

A TORASZEMID ÚJ V. POLIMORF MÓDOSULATA, ELJÁRÁS
ELŐÁLLÍTÁSÁRA, ALKALMAZÁSA NYERSANYAGKÉNT, VALAMINT ILYEN
MÓDOSULATOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány N-(1-metiletilaminokarbonil)-4-(3-metilfenilamino)-3-piridinszulfonamid (toraszemid) egy új kristályos módosulatára, ennek előállítási eljárására, toraszemid I., II. és III. kristályos módosulatának, valamint amorf toraszemid módosulatnak és a toraszemid gyógyászatilag elfogadható sóinak előállításánál nyersanyagként történő alkalmazására, hatóanyagként az említett új V. polimorf toraszemid módosulatot tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti új toraszemid V. polimorfra az alábbi adatok jellemzők:

- DSC: exoterm maximum mintegy $157,59^{\circ}\text{C}$ -nál (kezdeté mintegy $150,74^{\circ}\text{C}$ -nál),
- porröntgenkép (2 Θ): 5,610, 6,130, 7,480, 7,970, 9,310, 9,615, 10,835, 11,020, 12,340, 13,075, 13,460, 13,920, 14,200, 15,090, 16,080, 16,710, 17,445, 17,720, 18,460, 18,850, 19,825, 20,340, 20,990, 21,980, 22,075, 22,630, 22,935, 23,410, 23,845, 24,880, 25,560, 26,035, 28,285, 27,540, 28,170, 28,645, 29,350, 29,975, 30,575, 31,265, 32,300, 34,050, 35,650, 36,375, 37,100 és 38,145.
- IR karakterisztikus abszorpciós sávok (cm^{-1}): 2671 és 3327 cm^{-1} között, valamint 1468 és 1705 cm^{-1} között.

A2 000001

A TORASZEMID ÚJ V. POLIMORF MÓDOSULATA, ELJÁRÁS
ELŐÁLLÍTÁSÁRA, ALKALMAZÁSA NYERSANYAGKÉNT, VALAMINT ILYEN
MÓDOSULATOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány N-(1-metiletilaminokarbonil)-4-(3-metil-fenilamino)-3-piridinszulfonamid (a leírásban a továbbiakban a "toraszemid" generikus nevet használjuk) egy új kristályos módosulatára, közelebbről a toraszemid új V. polimorf módosulatára, ennek előállítási eljárására, toraszemid I. és III. kristályos módosulatának, valamint amorf toraszemid módosulatnak és a toraszemid gyógyászatilag elfogadható sóinak előállításánál nyersanyagként történő alkalmazására, hatóanyagként az említett új V. polimorf toraszemid módosulatot tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint alkalmazására vonatkozik.

A 25 16 025 számú német szabadalmi leírásban ismertetett (71. példa) toraszemid egy új lehetséges vizelethajtó az úgynevezett "kacs vizelethajtók" osztályában. Szerkezetileg teljesen különbözik az ugyanebbe az osztályba tartozó vizelethajtóktól, így a furoszemidtól, a bumetanidtól és az azoszemidtól. A vizelethajtó tulajdonságain kívül magas vérnyomás elleni tulajdonságokkal is rendelkezik.

A Henle-kacs vizelethajtójaként használható isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldosteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut keze-

lésére; trauma, ischémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

Egy vegyületnek azt a képességét, hogy egynél több kristályos formában létezhet, polimorfizmusnak, a különböző kristályos formákat pedig "polimorf módosulatoknak" vagy "polimorfoknak" nevezzük. A polimorfizmust általában befolyásolja a molekulának az az adottsága, hogy képes konformációjának változtatására, vagy különféle intermolekuláris vagy intramolekuláris kötések, különösen hidrogénkötések létesítésére, melyek a különféle polimorfok kristályrétegeiben az atomok különböző elrendeződésében tükröződnek. Polimorfizmust találunk számos szerves vegyületnél. A gyógyászati hatóanyagok között polimorfizmust találunk a barbiturátok mintegy 70%-ánál, a szulfonamidok mintegy 60%-ánál és a szteroidok mintegy 60%-ánál, és az említett osztályok hatóanyagainak mintegy 50%-a nem a legstabilabb formában kerül piacra [T. Laird, Chemical Development and Scale-up in the Fine Chemical Industry, Principles and Practices, Course Manual, Scientific Update, Wyvern Cottage (1996)].

