente teoretice, tăria unei soluții date exprimată ca osmolaritatea acesteia, în miliOsmoli, poate fi obținută prin aplicarea ecuației următoare:

$$T = \frac{C \times 1000 \times N}{M}$$

unde:  $T$  = tăria teoretică, în mOsmli;

$C$  = concentrația soluției, în mg/ml;

$N$  = numărul de ioni / molecula de sare;

$M$  = greutatea moleculară a sării.

Aplicând ecuația de mai sus, pentru sarea cu formula I, tăria teoretică

a unei soluții apoase a acesteia la o concentrație de 189 mg/ml (echivalentă la 160 mg/ml de bază liberă), se poate calcula după cum urmează:

$$T = \frac{189 \times 1000 \times 3}{636,76} \text{ mOsm/l}$$

sau  $T = 891 \text{ mOsm/l}$

Totuși, când s-a măsurat în realitate, prin metode practice convenționale (de exemplu, prin intermediul unui osmometru utilizând procedura de scădere a punctului de congelare), tăria unei soluții apoase a sării, cu formula I, la o concentrație, de 189 mg/ml (echivalent cu 160 mg/ml de bază liberă), s-a găsit de fapt o valoare doar, de aproximativ 340 mOsm/l.

Această tărie neașteptat de scăzută a soluțiilor apoase ale sării sulfat, conform invenției, poate fi explicată prin una sau mai multe varietăți de interpretări de mecanism. O explicație posibilă poate fi aceea că ionii de bază liberă se grupează în micelii, în timpul dizolvării sării, reducând prin aceasta numărul de "particule" din soluție, scăzând astfel valoarea parametrului N, din ecuația tăriei teoretice de mai sus. Pot exista și alte interpretări de mecanism, în mod egal plauzibile și este de înțeles că nici una din aceste explicații nu ar putea limita în vreun fel, întinderea invenției.

Consecința practică a tăriei scăzute a soluțiilor sării, conform invenției, în raport cu valoarea estimată, este prin urmare, concretizată printr-o scădere a iritării locale în acele regiuni ale corpului în care se aplică astfel de soluții. Astfel, având în vedere această proprietate, combinată cu solubilitatea sa ridicată, cum s-a remarcat mai sus, sarea sulfat, cu formula I, este perfect potrivită pentru prepararea formulărilor apoase intranazale.

Influența tăriei asupra efectului iritant al soluțiilor ionice poate fi ilustrată cu soluții apoase de clorură de sodiu de diferite concentrații. Astfel, o soluție apoasă de clorură de sodiu la o tărie de 900 mOsm/l [conform tăriei teoretice de

891 mOsm/l, pentru sarea, cu formula I de mai sus (echivalent cu 160 mg/ml de bază liberă)], când se administrează intranazal produce o senzație de mâncărime. O astfel de soluție este foarte hipertonică. Pe de altă parte, gradul de suportare al unei soluții apoase de clorură de sodiu la o tărie de 305 mOsm/l [conform tăriei reale de 340 mOsm/l, pentru sarea cu formula I de mai sus, la o concentrație de 189 mg/ml (echivalent cu 160 mg/ml de bază liberă)], când s-a administrat intranazal a fost complet acceptabilă. La o tărie de 305 mOsm/l, o soluție apoasă de NaCl este izotonică. Astfel, deoarece valoarea tăriei reale observată pentru sarea sulfat, conform invenției, la o concentrație de 160 mg/ml (exprimat în termeni de bază liberă), este 340 mOsm/l, aceasta înseamnă că, la această concentrație, o soluție apoasă a acesteia este doar foarte puțin hipertonică.

Pentru motivele discutate mai sus, se poate aprecia că sarea, conform invenției, este adecvată, mai ales, pentru administrare pe cale intranazală.

Într-o realizare preferată, compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, adaptată pentru administrare intranazală, conține sarea sulfat cu formula I de mai sus, sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia, în asociere cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic.

Formulările pentru administrarea intranazală pot fi, în general, sub forme lichide sau de pudre uscate. Formulările intranazale satisfăcătoare trebuie să fie suficient de stabile chimic și fizic, pentru a asigura acuratețea dozajului, chiar și după depozitare prelungită în condiții de temperatură fluctuantă cuprinsă, între 0 și 40°C. Ca urmare, ingredientul activ trebuie să fie compatibil cu excipientele utilizate în formulare, pentru a evita aglomerarea, într-o manieră, care ar putea conduce la scăderea acurateței dozei la administrare, de exemplu, precipitarea dintr-o formulare lichidă sau aglutinarea unei formulări sub formă de pudră. Pentru a maximaliza reținerea

unei formulări intranasale în căile nazale ale unui pacient după administrare, în special, a unei formulări lichide, este de dorit să se administreze doze din ingredientul activ într-un volum de eliberare relativ scăzut, de exemplu, 50 - 200  $\mu$ l, de preferat, aproximativ 100  $\mu$ l. Aceasta poate necesita utilizarea concentrațiilor ridicate ale medicamentului și, de aceea, ingredientele active cu solubilitate ridicată sunt avantajoase. În mod clar, un ingredient activ trebuie, de asemenea, să fie prezentat într-o formă care este rapid absorbită prin mucoasa nazală, dar care nu este asociată cu nici un efect advers, precum iritabilitatea.

