

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

196 166

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

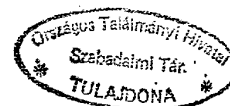
C 07 C 101/22
A 61 K 31/195

A bejelentés napja: (22) 87.07.10. (21) (3157/87)

A bejelentés elsőbbsége: (33) CH:
(32) 86.07.11.
(31) (2795/86-1)

A közzététel napja: (41)(42) 88.01.28.

Megjelent: (45) 1989. 06. 02.



Feltaláló(k): (72)

dr. Baschang Gerhard Bettingen, dr. Sallmann Alfred,
Bottmingen, CH

Szabadalmas: (71)

CIBA-GEIGY AG., Bazel, CH

(54)

Eljárás új guanidinium-aszparaginát-származékok és ezeket a
vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57)KIVONAT

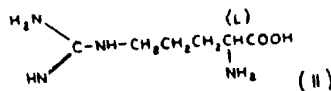
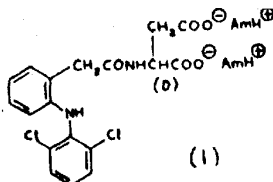
Eljárás az N-(D)-[2-(2,6-diklór-benil-amino)-fenil]-
-acetyl-aszparaginsav (I) általános képlettel jellemez-
hető L-arginin-sója, valamint ennek hidrátjai előállí-
tására, ahol az (I) képletben

AmH⁺ jelentése a (II) képletű L-argininből (jelö-
lése: Am) lezármasztatható kation.

Az (I) általános képletű só és ennek hidrátjait a

találmány értelmében úgy állítják elő, hogy az N-(D)-
-[2-(2,6-diklór-benil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsa-
vat L-argininnel reagáltatják, majd a kapott hidrátot
kívánt esetben vízmentes sóvá alakítják át.

A találmány szerinti vegyületek gyulladásgátló
hatásúak és vízben jól oldódnak.



A találmány tárgya eljárás új guanidinium-aszparaginát-származékok, és különösen az N-(D)-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsavnak az (I) képlettel jellemezhető L-arginin-sója és ennek hidrátjai előállítására, ahol az (I) képletben

AmH^+ jelentése a (II) képletű L-argininből (jelölése: Am) le származtatható kation.

Az irodalomból ismeretes, hogy az (I) képletű vegyület alapját képező (III) képletű D-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsav, valamint ennek gyógyszerilag elfogadható sói, vagyis ennek alkálifém-, alkáli-földfém- és ammónium-sói, valamint szerves bázisokkal képzett sói gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek, és emellett a gyomor- és bélrendszer viszonylag jól tűri e hatóanyagot. Ennek ellenére az irodalomban (1. a 2.819.898. sz. NSZK-beli nyilvánossághozozatali irat 19. példáját) csupán a D-N-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsav és ennek mononátrium-só-monohidrátja van leírva. Ez a Na-só pl. oly módon állítható elő, hogy a szabad savat etanolban nátriumhidroxiddal kezeljük.

A (III) képletű savnak és mononátrium-só-monohidrátjának azonban a gyógyászati hatóanyagként való alkalmazásuk tekintetében komoly hátrányaik vannak. Így a szabad sav vízben gyakorlatilag oldhatatlan, és ezért nem alkalmas valamennyi gyógyszerkészítmény, és különösen nem a cseppfolyós halmazállapotú, galenikus készítmények előállítására. Ezenkívül keserű íze van. A só hasonlóképpen igen kevés oldható vízben. A só vizes oldatának ezenkívül fiziológiailag (élettanilag) kedvezőtlen pH-ja van, és rendkívül kellemetlen keserű íze, ezek a tulajdonságok erősen korlátozzák a sónak gyógyászati hatóanyagként való alkalmazhatóságát. A rossz vízoldhatóság és a vizes oldat fiziológiailag kedvezőtlen pH-értéke miatt e sóból nem lehet cseppfolyós halmazállapotú gyógyszerformákat, például cseppfolyós halmazállapotú, orálisan (szájon át) adagolható gyógyszerformákat, mint például szirupokat vagy cseppeket, továbbá cseppfolyós halmazállapotú, parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével) adagolható gyógyszerformákat, például injekciós oldatokat és infúziós oldatokat előállítani. Az élettanilag kedvezőtlen pH-érték miatt a szervezet a kúpokat is rosszul tűri, és a keserű íz, amelyet nem lehet elfedni, erősen korlátozza az előállítható orális gyógyszerformák körét, és ezért gyakorlatilag csak védőbevonattal ellátott gyógyszerformák, például kapszulák, bevonatos tabletták és más, hasonlóak jöhetnek számításba, ezeknek viszont közismert az a hátrányos tulajdonságuk, hogy hatásuk késleltetve jelentkezik.

