

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 855018 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 855018

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C215/52
C07C 59/01
C07C 59/245

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.12.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.12.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.06.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.12.1984 US 684404

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Massey, Eddie Herman, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Dobutamiinisuoloja koskevia parannuksia.

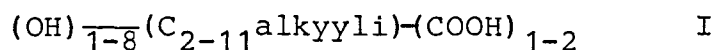
Förbättringar berörande dobutaminsalter.

Dobutamiinisuoloja koskevia tai niihin liittyviä parannuksia

Dobutamiinia, N-[3-(4-hydroksifenyyli)-1-metyyli-
 5 propyyli]-2-(3,4-dihydroksifenyyli)etyyliamiinia, markkinoidaan vetykloridisuolana. Sen käyttäminen ionotrooppina hoidettaessa sydämen vajaatoimintaa esitetään US-patentissa n:o 3 987 200. Tämä US-patentti esittää dobutamiinin mineraalisuoloja mukaan lukien vetykloridi. Valitettavasti
 10 tällaiset dobutamiinin suolat ovat pääosin liukeymättömiä veteen.

Keksinnön mukaisesti on nyt havaittu, että dobutamiinin suolat, jotka on valmistettu hapon kanssa, jolla on seuraava kaava I:

15

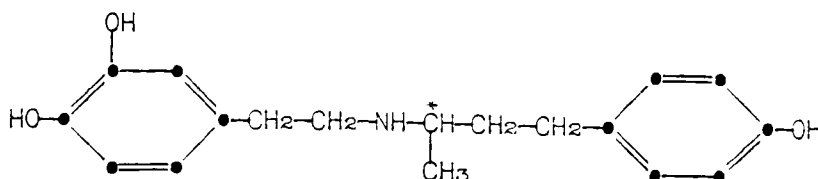


ovat vesiliukoisia ja että farmaseutteisilla valmisteilla, jotka sisältävät tällaisia suoloja, on parantuneet sta-
 20 biilisuusominaisuudet.

Tällaisia happoja ovat esimerkiksi maitohappo, glukonihappo, laktobionihappo, glukheptonihappo, glyseriinihappo, glykolihappo, viinihappo, omenahappo, mevalonihappo, dihydroksibutyryihappo, dihydroksi-isobutyryihappo,
 25 happo, dihydroksivaleerihappo, dihydroksi-isovaleriinihappo, erytronihappo, treonihappo, bis(hydroksimetyyli)-malonihappo, 2,3-dihydroksiglutarinihappo, dihydroksiadipiinihappo, bis(hydroksimetyyli)etikkahappo ja vastaavat. Dobutamiinin suolat, jotka on valmistettu edellä
 30 esitettyjen happojen optisten isomeerien kanssa, kuuluvat tämän keksinnön alueeseen.

Dobutamiini on seuraavan rakenteen rasemaatti:

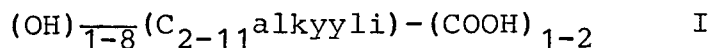
35



α-hiili (merkitty asteriksilla) on asymmetrinen, jolloin saadaan kaksi stereoisomeeria (+) ja (-), jotka seoksena 1:1 muodostavat rasemaatin. Tämä keksintö koskee liukoisia suoloja, jotka on valmistettu kaavan I (+)-N- $\sqrt{3}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylipropyli-2-(3,4-dihydroksifenyyli)etyyliamiinin ja vastaavan (-) stereoisomeerin kuten myös rasemaatin happojen kanssa. Tässä käytetyllä termillä dobutamiini tarkoitetaan sekä rasemaattia että stereoisomeereja.

Tämän keksinnön liukoisia dobutamiinisuoloja voidaan valmistaa suoraan neutraloimalla amiiniemäs tai metateettisella reaktiolla (kaksoishajotus), jossa on mukana dobutamiinin happolisäyssuola. Neutralointimenetelmä on edullinen.

Keksinnön eräässä osassa esitetään valmistusmenetelmä, jolla valmistetaan dobutamiinin liukoinen suola hapon kanssa, jolla on seuraava kaava



20

ja johon kuuluu:

(a) dobutamiinin neutralointi vapaana emäksenä kaavan I hapon kanssa, tai

(b) dobutamiinin happolisäyssuolan metateettinen reaktio kaavan I hapon suolan kanssa.

Neutralointimenetelmässä voidaan dobutamiinin vapaa emäs valmistaa suspendoimalla dobutamiinivetykloridia hapettomaan veteen, lisäämällä antioksidanttia (peroksidi-puhdistaja), jonka jälkeen lisätään emäksen laimeaa vesiliuosta (epäorgaaninen emäs kuten alkali-metallihydroksidi, -karbonaatti, -bikarbonaatti jne. tai vesiliukoinen orgaaninen emäs kuten tris(hydroksimetyyli)metyyliamiini). Dobutamiiniemäs on veteen liukenematon ja erottuu valkoisena kiteisenä massana alkalisesta väliaineesta. Kiteet erotetaan esim. suodattamalla ja kuivataan. Kuivatut kiteet lisätään sitten hapettomaan

veteen, jossa on antioksidanttia. Haluttua happoa (suolan muodostamista varten) lisätään vähän ylimäärin vesiliuoksena ja haluttu suola muodostuu. Suolaliuos voidaan varastoida pieniin lääkepulloihin täyttämistä varten,
5 joissa liuos lyofilisoidaan tai suolaliuos voidaan ensin lyofilisoida ja varastoida sitten lyofilisoitu suola.