Egy vegyület különböző polimorf módosulatai a kristályrácsban különböző energiákkal rendelkeznek, ezért szilárd állapotban különböző fizikai tulajdonságokat (például alak, sűrűség, olvadáspont, szín, stabilitás, oldódási sebesség, örölhetőség, granulálhatóság, tömörödés, stb.) mutatnak, mely tulajdonságok hatóanyagok esetén befolyásolhatják a gyógyászati készítmények előállítási lehetőségeit, stabili-

tásukat, oldódásukat és bio-elérhetőségüket, és következésképpen hatásukat.

A hatóanyagok polimorfizmusa interdiszciplináris szakértőcsoportok vizsgálatainak tárgya [J. Haleblan, W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969); L. Borka, *Pharm. Acta Helv.*, **66**, 16 (1991); M. Kuhnert-Brandstätter, *Pharmazie*, **51**, 443 (1996); H. G. Brittain, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 405 (1997); W. H. Streng, *DDT* **2**, 415 (1997); K. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 338 (1997) stb.]. A polimorfizmus alapos ismerete egyik előfeltétele a gyógyszerfejlesztési eljárás egészének kritikus megfigyelésének. Tehát egy szilárd halmazállapotú gyógyszerforma előállítása felőli döntésnél, és a dózisméretet, stabilitást, oldódást és feltételezett hatást illetően szükséges minden szilárd állapotú forma létezését megállapítani (a piacon megtalálható néhány számítógépi program, például "Polymorph", mint a "Cerius2" program modulja, MSI Inc., USA), és meghatározni mindegyiknek a fizikai-kémiai tulajdonságait. Csak ezen meghatározások alapján lehet kiválasztani a megfelelő polimorf módosulatot a gyógyászati készítmények kifejlesztéséhez.

A számos ilyen irányú törekvés közül csak néhányat említünk. Gordon és munkatársai (US 4 476 248) védtek az ibuprofen egy új kristályos formáját és ennek előállítási eljárását. Bunnell és munkatársai (EP 733 635) védtek egy új kristályos formát, ennek előállítási eljárását és az olanzapint ilyen új kristályos formában tartalmazó gyógyászati készítményt. R. B. Gandhi és munkatársai (EP 749 969) védtek egy új eljárást stavudin I. polimorf módosulatának



előállítására I., II. és III. közül egy vagy több formát tartalmazó keverékből, míg A. Caron és munkatársai (EP 708 103) védték az irbesartan új kristályos formáját, ennek előállítási eljárását és ilyen kristályos formát tartalmazó gyógyászati készítményeket. Chikaraishi és munkatársai (WO 96/26197 számú nemzetközi közzétételi irat) védték egy polimorf formán kívül a piretanid egy amorf formáját is, valamint eljárást ennek előállítására. J. B. Cha és munkatársai (WO 98/57967 számú nemzetközi közzétételi irat) védett egy amorf formát, eljárást annak előállítására és gyógyászati készítményeket, amelyek az itrakonazol hatóanyagot tartalmazták ebben az amorf formában; E. Occei és munkatársai (WO 90/00553 számú nemzetközi közzétételi irat) védte a rifapentin-hidroklorid és -hidrobromid hatóanyag I és II kristályos polimorfját és amorf alakját. Továbbá az új antidiabetikum troglitazon hat polimorfját - öt kristályos formát és egy amorf formát - védték G. O. Reddy és munkatársai (US 5 700 820 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Ismert, hogy a toraszemid három kristályos módosulatban létezhet, melynek elemi cella paraméterei különböznek, amit megerősítenek az egykristályaikon végzett röntgen-diffrakció vizsgálatok. Az I. módosulat olvadáspontja 169°C [Acta Cryst. B34, 1304-1310 (1978)] és a III. módosulat olvadáspontja 165°C [WO 00/20395 számú nemzetközi közzétételi irat] és monoklinként kikristályosodik a $P 2_1/c$ térceportban (prizmák), míg a II. módosulat, melynek olvadáspontja 162°C, monoklinként kristályosodik ki a $P 2/n$

tércsoportban (lemezek) [Acta Cryst. B34, 2659-2662 (1978)].

A fentieken kívül az 5 914 336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban védtek egy új toraszemid polimorf alkalmazását, azonban annak csak néhány fizikai-kémiai tulajdonságát, így például olvadáspont, képződéshő, oldhatóság, az IR spektrum első sávja került kinyilvánításra, de a por és az egykristály röntgenképe nem. Mivel az itt kinyilvánított adatok nem relevánsak a polimorfizmus jellemzésére, az US 5 914 336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban védett anyagot nem tekintjük megbízhatónak.

A toraszemiddel kapcsolatos további kutatásaink során meglepő módon egy új kristályos toraszemid módosulatot találtunk, mégpedig a toraszemid új V. polimorfját, amely eddig nem volt ismert.