Așa cum s-a indicat mai sus, s-a constatat că, pentru administrare intranasală, sarea, conform invenției, se administrează în mod avantajos sub forma unei soluții.

În general, soluțiile vor fi apoase, ele pot fi preparate numai din apă (de exemplu, apă sterilă, apă lipsită de pirogeni), sau din apă și un co-solvent, acceptabil farmaceutic (de exemplu, etanol, propilenglicol și polietilenglicoli, cum ar fi PEG 400).

Suplimentar, asemenea soluții pot conține alte excipiente, cum ar fi, conservanți (de exemplu, clorură de benalconiu și alcool feniletlic), agenți de tamponare, agenți pentru ajustarea tăriei (de exemplu, clorură de sodiu), agenți de mărire a viscozității și absorbției, agenți de aromatizare (de exemplu, agenți aromatici pentru aromatizare precum, mentol, eucaliptol, camfor și salicilat de metil, în cantități, de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 0,5% gr/gr) și agenți de îndulcire (de exemplu, zaharină sau zaharină sodică în cantități, de la aproximativ 0,01% gr/gr până la aproximativ 10% gr/gr, de preferință, de la 0,01 până la 2% gr/gr).

De preferință, soluțiile, conform invenției, vor fi sterile și fără conservanți. Formulările sterile pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu, de exemplu, prin fabricarea aseptică sau sterilizarea produselor finale.

Soluțiile se aplică direct în cavitatea nazală prin mijloace convenționale, de exemplu, cu un picurător, o pipetă sau prin pulverizare. Formulările se pot furniza sub formă de doză unică sau doză multiplă. În ultimul caz este de dorit să se asigure un mijloc de măsurare a dozei. În cazul unui picurător sau pipete, aceasta poate fi realizată de către pacient administrând un volum corespunzător predeterminat de soluție. În cazul unui spray, aceasta poate fi realizată, de exemplu, cu ajutorul unei pompe cu pulverizare controlată.

Administrarea intranasală se poate realiza, de asemenea, cu ajutorul unei formulări sub formă de aerosol, în care compusul se asigură într-un ambalaj sub presiune cu un propellant corespunzător, cum este un clorfluorcarbon (CFC), de exemplu, diclorodifluorometan, triclorfluorometan sau diclortetrafluoretan; un hidrofluorcarbon (HFC), de exemplu, 1,1,1,2-tetrafluoretan sau 1,1,1,2,3,3,3-hepta-fluorpropan; un hidroclorfluorcarbon (HCFC), de exemplu, clordifluorometan, 1,1,1-clordifluoretan, 1,1-diclor-2,2,2-trifluoretan, 1-clor-1,2,2,2-tetrafluoretan sau 1,1,1-diclorfluoretan; bioxid de carbon sau alt gaz corespunzător. Dozarea medicamentului poate fi controlată printr-o valvă de măsură. Alternativ, în vederea obținerii aerosolului necesar poate fi folosit un dispozitiv piezoelectric.

De preferință, compoziția farmaceutică care conține sarea, conform invenției, adaptată pentru administrare intranasală poate fi sub forma unei soluții apoase.

Astfel, invenția de față asigură, de asemenea, o soluție apoasă substanțial izotonică a sării, cu formula I, cum s-a definit mai sus, precum și utilizarea unei asemenea soluții în prepararea de compoziții farmaceutice adaptate pentru administrarea intranasală.

Soluțiile apoase, conform prezentei invenții, conținând sarea cu formula I, adaptată pentru administrare intranasală are un pH corespunzător în domeniul 4-8. De preferință, pH-ul soluțiilor apoase

ale sării, conform invenției, pentru administrare intranasală va fi, între 5 și 7. La o concentrație de 160 mg/ml (exprimată sub formă de bază liberă), pH-ul unei soluții apoase a sării sulfat, cu formula I de mai sus, s-a găsit a fi, de aproximativ 5,8. Aceasta este deosebit de avantajos, deoarece astfel de soluții nu necesită ajustarea pH-ului înaintea utilizării. Soluțiile sărurilor acide, cu valori de pH, care ies în afara domeniului acceptabil, vor necesita ajustarea pH-ului, prin adăugarea de excipiente suplimentare, în special, tamponare și aceasta va avea, în schimb, un efect de reducere a proprietăților farmaceutice ale soluției rezultate, datorită creșterii concomitente a tăriei. Totuși, dacă ar fi necesar, ajustarea pH-ului soluțiilor apoase ale sării, cu formula I, aceasta poate fi efectuată convenabil prin mijloace convenționale, precum adăugarea controlată de acid sau bază, acceptabilă farmaceutic.