Kaikki edellä esitetyt työvaiheet on suoritettu hapettomassa (niin pitkälti kuin on toteutettavissa) atmosfäärissä.

10 Seuraavana on tyypillinen esimerkki tällaisesta reaktiosta.

Esimerkki 1

Dobutamiinisuolojen valmistaminen

Suspendoitiin 17 g dobutamiinivetykloridia 500
15 ml:aan ilmattomaan veteen (ilma poistettu vaihtoehtoisesti käyttämällä vakuumia (10-100 torr), jonka jälkeen johdetaan typpeä). Lisättiin 150 mg natriumsulfiittia peroksidipuhdistusaineeksi. Suspensiota sekoitettiin vakiollisena pidetyssä positiivisessa N_2 paineessa. Lisät-
20 tiin 50 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta laimennettuna 120 ml:aan ilmattomalla vedellä tipoittain 2,5 tunnin aikana. Sen jälkeen kun lisäys oli suoritettu kokonaan, sekoitettiin neutralointiseosta vielä 2 tuntia, jona aikana erottui valkoinen kiteinen kiinteä aine, joka
25 sisälsi dobutamiinia vapaana emäksenä. Pinnalla oleva neste dekantoiitiin ja kiteinen jäännös pestiin kauttaaltaan 600 ml:lla ilmatonta vettä. Pinnalla oleva neste dekantoiitiin jälleen. Tämän jälkeen kiinteä saostuma suodatettiin N_2 :n alla. Suodatuskakku pestiin kaksi ker-
30 taa 100 ml:n annoksilla vettä ja kuivattiin sitten $45^{\circ}C$:ssa vakuumissa 3 tuntia. Näin saatiin 14,5 g dobutamiinia vapaana emäksenä.

Valmistus toistettiin kolminkertaisena sillä erotuksella, että natriumbisulfaattia (0,5 g) käytettiin
35 natriumsulfaatin tilalla; kuivatun kiteisen dobutamiinin vapaan emäksen saanto oli 43,0 g (96 %).

Sekoitettiin 8,3 mmol dobutamiinin vapaata emästä ja 8,7 mmol kutakin seuraavista hapoista: glykoli-, (+)-viini-, glukoni-, laktobioni- ja glukuheptonihappo, typpi-ilmakehässä 0,035 g:n kanssa natriumbisulfaatin
5 vesiliuosta liuotettuna veteen ruiskutusta varten siten, että lopullinen tilavuus oli 25 ml; siis 100 mg dobutamiiniemäksen millilitraa kohti. Mikäli tarpeellista lämmitettiin suolaa muodostavaa liuosta, jotta edistetään dobutamiiniemäksen liukenemista. Kiinteä suola voidaan
10 saada liuoksesta haluttaessa haihduttamalla liuotin.

Kunkin näin valmistetun dobutamiinisuelan liukoisuus oli suurempi kuin 100 mg/ml. Vastakohtana dobutaminivetykloridin kyllästetty liuos sisältää noin 25 mg/ml dobutamiinia.

15 Toistossa (-)-viinihapon kanssa 58,6 g dobutamiinihydrokloridia ilmattomassa vedessä neutraloitiin laimealla natriumhydroksidin vesiliuoksella peroksidipuhdistajan läsnäollessa N_2 :n alla; pH = 11,09. Dobutamiiniemäksen saostuma pestiin ilmastetulla vedellä ja kuivatettiin. Suodatuskakku liuotettiin 2 l:aan ilmatonta vettä ja sen
20 jälkeen lisättiin 26,1 g (-)-viinihappoa ja 0,8 g natriumbisulfiittia; pH = 3,65. Liuos suodatettiin ja sitten varastoitiin huoneenlämpötilassa, aina typpi-atmosfäärissä. Tällaiset varastoidut konsentraattiliuokset ovat pysyviä
25 12 kuukautta tai kauemmin 5°C:ssa.

Edullisessa dobutamiinin vapaan emäksen valmistusmenetelmässä käytetään tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinia natriumhydroksidin vesiliuoksen tilalla. Tyypillinen
tällä menetelmällä suoritettu valmistus suoritetaan
30 seuraavasti: sijoitetaan 500 ml hapetonta vettä ruiskutusta varten (WFI) 2 l:n 3-kaulaiseen pyöröpohjapulloon, joka on varustettu N_2 sisäänsyötöllä, tiputussuppilolla, sekoitusvälineillä ja sondilla, joka johtaa pH-mittariin. Typpivirtausta käytetään koko toiminnan ajan. Lisätään
35 50 mg $NaHSO_3$:a ja liuosta sekoitetaan kunnes liukeneminen tapahtuu. Lisätään 80,16 g dobutamiinivetykloridia t-putki-

adabterin kautta ja kaikki lisäysputkeen jäävä suola pestään vielä 500 ml:lla hapetonta vettä (WFI). Saatua liuosta sekoitetaan 15-20 minuuttia. Lisätään 250 ml 1M tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin vesiliuosta (30,3 g
5 250 ml:ssa hapetonta vettä (WFI) tipoittain 1-2 tunnin aikana sellaisella nopeudella, että liuoksen pH ei nouse yli pH = 8,5:n.