A toraszemid új V. polimorfját a találmány szerinti eljárással állítjuk elő gördülő kristályos por formájában, amely a gördülékenység tulajdonságával rendelkezik, azaz "szabad folyású" formában kapjuk, amely sztatikusan nem tölthető.

Oldatban a toraszemid új V. poliformja azonos más ismert toraszemid módosulatokkal, ami nyilvánvaló az NMR és UV spektrumokból. Másrészt a szilárd fázisú elemzési eljárások, így például a differenciális pásztázó kalorimetria (DSC) porröntgenkép (XRD) és IR spektroszkópia különbségeket fed fel az ismert toraszemid módosulatokhoz képest.

A toraszemid új V. polimorf módosulatának DSC görbéje (1. ábra) egy exoterm maximumot mutat mintegy 157,59°C-nál

(kezdeti körülbelül $150,74^{\circ}\text{C}$ -nál) (fűtési sebesség $10^{\circ}\text{C}/\text{perc}$) ami bomlásból ered (ez nyilvánvaló az IR spektroszkópiai adatok és a vékonyréteg kromatográfiás adatok alapján is).

A toraszemid új V. polimorfjának porröntgenképe különbözik az ismert toraszemid módosulatok porröntgenképétől (2. ábra).

A toraszemid új V. polimorf egy mintájának KBr-ben felvett IR spektruma (3. ábra) különbözik az ismert toraszemid módosulatok IR spektrumaitól. A toraszemid új V. polimorf módosulat karakterisztikus abszorpciós sávokat mutat 2671 és 3327 cm^{-1} között, valamint 1468 és 1705 cm^{-1} között.

Az 1. ábra az új V. polimorf toraszemid módosulat egy jellemző differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) termogramját mutatja.

A 2. ábra az új V. polimorf toraszemid módosulat egy jellemző porröntgenképét mutatja.

A 3. ábra az új V. polimorf toraszemid módosulat KBr-ben felvett jellemző IR-spektrumát mutatja.

A találmány szerinti új V. toraszemid polimorf módosulat előállítható lúgos toraszemid oldatok gyors savanyításával szervetlen vagy szerves savakkal.

A toraszemid új V. polimorf módosulatának előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (i) toraszemid I. polimorfot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- (ii) a toraszemid I. polimorfját feloldjuk egy bázis vizes oldatában,

- (iii) a kapott oldatot szűrjük,
- (iv) a kapott oldatot gyorsan savanyítjuk egy sav vizes oldatával 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten,
- (v) a kapott szuszpenziót szűrjük,
- (vi) a toraszemid így kapott új V. polimorfjának kristályait demineralizált vízzel mossuk és vákuumszáritóban száritjuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten; a kapott kristályokra az alábbi adatok jellemzőek:
 - DSC: exoterm maximum mintegy $157,59^{\circ}\text{C}$ -nál (kezdeté mintegy $150,74^{\circ}\text{C}$ -nál) (1. ábra),
 - porröntgenkép (2θ): 5,610, 6,130, 7,480, 7,970, 9,310, 9,615, 10,835, 11,020, 12,340, 13,075, 13,460, 13,920, 14,200, 15,090, 16,080, 16,710, 17,445, 17,720, 18,460, 18,850, 19,825, 20,340, 20,990, 21,980, 22,075, 22,630, 22,935, 23,410, 23,845, 24,880, 25,560, 26,035, 28,285, 27,540, 28,170, 28,645, 29,350, 29,975, 30,575, 31,265, 32,300, 34,050, 35,650, 36,375, 37,100 és 38,145 (2. ábra).
 - IR karakterisztikus abszorpciós sávok (cm^{-1}): 2671 és 3327 cm^{-1} között, valamint 1468 és 1705 cm^{-1} között (3. ábra).

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a toraszemid új V. polimorf előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (i) toraszemid II. polimorfot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- (ii) a toraszemid II. polimorfját feloldjuk egy bázis vizes oldatában,

