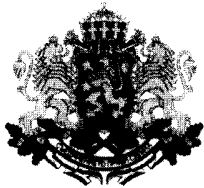


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100094A

(51) C07D471/04
C07C 65/11
A61K 31/505
C07D239:00
C07D221:00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 100094 (22) Заявено на 25.10.1995 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 93201216 (32) 28.04.1993 (33) EP</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 5 31.05.1996 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , , B- 2340 BEERSE , TURNHOUTSEWEG 30 (BE) ; (72) Изобретател(и): MESENS , Jean L . , B-2275 Wechelderzande (BE) ; PEETERS , Jozef . , B- 2340 Beerse (BE) ; (74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ EP94/0 / 1296 , 22.04.1994 (87) № и дата на PCT публикация: 94/254 / 60 , 10.11.1994</p>
---	---

(54) РИСПЕРИДОН ПАМОАТ

(57) Изобретението се отнася до съединение, което е присъединителна сол на памоевата киселина с респеридон (3-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]ети л]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4н-пири до[1,2-а]пиримидин-4-он с формулаизобретението се отнася още до състави, съдържащи съединението, и до методи за получаване на съединението и съставите.

10 претенции , 0

BG 100094A

РИСПЕРИДОН ПАМОАТ

Област и предшествуващо състояние на техниката

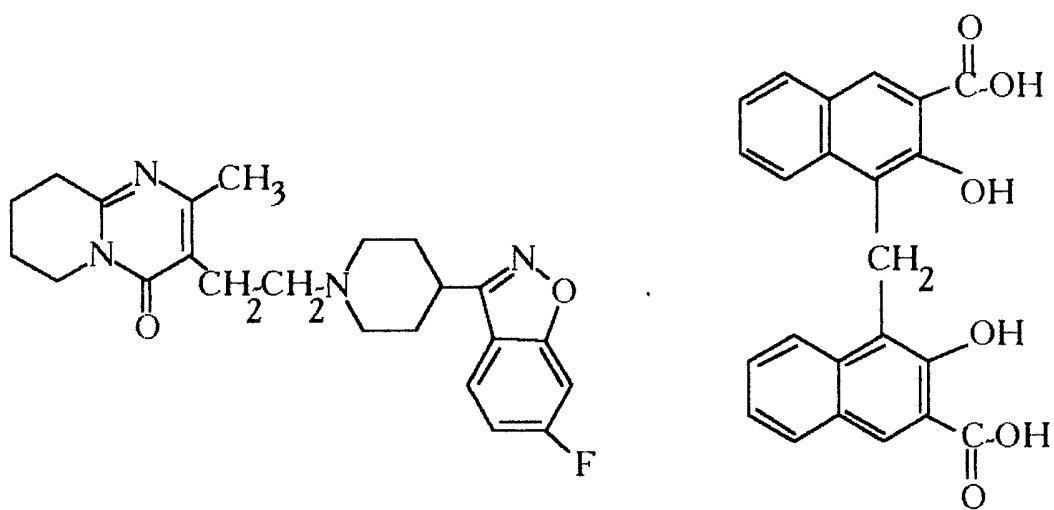
В Европейски патент No 0,196,132 е описано съединението 3-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, известно под генеричното наименование респеридон, което е силно антипсихотично средство. За съжаление общоприетите форми за приложение на респеридона осигуряват ефективни нива в плазмата само за ограничени интервали от време. По-продължително действащите инжекционни форми за приложение водят до оскъпяване на поддържащата терапия, както и до повишаване на затрудненията на пациента.

Общоприетите продължително действащи невролептични средства представляват разтвори в масла, напр. в сусамово масло, на малко разтворими във вода естерни производни на невролептично действащите активни вещества. Опитите за продължаване на времето за действие на някои фенотиазинови невролептици при използване на слабо разтворими във вода соли, напр. памоати не са се оказали достатъчно успешни (виж напр. Florence et al., 1976 год., J. Pharm. Sci., 65(11), стр. 1665-1668). Сега неочаквано е установено при опити с кучета, че използването на сол на памоевата киселина с респеридона значително удължава времето за освобождаване на респеридона, осигурявайки

ефективни нива на рисперидона и на неговите активни метаболити в плазмата, срещу индуцирано с апоморфин повръщане в продължение на няколко седмици.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до присъединителни соли на памоевата киселина с рисперидона. В частност, изобретението осигурява съединение с формула (I)



(I)

Периодът, през който се запазват ефективни нива в плазмата зависи от физичните характеристики на прахообразните проби от получения рисперидон памоат, като напр. от размера на частиците и кристалната им форма.