De remarcat că, soluțiile apoase ale sării sulfat, conform invenției, pot fi preparate convenabil prin dizolvarea sării în apă. Alternativ, asemenea soluții pot fi obținute prin amestecarea a 1 echiv mol, de N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină, cu 0,5 până la 0,7 echiv mol, de acid sulfuric concentrat, de preferință, 0,5 echiv mol, de acid sulfuric în apă.

Pentru administrarea intranasală, soluțiile apoase ale sării, în conformitate cu prezenta invenție, conțin în mod ideal sarea la o concentrație, de 1 mg/ml până la 200 mg/ml, de preferință, de la 10 mg/ml până la 190 mg/ml.

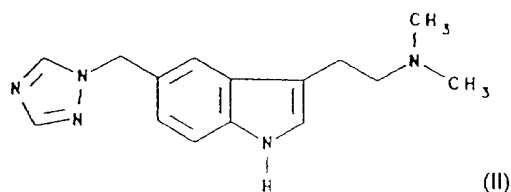
Pentru administrarea intranasală, sarea, conform invenției de față, poate fi prezentată convenabil sub forma unei unități dozate. O formulare convenabilă de unitate dozată, pentru administrare intranasală, conține ingredientul activ într-o cantitate, de la 0,1 până la 100 mg, domeniul convenabil fiind, de 1 până la 60 mg, de preferință, 2 până la 40 mg, care pot fi administrate fie în una, fie în ambele nări. În mod ideal, se administrează 1 mg până la 35 mg, de ingredient activ într-o doză unică la o singură

nară.

O formulare tipică de unitate dozată poate fi asigurată ca doză unică, de exemplu, o fiolă de sticlă sau material plastic, care poate fi umplută folosind tehnicile de fabricație convenționale. Alternativ, poate fi produsă o fiolă sigilată din materiale plastice prin tehnologia sub forma de umplere-închidere. În mod ideal, flaconul și componentele formulării farmaceutice, în acest caz sunt stabile termic. Fiola sigilată poate fi sterilizată, de exemplu, prin autoclavare, la 121°C, timp, de cel puțin 15 min, sau alternativ, prin gama-iradierea containerului, urmată de filtrarea sterilă a soluției pentru asigurarea unui flacon steril unitate dozată, care poate fi asamblat înaintea utilizării într-un sistem convenabil. De preferat, unitatea dozată va avea un volum, de 50 până la 200  $\mu$ l, de exemplu, 100  $\mu$ l.

Dispozitivele preferate pentru administrarea formulării intranasale conform invenției, includ dispozitivul multi-doză Bepak, care se poate obține de la Bepak, Kings Lynn, Regatul Unit și, în special, dispozitivul spray doză unică Valois "Monospray", cum este descris, de exemplu, în WO-A-93/00172.

De asemenea, prezenta invenție descrie un procedeu pentru prepararea sării sulfat, cu formula I, cum s-a definit mai sus sau a unui solvat al acesteia, procedeu care constă din reacția N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină, cu formula structurală II:



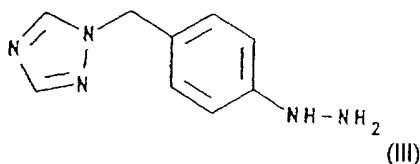
cu, aproximativ 0,5 echiv mol, de acid sulfuric într-un solvent adecvat.

Procedeul este realizat, în mod avantajos, amestecând reactanții, la temperatura camerei într-un mediu apos, de obicei, în prezența unui alcool inferior ca, etanol, sau alcool izopropilic.

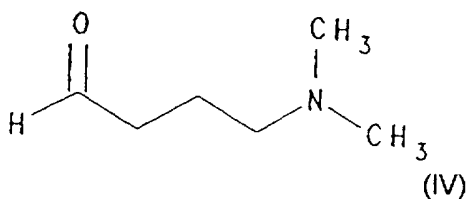
Sarea, cu formula I, de mai sus sau un solvat al acesteia poate fi preparat, de asemenea, prin schimb de sare, care constă în tratarea unei sări a compusului, cu formula II de mai sus, altă decât sarea sulfat, (2:1), a compusului cu formula I, cu o sare sulfat convenabilă.