- (iii) a kapott oldatot szűrjük,
- (iv) a kapott oldatot gyorsan savanyítjuk egy sav vizes oldatával 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten,
- (v) a kapott szuszpenziót szűrjük,
- (vi) a toraszemid így kapott új V. polimorfjának kristályait demineralizált vízzel mossuk és vákuumszáritóban szárítjuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten; a kapott kristályokat az előző eljárásnál bemutatott adatok jellemzik.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a toraszemid új V. polimorf előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (i) toraszemid III. polimorfot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- (ii) a toraszemid III. polimorfját feloldjuk egy bázis vizes oldatában,
- (iii) a kapott oldatot szűrjük,
- (iv) a kapott oldatot gyorsan savanyítjuk egy sav vizes oldatával 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten,
- (v) a kapott szuszpenziót szűrjük,
- (vi) a toraszemid így kapott új V. polimorfjának kristályait demineralizált vízzel mossuk és vákuumszáritóban szárítjuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten; a kapott kristályokat az előző eljárásnál bemutatott adatok jellemzik.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a toraszemid új V. polimorf előállítási eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (i) amorf toraszemid módosulatot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- (ii) az amorf toraszemid módosulatot feloldjuk egy bázis vizes oldatában,
- (iii) a kapott oldatot szűrjük,
- (iv) a kapott oldatot gyorsan savanyítjuk egy sav vizes oldatával 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten,
- (v) a kapott szuszpenziót szűrjük,
- (vi) a toraszemid így kapott új V. polimorfjának kristályait demineralizált vízzel mossuk és vákuumszáritóban szárítjuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten; a kapott kristályokat az előző eljárásnál bemutatott adatok jellemzik.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a toraszemid új V. polimorf előállításának eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (i) toraszemid új V. polimorf módosulatot állítunk elő ismert eljárás szerint,
- (ii) a toraszemid új V. polimorf módosulatot feloldjuk egy bázis vizes oldatában,
- (iii) a kapott oldatot szűrjük,
- (iv) a kapott oldatot gyorsan savanyítjuk egy sav vizes oldatával 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten,
- (v) a kapott szuszpenziót szűrjük,
- (vi) a toraszemid így kapott új V. polimorfjának kristályait demineralizált vízzel mossuk és vákuumszáritóban szárítjuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten; a kapott

kristályokat az előző eljárásnál bemutatott adatok jellemzik.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a toraszemid új V. polimorf előállításai eljárása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (i) toraszemid I., II. és III. polimorfokat állítunk elő ismert eljárás szerint, amorf toraszemid módosulatot állítunk elő ismét eljárás szerint és új toraszemid V. polimorfot állítunk elő a találmány szerinti eljárással,
- (ii) a toraszemid I., II., III. polimorfok, az amorf toraszemid módosulat, illetve az új toraszemid V. polimorf bármely elegyét egy bázis vizes oldatában oldjuk,
- (iii) a kapott oldatot szűrjük,
- (iv) a kapott oldatot gyorsan savanyítjuk egy sav vizes oldatával 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten,
- (v) a kapott szuszpenziót szűrjük,
- (vi) a toraszemid így kapott új V. polimorfjának kristályait demineralizált vízzel mossuk és vákuumszáritóban szárítjuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten; a kapott kristályokat az előző eljárásnál bemutatott adatok jellemzik.

A találmány szerinti eljárásban lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid vizes oldatait, valamint nátrium-karbonát és kálium-karbonát vizes oldatait használhatjuk a toraszemid módosulatok lúgos oldatának előállításához.

A lúgos toraszemid oldatok savanyítását a találmány szerinti eljárás értelmében végrehajthatjuk szervetlen savakkal, így például sósavval, kénsavval, foszforsavval és salétromsavval, valamint szerves savakkal, így hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, oxálsavval, borkósavval, metánszulfonsavval és para-toluolszulfonsavval.

Az taláلتuk, hogy a találmány szerinti eljárás alkalmazásával nem játszódik le a toraszemid bomlása, azaz kémiaiilag tiszta új toraszemid V. polimorfot kapunk (TLC és HPLC).

Azt taláلتuk továbbá, hogy a toraszemid új V. polimorfja stabil rendes tárolási körülmények között és őrlés és préselés közben, azaz nem alakul át toraszemid I., II. vagy III. kristályos módosulatává, sem pedig amorf toraszemid módosulattá.

A találmány szerinti eljárással előállított toraszemid V. polimorf átalakítható toraszemid I., II. és III. módosulatává, illetve amorf toraszemid módosulattá szokásos eljárásokkal, azaz alkalmazható kiindulási anyagként a toraszemid ismert I., II. és III. kristályos módosulatainak, valamint az amorf toraszemid módosulat előállításánál.

A találmány szerint előállított új toraszemid V. polimorf szokásos eljárások alkalmazásával átalakítható toraszemid gyógyászatilag elfogadható sóivá.

Az új toraszemid V. polimorf módosulat oldódási profilja (USP 24) vízben az ismert kristályos toraszemid módosulatok ugyanebben a közegben mutatott oldódási profiljához képest lassabb kioldódást mutatott. Az új toraszemid V. po-

limorf módosulat tehát önmagában alkalmas azonnali vagy nyújtott hatású gyógyászati készítmények előállítására.

