

Új görcsoldó sószármazékok előállítására
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

5

A találmány tárgya új görcsoldó sószármazékok. A találmány új, gyógyásza-
tilag elfogadható ^{(i)képletű} görcsoldó sókra vonatkozik, kiterjed továbbá a vegyületek és a
sókat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A vegyületeket epilepszia

10 kezelésére alkalmazhatjuk.

A sókat az (i)képletű vegyület sulfonát csoportján
alakítják ki.

PK

Jelmező ébra (i) képlet



A2

Új görcsoldó sószármazékok, eljárás az előállítására
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

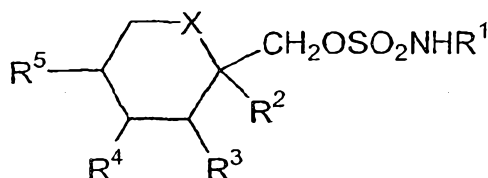
A jelen bejelentés a 2001. július 9-én benyújtott 60/303 962 sz. amerikai
5 egyesült államok-beli átmeneti szabadalmi bejelentés elsőbbségét igényli.

A jelen találmány tárgya új, gyógyászatilag elfogadható görcsoldó
sószármazékok, eljárás a vegyületek előállítására és a sókat tartalmazó gyógyá-
szati készítmények.

A 4 513 006 sz. USA szabadalmi leírás, amely itt irodalomként szerepel, új
10 anti-epileptikus vegyületek csoportját írja le. Ezen vegyületek közül az egyik, a
2,3,4,5-bisz-O-(1-metil-etilidén)- β -D-fruktopiranóz-szulfamát, amely topiramátként
ismert, a humán epilepszia klinikai kísérletekben hatékonynak bizonyult, mint se-
géd gyógyászati módszer vagy monoterápia egyszerű és komplex parciális epi-
lepsiás rohamok és szekunder általános epilepszia rohamok kezelésére (E.
15 Faught, B.J. Wilder, R.E. Ramsey, R.A. Reife, L.D. Kramer, G. Pledger, R.M.
Karim és tsai, *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995); S.K. Sachdeo, R.C. Sachdeo, R.A.
Reife, P. Lim és G. Pledger, *Epilepsia*, 36 (S4) 33, (1995)). A szintén irodalom-
ként megadott 4 513 006, 5 242 942 és 5 384 327 sz. USA szabadalmi leírások-
ban ezen új anti-epileptikus vegyületek előállítási eljárásai szerepelnek.

20 A topiramátot jelenleg másodlagos általános epilepszia rohamokkal együtt já-
ró vagy anélküli egyszerű és komplex parciális epilepszia rohamok kezelésére
forgalmazzák Nagy-Britanniában, Finnországban, az Egyesült Államokban és
Svédországban, és törzskönyvi engedélyezési eljárások jelenleg folynak a világ
számos országában.

25 Ehrenberg és tsai az 5 998 380 sz. USA szabadalmi leírásban az (A) általá-
nos képletű, gyógyászatilag elfogadható származékokat írják le,



30

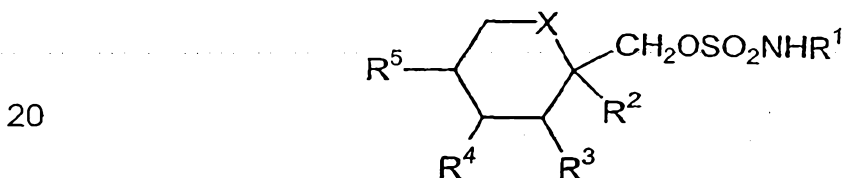
ahol a szubsztituensek megtalálhatók az 5 998 380 sz. USA szabadalmi le-
írásban. A gyógyászatilag elfogadható származék kifejezés bármilyen, gyógyá-
szatilag elfogadható, (A) általános képletű vegyületből kapott észter vagy az ész-
ter sója, vagy bármilyen más olyan vegyület, amely adagolás után közvetlenül

vagy közvetve (A) általános képletű vegyületet vagy anti-migrén hatású metabolitját vagy maradékát szolgáltatja.

Az (A) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóihoz tartoznak a gyógyászatilag elfogadható szerves és szervetlen savakból és bázisokból képezett sók. Savként említhetők a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, perklórsav, fumársav, maleinsav, foszforsav, glikolsav, tejsav, szalicilsav, borsostyánkősav, toluol-para-szulfonsav, borkősav, ecetsav, citromsav, hangyasav, benzoésav, malonsav, naftalin-2-szulfonsav és benzolszulfonsav. További savak, pl. oxálsav, bár önmagában gyógyászatilag nem elfogadható, mégis alkalmazható sók előállításához, amelyeket a szabadalom szerinti vegyületek előállításához, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak előállításánál intermediereként alkalmazunk.

A megfelelő bázikus sókhoz tartoznak az alkálifémsók, pl. nátriumsók, alkáliföldfémsók, pl. magnéziumsók, az ammónium-sók valamint NR_4 sók, ahol R 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

McElroy, S.L. a WO 00/50020 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben a (B) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit írja le,



ahol a szubsztituensek megtalálhatók a WO 00/50020 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben. A (B) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói pl. az alkálifémsók, pl. a nátrium- és káliumsók, ammóniumsók, monoalkil-ammóniumsók, dialkil-ammóniumsók, trialkil-ammóniumsók, tetraalkil-ammóniumsók és trometaminsók. A (B) általános képletű vegyület hidrátjai és egyéb szolvátjai is a vegyületekhez tartoznak. A (B) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói úgy állíthatók elő, hogy a (B) általános képletű vegyületet megfelelő bázissal reagáltatjuk és a sót kinyerjük.

30 Dewey és tsai a WO 00/07583 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben a topiramát gyógyászatilag elfogadható sóit írják le. A leírás szerint a gyógyászatilag elfogadható sókhoz tartoznak a vegyület toxicitását lényegesen nem növelő sóképző savak és bázisok. Az ilyen sókhoz tartoznak az ásványi savak sói, pl. sósav, hidrogén-jodid, hidrogén-bromid, foszforsav, metafoszforsav, salétromsav

és kénsav sói, valamint szerves savak sói, pl. borkősav, ecetsav, citromsav, almav, benzoésav, glikolsav, glükonsav, gulonsav, borostyánkősav, arilszulfonsav, pl. para-toluolszulfonsav sói stb.

5 A találmány szerint új görcsoldó sószármazékokat írunk le, ideértve a topiramát új sóformáit, amelyek alkalmasak a gyógyszerkészítmények előállítására.

A jelen találmány tárgya (I) képletű vegyület új sóformái, ahol a sókat az (I) képletű vegyület szulfamátcsoportján alakítjuk ki. Előnyösen a sókat úgy állítjuk elő, hogy az (I) képletű vegyület szulfamátcsoportjában legalább egy hidrogént helyettesítünk. Előnyösebben, a sókat úgy állítjuk elő, hogy az (I) képletű vegyület
10 szulfamátcsoportjának egyik hidrogénjét helyettesítjük.

Az egyik változat szerint a találmány tárgya (Ia) képletű vegyület új sóformái, azaz topiramát új sóformái, ahol a sókat az (Ia) képletű vegyület szulfamátcsoportján képezzük.

A találmány egyik változata az (I) képletű vegyület alkálifém- és
15 magnéziumsóira vonatkozik, amelyeket az (I) képletű vegyület szulfamátcsoportján alakítunk ki. Az (I) képletű vegyület előnyösen az (Ia) képletű vegyület.

A találmány egyik változata az (I) képletű vegyület nátriumsójára vonatkozik. Egy másik változata az (I) képletű vegyület káliumsójára vonatkozik. További változata a találmánynak az (I) képletű vegyület lítiumsója, valamint az (I) képletű
20 vegyület magnéziumsója.

A találmány egyik változata az (Ia) képletű vegyület, azaz a topiramát nátriumsója. Egy másik változat az (Ia) képletű vegyület, azaz a topiramát káliumsója. Egy további változat az (Ia) képletű topiramát lítiumsója. Kiterjed a találmány továbbá az (Ia) képletű topiramát magnéziumsójára is.

25 Az egyik vonatkozás szerint a jelen találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület sóinak előállítására. Egy másik aspektus szerint a jelen találmány az (Ia) képletű topiramát sóinak előállítására vonatkozik.

A találmány további tárgya az (Ia) képletű topiramát nátrium- és káliumsóinak új kristályos formái.

30 A találmány szerinti gyógyszerkészítmény a fent leírt sók bármelyikét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány tárgya olyan gyógyszerkészítmény, amelyet úgy állítunk elő, hogy a fent leírt sók valamelyikét gyógyászatilag elfogadható hordozóval elegyítjük.

A találmány kiterjed gyógyszerkészítmény előállítására is oly módon, hogy a fent leírt sók valamelyikét gyógyászatiilag elfogadható hordozóval elegyítjük.

A találmány további tárgya az itt leírt sók bármelyikének alkalmazása gyógyszer előállítására, epilepszia kezelésére.

5 Az "anti-oldószer" kifejezés olyan oldószerre vonatkozik, amely nem old fel egy speciális anyagot, és az anyag oldatához adagoljuk az anyag kicsapása céljából.