A jelen találmány alapját az a meglepő felismerés képezi, hogy az (I) képletű só vízben kitűnően oldódik, és vizes oldatainak pH-értéke gyakorlatilag semleges, és ezenkívül kellemes, édes ízű van. E meglepő tulajdonságai alapján az ezen vegyületcsalád alkalmazása során felmerülő nehézségeket ki lehet küszöbölni.

Így az N-D-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsav-L-arginin-só-trihidrát oldhatósága 20 °C hőmérsékleten körülbelül 25 tömeg%, és egy 5,0

tömeg%-os vizes oldat pH-ja 6,90, míg e savnak a fent említett mononátrium-só-monohidrátja vízben csak 0,5 tömeg%-ig oldódik, és egy ilyen oldat pH-ja 4,62, ami fiziológiailag kedvezőtlen. A jelen találmány szerinti L-arginin-sónak mindkét említett tulajdonsága, tehát a sokkal jobb vízoldhatóság és a vizes oldatok gyakorlatilag semleges pH-értéke a cseppfolyós halmazállapotú gyógyszerformák, például a fentiekben említett gyógyszerformák előállítása tekintetében igen nagy jelentőségű. A kellemes íz rendkívül előnyös valamennyi orális gyógyszerforma esetében.

Az (I) képletű L-arginin-sónak értékes farmakológiai tulajdonságai vannak, amelyek gyakorlatilag megfelelnek az ismert só ilyen tulajdonságainak.

Így e só erős gyulladásgátló hatást mutat a gyulladásgátló anyagok vizsgálatára szolgáló krónikus és szubkrónikus modelleken, például patkányokon a kísérleti adjuváns arthritisz-teszten. E modellen az D-N-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsav-di-L-arginin-só-trihidrát ED_{50} -értéke orális adagolásban 0,5 mg/kg. Ezenkívül e vegyület azzal is kitűnik, hogy a gyomor- és bélrendszer rendkívül jól tűri. Így például patkányon az akut fekélyképződési vizsgálatban e vegyület még a legmagasabb vizsgált dózisban, az orálisan adagolt 160 mg/kg dózisban sem okozott kimutatható fekélyt. Ugyanígy, a 10-napos fekélyképződési vizsgálatban, napi 160 mg/kg-os orális dózis adagolásával sem pusztult el egyetlen kísérleti állat sem. A gyomor- és bélrendszerben megfigyelhető vérvesztés és dózis adagolása mellett is csak kismértékben volt nagyobb, mint a kontroll állatok esetében.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az új só terápiás szélessége meglepően nagy, és ezáltal felülmúlja a hagyományos gyulladásgátlókat.

Az (I) képletű guanidinium-aszparaginát-származékok önmagában ismert módon úgy állítjuk elő, hogy L-arginint, vagyis a (II) képletű vegyületet a (III) képletű N-(D)-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetyl-aszparaginsavval reagáltatjuk.

A reakciót a szokásos, önmagában ismert módon végezzük, például vizes vagy víztartalmú oldatban, vagyis víz és valamely, vízzel elegyíthető oldószert, például egy rövidszénláncú alkanol vagy di-(rövidszénláncú alkil)-keton, mint például metanol, etanol vagy acetone elegyében. Ha a reakciót vizes oldatban végezzük, akkor a terméket előnyösen fagyaszttva szárítás útján különítjük el.