A toraszemid találmány szerinti eljárással előállított új V. polimorf módosulatát megfelelő toraszemid formaként használhatjuk vizelethajtóként, valamint olyan szerként, mely alkalmas isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldoszteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganatok, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, isémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

A találmány továbbá hatóanyagként a toraszemid új V. polimorfjának hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyászati készítményekre, így tablettákra, kapszulákra és injekciókra vonatkozik, akár segédanyagok nélkül, akár egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, így cukorral, keményítővel, keményítő származékokkal, celullózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló anyagokkal és kötődés elleni anyagokkal és adott esetben folyékonyt szabályozó anyagokkal együtt.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük, de semmiképpen sem korlátozzuk.

1. példa

1,0 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással előállított I. kristályos módosulatú toraszemidet feloldottunk 3 ml 5%-os vizes nátrium-hidroxid oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 5%-os vizes sósavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

A minta 1. ábrán bemutatott jellemző DSC görbét Perkin-Elmer DSC7 típusú berendezésben vettük fel 10°C/perc fűtési sebességgel.

A 2. ábrán bemutatott jellemző porröntgenképet PHILIPS PW3710 típusú berendezésben vettük fel réz röntgensugarakkal [$\lambda(\text{CuK}\alpha_1)=1,544046 \text{ \AA}$ és $\lambda(\text{CuK}\alpha_2)=1,54439 \text{ \AA}$].

A minta 3. ábrán bemutatott jellemző IR spektrumát KBr-ben vettük fel Nicolet-Magna 760 típusú IR spektrofotométerrel.

2. példa

1,0 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással előállított II. kristályos módosulatú toraszemidet feloldottunk 3 ml 5%-os vizes kálium-hidroxid oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 10%-os vizes ecetsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át



50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

3. példa

10,0 g, a WO 00/20395 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett eljárással előállított III. kristályos módosulatú toraszemidet feloldottunk 30 ml 10%-os vizes nátrium-karbonát oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 60 másodperc alatt savanyítottuk 5%-os vizes kénsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 8,1 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

4. példa

10,0 g, a P20000162A számú horvát szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárással előállított amorf toraszemid módosulatot feloldottunk 30 ml 10%-os vizes kálium-karbonát oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 90 másodperc alatt savanyítottuk 10%-os vizes bórkősavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 8,0 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

5. példa

10,0 g, a találmány szerinti 3. példa szerint előállított új toraszemid V. polimorfot 30 ml 5%-os vizes lítium-hidroxid oldatban oldottuk, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 120 másodpercig savanyítottuk 5%-os vizes foszfor-savoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 7,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

6. példa

1,0 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással előállított I. és II. kristályos toraszemid módosulat keveréket feloldottunk 3 ml 10%-os vizes nátrium-karbonát oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 5%-os vizes p-toluolszulfonsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

7. példa

1,0 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a WO 00/20395 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett módon előállított I. és III. kris-

tályos módosulatú toraszemid keverékéből 1,0 g-ot oldottunk 3 ml 5%-os vizes nátrium-hidroxid oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 5%-os vizes salétromsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaiilag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

8. példa

1,0 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a WO 00/20395 számú nemzetközi közzételti iratban ismertetett módon előállított II. és III. kristályos módosulatú toraszemid keverékéből 1,0 g-ot oldottunk 3 ml 5%-os vizes kálium-hidroxid oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 10%-os vizes propionsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

9. példa

1,0 g, az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a WO 00/20395 számú nemzetközi közzételti iratban ismertetett módon előállított I., II. és III.

kristályos módosulatú toraszemid keverékéből 1,0 g-ot oldottunk 3 ml 5%-os vizes lítium-hidroxid oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 10%-os vizes oxálsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

10. példa

Az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a P20000162A számú horvát szabadalmi bejelentésben ismertetett módon előállított toraszemid I. kristályos módosulat és amorf toraszemid módosulat keverékéből 1,0 g-ot oldottunk 3 ml 10%-os vizes nátrium-karbonát oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 5%-os vizes metánszulfonsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

11. példa

Az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, illetve a találmány 1. példája szerint előállított toraszemid I. kristályos módosulat és új toraszemid V. po-



limorf keverékéből 1,0 g-ot oldottunk 3 ml 10%-os vizes kálium-karbonát oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 15 másodperc alatt savanyítottuk 5%-os vizes sósavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 0,9 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