Kun lisäys on lopetettu, jäähdytetään neutralointi-seos lämpötilaan alueelle 0-10°C. Jäähdytetty liuos suodatetaan sitten vakuumissa N₂:n alla. Dobutamiini vapaaemästä sisältävä suodatuskakku pestään 1200 ml:lla hapetonta vettä (WFI) (kolmessa 400 ml:n annoksessa). Seuraavaksi valmistetaan liuos 2 l:n dekantteriin liuottamalla 35,56 g (+)-viinihappoa ja 1,3 g NaHSO₃:a 1 l:aan hapetonta vettä (WFI). Suodatuskakku lisätään sekoittamalla
15 tähän liuokseen N₂:n alla. Kun kaikki dobutamiinivapaaemäs on liuennut, analysoidaan liuoksesta dobutamiini UV:lla ja nyt (+)-tartraattisuolaa sisältävän liuoksen tilavuus säädetään lisäämällä hapetonta vettä (WFI) sellaiseksi,
20 että dobutamiinin lopullinen konsentraatio on 50 mg/ml.

(+)-tartraattisuolan spesifinen rotaatio $\alpha_D^{25} = +8,8^\circ$. Tämän jälkeen siirretään 5 ml:n annoksia typen alla joukkoon lääkepurkkeja. Typen alla olevat lääkeputket voidaan sulkea sellaisenaan tai lyofilisoida ja sulkea sen
25 jälkeen.

Vaihtoehtoisesti dobutamiini vapaaemäs (suodatuskakku) voidaan varastoida sellaisenaan ja muuttaa tartraattisuolaksi (tai muuksi suolaksi) myöhemmin eri paikassa.

30 Edellä esitetyissä valmistuksissa voidaan käyttää argonia typen tilalla. Lisäksi voidaan käyttää muita antioksidantteja natriumsulfiitin tai natriumbisulfiitin tilalla kuten muita alkalimetallisulfiitteja tai bisulfiitteja, tioglyserolia, tioeritritolia jne.

35 Vaikkakin edellä käytetään (+)-viinihappoa ja (-)-viinihappoa, toimivat täysin myös (+)-viini- ja

mesoviinihappo ja muodostavat hyvin liukenevia dobutamiini-
nisuoloja. Lisäksi kaikkien mainittujen happojen kohdalla
voidaan käyttää paremmin sen stereoisomeeria kuin rase-
maattia. Kaikkien liuosten dobutamiinipitoisuus on tut-
5 kittu UV:lla.

Tyypillisillä ruiskutettavilla (i.v.) valmisteilla,
joissa käytetään dobutamiinitartraattia, on seuraava
koostumus:

250 mg (emäsekvivalentti) dobutamiinitartraattia
10 4 mg natriumbisulfiittia
vettä tilavuuteen 5 ml.

Tällaiset liuokset on pantu 5 ml:n lasiampulleihin
ja ampulli on suljettu säilyttäen hapeton ilmakehä. Yhtä
hyvin voidaan käyttää lasipulloja, joissa on kumikorkki.

15 Ampullit voidaan avata tarvittaessa, jotta saadaan i.v.
ruiskutettava liuos sydänshokin hoitamista varten. Vaihto-
ehtoisesti liuokset voidaan lyofilisoida ja konstituoida
uudelleen WFI:lla ennen käyttämistä.

Edellä esitetyllä tavalla valmistettuja dobutamiini-
20 nisuoloja sisältävillä koostumuksilla on erinomaiset
stabiilisuusominaisuudet. Näin eräässä keksinnön kohdassa
esitetään farmaseuttinen valmiste, joka sisältää kaavan I
hapon (edullisesti (+)-tartraatti) ja antioksidantin
(edullisesti natriumbisulfiitti) dobutamiinin suolan
25 vesiliuoksen.

Patenttivaatimukset

käyttöala

5 1. Menetelmä dobutamiinin ja glykolihiapon, lakto-
bionihapon, viinihiapon, maitohapon, glukonihapon tai glu-
koheptaanihiapon suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että

a) vapaana emäksenä oleva dobutamiini neutraloi-
daan jollakin mainituista hapoista, tai

10 b) dobutamiinin happoadditiosuolan annetaan meta-
teettisesti reagoida mainitun hapon suolan kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että happona käytetään laktobio-
nihappoa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3 987 200 (1761 K 31/135)

P 4 175 136 (1701 N 9/20)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

4.3.91 EHP

Allekirjoitus