A jelen találmány szerinti eljárással előállítható (I) képletű vegyületet farmakológiai hatóanyagként, elsősorban gyulladásgátló szerként használhatjuk krónikus és szubkrónikus gyulladásos megbetegedések, például baleseti és/vagy degeneratív eredetű gyulladásos folyamatok, mint például arthritisz, illetve poli-arthritisz kezelésére. Így e vegyületet, előnyösen gyógyszerkészítmények formájában, az állati és emberi szervezet megelőző és/vagy gyógyító kezelésére használhatjuk, és különösen krónikus és szubkrónikus gyulladásos állapotok, például arthritiszes betegségek kezelésére használhatjuk.

A technika állásához képest mutatkozó pozitív hatásokat a következő táblázat szemlélteti.

**Az N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil-
-aszparginsav következő sói tulajdonságainak
összehasonlítása**

Tulajdonság	mononátriumsó monohidrát ¹⁾	argininsó- -trihidrát ²⁾
íz	késérő	édeskés
vízoldhatóság 20 °C-on	0,5 tömeg%	25,0 tömeg%
az 5%-os vizes oldat pH-ja	4,62 (savas)	6,9 (semleges)

¹⁾ a DE-OS 2.819.898. 19. példa szerint

²⁾ a jelen leírás 1. példája szerint

A hatóanyagot önmagában vagy a szokásos vivőanyagokkal és segédanyagokkal együtt adagoljuk, és dózisa a kezelni kívánt fajtól, a kezelni kívánt egyed életkorától és egyedi állapotától, valamint az adagolás módjától függ. Így például egy körülbelül 70 kg testtömegű melegvérű napi dózisa a betegség jellegétől, a beteg állapotától és életkorától függően előnyösen körülbelül 100 mg és 500 mg között, különösen körülbelül 200 mg és körülbelül 500 mg között, és egyes esetekben körülbelül 250 mg és körülbelül 400 mg között van.

A hatóanyagként az (I) képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények lehetnek a melegvérűek kezelésére használt parenterális vagy enterális, például orális vagy rektális (a végbélben alkalmazott), vagy pedig nyelv alá helyezhető készítmények. E készítmények előnyösen körülbelül 20 mg és körülbelül 200 mg közötti, és különösen körülbelül 50 mg és körülbelül 150 mg közötti mennyiségű (I) képletű vegyületet tartalmaznak, gyógyszeratilag elfogadható vivőanyagok kíséretében.

Parenterális adagolásra az (I) képletű sószerű vegyület kitűnő vízoldhatósága révén különösen a vizes oldatok alkalmasak, ezek például dózisegység-formában, például ampullákban vagy fiolákban lehetnek.

A vizes oldatok például körülbelül 1,0%, és előnyösen 2,0% és a telített oldat koncentrációja közötti mennyiségű, és különösen legfeljebb körülbelül 20,0% és előnyösen 10,0% hatóanyagot tartalmaznak, ahol e %-értékek g/100 ml értéket jelentenek.

Orális adagolás céljára alkalmasak például a szilárd gyógyszerformák, előnyösen a dózisegység-formák, mint például a tabletták, továbbá a bevonatos tabletták és a kapszulák, például a két részből álló zselatin-kapszulák és a zárt zselatinkapszulák, elsősorban azonban a cseppfolyós halmazállapotú, orális formákat szolgáltató, feloldható készítmények, például a vízoldható porok és pezsgőporok, előnyösen egyszeri dózist tartalmazó tasakokban, továbbá a pezsgőtabletták és a feloldható, beszárított szirupok, illetve a cseppfolyós halmazállapotú, orális gyógyszerformák, mint például a cseppek, keverékek, oldatok, szirupok, sűrítvények és más hasonlóak, ezenkívül rektális adagolásra például a kúpok alkalmasak. A szilárd gyógyszerformák körülbelül 2 tömeg% és 80 tömeg% közötti, a tabletták, bevonatos tabletták például körülbelül 10 tömeg% és 60 tömeg% közötti, a kapszulák például körülbelül 20 tömeg% és 80 tömeg% közötti, míg a kúpok körülbelül 2 tömeg% és 25 tömeg% közötti mennyiségű hatóanyagot

tartalmaznak. A cseppfolyós halmazállapotú, orális adagolásra szánt gyógyszerformák például körülbelül 1,0 és előnyösen 2,0%, és a telített oldat koncentrációja közötti mennyiségű, és különösen legfeljebb körülbelül 20,0%, és előnyösen 10,0% hatóanyagot tartalmaznak, ahol e %-értékek g/100 ml értéket jelentenek.