10 Az "alkilcsoport" kifejezés önmagában vagy egy szubsztituens részeként egyenes vagy elágazó szénláncot tartalmaz. Az alkilcsoport lehet pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, t-butil-, pentil- stb. csoport. A rövid szénláncú kifejezés az alkilcsoport vonatkozásában azt jelenti, hogy a szénlánc 1-4 szénatomos.

15 Az "alkoxi" kifejezés a fenti egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportok oxigén-éteres csoportját jelenti. Így például lehet metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, szek-butoxi-, t-butoxi-, n-hexil-oxi-csoport stb. Egyéb megjegyzés hiányában a "rövid szénláncú" az alkoxics csoport vonatkozásában azt jelenti, hogy egy 1-4 szénatomos szénlánc oxigén-éteres csoportjáról van szó.

20 A találmány szerinti (Ia) képletű vegyület új kristályos sóformáit a megfelelő röntgensugár por diffrakciós mintájukkal jellemezzük (XRD) Phillips PW3710 alapú röntgensugár por diffraktométer alkalmazásával, és hosszú finom-fókuszú Cu K α sugárzási forrást alkalmazunk a következő körülmények között:

- a) CuK α sugárzás, 1,5406Å, 40 KV, 30 mA,
- b) optika: 1/12° divergencia nyílás, 0,2 mm-es fogadó nyílás,
- c) Xenon gáztöltésű arányos detektor,
- 25 d) szkennelés 2-35°2 θ 0,0163 °2 θ /sec. szkennelési sebességnél (lépésoldal 0,020°2 θ),
- e) hagyományos Philips mintatartó.

30 A jelen találmány az (I) képletű vegyület új sóira, előnyösen az (Ia) képletű vegyület új sóformáira, az (Ia) képletű vegyület nátrium- és káliumsóinak új kristályos formáira és az (I) képletű vegyület sóinak előállítására vonatkozik. A találmány különösen az (I) képletű vegyület új sóként alkálifém- vagy magnéziumsóira vonatkozik, ahol az alkálifém- vagy magnézium-kation legalább egy hidrogénatomot, előnyösen egy hidrogénatomot helyettesít az (I) képletű vegyület szulfamát-

részében. Közelebbről, a sók lehetnek az (I) képletű vegyület nátrium-, kálium-, lítium- és magnéziumsói, ahol a nátrium-, kálium-, lítium- vagy magnézium-kation legalább egy hidrogénatomot, előnyösen egy hidrogénatomot helyettesít az (I) képletű vegyület szulfamát-részében.

5 A jelen találmány szerint az (I) képletű vegyület előnyösen (Ia) képletű.

A találmány kiterjed az (I) képletű vegyület alkálifémsóinak előállítására oly módon, hogy

a) egy (I) képletű vegyületet alkálifém-hidriddel, alkálifém-hidroxiddal, alkálifém-rövid szénláncú alkokoxiddal vagy alkálifém-amiddal, vagy ha az alkálifém lítium, akkor egy alkil-lítiummal reagáltatunk; és

10

b) a terméket kicsapjuk.

Közelebbről, az (I) általános képletű vegyületet alkálifém-hidriddel reagáltatjuk vízmentes körülmények között; vagy alkálifém-hidroxiddal; vagy alkálifém-rövid szénláncú alkokoxiddal, előnyösen vízmentes körülmények között; vagy alkálifém-amiddal vízmentes körülmények között; szerves oldószerben; vagy ha az alkálifém lítium, akkor alkil-lítiummal reagáltatjuk vízmentes körülmények között; és a terméket a megfelelő alkálifémsó előállítására kicsapjuk.

15

A találmány kiterjed egy eljárásra az (I) képlet magnéziumsóinak előállítására oly módon, hogy

20

a) egy (I) képletű vegyületet magnézium-rövid szénláncú alkokoxiddal reagáltatunk vízmentes körülmények között; és

b) a terméket kicsapjuk.

Pontosabban, az (I) képletű vegyületet magnézium-rövid szénláncú alkokoxiddal reagáltatjuk vízmentes körülmények között szerves oldószerben, és a terméket kicsapva a megfelelő magnéziumsót kapjuk.

25

A találmány kiterjed az (I) képletű vegyület nátriumsójára. Az (I) általános képletű vegyület nátriumsója előnyösen olyan só, ahol a nátrium-kation az (I) képletű vegyület szulfamátja hidrogénatomjainak egyikét helyettesíti.

Az (I) képletű vegyület nátriumsója előnyösen az (Ia) képletű topiramát nátri-
30 umsója.

Előnyösen a topiramát nátriumsója a (II) képletű vegyület, ahol a nátrium-kation az (Ia) képletű vegyület szulfamátjának egyik hidrogénatomját helyettesíti.

Egy további változat szerint a találmány eljárás az (I) képletű vegyület, előnyösen az (Ia) képletű topiramát nátriumsójának előállítására oly módon, hogy

a) az (I) képletű vegyületet nátrium-hidriddel, nátrium-hidroxiddal, nátrium-rövid szénláncú alkoxiddal vagy nátrium-amiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, vagy az (I) képletű vegyületet nátrium-hidroxiddal vagy nátrium-rövid szénláncú alkoxiddal reagáltatjuk alkoholban; és

5 b) a terméket kicsapjuk.

Az (I) képletű vegyületet előnyösen nátrium-hidriddel reagáltatjuk vízmentes körülmények között, inert szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, toluolban, t-butil-metil-éterben (MTBE), előnyösen THF-ben, és a terméket kicsapjuk.

Egy másik változat szerint az (I) képletű vegyületet nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, etil-acetátban, izopropil-acetátban, metanolban, etanolban stb.; vagy egy szerves oldószer-elegyben, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát elegyben, és a terméket kicsapjuk.

További változat szerint az (I) képletű vegyületet nátrium-rövid szénláncú alkoxiddal, pl. nátrium-metoxiddal, nátrium-etoxiddal, nátrium-propoxiddal, nátrium-t-butoxiddal reagáltatjuk, előnyösen nátrium-metoxiddal, előnyösen vízmentes körülmények között szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, etil-acetátban, izopropil-acetátban, metanolban, etanolban stb., vagy egy szerves oldószer-elegyben, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát stb. elegyben, előnyösen metanol/izopropil-acetát elegyben, és a terméket kicsapjuk.

Egy másik változat szerint az (I) képletű vegyületet nátrium-amiddal reagáltatjuk vízmentes körülmények között szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben stb., és a terméket kicsapjuk.

25 A nátriumsó terméket anti-oldószerrel, pl. hexánnal, pentánnal, heptánnal, ciklohexánnal stb., előnyösen hexánnal kicsaphatjuk, előnyösen csökkentett hőmérsékleten, kb. 25 °C-tól -20 °C-ig. Egy másik változat szerint a nátriumsó terméket az oldószer lepárlásával is kicsaphatjuk.

30 A nátriumsó terméket szerves oldószerből, pl. etil-acetátból, metil-acetátból, izopropil-acetátból stb. kristályosíthatjuk vagy átkristályosíthatjuk, vagy ez történhet alkohol és szerves oldószer, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/izopropil-acetát vagy etanol/etil-acetát elegyből, előnyösen etil-acetátból vagy izopropil-acetátból; adott esetben a szilárd anyag teljes feloldása érdekében melegítjük, vizet adunk hozzá, előnyösen kb. 2 ekvivalenssel egyenlő vagy annál

nagyobb mennyiséget, még előnyösebben kb. 3-5 ekvivalensnek megfelelő mennyiséget, még előnyösebben kb. 3 ekvivalenst, és lehűtjük.

Egy további változat szerint a nátriumsót szerves oldószerből, pl. etil-acetátból, metil-acetátból, izopropil-acetátból stb. vagy alkohol és egy szerves oldószer elegyből, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát elegyből, előnyösen etil-acetátból kristályosítjuk vagy átkristályosítjuk, és a szilárd anyag teljes feloldása érdekében melegítjük, majd lehűtjük.

A találmány további változata egy (I) képletű vegyület káliumsója. Előnyös az (I) képletű vegyület káliumsójaként egy olyan só, amelyet úgy állítunk elő, hogy az (I) képletű vegyület szulfamátjának egyik hidrogénatomját kálium-kationnal helyettesítjük.

Az (I) képletű vegyület káliumsója előnyösen topiramát káliumsó, ahol a topiramát az (Ia) képletű vegyület.

Előnyösen a topiramát, azaz az (Ia) képletű vegyület káliumsója a (III) képlettel jellemezhető, ahol a kálium-kation az (Ia) képletű vegyület szulfamátjának egy hidrogénatomját helyettesíti.

A találmány további változata szerint az (I) képletű vegyület, előnyösen az (Ia) képletű topiramát káliumsóját állítjuk elő oly módon, hogy

a) egy (I) képletű vegyületet kálium-hidriddel, kálium-hidroxiddal, kálium-rövid szénláncú alkoxiddal vagy kálium-amiddal reagáltatunk szerves oldószerben, vagy egy (I) képletű vegyületet kálium-hidroxiddal vagy kálium-rövid szénláncú alkoxiddal reagáltatunk alkoholban; és

b) a terméket kicsapjuk.