12. példa

Az *Acta Cryst.* B34 1304-1310 (1978) szakirodalmi helyen, a WO 00/20395 számú nemzetközi közzétételi iratban, a P20000162A számú horvát szabadalmi bejelentésben, illetve a találmány szerinti 1. példában ismertetett módon előállított toraszemid I., II. és III. kristályos módosulat, amorf toraszemid módosulat és új toraszemid V. polimorf keverékéből 10,0 g-ot oldottunk 30 ml 5%-os vizes nátrium-hidroxid oldatban, majd 20°C hőmérsékleten az oldatot 60 másodperc alatt savanyítottuk 10%-os vizes ecetsavoldattal. A kristályokat leszívtuk, ionmentesített vízzel és acetonnal mostuk és vákuumszáritóban szárítottuk 3 órán át 50°C hőmérsékleten. 8,0 g kémiaailag tiszta új toraszemid V. polimorfot kaptunk, olvadáspont: 153-155°C.

Az így kapott minta IR spektruma megfelelt az 1. példában kapott új toraszemid V. polimorf IR spektrumának.

13. példa

A találmány szerinti 1. példa alapján előállított új toraszemid V. polimorfot alávetettük a hatóanyag kioldódási



vizsgálatának vízben 37°C hőmérsékleten (USP 24) és az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

A toraszemid új V. polimorfjának kioldódása vízben (USP 24)
(37°C, 50 fordulat/perc, 1000 ml)

Idő (perc)	Kioldódó toraszemid (%)
0	0
15	11,3
30	20,5
45	26,0
60	30,0
90	36,0
120	40,7

Szabadalmi igénypontok

1. Új toraszemid V. polimorf, amelyre az alábbi adatok jellemzőek:

- DSC: exoterm maximum mintegy $157,59^{\circ}\text{C}$ -nál (kezdeté mintegy $150,74^{\circ}\text{C}$ -nál),
- porröntgenkép (2θ): 5,610, 6,130, 7,480, 7,970, 9,310, 9,615, 10,835, 11,020, 12,340, 13,075, 13,460, 13,920, 14,200, 15,090, 16,080, 16,710, 17,445, 17,720, 18,460, 18,850, 19,825, 20,340, 20,990, 21,980, 22,075, 22,630, 22,935, 23,410, 23,845, 24,880, 25,560, 26,035, 28,285, 27,540, 28,170, 28,645, 29,350, 29,975, 30,575, 31,265, 32,300, 34,050, 35,650, 36,375, 37,100 és 38,145.
- IR karakterisztikus abszorpciós sávok (cm^{-1}): 2671 és 3327 cm^{-1} között, valamint 1468 és 1705 cm^{-1} között.

2. Az 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf, **azzal jellemezve**, hogy kémiaailag tiszta.

3. Az 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf, **azzal jellemezve**, hogy nem tartalmaz vizet.

4. Az 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf, **azzal jellemezve**, hogy nem tartalmaz oldószert.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf előállítására, **azzal jellemezve**, hogy toraszemid egy lúgos oldatát gyors savanyításnak vetjük alá szervetlen vagy szerves savval 0°C és 35°C közötti hőmérsékleten.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás új toraszemid V. polimorf előállítására, **azzal jellemezve**, hogy toraszemid

módosulatként toraszemid I., II. és III. kristályos módosulatait, amorf toraszemid módosulatot vagy az új toraszemid V. polimorfot vagy az I., II. és III. kristályos toraszemid módosulatok, az amorf toraszemid módosulat és az új toraszemid V. polimorf bármilyen keverékét használjuk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, új toraszemid V. polimorf előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a toraszemid lúgos oldatainak előállításához lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid vizes oldatait, valamint nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát vizes oldatait használjuk.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, új toraszemid V. polimorf előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a savanyításhoz szervesetlen savakat, így sósavat, kénsavat, foszfor-savat vagy salétromsavat vagy szerves savakat, így hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, oxálsavat, borkősavat, metánszulfonsavat vagy p-toluolszulfonsavat használunk.

9. Az 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf, **azzal jellemezve**, hogy toraszemid I., II. és III. kristályos módosulat vagy amorf toraszemid módosulat előállításánál nyersanyagként használjuk.

10. Az 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf, **azzal jellemezve**, hogy gyógyászatilag elfogadható toraszemid sók előállítására nyersanyagként használjuk.