Az említett gyógyszerkészítményeket önmagában ismert módszerekkel, úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot a szokásos gyógyászati segédanyagokkal összekeverjük.

Amint ezt a fentiekben említettük, parenterális (injekciós vagy infúziós) adagolásra elsősorban olyan, izotóniás (a vérrel azonos ozmózisnyomású) vizes oldatok alkalmasak, amelyek az ozmózisnyomás szabályozására szolgáló adalékanyagok, például nátrium-klorid mellett stabilizálószereket, például nehézfém-komplekxképzőket, antioxidánsokat és/vagy puffer-oldatokat tartalmazhatnak.

Az orálisan alkalmazható, szilárd gyógyszerformákat, például a fent említett formákat a szokásos keverési, granulálási vagy drázsírozási eljárásokkal állíthatjuk elő. Így a hatóanyagokat összekeverhetjük a szilárd vivőanyagokkal, a kapott keveréket granulálhatjuk, és a keveréket vagy granulátumot kívánt vagy szükséges esetben alkalmas segédanyagok hozzáadása után tablettákká vagy drázsémagokká dolgozhatjuk fel. Alkalmas vivőanyagok különösen a töltőanyagok, például a cukrok, mint például a laktóz, szaccharóz, mannit vagy a szorbit, a cellulóz-készítmények és/vagy a kalcium-foszfátok, mint például a trikalcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát, a kötőanyagok, mint például a kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítőből előállított keményítőcsirizek, a zselatin, metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és/vagy a polivinil-pirrolidon, és/vagy kívánt esetben a szétesést elősegítő anyagok, például az említett keményítőfajták, továbbá a karboxi-metil-keményítő, a térhálócsírt polivinil-pirrolidon, agar, alginav vagy ennek sója, például a nátrium-alginát, vagy a kis molekulatömegű karboxi-metil-cellulóz. A segédanyagok elsősorban a gördülékenységet szabályozó anyagok és a csúsztatószerkezetek, például a kovács, talkum, sztearinsav és sói, mint például a magnézium-sztearát és a kalcium-sztearát, és/vagy a polietilén-glikol.

A drázsémagokat alkalmas, adott esetben a gyomornedvnek ellenálló bevonatokkal látjuk el, e célra használhatunk többek között tömény cukor-oldatokat, amelyek adott esetben gumiarabikumot, talkumot, polivinil-pirrolidont, polietilén-glikolt, és/vagy titán-dioxidot tartalmaznak, használhatunk ezenkívül alkalmas szerves oldószerekkel vagy oldószerelegyekkel készült lakk-oldatokat, vagy etilakrilát/metil-metakrilát-kopolimerek és vizes diszperzióit. A gyomornedvnek ellenálló bevonatok előállításához megfelelő cellulóz-készítmények oldatait használjuk, ilyen készítmények például az acetil-cellulóz-ftalát és a hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, vagy pedig használhatjuk például a metakrilsav/metakrilát-kopolimerek vizes diszperzióit. A tablettákhoz és a bevonatokhoz – azonosítás vagy a hatóanyag különböző dózisainak megjelölése céljából adhatunk festékanyagokat és színezékeket is.

A zselatinból készült, két részből álló kapszulákban, valamint a lágy, zselatinból és egy lágyítószerről,

például glicerinnél vagy szorbitból készített, zárt kapszulákban a hatóanyag poralakban vagy granulátum formájában, például töltőanyagokkal, mint például cellulózzal vagy laktózzal, kötőanyagokkal, mint például keményítő-fajtákkal és/vagy csúsztatószerrel, mint például talkummal vagy magnézium-sztearáttal, és szükség esetén a szokásos stabilizálószerekkel együtt lehet jelen. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen alkalmas oldószerben, például zsíros olajokban, paraffin-olajban vagy cseppfolyós halmazállapotú polietilén-glikolokban oldva vagy szuszpendálva van jelen, ezek az oldatok vagy szuszpenziók is tartalmazhatnak stabilizálószereket.