Közelebbről, az (I) képletű vegyületet kálium-hidriddel reagáltatjuk vízmentes körülmények között inert szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, toluolban stb., előnyösen THF-ben, és a terméket kicsapjuk.

Egy további változat szerint az (I) képletű vegyületet kálium-hidroxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, etil-acetátban, izopropil-acetátban, metanolban, etanolban stb., vagy szerves oldószer-elegyében, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát elegyében, előnyösen alkoholban, pl. etanolban, és a terméket kicsapjuk.

További változat szerint az (I) képletű vegyületet kálium-rövid szénláncú alkoxiddal reagáltatjuk, pl. kálium-metoxiddal, kálium-etoxiddal, kálium-propoxiddal, kálium-t-butoxiddal stb., előnyösen kálium-etoxiddal, előnyösen vízmentes körülmények között, szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, 5 MTBE-ben, metanolban, etanolban stb., vagy szerves oldószerek elegyében, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát elegyében, előnyösen etanolban, és a terméket kicsapjuk.

Egy további változat szerint az (I) képletű vegyületet kálium-amiddal reagáltatjuk vízmentes körülmények között, inert szerves oldószerben, pl. THF-ben, 10 dietil-éterben stb., és a terméket kicsapjuk.

A káliumsó terméket kicsaphatjuk anti-oldószerrel, pl. hexánnal, pentánnal, heptánnal, ciklohexánnal, előnyösen hexánnal, előnyösen csökkent hőmérsékleten, kb. 25 °C - -20 °C-on. Egy változat szerint a káliumsót az oldószer lepárlásával is kicsaphatjuk.

15 A káliumsó terméket kristályosíthatjuk vagy átkristályosíthatjuk szerves oldószerből, pl. etil-acetátból, metil-acetátból, izopropil-acetátból, metanolból, etanolból, izopropanolból stb., vagy szerves oldószer-elegyből, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát stb. elegyből, 20 előnyösen etil-acetát/metanol vagy etanol elegyből oly módon, hogy a szilárd anyag teljes feloldásához melegítjük, majd lehűtjük.

A találmány további tárgya az (I) képletű vegyület lítiumsója. Az (I) képletű vegyület lítiumsója olyan só, ahol a lítium-kation az (I) képletű vegyület szulfamátjának egy hidrogénatomját helyettesíti.

Az (I) képletű vegyület lítiumsója előnyösen az (Ia) képletű topiramát 25 lítiumsója.

Előnyösen a topiramát lítiumsója a (IV) képletű vegyület, ahol a lítium-kation helyettesíti az (Ia) képletű vegyület szulfamátjának egy hidrogénatomját.

A találmány kiterjed továbbá az (I) képletű vegyület, előnyösen az (Ia) képlet topiramát lítiumsójának előállítására oly módon, hogy

30 a) az (I) képletű vegyületet lítium-hidriddel, lítium-hidroxiddal, lítium-rövid szénláncú alkoxiddal, alkil-lítiummal vagy lítium-amiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, vagy az (I) képletű vegyületet lítium-hidroxiddal vagy lítium-rövid szénláncú alkoxiddal reagáltatjuk alkoholban; és

b) a terméket kicsapjuk.

Közelebbről, az (I) képletű vegyületet lítium-hidriddel reagáltatjuk vízmentes körülmények között inert szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben stb., előnyösen THF-ben, és a terméket kicsapjuk.

5 Az (I) képletű vegyületet továbbá reagáltathatjuk lítium-hidroxiddal szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, etil-acetátban, izopropil-acetátban, metanolban, etanolban stb., vagy szerves oldószerek elegyében, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát elegyében, előnyösen vízmentes körülmények között, és a terméket kicsapjuk.

10 Továbbá az (I) képletű vegyületet reagáltathatjuk lítium-rövid szénláncú alkoxiddal, pl. lítium-metoxiddal, lítium-etoxiddal, lítium-propoxiddal, lítium-t-butoxiddal stb., előnyösen vízmentes körülmények között, szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, metanolban, etanolban stb., vagy szerves oldószerek elegyében, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát stb. elegyében, és a terméket kicsapjuk.

Továbbá az (I) képletű vegyületet reagáltathatjuk alkil-lítiummal, pl. metil-lítiummal, etil-lítiummal, n-butil-lítiummal stb., előnyösen n-butil-lítiummal, vízmentes körülmények között inert szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben stb., és a terméket kicsapjuk.

20 Az (I) képletű vegyületet reagáltathatjuk továbbá lítium-amiddal vízmentes körülmények között, inert szerves oldószerben, pl. THF-ben, dietil-éterben stb., és a terméket kicsapjuk. A lítiumsó termék kicsapása történhet az oldószer lepárlásával.

25 A találmány egy további tárgya az (I) képletű vegyület magnéziumsója. Előnyösen az (I) képletű vegyület magnéziumsója olyan só, amely esetében a magnézium-kation az (I) képletű vegyület szulfamátjának egy hidrogénatomját helyettesíti.

Előnyösen az (I) képletű vegyület magnéziumsója topiramát magnéziumsó, azaz az (Ia) képletű vegyület magnéziumsója.

30 Előnyösen a topiramát magnéziumsója az (V) képlettel jellemezhető, ahol a magnézium-kation az (Ia) képletű vegyület két molekulájának szulfamátjában egy hidrogénatomot helyettesít.



Egy további változat szerint a találmány szerinti (I) képletű vegyület magnéziumsóját, előnyösen az (Ia) képletű topiramát magnéziumsóját úgy állítjuk elő, hogy

- a) egy (I) képletű vegyületet magnézium-rövid szénláncú alkoxiddal reagáltatunk vízmentes körülmények között szerves oldószerben; és
- b) a terméket kicsapjuk.

Előnyösen az (I) képletű vegyületet magnézium-rövid szénláncú alkoxiddal, pl. magnézium-metoxiddal, magnézium-etoxiddal, magnézium-t-butoxiddal stb. reagáltatjuk, előnyösen magnézium-metoxiddal vízmentes körülmények között szerves oldószerben, pl. etil-acetátban, izopropil-acetátban, THF-ben, dietil-éterben, MTBE-ben, metanolban, etanolban stb., vagy szerves oldószerek elegyében, pl. metanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát, etanol/izopropil-acetát elegyben stb., előnyösen metanolban, és a terméket kicsapjuk.

A magnéziumsót kicsaphatjuk anti-oldószerrel, pl. hexánnal, pentánnal, heptánnal, ciklohexánnal stb., előnyösen hexánnal, előnyösen csökkentett hőmérsékleten, kb. 25 °C-tól kb. -20 °C-ig. Egy másik változat szerint a termék magnéziumsóját kicsaphatjuk úgy, hogy az oldatot lehűtjük 0 - -20 °C-ra. Továbbá a magnéziumsót kicsaphatjuk az oldószer lepárlásával is.

A találmány továbbá kiterjed a (II) képletű és (III) képletű vegyület új kristályos formáira, valamint a (II), (III), (IV) és (V) képletű vegyületek amorf formáira.

A találmány a (II) képletű vegyület új kristályos formáit is magába foglalja, előnyösen a Na1 és Na2, valamint az amorf Na4 formát.

A (II) képletű vegyület amorf Na4 formáját fizikai megjelenésével (habos szilárd anyag) és az XRD-ben megjelenő szűk csúcsok hiányával jellemezhetjük (nincs XRD minta).

Az Na4 amorf formát úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, és a terméket kicsapjuk úgy, hogy az oldatot anti-oldószerrel kezeljük vagy csökkentett nyomáson az oldószert lepároljuk.

A (II) képletű vegyület Na1 kristályos formáját röntgensugár diffrakciós mintájával jellemezhetjük, amely a következő csúcsokból áll:



1. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, nátriumsó, Na1 forma

Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,500	19,6206	100,0
9,020	9,7961	7,2
11,390	7,7625	1,2
12,065	7,3297	22,4
12,690	6,9701	8,5
13,530	6,5392	42,3
13,655	6,4796	42,3
14,975	5,9113	12,6
16,120	5,4939	4,8
16,900	5,2421	0,9
17,510	5,0608	10,9
18,040	4,9133	56,3
18,420	4,8128	2,9
19,065	4,6514	32,4
20,050	4,4250	8,7
20,745	4,2783	13,2
21,160	4,1953	2,7
21,710	4,0903	16,0
22,515	3,9458	17,0
23,600	3,7668	3,7
23,925	3,7164	11,3
24,445	3,6385	32,1
24,985	3,5611	1,7
25,665	3,4682	5,0
26,420	3,3708	7,8
27,315	3,2624	36,8
27,765	3,2105	18,0
28,260	3,1554	11,3
29,735	3,0021	12,9
30,065	2,9699	3,7
30,870	2,8943	12,2
31,355	2,8506	2,4
31,800	2,8117	7,3
32,805	2,7279	8,9
33,035	2,7094	7,0
33,640	2,6620	4,8
34,805	2,5755	18,2

A (II) képletű vegyület Na1 kristályos formáját továbbá jellemezhetjük röntgensugár diffrakciós mintájával, amely a következő fő csúcsokból áll:

2. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, nátriumsó, Na1 forma

5

Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,500	19,6206	100,0
12,065	7,3297	22,4
13,530	6,5392	42,3
13,655	6,4796	42,3
14,975	5,9113	12,6
17,510	5,0608	10,9
18,040	4,9133	56,3
19,065	4,6514	32,4
20,745	4,2783	13,2
21,710	4,0903	16,0
22,515	3,9458	17,0
23,925	3,7164	11,3
24,445	3,6385	32,1
27,315	3,2624	36,8
27,765	3,2105	18,0
28,260	3,1554	11,3
29,735	3,0021	12,9
30,870	2,8943	12,2
34,805	2,5755	18,2

10

15

20

Az Na1 kristályos formát a fenti eljárással állíthatjuk elő úgy, hogy az (Ia) képletű vegyületet nátrium-hidriddel, nátrium-hidroxiddal vagy nátrium-rövid szénlécú alkoxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben vagy azok elegyében, adott esetben az oldószert lepárolva a terméket kicsapjuk, és szerves oldószerből, pl. etil-acetátból, izopropil-acetátból stb. vagy szerves oldószerek elegyéből, pl. metanol/etil-acetát, etanol/etil-acetát, metanol/izopropil-acetát, etanol/izopropil-acetát, előnyösen metanol/izopropil-acetát elegyéből kristályosítjuk vagy átkristályosítjuk, adott esetben a szilárd anyag teljes feloldásáig melegítjük, majd vizet adunk hozzá, előnyösen 2 ekvivalenssel egyenértékű vagy annál nagyobb mennyiségben, még előnyösebben kb. 3-5 ekvivalens mennyiségben, még előnyösebben kb. 3 ekvivalens mennyiségben, majd lehűtjük.

25

30

Egy másik változat szerint az Na1 kristályformát úgy állíthatjuk elő, hogy az amorf Na4 formát nagyobb nedvességtartalmú körülmények között tartjuk.

A (II) képletű vegyület Na2 kristályformáját röntgensugár diffrakciós mintájával jellemezhetjük, amely a következő csúcsokból áll:

5

3. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, nátriumsó, Na2 forma

Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,450	19,8409	7,6
5,080	17,3817	89,5
8,025	11,0084	3,7
8,805	10,0348	4,1
9,980	8,8559	2,5
11,545	7,6587	42,6
11,980	7,3815	7,4
12,375	7,1468	11,1
13,625	6,4938	71,9
15,255	5,8034	53,3
17,605	5,0337	13,3
17,990	4,9268	15,6
18,460	4,8024	14,3
19,040	4,6574	100,0
19,840	4,4714	11,4
21,115	4,2042	29,5
21,240	4,1797	19,2
22,325	3,9790	12,2
22,835	3,8913	15,8
23,890	3,7217	9,8
25,040	3,5534	17,4
25,665	3,4682	35,7
27,305	3,2635	11,4
28,060	3,1774	7,4
28,860	3,0911	8,6
29,555	3,0200	7,3
30,495	2,9290	12,2
31,740	2,8169	15,0
32,450	2,7569	7,4
32,980	2,7138	10,1
33,980	2,6362	8,8



A (II) képletű vegyület kristályos Na₂ formáját jellemezhetjük továbbá röntgensugár diffrakciós mintájával, amely a következő fő csúcsokat tartalmazza:

4. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, nátriumsó, Na₂ forma

5

Szög (°2θ)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
5,080	17,3817	89,5
11,545	7,6587	42,6
12,375	7,1468	11,1
13,625	6,4938	71,9
15,255	5,8034	53,3
17,605	5,0337	13,3
17,990	4,9268	15,6
18,460	4,8024	14,3
19,040	4,6574	100,0
19,840	4,4714	11,4
21,115	4,2042	29,5
21,240	4,1797	19,2
22,325	3,9790	12,2
22,835	3,8913	15,8
25,040	3,5534	17,4
25,665	3,4682	35,7
27,305	3,2635	11,4
30,495	2,9290	12,2
31,740	2,8169	15,0
32,980	2,7138	10,1

10

15

20

Az Na₂ kristályformát úgy állíthatjuk elő, hogy az Na₁ kristályformát vízmentes szerves oldószerből, pl. etil-acetátból, metil-acetátból, izopropil-acetátból stb., előnyösen etil-acetátból átkristályosítjuk víz hozzáadása nélkül, melegítjük és hűtjük.

25

A (II) képletű vegyület kristályformája, speciálisan az Na₁ forma egy trihidrát, míg a (II) képletű vegyület kristályos formája, speciálisan az Na₂ forma nem-hidrát, Karl-Fischer-féle tömeg% meghatározás alapján, lásd az 5. táblázatot.

5. táblázat: Karl-Fischer értékek, nátriumsók

Forma	Mért víz %	Elméleti víz %	Hidrát forma
Na ₁	13,0-14,2 %	13 %	trihidrát
Na ₂	1,64 %	0 %	nem-hidrát



Egy további változat szerint a találmány tárgya a (III) képletű vegyület kristályos formái, előnyösen a K1 és K2 forma és a K3 amorf forma.

A (III) képletű vegyület K3 amorf formáját fizikai megjelenésével (habos szilárd anyag) és az XRD-ben előforduló szűk csúcsok hiányával jellemezhetjük
5 (nincs XRD minta).

Az amorf K3 formát úgy állíthatjuk elő, hogy az (Ia) képletű vegyületet kálium-hidroxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, és a terméket az oldószer lepárlásával kicsapjuk.

A (III) képletű vegyület K1 kristályos formáját röntgensugár diffrakciós mintájával jellemezhetjük, amely a következő csúcsokból áll:
10

6. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, káliumsó, K1 forma

Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,975	17,7483	100,0
5,830	15,1472	43,3
7,895	11,1893	6,5
9,940	8,8914	17,6
10,460	8,4505	3,1
11,695	7,5608	4,1
12,270	7,2077	4,6
12,730	6,9483	2,2
13,115	6,7452	2,7
13,560	6,5248	12,4
14,120	6,2673	1,1
14,930	5,9290	31,2
15,245	5,8072	27,2
15,835	5,5921	2,2
16,135	5,4888	1,5
17,225	5,1439	3,9

	17,645	5,0224	7,2
	17,915	4,9473	17,3
	18,420	4,8128	2,8
	18,660	4,7514	3,9
	19,060	4,6526	2,0
5	19,355	4,5823	4,5
	19,960	4,4448	9,5
	20,890	4,2490	50,6
	21,510	4,1279	3,0
	21,995	4,0379	4,0
	23,475	3,7866	15,0
	25,210	3,5298	35,6
10	25,755	3,4563	5,0
	26,525	3,3577	6,5
	27,265	3,2682	2,3
	27,975	3,1869	5,2
	28,605	3,1181	4,2
	29,535	3,0220	3,9
	30,105	2,9661	18,4
	30,290	2,9484	14,4
15	30,760	2,9044	4,7
	31,265	2,8586	3,4
	31,710	2,8195	4,4
	32,630	2,7421	2,0
	32,895	2,7206	2,9
	33,810	2,6490	4,3
	34,165	2,6223	7,2

20 A (III) képletű vegyület kristályos K1 formáját jellemezhetjük továbbá röntgensugár diffrakciós mintájával, amely a következő fő csúcsokat mutatja:

7. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, káliumsó, K1 forma

Szög (°2θ)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)	
4,975	17,7483	100,0	
5,830	15,1472	43,3	
9,940	8,8914	17,6	
25	13,560	6,5248	12,4
	14,930	5,9290	31,2
	15,245	5,8072	27,2
	17,915	4,9473	17,3
	20,890	4,2490	50,6
	23,475	3,7866	15,0
	25,210	3,5298	35,6
30	30,105	2,9661	18,4
	30,290	2,9484	14,4

A (III) képletű vegyület kristályos K2 formáját röntgensugár diffrakciós mintájával jellemezhetjük, amely a következő csúcsokból áll:

8. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, káliumsó, K2 forma

5

Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,430	19,9304	100,0
4,940	17,8739	8,1
5,785	15,2649	10,2
6,275	14,0739	11,9
7,020	12,5819	18,9
7,835	11,2749	4,4
9,430	9,3711	16,4
9,915	8,9138	5,1
11,345	7,7932	23,5
12,205	7,2460	6,7
12,715	6,9565	18,1
13,475	6,5658	24,4
13,805	6,4095	21,8
14,090	6,2805	15,5
14,875	5,9508	17,9
15,220	5,8167	12,4
15,505	5,7104	18,5
15,770	5,6150	23,8
16,495	5,3698	22,2
16,920	5,2359	15,6
17,355	5,1056	29,9
17,920	4,9459	22,9
18,495	4,7934	19,3
19,150	4,6309	18,7
19,795	4,4815	34,9
20,200	4,3925	50,1
20,780	4,2712	19,3
21,485	4,1326	13,2
21,975	4,0416	9,9
22,320	3,9799	19,1
22,705	3,9132	18,7
23,455	3,7898	11,1
24,040	3,6989	22,0