Рисперидонът, методи за получаването му, както и неговата фармакологична активност са описани в Европейски патент No 0,196,132. Памоатната сол на рисперидона може да бъде получена при взаимодействие на рисперидона с памоева киселина или с нейни соли, напр. динатриев памоат в инертен спрямо реакцията разтворител. По-специално, рисперидон памоат може да се получи при прибавяне на разтвор на рисперидон в подходящ разтворител, напр. етанол към разтвор на памоевата киселина в подходящ

разтворител, напр. N,N-диметилформаид и разбъркване на сместа до утаяване на рисперидон памоатната сол. Продуктът от реакцията може да се изолира от реакционната среда и ако е необходимо след това да се пречисти по познатите на специалистите в тази област методи, напр. чрез екстракция, кристализация и хроматография. Микронизирани форми на съединенията, съгласно изобретението могат да се получат по познати в тази област техники за микронизиране, като напр. чрез смилане в подходящи мелници и пресяване през подходящи сита.

В частен случай, настоящето изобретение се отнася до смесени присъединителни соли на памоевата киселина с рисперидона, напр. до мононатриева памоатна сол на рисперидона.

Съединенията, съгласно изобретението са силно действащи антагонисти на невромедиаторите и в частност на допамина. Противодействайки на такива невромедиатори се подтискат различни състояния, индуцирани от освобождаването, в частност от прекомерното освобождаване на допамин. Известни са блокери на допаминовите рецептори в централната нервна система, които имат невролептични свойства, така напр. те подтискат позитивните симптоми на шизофрения, напр. халюцинации, налудничави мисли, силна възбуда и необичайно държание. Терапевтичните индикации за приложение на съединението, съгласно изобретението затова са главно в областта на заболявания на централната нервна система, по-специално като силно действащи антипсихотични средства и по-специално като средства полезни за лечение на хронични психози. Съединенията, съгласно изобретението проявяват също и свойства на антагонисти на серотонина в централната нервна система. Антагонистите на серотонин действащи централно изглежда че действат подобряващо при негативни симптоми на шизофрения, като анергия, апатия, липса

на желание за социални контакти и депресивно настроение, и освен това намаляват проявите на екстрапирамидните странични ефекти по време на продължителна поддържаща терапия с класическите невролептици, като напр. допаминови антагонисти. Комбинираните допамин-серотонин антагонисти са от особен интерес, тъй като те въздействат и на позитивните и на негативните симптоми на шизофренията с понижаване на склонността към екстрапирамидни странични ефекти.

Съединенията, съгласно изобретението имат предимството, че са допаминови антагонисти с продължително действие, чрез поддържащо освобождаване на rispеридона от по-слабо разтворимите във вода памоатни соли. Това може да се демонстрира напр. чрез измерване на нивата в плазмата след интрамускулно или субкутантно приложение върху кучета, както и чрез продължителността на поддържане на антиеметичен (антиповръщащ) ефект при приложение на съединенията, съгласно изобретението върху кучета, като повръщането е предизвикано с допаминовия агонист апоморфин. Така че, съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат на относително по-големи интервали, напр. в интервал от няколко седмици, като актуалното време на приложение зависи от физичните характеристики на използваното съединение, както и от състоянието на субекта, който се третира. Следователно, съединенията, съгласно изобретението позволяват постигането на по-ефективна терапия с поддържащо освобождаване, което улеснява поддържане на стабилна плазмена концентрация с нетоксично, ефективно ниво и този начин на приложение намалява затрудненията за приложение върху субекта, който ще бъде третиран с предписания медикамент.

За разлика от повечето обичайно достъпни невролептици с продължително действие, които обикновено се приготвят в

маслено разтворими форми за интрамускулно приложение, съединенията, съгласно изобретението имат предимството, че могат да бъдат изготвени във форми за приложение както в липофилни (напр. в маслени), така и в липофобни (напр. водни) разтворители и могат да се прилага по различни начини, напр. интрамускулно или субкутантно.