Exemple de săruri sulfat corespunzătoare, care pot fi utilizate în procedura de schimb de sare de mai sus, includ sulfați metalici, cum ar fi, sulfatul de sodiu sau sulfatul de argint și rășini schimbătoare de ioni sulfatate. Reacția este realizată convenabil într-un mediu apos.

Compusul, cu formula II, de mai sus, poate fi preparat prin oricare dintre diversitatea de proceduri evidente, specialistului în domeniu. Deoarece, compusul cu formula II conține un nucleu indol, o metodă adecvată pentru prepararea sa este sinteza indolului, prin cunoscuta metodă Fischer. Aceasta poate fi efectuată convenabil prin reacția derivatului de hidrazină, cu formula III:



cu compusul cu formula IV:

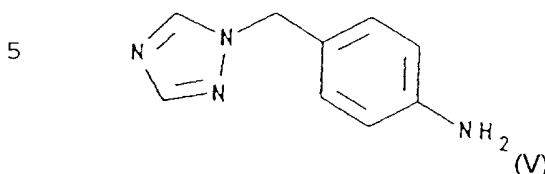


sau o formă carbonil-protejată a acestuia.

Formele carbonil-protejate uzuale ale compusului, cu formula IV, includ derivații dimetil și dietilacetal. Reacția este realizată convenabil prin agitarea reactanților în prezență de 4% acid sulfuric, la o temperatură ridicată, de obicei, aproximativ 90°C.

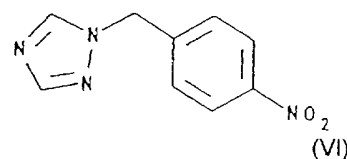
Derivatul hidrazinei, cu formula

III, poate fi preparat pornind de la anilina corespunzătoare, cu formula V:



prin diazotare urmată de reducere. Diazotarea se realizează convenabil folosind azotit de sodiu/HCl, concentrat și reducerea *in situ* a produsului diazo rezultat folosind, de exemplu, staniu (II) clorură/HCl, concentrat, sulfid de sodiu/HCl, concentrat sau sulfid de sodiu/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrat.

Derivatul de anilină, cu formula V, poate fi preparat prin reducerea compusului nitro corespunzător, cu formula VI:



de obicei, prin hidrogenare de transfer folosind un catalizator de hidrogenare cum este paladiu/cărbune activ, în prezența unui donor de hidrogen ca, formiat de amoniu sau alternativ, prin hidrogenare catalitică convențională sau folosind clorură de staniu II.

Compusul nitro, cu formula VI, poate fi preparat convenabil prin reacția sării de sodiu a 1,2,4-triazol cu o halogenură de nitrobenzil, de exemplu, bromură 4-nitrobenzil, preferabil, în N,N-dimetilformamidă, la temperatura camerei. Alternativ, compusul, cu formula VI, poate fi preparat prin reacția unei halogenuri de nitrobenzil, de exemplu, bromură de 4-nitrobenzil cu 4-amino-1,2,4-triazol urmată de deaminarea sării de triazoliu, rezultată prin tratare cu acid azotos și neutralizare ulterioară. Această ultimă transformare care poate fi realizată în două faze separate sau în mod avantajos, într-o singură fază, este efectuată convenabil folosind condiții de reacție analoge celor descrise, în J.Org. Chem., 1989, 54, 731.

Invenția de față se referă și la o metodă pentru tratamentul și/sau prevenirea condițiilor clinice, pentru care este indicat un agonist selectiv al receptorilor "asemenea 5-HT<sub>1</sub>", metodă care cuprinde administrarea la un pacient, care are nevoie de un astfel de tratament, a unei cantități eficiente a sării cu formula I, cum s-a definit mai sus, sau a unui solvat al acestuia acceptabil farmaceutic. Conform invenției, sarea, cu formula I sau solvatul său acceptabil farmaceutic, este administrată sub forma unei soluții, de preferință, o soluție apoasă adaptată pentru administrare intranasală.

Invenția de față tratează, de asemenea, utilizarea sării cu formula I cum s-a definit mai sus, sau a unui solvat acceptabil, farmaceutic al acesteia, pentru fabricarea unui medicament, corespunzător unei soluții și, de preferință, o soluție apoasă adaptată administrării intranasale, pentru tratamentul și/sau prevenirea condițiilor clinice pentru care este indicat un agonist selectiv al receptorilor "asemenea 5-HT<sub>1</sub>".

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției.