5	24,720	3,5986	12,5
	25,070	3,5492	13,7
	25,555	3,4829	16,2
	25,995	3,4249	18,9
	26,570	3,3521	10,8
	27,240	3,2712	21,1
	27,865	3,1992	19,1
	28,330	3,1477	14,7
	28,860	3,0911	12,0
	29,285	3,0472	14,7
10	30,880	2,8934	15,1
	31,965	2,7976	14,4
	32,955	2,7158	9,6
	34,235	2,6171	9,6

A (III) képletű vegyület kristályos K2 formáját jellemezhetjük továbbá röntgensugár diffrakciós mintájával, amely a következő fő csúcsokat tartalmazza:

15

9. táblázat: Röntgensugár diffrakciós csúcsok, káliumsó, K2 forma

Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,430	19,9304	100,0
5,785	15,2649	10,2
6,275	14,0739	11,9
7,020	12,5819	18,9
9,430	9,3711	16,4
11,345	7,7932	23,5
12,715	6,9565	18,1
13,475	6,5658	24,4
13,805	6,4095	21,8
14,090	6,2805	15,5
14,875	5,9508	17,9
15,220	5,8167	12,4
15,505	5,7104	18,5
15,770	5,6150	23,8
16,495	5,3698	22,2
16,920	5,2359	15,6
17,355	5,1056	29,9
17,920	4,9459	22,9
18,495	4,7934	19,3
19,150	4,6309	18,7
19,795	4,4815	34,9
20,200	4,3925	50,1

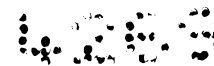
	20,780	4,2712	19,3
	21,485	4,1326	13,2
	21,975	4,0416	9,9
	22,320	3,9799	19,1
	22,705	3,9132	18,7
5	23,455	3,7898	11,1
	24,040	3,6989	22,0
	24,720	3,5986	12,5
	25,070	3,5492	13,7
	25,555	3,4829	16,2
	25,995	3,4249	18,9
	26,570	3,3521	10,8
	27,240	3,2712	21,1
10	27,865	3,1992	19,1
	28,330	3,1477	14,7
	28,860	3,0911	12,0
	29,285	3,0472	14,7
	30,880	2,8934	15,1
	31,965	2,7976	14,4
	32,955	2,7158	9,6
15	34,235	2,6171	9,6

A K1 és K2 kristályformákat úgy állíthatjuk elő, hogy az amorf K3 formát átkristályosítjuk. Közelebbről, a K1 kristályformát úgy állítjuk elő, hogy a K3 amorf formát szerves oldószerből vagy azok elegyéből, előnyösen etil-acetát/metanol elegyéből átkristályosítjuk, ahol a metanol százaléka \geq kb. 5 %, melegítés és hűtés közben.

Egy alternatív módszer szerint a kristályos K1 formát úgy állíthatjuk elő, hogy az amorf K3 formát, a kristályos K2 formát vagy ezek elegyét szerves oldószerből, pl. etil-acetátból, izopropil-acetátból, etanolból, metanolból stb. vagy ezek elegyéből, pl. etanol/izopropil-acetát, etanol/etil-acetát stb. elegyéből, előnyösen etanolból átkristályosítjuk melegítés és hűtés közben.

A K2 kristályformát úgy állíthatjuk elő, hogy az amorf K3 formát szerves oldószerből vagy azok elegyéből, előnyösen etil-acetát/metanol elegyéből átkristályosítjuk, ahol a metanol százaléka kisebb 5 %-nál, melegítés és hűtés közben.

Egy másik változat szerint a K2 kristályformát úgy állíthatjuk elő, hogy a K3 amorf formát átkristályosítjuk szerves oldószerből vagy azok elegyéből, előnyösen etil-acetát/metanol elegyéből, ahol a metanol százaléka 5 %-nál nagyobb, az elegy melegítésével a metanol feleslegének eltávolítása céljából, az elegy hőmérsékletét több mint kb. 70 °C-ig növeljük, majd lehűtjük.



A (III) képletű vegyület K1 és K2 kristályformái nem-hidrátok a Karl-Fischer tömegszázalék mérésekkel meghatározva, lásd a 10. táblázatot.

10. táblázat: Karl-Fischer értékek, káliumsó

5

Forma	Mért víz %	Elméleti víz %	Hidrát forma
K1	0,16 %	0 %	nem-hidrát
K2	1,09 %	0 %	nem-hidrát

Egy további változat a (IV) képletű vegyület amorf formája, közelebbről az Li1 forma.

10 A (IV) képletű vegyület amorf Li1 formáját fizikai megjelenésével (habos szilárd anyag) és az XRD-ben található szűk csúcsok hiányával lehet jellemezni (nincs XRD minta).

15 Az Li1 amorf formát úgy állíthatjuk elő, hogy az (Ia) képletű vegyületet lítium-hidroxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben vagy alkil-lítiummal inert szerves oldószerben vízmentes körülmények között, és a kapott terméket az oldószer lepárlásával kicsapjuk.

Egy további változat az (V) képletű vegyület amorf formája, közelebbről az Mg1 forma.

20 Az (V) képletű vegyület amorf Mg1 formáját fizikai tulajdonságaival jellemezhetjük (habos szilárd anyag), valamint az XRD szűk csúcsok hiányával (nincs XRD minta).

Az amorf Mg1 formát úgy állíthatjuk elő, hogy az (Ia) képletű vegyületet magnézium-rövid szénláncú alkoxiddal reagáltatjuk szerves oldószerben, és a terméket anti-oldószerrel kicsapjuk vagy az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk.

25 Az "alany" kifejezés egy állatra utal, előnyösen emlősre, még előnyösebben emberre, aki a kezelés, megfigyelés vagy kísérlet tárgya.

30 A "gyógyászatilag hatékony mennyiség" a hatóanyag vagy gyógyászatilag aktív szer azon mennyiségét mutatja, amely a szövetrendszerben állatnál vagy embernél biológiai vagy orvosi reakciót vált ki, és amit a kutató, állatgyógyász, orvos vagy egyéb klinikus vizsgál, és ami a betegség tüneteinek enyhülését vagy a kezelendő rendellenesség enyhülését jelenti.



A jelen találmány szerinti sókat bármilyen dózisban adagolhatjuk úgy, hogy gyógyászatilag hatékony mennyiséget kapjunk. Az adagolandó optimális dózisokat a szakember könnyen meg tudja határozni, és ez változhat a használt sóktól, az adagolás módjától, a készítmény erősségétől és a betegség előrehaladott állapotától függően. Ezenkívül a kezelt pácienssel kapcsolatos tényezők, pl. a beteg ko-
5 ra, testsúlya, étrendje és az adagolás ideje idézi elő a dózis megváltoztatásának szükségességét.

A jelen találmány szerint az epilepszia oly módon kezelhető, hogy a fent definiált sók bármelyikét gyógyászatilag hatékony mennyiségben adagoljuk. Előnyö-
10 sen epilepszia kezelésére a sókat kb. 10-650 mg/nap, előnyösebben kb. 16-325 mg/nap dózisban adagoljuk, naponta egyszer vagy kétszer.

A találmány szerinti sókat adagolhatjuk megfelelő módszerrel, amely a szakember számára ismert. Előnyösen az (I) képletű vegyületek sóit bármilyen parenterális módszerrel adagolhatjuk, pl. orálisan, tüdön keresztül,
15 intraperitoneálisan (ip), intramuszkulárisan (im), intravénásan (iv), szubkután (sc), transzdermálisan, bukkálisan, nazálisan, szublingválisan, szemén keresztül, végbélen keresztül és vaginán keresztül. Az (I) képletű vegyület sóit adagolhatjuk közvetlenül az idegrendszerbe is intracerebrális, intraventrikuláris, intracerebroventrikuláris, intratekális, intraciszternális, intraspinalis módszerrel
20 és/vagy peri-spinális módon, szivattyúval vagy anélkül. Nyilvánvaló a szakember számára, hogy az adagolás bármilyen dózisa vagy gyakorisága, amely a kívánt gyógyhatást eredményezi, megfelelő a jelen találmány céljára.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállításához egy vagy több leírt sóat alaposan összekeverünk gyógyászatilag elfogadható hordozóval, amely
25 hordozó különböző formájú lehet az adagoláshoz kívánatos készítmény formájától függően, pl. lehet orális, kúp alakú vagy parenterális adagolás. Az orális dózisformájú készítmények előállításához a szokásos gyógyászati közegeket alkalmazhatjuk, így például folyékony orális készítményhez, pl. szuszpenzióhoz, elixírhez és oldathoz megfelelő hordozót és adalékot, pl. vizet, glikolt, olajat, alkoholt, íze-
30 sítőszert, konzerváló szert, színezéket adagolhatunk; a szilárd orális készítményekhez, pl. porokhoz, kapszulákhoz és tablettákhoz megfelelő hordozókat és adalékokat adhatunk, ilyen pl. a keményítő, cukor, hígítószer, granuláló szer, csúszást elősegítő szer, kötőanyag, szétesést elősegítő szer stb. A könnyű adagolás miatt legelőnyösebb orális dózisegység forma a tablettá és kapszula, ebben az



5 esetben nyilvánvalóan szilárd hordozót használunk. Kívánt esetben a tablettákat be lehet vonni cukorral vagy enteroszolvens bevonattal a szokásos módon. A kúpok előállításakor hordozóként kakaóvaját használhatunk. A parenterális adagoláshoz a hordozó rendszerint steril vizet tartalmaz, bár egyéb komponenseket, pl. az oldékonyság elősegítésére vagy a konzerválásra szolgáló komponenseket tartalmazhat. Az injektálható szuszpenziókat is előállíthatjuk, ezekben megfelelő folyékony hordozót, szuszpendáló szert stb. alkalmazunk.