От гледна точка на техните фармацевтични свойства, съединенията, съгласно изобретението могат да се проготвят в различни фармацевтични форми за приложение. За получаване на фармацевтичните състави съгласно изобретението активното вещество се обединява и се размесва добре с фармацевтично приемлив носител, който може да бъде в много различни форми, в зависимост от желаната форма за приложение. Тези фармацевтични състави е желателна да са изготвени в подходящи форми за еднократно приложение, за предпочитане за субкутанно и интрамускулно приложение. За тези начини на приложение, съединенията, съгласно изобретението се суспендират за предпочитане в съдържащ вода разтворител, който освен това може да съдържа овлажнителни средства, като напр. полиоксиетиленови производни на сорбитанови естери, като полисорбат 80 (известен като Tween 80®) и полисорбат 20 (известен като Tween 20®), лецитин, полиоксиетилен- и полиоксипропиленови етери, натриев деоксихолат и други подобни; суспендиращо средство, като целулозно производно, напр. метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза и хидроксипропилметилцелулоза, поливинилпиролidon, алгинати, хитозан, декстриани, желатин, полиетиленгликоли, полиоксиетилен- и полиоксипропиленови етери и други подобни; киселина, напр. хлороводородна киселина и други подобни; база, напр. натриев хидроксид и други подобни; буфер, съдържащ смес от подходящи количества от киселина, като фосфорна, янтарна,

винена, млечна, оцетна, малеинова или лимонена, и база, в даден случай натриев хидроксид или динатриев хидрогенфосфат; стабилизиращи средства, като бензоена киселина, бензилалкохол, бутилиран хидроксианизол, бутилиран хидрокситолуен, хлорбутол, галат, хидроксибензоат, EDTA (етилендиаминтетраоцетна киселина), фенол, хлорокрезол, метакрезол, бензотиониев хлорид, миристил-γ-пиколинов хлорид, фенилмеркуриацетат, тимерозал и други подобни; средства, подобряващи тонуса, като натриев хлорид, декстроза, манитол, сорбитол, лактоза, натриев сулфат и др. подобни.

Алтернативно, съединенията, съгласно изобретението могат да бъдат приготвени във фармацевтични форми, съдържащи масла. Подходящи масла за тази цел са фиксирани масла, напр. фъстъчено масло, сусамово масло, царевично масло, шафраново масло, рициново масло, етилолеат, соево масло, синтетични глицеролови естери на мастни киселини с дълга или със средна по дължина въглеродна верига, както и смеси от тези или от други масла.

Също така към съставите могат да се прибавят и съгъстителни, като напр. алуминиев моностеарат, етилцелулоза, триглицериди, хидрогенирано рициново масло и други подобни.

От гледна точка на приложимостта на съединенията, съгласно изобретението за лечение на психични заболявания е очевидно, че съгласно изобретението е осигурен метод за лечение на топлокръвни животни и в частност на човека, страдащ от психично заболяване, който метод се състои в прилагане на фармацевтично ефективни количества от съединенията, съгласно изобретението, в смес с фармацевтично приемлив носител. В друг аспект, настоящето изобретение се отнася до използване на съединенията, съгласно изобретението като лекарство, по-специално като антипсихотично средство. В общия случай се приема, че ефектив-

ното количество е от 0.05 mg/kg до 50 mg/kg телесно тегло, за предпочитане от 0.5 mg/kg до 10 mg/kg телесно тегло.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери са предвидени за илюстриране на изобретението без да ограничават неговия обхват.

Пример 1

Разтвор на 3-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (0.048 mol) в етанол (600 ml) се прибавя към разтвор на памоева киселина (0.048 mol) в N,N-диметилформаид (400 ml). Сместа се бърка в продължение на 3 часа. Получената утайка се отделя чрез филтриране във вакуум, промива се с етанол и се суши. Получава се 31 g (81 %) 3-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он . 4,4'-метиленбис[3-хидрокси-2-нафталенкарбоксилат] (1:1); т.т. 269.2°C.

Пример 2

F1: водна суспензия

рисперидон монопамоат	25 mg
полисорбат 20	1 mg
бензилалкохол	10 mg
пречистена вода	q.s. 1 ml

Рисперидон монопамоат, полисорбат 20, бензилалкохол и пречистена вода се смесват интимно и се хомогенизират до получаване на водна суспензия.