#### Prepararea:

*Etapa (i): Bromură de 1-(4-nitrobenzil)-4-amino-4H-1,2,4-triazoliu*

Se aduce la reflux sub agitare un amestec de 4-amino-1,2,4-triazol (250 g, 2,976 mol) și bromură de 4-nitrobenzil (ex. Janssen 99%, 617,5 g, 2,83 mol), în alcool izopropilic (5,66 l). Amestecul devine o soluție și, aproape imediat, sarea necesară de triazoliu a cristalizat la reflux. Amestecul s-a agitat și s-a încălzit sub reflux, timp de 7,5 h și apoi, s-a lăsat să se răcească peste noapte, la temperatura camerei. Ziua următoare, amestecul s-a răcit, la 0-5°C, s-a menținut o oră la această temperatură și produsul filtrat s-a spălat cu puțin alcool izopropilic și apoi, s-a uscat la vid, la 50°C pentru a se obține sarea de triazoliu din titlu (808 g), la un randament de 95%, un solid alb, cu punct de topire 199°C (dec.).

*Etapa (ii): 1-(4-Nitrobenzil)-1,2,4-triazol*

S-a adăugat o soluție de azotit de sodiu (206 g, 2,98 mol) în apă (840 ml), timp de, peste 70 min, la o suspensie a sării de triazoliu precedente (808 g, 2,69 mol), în apă (5,6 l) și acid clorhidric concentrat (505 ml), la 0-5°C. S-a agitat depozitul galben pal, la mai puțin de 5°C, timp de 15 min și apoi, s-a lăsat să se încălzească, la 25°C, timp de peste o oră. Soluția slab colorată s-a ajustat, la pH = 9, prin adăugarea soluției apoase de amoniac (380 ml, 18N) menținând temperatura, la mai puțin, de 30°C. Amestecul s-a răcit până, la 0-5°C și s-a agitat, timp de 1 h. S-a colectat solidul prin filtrare, s-a spălat cu apă (400 ml), care conține hidroxid de amoniu apos (20 ml, 18N) și s-a uscat sub presiune redusă, la 50°C, pentru a se obține 535 g (randament 97%) compus nitro din titlu, cu punct de topire 102 - 103°C.

*Etapa (iii): 1-(4-Aminobenzil)-1,2,4-triazol*

S-a agitat în atmosferă de azot și s-a încălzit, la 30°C compusul nitro precedent (803 g, 3,9 mol), format de amoniu (1,16 kg, 18,4 mol) și 10% Pd/C (28 g) în metanol (8 l). Încălzirea a fost discontinuă și apoi s-a răcit pentru a controla reacția exotermică prin menținerea temperaturii, la 35-45°C, timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit, la 20°C și s-a îndepărtat catalizatorul prin filtrare prin filtru Hyflo. Stratul filtrat s-a spălat cu metanol (2 l). Filtratul s-a concentrat și s-a diluat reziduul cu acetat de etil (12 l) și apă (1,57 l). Stratul apos inferior s-a tratat cu soluție apoasă de hidroxid de amoniu (10 ml, 18 N), la pH = 9. Stratul apos s-a separat și s-a extras cu acetat de etil (2 x 6 l și 3 l). Extractul combinat s-a spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (1,57 l), s-a uscat și s-a evaporat la presiune redusă pentru a se obține 679 g (randament 99%) din amina din titlu, cu punct de topire 127-128°C.

*Etapa (iv): N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină*

S-a adăugat o soluție de azotit de sodiu (16,7 g, 0,24 mol) în apă (22,7 ml) la o soluție a aminei menționată mai sus

(40 g, 0,23 mol), în HCl (65,3 ml) și apă (162 ml) menținând temperatura la mai puțin de 5°C. Soluția s-a agitat, la 0 - 5°C, timp de 1 h. S-a adăugat soluția la o suspensie de sulfat de sodiu (72,4 g, 0,57 mol) în apă (227 ml) s-a răcit, la 5 - 10°C, într-o atmosferă de azot. Soluția de culoare roșie s-a agitat, la 5 - 10°C, timp de 10 min, s-a lăsat timp de peste 20 min să se încălzească până, la 20°C și apoi s-a încălzit timp, de peste 45 min, la 70°C. Soluția s-a agitat, la 70°C, timp de 2,5 h și s-a răcit la 65°C. S-a adăugat acid sulfuric concentrat (56,8 ml), la soluție, timp de peste 15 min, menținând temperatura, la 70 - 80°C. Soluția s-a agitat, la temperatura de 70°C, în atmosferă de azot, timp de 2 h și apoi, s-a lăsat să se răcească peste noapte, la 20°C. Soluția de hidrazină rezultată s-a încălzit, la 25°C și timp de, peste 15 min, s-a adăugat 4-(N,N-dimetilamino)-1,1-dimetoxibutan (44,3 g, 0,28 mol), menținând temperatura, la mai puțin de 35°C. Soluția s-a agitat, la 30 - 35°C, timp de 30 min. Amestecul s-a încălzit, timp de peste 30 min, la 90°C și s-a menținut, la 90 - 93°C, timp de 15 min. Amestecul s-a răcit, la 15°C și s-a adăugat material auxiliar de filtrare Hyflo (68 g) urmat de

hidroxid de amoniu apos (200 ml, 18N) pentru ajustarea pH-ului, la 11-12. S-a filtrat amestecul și filtratul și Hyflo s-a extras cu acetat de etil (5 x 300 ml). Extractul s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-a evaporat în condiții de presiune redusă. Rezi- duul s-a supus cromatografiei pe silice (550 g) cu acetat de etil: metanol (80 : 20) schimbând raportul acetat de etil: metanol (50:50). Fracțiunile care conțin produsul s-au evaporat în condiții de presiune redusă pentru a se obține 27,8 g (randament 45%) din compusul din titlu sub formă de bază liberă.