10 A gyógyszerkészítmény tartalmazhat dózisegységként például tablettánként, kapszulánként, poronként, injekciónként, teáskanalanként, kúponként stb., kb. 10-500 mg hatóanyagot.

Az alábbi nem korlátozó jellegű példákkal a találmány további részleteit illusztráljuk.

1. példa

Káliumsó - K2 forma

15 853,6 mg topiramátot feloldunk 2,5 ml THF-ben. Az oldatot jeges fürdőn lehűtjük. Az oldathoz ezután 2,5 ml THF-ben oldott 1 moláros kálium-hidroxidot csepegtetünk, majd 30 percig keverjük. A kicsapódott anyagot leszűrjük és vákuumkemencébe helyezük 34 °C-on, és így a káliumsót K2 formában, szilárd anyagként kapjuk.

20 2. példa

Káliumsó - K2 forma

1,0007 g, 2,95 mmól topiramátot feloldunk 20 ml dietil-éterben. Az oldatot lehűtjük jeges-vizes fürdőn nitrogénáramban. Hozzácsepegtetünk 2,95 ml, 2,95 mmól 1 mólos kálium-terc-butoxidot. Az oldatot 30 percig keverjük, csapadékot 25 kapunk. Ezt leszűrjük nitrogénáramban, további dietil-éterrel mossuk és vákuumkemencében szobahőmérsékleten szárítva K2 formában kapjuk a káliumsót, fehér szilárd anyagként.

3. példa

Káliumsó - K3 forma

30 0,7512 g topiramátot feloldunk 15 ml toluolban. Hozzáadunk 0,1440 g kálium-hidroxidot, és az oldatot 360 rpm-nél keverjük. Hozzácsatolunk egy Dean-Stark csapdát, és a forrólemez hőmérsékletet addig növeljük, ameddig a toluol gyors refluxot el nem ér (kb. 185 °C-on). Az oldatot refluxon tartjuk 24 órát, majd hagyjuk lassan lehűlni és leszűrjük. A visszamaradó oldószert rotációs bepárlással



vízfürdőn 30 °C-on eltávolítjuk. A lombikban maradó szilárd anyagot 2 ml etil-acetátban feloldjuk. Az oldathoz ezután 15 ml hexánt adunk és csapadékot kapunk. A csapadékot vákuumszűrővel izoláljuk, 30 ml dietil-éterrel mossuk, és szilárd K3 formájú káliumsót kapunk. A szilárd anyagot P₂O₅-ön tároljuk.

5 **4. példa**

Nátriumsó - Na1 forma

71,1 mg nátrium-hidrid 60 %-os ásványi olajos diszperzióját pentánnal háromszor öblítünk, majd nitrogénáramban 30 percig szárítjuk. 500 mg topiramát 3 ml THF-es oldatát csepegtetjük hozzá. Ezután hozzáadunk 103 mg topiramátot 2 ml THF-ben. Az oldatot jeges-vizes fürdőn nitrogénáramban egész éjjel keverjük. Az oldathoz 4 ml hexánt adunk, és az oldatot egész éjjel újra keverjük, így ködös csapadékot kapunk. Az oldatot hűtőbe helyezzük, majd egész éjjel fagyasztóban tartjuk. Az oldatot a fagyasztóból eltávolítjuk és szobahőmérsékleten kb. 3 órát keverjük. A kapott csapadékot vákuumszűrővel izoláljuk, levegőn szárítva szilárd Na1 formában kapjuk a nátriumsót.

5. példa

Nátriumsó - Na3 forma

0,1076 g nátrium-hidridet 60 %-os ásványi olajos diszperzió formájában 30 ml hexánnal nitrogénáramban öblítünk. Az oldat felső rétegét száraz pipettával eltávolítjuk. A visszamaradó hexánt nitrogénáramban kb. 1 órát gyorsan lepároljuk. Ezután 2 ml THF-et adunk a nátrium-hidrid szuszpenzióhoz, és a kapott szuszpenziót jeges-vizes fürdőn lehűtjük. 853,8 mg topiramát 2,5 ml THF-es oldatát csepegtetjük a hideg nátrium-hidrid szuszpenzióhoz. Az elegyhez ezután 25 ml hexánt adagolunk, és csapadékot kapunk. A csapadékot vákuumban leszűrjük, további hexánnal mossuk, majd 34 °C-os vákuumkemencébe helyezzük 1 órára. A kapott szilárd anyagot 40 ml dietil-éterrel összekeverjük és ultrahanggal kezeljük. Az oldatot vákuumban leszűrjük, a csapadékot 34 °C-on vákuum-kemencében szárítjuk, szilárd anyag formájában kapjuk a nátriumsó Na3 formáját.

6. példa

30 Nátriumsó - Na4 forma

507 mg nátrium-hidridet négyszer öblítünk 10 ml pentánnal, majd hagyjuk nitrogénáramban száradni. 3,5 g topiramát 10 ml THF-es oldatát adjuk a nátrium-hidridhez, és szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szárazjég/izopropanolos fürdőn hűtjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 0,2 m nyílászűrőn



keresztül az oldatot leszűrjük, majd nitrogénáramban egész éjjel állni hagyjuk, így az oldószert lassan lepároljuk. A maradékhoz 15 ml hexánt adunk. A kapott elegyet ultrahanggal kezeljük, és az edény oldalát lekaparva a termék kicsapódását indítjuk be. 1,5 ml THF-et adunk hozzá, és a szuszpenziót szobahőmérsékleten
5 keverjük és nitrogénáramban 2 napig állni hagyjuk. A kapott csapadékot vákuum-szűréssel izoláljuk, 5 ml hexánnal háromszor öblítjük, 6 órára vákuumkemencébe helyezük szobahőmérsékleten, és így a nátriumsó Na₄ formáját kapjuk szilárd anyagként. A szilárd anyagot agát mozsárral és mozsárral megőröljük tesztelés előtt.

10 **7. példa**

A nátriumsó Na₄ formájának előállítása

3,4 g, 10 mmól topiramátot feloldunk 40 ml THF-ben szobahőmérsékleten, majd 0,8 g, 10 mmól 50 %-os vizes nátrium-hidroxiddal kezeljük. Az adagolás végén tiszta oldatot kapunk. A THF-et csökkentett nyomáson bepároljuk, az olajos
15 maradékot vákuumba helyezük a visszamaradó oldószer vagy víz eltávolítására. A keletkezett termék fehér hab, amorf szilárd anyag. Az XRD analízis igazolja, hogy a termék amorf.

8. példa

A nátriumsó Na₁ formájának előállítása

20 3,39 g, 10 mmól topiramátot 50 ml THF-ben 3,24 g, 10 mmól, 21 tömeg% nátrium-etoxiddal kezelünk, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. Az etanolt lepároljuk, a maradékot 100 ml t-butil-metil-éterben feloldjuk és kb. 0,4 g vízzel kezeljük. Kristályos szilárd anyagot kapunk, amelyet leszűrünk és levegőn szárítunk. 3,9 g terméket kapunk két részletben. A szilárd anyagot 30 ml etil-acetáttal
25 szuszpendáljuk, eléggé melegítjük ahhoz, hogy a szilárd anyagot vízvesztés nélkül feloldjuk. Az oldatot gyorsan leszűrjük egy kis vattadugón keresztül, és szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A termék kb. 20 perc alatt kristályosodik. Leszűrjük, kis mennyiségű etil-acetáttal mossuk és levegőn szárítjuk. Víz (KF-fel mért tömeg%): 14,2 %.

30 **9. példa**

Nátriumsó Na₁ forma előállítása

0,51 g, 20 mmól, 95 % nátrium-hidridet 100 ml THF-ben szobahőmérsékleten szuszpendálunk. Részletekben a szuszpenzióhoz adunk 6,78 g, 20 mmól topiramátot. Az adagolás befejezésekor majdnem tiszta oldat képződik. Az oldatot

kis vattadugón keresztül gyorsan leszűrjük, és a THF-et csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetátban és 1 g vízben feloldjuk. Az oldatot szobahőmérsékleten állni hagyjuk, ekkor a termék elkezd kristályosodni, majd jeges fürdőn hűtjük. A szilárd anyagot leszűrve izoláljuk, kis mennyiségű etil-
 5 acetáttal mossuk és levegőn szárítjuk.

Víz (KF-fel mért tömeg%): 13,5 %.

10. példa

Nátriumsó Na1 és Na2 formájának előállítása

13,56 g, 40 mmól topiramátot feloldunk 120 ml THF-ben szobahőmérsékle-
 10 ten, majd 3,2 g, 40 mmól 50 %-os vizes nátrium-hidroxiddal kezeljük. Az adagolás végén tiszta oldat keletkezik. A THF-et csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot 150 ml etil-acetátban feloldjuk. Az oldathoz keverés közben 2 g vizet adagolunk. A termék röviddel ezután elkezd kristályosodni. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 percig állni hagyjuk, majd jeges fürdőn kb. 5 °C-ra hűtjük. Az Na1 for-
 15 ma terméket leszűrjük, etil-acetáttal mossuk és levegőn szárítjuk. Víz (tömeg% KF-fel mérve): 13,58 %.