11. Az 5. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorf, **azzal jellemezve**, hogy mint toraszemid forma, vizelethajtóként, valamint olyan szerként alkalmazzuk, mely alkalmas isémiával járó metabolikus vagy ion-rendellenességek által

okozott szív- vagy szívszövet-károsodások megelőzésére; trombózis, angina pectoris, asztma, magas vérnyomás, vesevizenyő, tüdővizenyő, primer és szekunder aldoszteronizmus, Bartter-féle szindróma, daganat, zöldhályog, a szem belsejében levő nyomás csökkenése, akut vagy krónikus hörghurut kezelésére; trauma, ischémia, agyrázkódás, áttételek vagy epilepsziás rohamok által okozott agyödéma kezelésére; és allergének által okozott orrfertőzések kezelésére.

12. Gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti új toraszemid V. polimorfot tartalmaz gyógyászatilag elfogadható segédanyagok nélkül, vagy erre a célra egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal, így például cukorral, keményítővel, keményítő-származékokkal, cellulózzal, cellulóz-származékokkal, tapadásgátló anyagokkal és kötődés elleni anyagokkal és adott esetben folyékonyságot szabályozó anyagokkal együtt.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy az egy tabletta, kapszula vagy injekció.

PLIVA

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

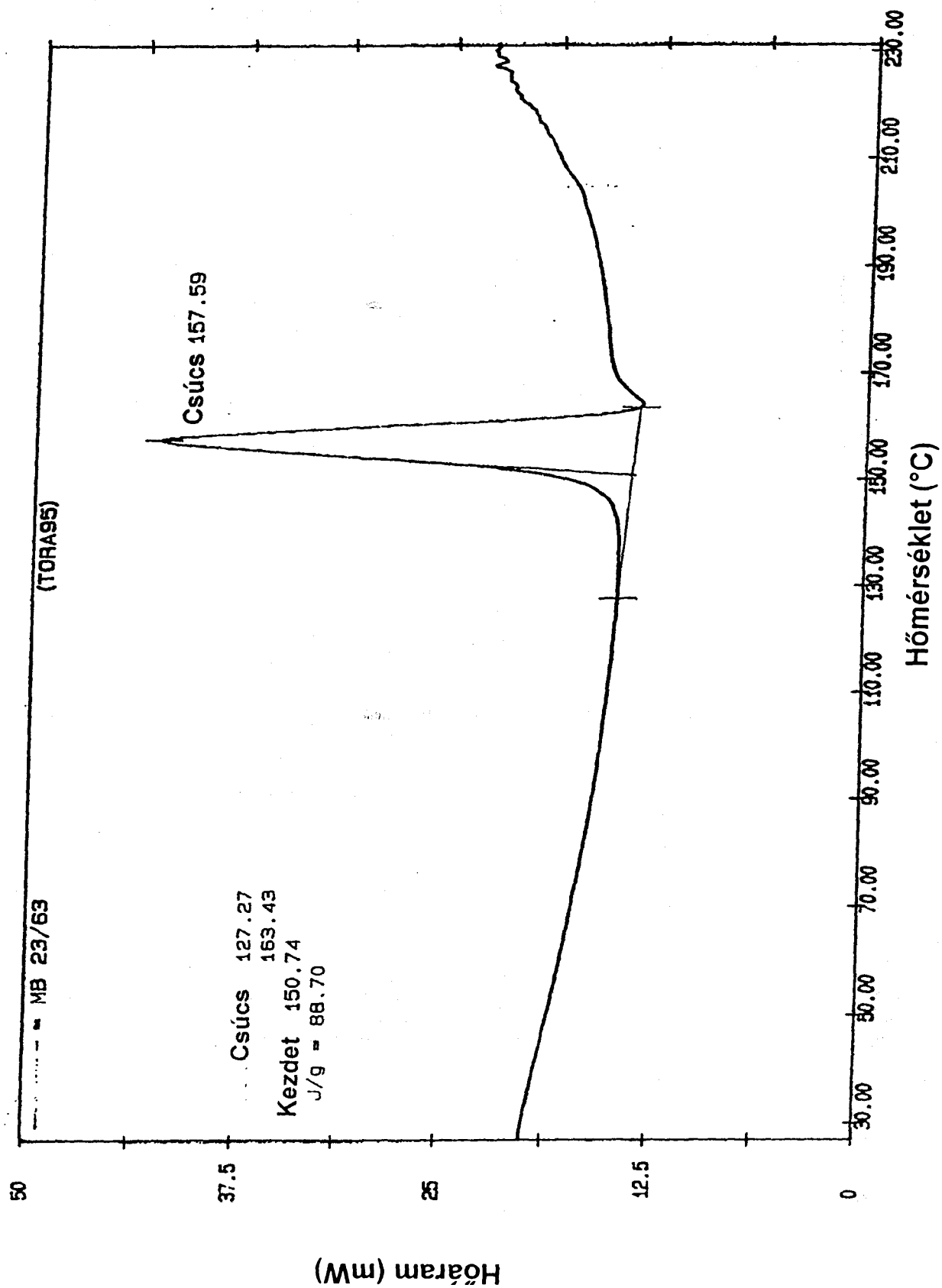
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