A cseppfolyós halmazállapotú orális gyógyszerformák feloldható készítmények, például a vízoldható porok, illetve pezsgőporok, előnyösen egy-egy dózist tartalmazó tasakokban, továbbá a pezsgőtabletták és a feloldható, beszárított szirupok egy gyógyszerileg elfogadható szerves savnak egy alkálifém vagy alkáli-földfém karbonát-származékával lejártható azon reakcióján alapulnak, ahol szén-dioxid szabadul fel. Gyógyszerileg elfogadható szerves savak például a citromsav, borkősav, fumársav, maleinsav, aszkorbinsav és más hasonló, adott esetben hidroxilcsoportokat tartalmazó alifás dikarbonsavak, míg az alkálifémek és alkáli-földfémek karbonát-származékai például a nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-karbonát, kalcium- vagy magnézium-karbonát és a kalcium-hidrogén-karbonát. E készítmények további galenikus összetevői lényegében megfelelnek a tabletták hasonló összetevőinek. Tartalmazhatnak továbbá szokásos színezőanyagokat, aromaanyagokat, valamint konzerválószereket. A cseppfolyós halmazállapotú, orálisan adagolható gyógyszerformák, például a cseppek, keverékek és kanalas készítmények fizikai megjelenési formájukat tekintve előnyösen oldatok, lehetnek azonban feloldható szilárd anyagok is, például beszárított szirupok.

Az oldatok olyan készítmények, amelyeket a hatóanyagnak vízben vagy valamely alkalmas, víztartalmú oldószerkegyben való feloldása útján állítunk elő.

A szirupok sűrűfolyós vizes vagy víztartalmú oldatok, amelyek nagy koncentrációban cukrot vagy cukor-alkoholt, például szorbitot tartalmaznak.

Az elixírek vizes-alkoholos, édesített oldatok. Nagy mennyiségű etanolt vagy más oldószert, például glikolt tartalmaznak, és ezáltal lehetővé válik, hogy vízben rosszul oldódó hatóanyagokat tiszta oldatok formájában adagoljunk.

A beszárított szirupok olyan készítmények, amelyek por vagy granulátum formájában tartalmazzák a kész gyógyszerkészítmény összes összetevőjét, és így felhasználás előtt csak a feloldáshoz szükséges vízmennyiséget kell hozzáadni. Az így előállított szirup az előállító által megadott határidőn belül stabil.

Az említett cseppfolyós halmazállapotú gyógyszerformák tartalmazhatnak édesítőszerket, aromaanyagokat és/vagy színezőanyagokat.

A kúpok a hatóanyagot egy kúp-alapanyaggal együtt tartalmazzák, ilyen kúp-alapanyagok például a természetes és szintetikus glicerín-észterek, a paraffin-szénhidrogének, a poli-etilén-glikolok, a nagy molekulatömegű alkanolok, és ezek keverékei. Használhatunk továbbá rektális zselatin-kapszulákat is, amelyekben a hatóanyag egy alapanyaggal együtt van

jelen. Ilyen alapanyagként például a cseppfolyós halmazállapotú trigliceridek, polietilén-glikolok, és paraffin-szénhidrogének jöhetnek számításba, szuszpenzió-stabilizálószerekkel, például viaszokkal és más, hasonló duzzadóanyagokkal együtt.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példák-
kal szemléltetjük.

1. példa

46,64 g L-arginin 300 ml vízzel készült oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 55,0 g D-N- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsavat. Az elegyet félórán át keverjük, majd a kapott tiszta oldatot acetonnal és szárazjég elegyből készült hűtőfürdőben megfagyasztjuk és fagyasztva szárítjuk. A maradék, az N-D -[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidrát fehérszínű, amorf por.