Átkristályosítás Na2 forma előállítására

3 g, 7,2 mmól termékmintát összekeverünk 50 ml etil-acetáttal, és gőzfürdőn addig melegítjük, ameddig fel nem oldódik a szilárd anyag. A ködszerű oldatot for-
 20 rón leszűrjük, majd szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A termék fehér szilárd anyag formájában kristályosodik, az elegyet jeges fürdőn tovább hűtjük. A szilárd anyagot szűrővel izoláljuk, 10 ml hideg etil-acetáttal öblítjük, majd levegőn szárítva Na2 formájú terméket kapunk. Víz: 1,64 tömeg% KF analízissel mérve.

11. példa

Káliumsó K1 formájának előállítása

0,66 g, 10 mmól 85 %-os kálium-hidroxidot 50 ml etanolban szobahőmér-
 sékleten 3,39 g, 10 mmól topiramáttal együtt keverünk. Az összes szilárd anyag feloldódik néhány percen belül. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A
 30 maradékot 50 ml etil-acetátban és 0,4 g vízben feloldjuk, és állni hagyjuk. Ezután az oldatot jeges fürdőn hűtjük, fehér szilárd anyag kristályosodik ki, amelyet szűrővel izolálunk, kis mennyiségű etil-acetáttal mosunk és levegőn szárítunk. Víz-tartalom (tömeg% KF-fel mérve): 1,7 %.

12. példa

Káliumsó K1 formájának előállítása



1,32 g, 20 mmól, 85 %-os kálium-hidroxidot 2 ml vízben feloldunk szobahő-
mérsékleten. Hozzáadunk a kálium-hidroxidhoz 6,78 g, 20 mmól topiramátot 75 ml
etil-acetátban, és az elegyet szobahőmérsékleten keverve tiszta oldatot kapunk.
Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot 150 ml etil-acetátban
5 újra oldjuk, és hagyjuk állni. Ezután jeges fürdőn az oldatot lehűtjük, fehér szilárd
anyag kristályosodik ki, amelyet leszűrünk, etil-acetáttal mosunk és levegőn szá-
rítunk. Víztartalom (KF-fel analizálva): 0,24 tömeg%.

Átkristályosítás

2 g, 5,3 mmól termékmintát 50 ml etil-acetátban és 5 ml metanolban szusz-
10 pendálunk, és az elegyet gőzfürdőn melegítjük, ameddig a szilárd anyagot fel nem
oldjuk. A melegítést addig folytatjuk, hogy a metanol egy részét lepároljuk, és a
kapott oldatot szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A termék fehér szilárd anyag
formájában kristályosodik, amelyet leszűrünk és levegőn szárítunk. Víztartalom
(tömeg%, KF-fel analizálva): 0,23 %.

15 **13. példa**

Káliumsó K1 formájának előállítás

30 mmól kálium-terc-butoxid 1 moláros THF-es oldatát hozzáadjuk 10,2 g, 30
mmól topiramát 75 ml THF-es oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten addig
keverjük, ameddig tiszta oldatot nem kapunk. Az oldószert csökkentett nyomáson
20 lepároljuk, a maradékot 150 ml etil-acetátban és 20 ml metanolban feloldjuk. Az
oldatot melegítjük, hogy a metanol egy részét lepároljuk (a forráspont 64 °C-ról 70
°C-ra emelkedik). Az oldatot állni hagyjuk, a termék egy részét kikristályosítjuk. A
szilárd anyagot leszűrjük, etil-acetáttal mossuk és levegőn szárítjuk. Víztartalom
(tömeg%, KF-fel analizálva): 0,24 %.

25 A szűrletet bepároljuk, szobahőmérsékleten állni hagyjuk, így ez második
termelést kapunk.

14. példa

Káliumsó K1 és K2 formáinak előállítás

7,26 g, 110 mmól kálium-hidroxidot szobahőmérsékleten hozzáadunk 39 g,
30 115 mmól topiramát 250 ml THF-fel és 50 ml metanollal képezett oldatához. A re-
akcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, ameddig valamennyi káli-
um-hidroxid fel nem oldódik és tiszta oldatot nem kapunk. Az oldószert csökkentett
nyomáson lepároljuk, és az 51,2 g olajos maradékot összekeverjük 300 ml etil-
acetáttal és 15 ml metanollal, majd gőzfürdőn melegítjük. A maradék fehér szilárd



anyagot teljesen feloldva tiszta oldatot kapunk. Ezt szobahőmérsékletre lehűtjük és beoltjuk néhány káliumsó kristállyal, és szobahőmérsékleten egész éjjel állni hagyjuk. A szilárd anyagot leszűrjük, etil-acetáttal mossuk és levegőn szárítva K1 formát kapunk szilárd anyag formájában, amely Karl-Fischer féle analízis szerint
5 0,16 tömeg% vizet tartalmaz.

A szűrletet melegítve a metanol nagy részét eltávolítjuk (a forráspont 64 °C-ról 75 °C-ra emelkedik, és az össztérfogat 300 ml-re csökken). Az oldatot szobahőmérsékleten kb. 1 óráig állni hagyjuk, kemény fehér szilárd anyag csapódik ki, amelyet szűrés előtt összetörünk. A szilárd anyagot etil-acetáttal öblítjük és levegőn szárítjuk, így szilárd K2-t kapunk. A szilárd anyag kezdetben higroszkopikus anyagként viselkedik (ragadóssá válik), majd levegőn szárítjuk; szárítás után a termék már nem rendelkezik higroszkopikus tulajdonságokkal. Karl-Fischer féle víz tömeg%: 1,09 %.

15. példa

15 Káliumsó K3 formájának előállítás

13,2 g, 200 mmól 85 %-os kálium-hidroxidot 25 ml vízben oldunk, és szobahőmérsékleten hozzáadjuk 68,6 g, 202 mmól topiramát 500 ml THF-el oldatához, majd szobahőmérsékleten 10 percig keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárolva 80,9 g habos szilárd anyagot kapunk, amelynek XRD analízise megerősíti, hogy a szilárd anyag amorf.

16. példa

Lítiumsó Li1 formájának előállítás

20 mmól, 10 ml n-butil-lítium 2 moláros ciklohexános oldatát lassan hozzáadjuk 7,0 g, 2,6 mmól topiramát 50 ml THF-es oldatához kb. 25-35 °C-on. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárolva habos, világossárga, amorf szilárd anyagot kapunk, amelynek XRD analízise megerősíti, hogy a szilárd anyag amorf.

17. példa

Magnéziumsó Mg1 formájának előállítás

0,24 g, 10 matm magnéziumforgács 100 ml metanolos elegyét gőzfürdőn addig melegítjük, ameddig a magnézium fel nem oldódik. 6,78 g, 20 mmól topiramátot hozzáadjuk a magnézium-metoxid oldathoz, és gőzfürdőn kb. 5 percig melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Elkerüljük a vízzel való bármilyen érintkezést. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot vákuumban szobahőmérsékleten tovább szárítjuk, amíg állandó tömeget nem kapunk,

így a terméket fehér, habos, amorf szilárd anyag formájában állítjuk elő. Az XRD analízis megerősíti, hogy a szilárd anyag amorf.

18. példa

Nátriumsó Na1 formájának előállítás

5 50 g, 0,147 mól topiramátot feloldunk 600 ml izopropil-acetátban, és 28,5 ml metanolban 30 %-os nátrium-metoxiddal kezeljük. A világossárga oldatot refluxig melegítjük, hogy az oldószer egy részét ledesztilláljuk (metanol/izopropil-acetát azeotropja, 70,2/29,8, forráspont: 64 °C), ameddig a lombikban a hőmérséklet el nem éri a 85 °C-ot. A reakcióelegyet ezután kb. 20-25 °C-ra lehűtjük. Celiten keresztül leszűrve az oldhatatlan anyagot eltávolítjuk, és 60 ml izopropil-acetáttal öblítjük. Az oldatot ezután 50 °C-ra melegítjük. Hozzáadunk 1 perc alatt 7,9 ml 10 vizet. A terméket kb. 20-25 °C-on egész éjjel hagyjuk kristályosodni. A szilárd anyagot leszűrjük, 50 ml izopropil-acetáttal mossuk, vákuumkemencében szárítjuk 30 °C-on 24 órát, ahol a kemence egy vizes tartályt tartalmaz. Víztartalom (tömeg%, KF-fel analizálva): 13 %.

19. példa

Nátriumsó Na1 formájának előállítás

20 50 g, 0,147 mól topiramátot feloldunk 367 ml izopropil-acetátban (2,5 liter/mól). 30 % nátrium-metoxid 27,2 ml, 1 ekvivalens metanolos elegyét szobahőmérsékleten hozzáadjuk. Az elegyet 10 percig keverjük, majd kb. 22-25 °C-on leszűrjük. A szűrletet 35 °C-ra melegítjük. Hozzáadunk 8 ml, 3 ekvivalens vizet, és a kristályosítás a beoltás után beindul. Az elegyet kb. 22-25 °C-ra 30 perc alatt lehűtjük, majd jeges vízzel tovább hűtjük kb. 0-5 °C-ra. A csapadékot leszűrjük, 50 ml izopropil-acetáttal (0,35 liter/mól) mossuk és 35 °C-on vákuumban 18 órát szá-
25 rítjuk.