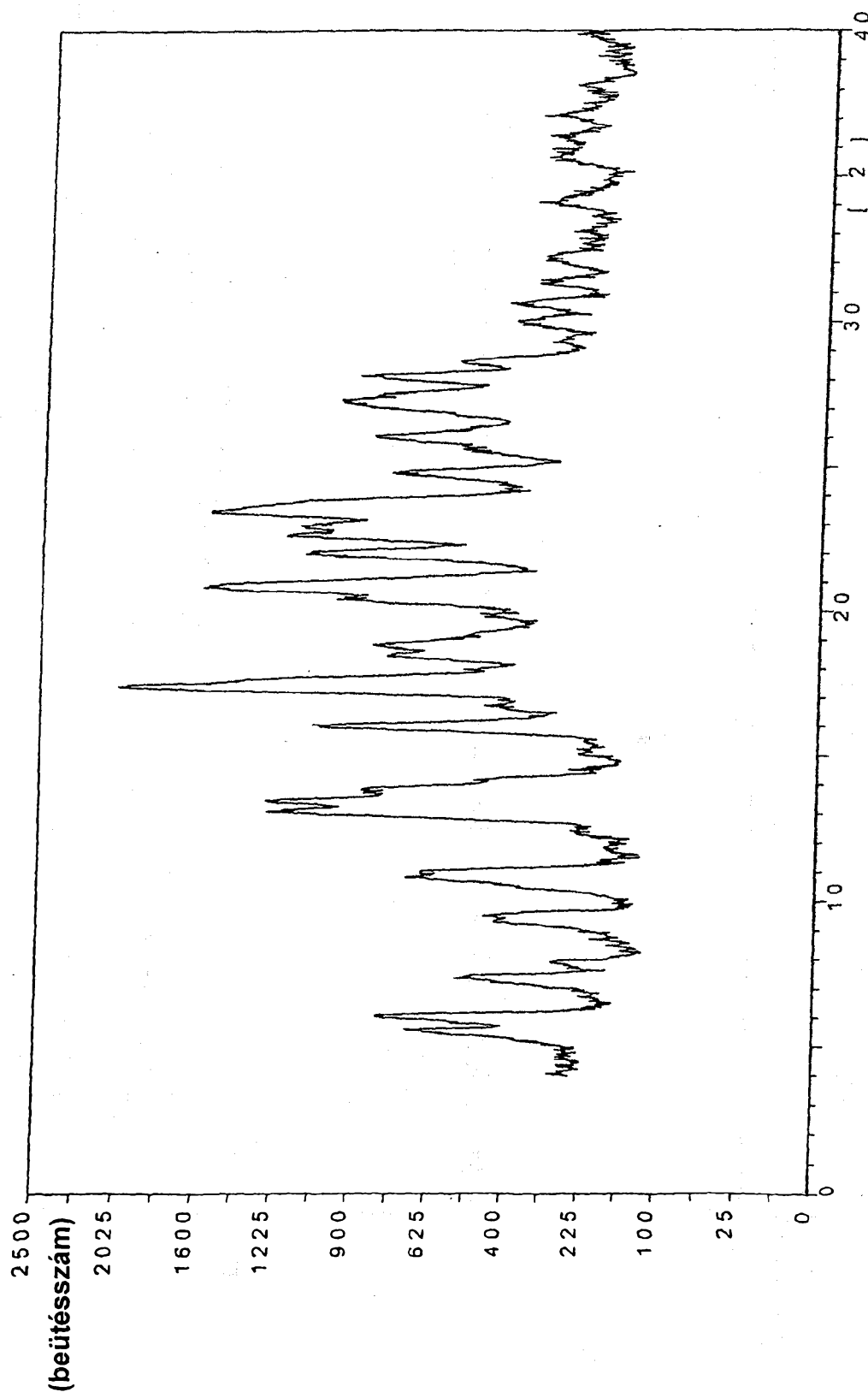
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivőjelölt

1. ÁBRA Az új toraszemid V. polimorf DSC görbéje

KOZZETETELI PÉLDANY



2. ÁBRA Az új toraszemid V. polimorf röntgenpordiffrakciós képe

3. ÁBRA Az új toraszemid V. polimorf KBr-ban felvett IR spektruma
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