Op.: 155–165 °C (bomlik).

Oldhatósága vízben, 20 °C hőmérsékleten: 25 tömeg%.

2. példa

Hatóanyagként 150 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidrátot tartalmazó, dóziségség-formájú injekciós oldatot például a következőképpen állítunk elő.

Összetétel (1000 dóziségségre számítva)

Hatóanyag	150,00 g
nátrium-klorid	22,50 g
víz	2500,00 ml-re.

1250 ml vízhez hozzáadjuk a hatóanyagot, és erő-
lyes keverés közben feloldjuk. A kapott oldatot egy
mikropórusos szűrőn átszűrjük, majd keverés közben
22,5 g nátrium-klorid 1000,0 ml vízzel készült olda-
tával hígítjuk, és végül vízzel 2500 ml térfogatra fel-
töltjük. A kapott oldatot 2,50 ml-es részletekben
üvegampullákba töltjük, és az ampullákat steril kö-
rülmények között lezárjuk.

3. példa

Hatóanyagként 380 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidrátot tartalmazó tablettákat a következőképpen állít-
hatunk elő:

Összetétel (1000 tablettára számítva)

Hatóanyag	380,00 g
laktóz	25,00 g
kukorica-keményítő	5,00 g
talkum	5,50 g
kalcium-sztearát	1,50 g
víz	a szükséges mennyiség
diklór-metán	a szükséges mennyiség.

A hatóanyagot, a laktózt és 40 g kukorica-kemé-
nyítőt összekeverünk, és egy 15 g kukorica-keményí-
tőből és vízből melegítés közben előállított keményí-
tőcsirizzel megnedvesítjük, majd az így kapott keveré-
ket granuláljuk. A granulátumot megszáraztjuk, majd
hozzáadjuk a kukorica-keményítő maradékát, a tal-
kumot és a kalcium-sztearátot. Összekeverés után a
keveréket 400 mg egyedi tömegű tablettákká présel-
jük. A lakk-bevonattal ellátott tabletták tömege körül-

belül 415 mg.

4. példa

Hatóanyagként 50 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidráttal tartalmazó tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 tablettára számítva)	
Hatóanyag	50,0 g
laktóz	155,0 g
burgonya-keményítő	150,0 g
zselatin	25,0 g
talkum	50,0 g
magnézium-sztearát	15,0 g
szilícium-dioxid (kolloid)	10,0 g
etanol	a szükséges mennyiség.

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és 292 g burgonya-keményítővel, a keveréket a zselatin alkoholos oldatával megnedvesítjük, és egy szitán keresztül granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a burgonya-keményítő maradékát, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a kolloid szilícium-dioxidot, és a keveréket 600 mg egyedi tömegű tablettákká préseljük, amelyek a fent megadott mennyiségű hatóanyagot tartalmazzák. A dózisok finomabb beállítása céljából a tablettákat osztóvonallal is elláthatjuk.

5. példa

Hatóanyagként 100 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidráttal tartalmazó, és lakk-réteggel bevont tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 tablettára számítva)	
Hatóanyag	100,00 g
laktóz	90,00 g
kukorica-keményítő	50,00 g
talkum	7,50 g
kalcium-sztearát	3,50 g
hidroxipropil-metil-cellulóz	2,36 g
sellakk	0,64 g
víz	a szükséges mennyiség
diklór-metán	a szükséges mennyiség

A hatóanyagot, a laktózt és 40 g kukorica-keményítőt összekeverünk, 15 g kukorica-keményítőtől és vízből melegítés közben előállított keményítő-csirrrel megnedvesítjük és granuláljuk. A granulátumot megszáritjuk, és hozzákeverjük a kukorica-keményítő maradékát, a talkumot és a kalcium-sztearátot. Az így kapott keveréket 280 mg egyedi tömegű tablettákká préseljük, és a tablettákat a hidroxipropil-metil-cellulóz és sellakk diklór-metánnal készült oldatával bevonjuk. A lakk-bevonatú tabletták végső tömege: 300 mg.