**Exemplul 1.** *N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină-0,5 sulfat, 0,7 hidrat*

S-a adăugat acid sulfuric (1N, 1,17 ml) la o soluție agitată de N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină (0,63 g, 2,34 mmol) în apă (0,73 ml) și alcool izopropilic (15,9 ml). Amestecul s-a însământat cu cristale, apoi s-a răcit la 0°C. S-a filtrat amestecul de reacție și produsul solid s-a spălat cu dietileter (100 ml), apoi s-a uscat la 60°C în vid, pentru a obține sarea 0,5 sulfat (0,68 g), cu punct de to- pire 233-234°C.

-Analiza pentru: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>·0,5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·0,7 ·H<sub>2</sub>O :

-Calculat, %: C=54,43; H=6,52; N=21,16; S=4,84;

-Găsit, %: C=54,45; H=6,35; N=21,23; S=4,66.

**Exemplul 2.** Tabletele ce se pot administra sublingual, tamponate, care conțin 50 μg (exprimat ca bază liberă) ingredient activ, se prepară din următoarele ingrediente, în mg:

-N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină-0,5 sulfat, 0,7 hidrat.....0,056;  
 -avicel PH 200.....91,194;  
 -amidon 1500.....22,0;  
 -bicarbonat de sodiu.....67,5;  
 -carbonat de sodiu anhidru.....20,0;  
 -Blue FO&C nr.2, Aluminium Lake.....0,55;  
 -zaharină sodică.....11,0;  
 -mentă NAEFCO/PO5,51.....6,6;  
 -stearat de magneziu.....1,1.

Greutate totală :

200,0

# RO 114326 B1

23

Toate ingredientele cu excepția stearatului de magneziu s-au amestecat într-un amestecător adecvat. Amestecul rezultat a fost lubrifiat cu stearat de

24

magneziu și s-a comprimat într-o presă de tablete.

**Exemplul 3.** Tabletele ce se pot administra sublingual, tamponate, care conțin 20 mg (exprimat ca bază liberă) de ingredient activ, se prepară din următoarele ingrediente, în mg:

-N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină-0,5 sulfat, 0,7 hidrat.....	22,34;
-avicel PH 200.....	68,91;
-amidon 1500.....	22,0;
-bicarbonat de sodiu.....	67,5;
-carbonat anhidru de sodiu.....	20,0;
-Blue FO&C nr.2, Aluminium Lake.....	0,55;
-zaharină sodică.....	11,0;
-mentă NAEFCO/PO5,51.....	6,6;
-stearat de magneziu.....	1,1.

Greutate totală :

220,0

Toate ingredientele cu excepția stearatului de magneziu s-au amestecat într-un amestecător adecvat. Amestecul

rezultat a fost apoi lubrifiat cu stearat de magneziu și s-a comprimat într-o presă de tabletare.

**Exemplele 4 și 5.** Pentru obținerea unei formulări sterile intranazale se folosesc următoarele ingrediente:

Ingrediente	Exemplul 4	Exemplul 5
Compusul cu formula II	0,85 mg	170 mg
Acid sulfuric BP (concentrat)	0,155 mg	30,9 mg
Apă de mărire a volumului pentru injecții Ph.Eur.	până la 1 ml	până la 1 ml

Compusul cu formula II s-a dizolvat în acid sulfuric diluat anterior cu apă. Soluția s-a adus la volum.

Soluția poate fi ambalată pentru administrare intranasală, de exemplu,

prin umplere în fiole, închiderea și sterilizarea fiolelor prin autoclavare, la 121°C, timp de cel puțin 15 min sau sterilizare prin filtrare și transferare aseptică în containere sterile.