По подобен начин се получават и следните състави:

F2: водна суспензия

рисперидон монопамоат	50 mg
полисорбат 20	2 mg
бензилалкохол	15 mg
натриева карбоксиметилцелулоза	20 mg
пречистена вода	q.s. 1 ml

F3: суспензия в масло

рисперидон монопамоат	50 mg
сусамово масло	q.s. 1 ml

Пример 3

По-продължителното действие на монопамоатната сол на рисперидона в сравнение с рисперидон, приложен като свободна база се измерва по описаната процедура:

Апоморфинов тест при кучета

Използва се методът, описан от P.A.J. Janssen и C.J.E. Niemegeers в *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 9, 765-767 (1959). Суспензия на рисперидон, свободна база, в сусамово масло и съставите F1, F2 и F3, съдържащи рисперидон монопамоат (от Пример 2) се прилагат върху 3 кучета-зайчари в дози между 2 и 2.5 mg/kg. Рисперидон - свободна база, приготвен в състав както при съставите F1 и F3 се прилага интрамускулно, докато F2 се прилага субкутантно. След това в няколко интервала от време на животните се прилага стандартна доза от 0.31 mg/kg апоморфин (субкутантно), който е силен агонист на допамина и предизвиква повръщане. Антиеметичният ефект на съединението, което се използва за подтискане на повръщането се измерва като индикация за неговата активност.

На дадената по-долу таблица е показан средният период на активност (дни), получен от трите изследвани животни.

Среден период на активност (дни)

Рисперидон в сусамово

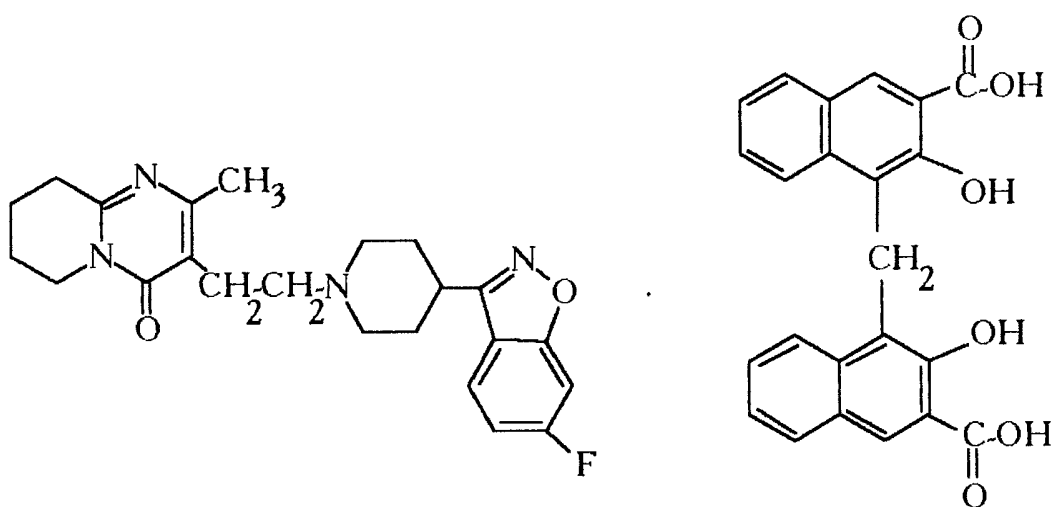
масло	3
F1	22
F2	18
F3	12

От таблицата се вижда, че при приложение на рисперидон памоат се получава значително продължаване на периода на активност, в сравнение със случая на приложение на рисперидон под формата на свободна база.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение, което е присъединителна сол на памоевата киселина с рисперидон.

2. Съединение, съгласно претенция 1, с формула



(I)

3. Състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично приемлив носител и като активен компонент фармацевтично ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1.

4. Състав, съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че е във вид на форма за инжектиране.

5. Състав, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че е под формата на водна суспензия.

6. Състав, съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че съдържа допълнително бензилалкохол, сорбитанов естер и вода.

7. Състав, съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че съдържа допълнително и производно на целулозата.

8. Метод за получаване на състав, съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че фармацевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 се смесва интимно с фармацевтично приемлив носител.

9. Използване на съединение, съгласно претенция 1, като лекарство средство.

10. Метод за получаване на съединение, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че 3-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он взаимодейства с памоева киселина в инертен спрямо реакцията разтворител.