6. példa

350 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidráttal tartalmazó, két részből álló zselatin kapszulákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 kapszulára számítva)	
Hatóanyag	350,00 g
mikrokristályos cellulóz	30,00 g
nátrium-lauryl-szulfát	2,00 g

magnézium-sztearát 8,00 g

A nátrium-lauryl-szulfátot egy 0,2 mm nyílásméretű szitán hozzászítjuk a fagyaszttva szárított hatóanyaghoz, és ezt a két összetevőt 10 percen át alaposan összekeverjük, ezután a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm nyílásméretű szitán keresztül hozzászítjuk a keverékhez, és az alapos összekeverést további 10 percig folytatjuk. Végül a magnézium-sztearátot egy 0,8 mm nyílásméretű szitán az előzőleg kapott keverékhez szítjuk, majd további 3 perces keverés után a keveréket 390–390 mg-os részletekben 0 jelzésű (hosszúak), két részből álló zselatin kapszulákba töltjük.

7. példa

Hatóanyagként 100 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidráttal tartalmazó pezsgőtablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 dózisegységre számítva):	
Hatóanyag	100,00 g
citromsav, vízmentes	500,00 g
nátrium-hidrogén-karbonát, granulált	525,00 g
nátrium-karbonát, vízmentes	375,00 g
narancs-aroma, természetes	5,00 g
nátrium-benzoát	95,00 g

Az összetevőket összeőröljük és a keveréket egy nagynyomású tablettázó présen 1,6 g egyedi tömegű tablettákká préseljük.

8. példa

Hatóanyagként 100 mg N-(D)- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidráttal, mint egyszeri dózist tasak formájú kiszerezésben tartalmazó készítményeket a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 dózisegységre számítva)	
Hatóanyag	100,00 g
citromsav, vízmentes	140,00 g
citromlé, fagyaszttva szárított	90,00 g
citrom-aroma, természetes	1,00 g
nátrium-karbonát	30,00 g
nátrium-szacccharin	5,00 g

Az összetevőket – adott esetben etanol segítségével végzett granulálás után – polietilén-tasakokba töltjük, egy-egy tasak 0,65 g készítményt tartalmaz.

9. példa

46,64 g L-arginint 300 ml vízben oldunk és az oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben 550 g D-N- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsavat adunk. A kevertetést 30 percen át folytatjuk, a tiszta oldatot acetonszárazjég fürdőben megfagyaszttjuk és ezután liofilizáljuk. A maradékot, a D-N- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-arginin-só-trihidráttal – amelynek jellemzői:

- fehér, amorf por, op.: 155–165 °C (bomlik),
- oldhatósága vízben, 20 °C-on 25 tömeg% – nagyvákuumban, P₂O₅ fölött 90 °C-on való szárítással a vízmentes D-N- [2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil -aszparaginsav-L-argininsóvá alakítjuk.

196.166

A só olvadáspontja 160–170 °C (bomlik).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az N-(D)-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil-aszparaginsav (I) képlettel jellemezhető L-arginin-sója, valamint ennek hidrátjai előállítására, ahol az (I) képletben

AmbH⁺ jelentése a (II) képletű L-argininből (jelölése: Am) lezármasztatható kation, azzal jellemezve, hogy L-arginint N-(D)-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil-aszparaginsavval reagáltatunk, majd a kapott hidrátot kívánt esetben a sóvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(D)-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil-aszparaginsav-L-arginin-só trihidrát előállítására, azzal jellemezve,

hogy L-arginint N-(D)-[2-(2,6-diklór-fenil-amino)-fenil]-acetil-aszparaginsavval reagáltatunk.

5

3. Eljárás a hatóanyagként egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó, elsősorban gyulladáscsökkentő és/vagy fájdalomcsillapító hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet önmagában ismert módszerekkel, a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerekkel és más segédanyagokkal együtt, és adott esetben más hasonló hatású hatóanyagokkal együtt tablettákká, kapszulákká, kúpokká, emulziókká, injekciós oldatokká, pezsgőporokká, feloldható porokká, pezsgőtablettákká, újra feloldható, beszárított szirupokká vagy más, ismert gyógyszerformákká alakítunk.

10

15

1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