**Exemplele 6 și 7.** Pentru obținerea unei formulări intranazale conservate se folosesc următoarele ingrediente :

Ingrediente	Exemplul 6	Exemplul 7
Compusul cu formula II	0,85 mg	170 mg
Acid sulfuric BP (concentrat)	0,155 mg	30,9 mg
Alcool feniletic USP	4,0 mg	4,0 mg
Clorură de benzalconiu USNF	0,2 mg	0,2 mg
Apă purificată B.P.	până la 1 ml	până la 1 ml

# RO 114326 B1

25

Compusul cu formula II s-a dizolvat în acid sulfuric diluat anterior cu apă. S-a adăugat alcool feniletic și clorură de benzoniu și s-a adus soluția la volum. În mod similar, s-au preparat formulări conservate care conțin 1, 5, 10, 50, 80, 100 și 150 mg/ml din compusul cu formula II.

**Exemplele 8 și 9.** Pentru formulări intranasale sterile se folosesc următoarele ingrediente:

Ingrediente	Exemplul 8	Exemplul 9
Compusul cu formula I	1 mg	200 mg
Apă pentru mărirea volumului pentru injecții Ph.Eur.	până la 1 ml	până la 1 ml

Compusul cu formula I se dizolvă în apă și soluția se aduce la volum.

Soluția se poate ambala pentru administrare intranasală, de exemplu, prin umplere în fiole, închiderea și sterili-

Formulările pot fi administrate în volume de unități dozate de 100  $\mu$ l, la una sau ambele nări la pacienții care suferă un atac de migrenă moderată sau severă pentru a elibera o doză de 0,1, 1, 5, 10 sau 17 mg, din compusul cu formula II.

zarea fiolelor, prin autoclavare, la 121°C, cel puțin 15 min, sau sterilizare prin filtrare și transfer aseptice în containere sterile.

**Exemplele 10 și 11.** Pentru formulări intranasale conservate alternativ se folosesc următoarele ingrediente:

Ingrediente	Exemplul 10	Exemplul 11
Compusul cu formula II	1 mg	200 mg
Clorură de benzoniu	0,2 mg	0,2 mg
Apă pentru mărirea volumului pentru injecții Ph.Eur.	până la 1 ml	până la 1 ml

Compusul cu formula I se dizolvă în apă. Se adaugă clorură de benzoniu și soluția se aduce la volum.

**Exemplul 12 până la 15.** Pentru formulări intranasale sterile se folosesc următoarele ingrediente:

Ingrediente	Exemplul 12	Exemplul 13
Compusul cu formula II	5 mg	50 mg
Acid sulfuric BP (concentrat)	0,91 mg	9,1 mg
Apă pentru mărirea volumului pentru injecții Ph.Eur.	până la 1 ml	până la 1 ml

Ingrediente	Exemplul 14	Exemplul 15
Compusul cu formula II	100 mg	160 mg
Acid sulfuric BP (concentrat)	18,2 mg	29,1 mg
Apă pentru mărirea volumului pentru injecții Ph.Eur.	până la 1 ml	până la 1 ml

Compusul cu formula II s-a dizolvat în acid sulfuric, diluat anterior cu apă, și s-a adus la volum. Formulările sunt introduse în fiole în cantități de 100 μl, fiolele sunt închise și sterilizate, prin autoclavare, la 121°C, cel puțin 15 min. Alternativ, soluțiile pot fi sterilizate prin filtrare și introduse aseptice în fiole sterile.

**Exemplele 16 și 17.** Pentru formulări intranazale sterile se folosesc următoarele ingrediente:

Ingrediente	Exemplul 16	Exemplul 17
Compusul cu formula II	160 mg	160 mg
Acid sulfuric BP (concentrat)	29,1 mg	29,1 mg
Zaharină sodică BP	10 mg	20 mg
Apă pentru mărirea volumului pentru injecții Ph.Eur.	până la 1 ml	până la 1 ml

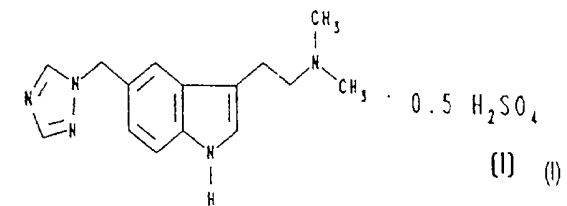
Compusul cu formula II s-a dizolvat în acid sulfuric diluat anterior cu apă. Soluția s-a adus la, aproximativ 90%, din volum și s-a dizolvat zaharina aducându-se apoi soluția la volumul final. Formulările sunt introduse în fiole în cantități, de 100 μl, fiolele sunt închise și sterilizate prin autoclavare, la 121°C, cel puțin 15 min. Alternativ, soluțiile pot fi sterilizate prin filtrare și umplere aseptice în fiole sterile.

Formulările sunt administrate în unități dozate cu volume, de 100 μl, într-o singură nară a pacienților care suferă un atac de migrenă moderat sau sever, pentru eliberarea unei doze de 16 mg, din compusul cu formula II.

### Revendicări

1. Sarea sulfat a unui triazol substituit, **caracterizată prin aceea că** este sarea sulfat de N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină.

2. Sarea sulfat a unui triazol substituit, **caracterizată prin aceea că** este sarea sulfat de N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamină (2:1) având formula structurală I:



precum și solvații acceptabili farmaceutici ai acestora.

3. Sarea sulfat a unui triazol substituit, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** este sub formă de hidrat.

4. Sarea sulfat a unui triazol substituit, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** este hidratul 0,7 al sării.

5. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** conține drept agent activ sarea având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia, în asociere cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutici.

6. Compoziție farmaceutică, sub formă solidă, adaptată pentru administrare sublinguală, **caracterizată prin aceea că** conține drept agent activ sarea având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat acceptabil farmaceutic, al acesteia, asociat cu unul sau mai mulți agenți de tamponare accepta-

bili farmaceutic capabili să asigure în cavitatea bucală după administrare un pH, de cel puțin 7,5 și unul sau mai multe excipiente, acceptabile farmaceutic.

7. Compoziție farmaceutică adaptată pentru administrare intranasală, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ, sarea având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat al acesteia acceptabil farmaceutic, în asociere cu unul sau mai mulți purtători, acceptabili farmaceutic.

8. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că** este prezentată sub forma unei soluții apoase.

9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că** este prezentată sub forma unei soluții în apă sterilă lipsită de agenți pirogeni.

10. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8 sau 9, **caracterizată prin aceea că**, conține sarea respectivă, la o concentrație, de 1 mg/ml până la 200 mg/ml.

11. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că**, conține sarea respectivă la o concentrație, de 10 mg/ml până la 190 mg/ml.

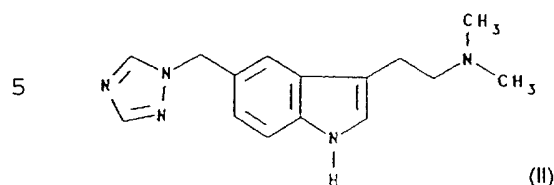
12. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că**, conține sarea respectivă la o concentrație de 189 mg/ml.

13. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 7 până la 12, **caracterizată prin aceea că** prezentată sub formă de unitate dozată conține compusul activ într-o cantitate, de la 0,1 mg până la 100 mg.

14. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 13, **caracterizată prin aceea că** volumul unității dozate este de, 50 până la 200  $\mu$ l.

15. Procedeu pentru prepararea sării sulfat a unui triazol substituit având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat al acesteia, **caracterizat prin aceea că** se supune reacției N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-

indol-3-il]-etilamină cu formula structurală II:



10 cu, aproximativ 0,5 echiv mol, de acid sulfuric într-un solvent adecvat.

16. Procedeu pentru prepararea sării sulfat a unui triazol substituit având caracteristicile, din revendicarea 1 sau 2, **caracterizat prin aceea că** se tratează sarea compusului, cu formula II de mai sus, alta decât sarea sulfat (2:1), cu formula I, cum s-a definit în revendicarea 2, cu o sare sulfat corespunzătoare.

17. Procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice având caracteristicile din revendicările 5 până la 14, **caracterizat prin aceea că** se amestecă sarea având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat acceptabil farmaceutic, al acesteia cu un purtător acceptabil farmaceutic.

18. Procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice având caracteristicile din revendicările 8 la 14, **caracterizat prin aceea că** se dizolvă sarea având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia, în apă.

19. Procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice având caracteristicile din revendicările 8 la 14, **caracterizat prin aceea că** se amestecă un echivalent molar de compus cu formula II, cum s-a definit în revendicarea 15, cu 0,5 până la 0,7 echiv mol, de acid sulfuric concentrat, în apă.

20. Sarea sulfat a unui triazol substituit, conform revendicării 1 sau 2, sau un solvat al acesteia, **caracterizată prin aceea că** se utilizează în terapie.

21. Sarea sulfat a unui triazol substituit, conform revendicării 1 sau 2, sau un solvat al acesteia acceptabil farmaceutic, **caracterizată prin aceea că** se utilizează la fabricarea unui medicament pentru tratamentul și/sau preveni-

rea condițiilor clinice, pentru care este indicat un agonist selectiv al receptorilor 5-HT<sub>1</sub>.

22. Metodă de tratament și/sau prevenirea condițiilor clinice pentru care este indicat un agonist selectiv al recep

torilor 5-HT<sub>1</sub>, **caracterizată prin aceea că** se administrează la un pacient, care are nevoie de un astfel de tratament o cantitate eficientă de sare, având caracteristicile din revendicarea 1 sau 2, sau un solvat al acesteia, acceptabil farmaceutic.

Președintele comisiei de invenții: **chim.Hăulică Mariela**  
Examinator: **fiz. Coliu Elena**