20. példa

Káliumsó K1 formájának átkristályosítása

30 66 g topiramát szilárd káliumsóját, azaz a K2 és K3 polimorf formák elegyét 250 ml etanolban szuszpendáljuk, és az elegyet addig melegítjük forrásig, ameddig az összes szilárd anyag fel nem oldódik. A forró oldatot celiten keresztül leszűrjük, és az elegyet 360 ml végső térfogatra hígítjuk további etanol hozzáadásával. A tiszta oldatot beoltjuk még forró állapotban néhány K1 formájú szilárd kristállyal, és szobahőmérsékleten külső hűtés nélkül állni hagyjuk. Ahogy az oldat

elkezd hűlni, a szilárd termék lassan kristályosodik. A kristályosítási lombikot jég-szekrényben tartjuk egész éjjel, és a hideg elegyet leszűrve a szilárd terméket izoláljuk. A kristályos szilárd anyagot hideg etanollal öblítjük, majd dietil-éterrel öblítjük és levegőn szárítjuk.

- 5 A szűrletet kb. 150 ml-re bepároljuk, szobahőmérsékleten 2 napig állni hagyjuk. A kapott szilárd anyagot szűréssel izoláljuk, hideg etanollal öblítjük, majd levegőn szárítjuk. XRD minta a K1 formát mutatja.

21. példa

Káliumsó K1 formájának előállítása

- 10 163,8 g, 483 mmól topiramátot 500 ml etanolban szuszpendálunk. Az elegyhez ezután 168 g, 479 mmól, 24 % kálium-etoxid etanolos elegyét adjuk. Majdnem az összes topiramát feloldódik az adagolás végére (össztérfogat: kb. 700 ml). A kezdeti kristályosodásból pépszerű szilárd anyagot kapunk. Az elegyet enyhén melegítjük gőzfürdőn, ameddig fluiddá nem válik. Ezután forró lemezen keverés
15 közben addig melegítjük, ameddig az összes szilárd anyag fel nem oldódik. A forró oldatot celiten keresztül leszűrjük és 50 ml forró etanollal öblítjük. Az oldatot újra forrásig melegítjük tiszta oldat előállítása céljából. Az oldatot beoltjuk K1 formájú kristályokkal, amíg meleg, majd szobahőmérsékleten egész éjjel állni hagyjuk. A lombikot jeges fürdőn 2 óra hosszat hűtjük, és a szilárd anyagot leszűrve
20 izoláljuk. A szilárd anyagot 100 ml hideg etanollal, majd dietil-éterrel öblítjük és levegőn szárítjuk. A szilárd anyagot vákuumkemencében kb. 40-50 °C-on egész éjjel tovább szárítjuk. Az XRD minta a K1 formát mutatja. Víz (KF tömeg%): 0,14 %.

- 25 A szűrletet kb. 200 ml-re bepároljuk. Az oldatot szobahőmérsékleten állni hagyjuk, és így egy K1 formájú második termelést kapunk.

22. példa

Maximális elektrosokk (MES) epilepsziás roham teszt

- 30 A görcsoldó hatást az MES teszt alkalmazásával határozzuk meg (Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR). Kísérleti kiválasztás, mennyiségi analízis és görcsoldó szerek kiértékelése: Levy RH és tsai, *Antiepileptic Drugs*, 3. kiadás, New York: Raven Press, 1989:85-102.

Ebben az eljárásban egy 60 Hz-es váltakozó áramot (egér: 50 mA, patkány: 150 mA) vezetünk 0,2 mp-re a szaruhártya elektródákon keresztül az áram időtartamát és intenzitását pontosan szabályzó készülék révén. Az elektróda konkáv

oldala (2 mm-es átmérőjű az egereknek; 4,0 mm-es átmérőjű a patkányoknak) az egyes szaruhártyákra kerül. Az áram az összes rágcsálónál egyszeri görcsös epizódot idéz elő, amely komponensként a hátsó végtag görcsös kinyújtását eredményezi. A szaruhártya elektródák elhelyezése előtt közvetlenül egy csepp fiziológiás sóoldatot (olyan elektrolitot, amely az áram eloszlását segíti elő, és amely a letalitást csökkenti) helyezünk minden elektródára. A rágcsálókat ezalatt kézzel 5 féken tartjuk, és a stimulálás után közvetlenül felszabadítjuk, hogy lehetővé tegyük az egész kísérlet folyamán a görcs megfigyelését.

A tesztvegyületet vagy a megfelelő közeget egész éjjel éheztetett rágcsálónak adagoljuk orális szondával. A tesztvegyületet vagy tesztközeget adagolhatjuk 10 intraperitoneálisan, intravénásan, szubkután vagy intramuszkulárisan is. Ezt követően a rágcsálóknak elektromos stimulálást adagolunk a tesztvegyület csúcs aktivitásának feltételezett idejének megfelelő időpontban. A teszt akkor fejeződik be, amikor a görcs teljes folyamatát megfigyeltük (rendszerint az elektromos stimulálás után kevesebb, mint 1 perc múlva), és a rágcsálóknak ezután széndioxid 15 inhalálással eutanáziát idézünk elő.

Az epilepsziás roham hátsó végtagú görcsös feszítőizmú komponensének eltörlését tekintettük a teszt végpontjának. Ennek a komponensnek a hiánya azt mutatja, hogy a tesztvegyület képes megelőzni az idegszöveten keresztül az epilepsziaroham terjedését. A tesztvegyület ED₅₀ értéke az a kalkulált dózis, amely 20 az MES-sel indukált epilepszia roham hátsó végtagi feszítőizom komponens gátlásához szükséges a vizsgált rágcsálók 50 %-ánál.

Az (Ia) képletű topiramát káliumsó K1 formáját a fenti módon patkányokon 25 teszteltük orális adagolás mellett. Az ED₅₀ számított értékét két különálló mérésben határoztuk meg az adagolás után 2 órával, 3,1 mg/kg-os és 8,1 mg/kg-os dózisokkal.

Az (Ia) képletű topiramát K1 formájú káliumsóját egereken teszteljük a fenti módszerrel, orális és intraperitoneális adagolás mellett a számított ED₅₀ értékek a következők:

30	orális adagolás	ED ₅₀ @ 2 óra	= 40,6 mg/kg,
	IP adagolás	ED ₅₀ @ 2 óra	= 26,8 mg/kg
	IV adagolás	ED ₅₀ @ 5 perc	= 41,51 mg/kg



Az (Ia) képletű topiramát nátriumsójának Na1 formáját patkányokon teszteltük a fenti módszerrel, orális adagolás mellett. A számított ED₅₀ értéket 4,8 mg/kg-ként határozzuk meg az adagolás után 2 órával.

5 Az (Ia) képletű topiramát nátriumsójának Na1 formáját egereken teszteltük a fenti módszerrel, intraperitoneális adagolás mellett. A számított ED₅₀ értékek a következők:

IP adagolás ED₅₀ @ 30 perc = 45,44 mg/kg

IV adagolás ED₅₀ @ 5 perc = 46,18 mg/kg

10 A találmány szerinti példák csak illusztráció célját szolgálják, és a gyakorlatban idetartozik az összes változat és/vagy módosítás is, valamint ezek ekvivalensei.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

15 1. (I) képletű vegyület sója, ahol az (I) képletű vegyület sója a szulfamátcsoporton van kialakítva.

2. Az 1. igénypont szerinti só, ahol az (I) képletű vegyület topiramát.

3. Az 1. igénypont szerinti só, ahol az alkálifém- vagy magnézium-kation a szulfamát egy hidrogénatomját helyettesíti.

20 4. Az 1. igénypont szerinti só, ahol az (I) képletű vegyület sója topiramát nátriumsó.

5. A 4. igénypont szerinti igénypont szerinti só, amely a (II) képlettel jellemezhető.

25 6. Az 5. igénypont szerinti só, amelyet lényegében az alábbi röntgensugár diffrakciós minta jellemez:



Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
4,500	19,6206	100,0
9,020	9,7961	7,2
11,390	7,7625	1,2
12,065	7,3297	22,4
12,690	6,9701	8,5
13,530	6,5392	42,3
13,655	6,4796	42,3
14,975	5,9113	12,6
16,120	5,4939	4,8
16,900	5,2421	0,9
17,510	5,0608	10,9
18,040	4,9133	56,3
18,420	4,8128	2,9
19,065	4,6514	32,4
20,050	4,4250	8,7
20,745	4,2783	13,2
21,160	4,1953	2,7
21,710	4,0903	16,0
22,515	3,9458	17,0
23,600	3,7668	3,7
23,925	3,7164	11,3
24,445	3,6385	32,1
24,985	3,5611	1,7
25,665	3,4682	5,0
26,420	3,3708	7,8
27,315	3,2624	36,8
27,765	3,2105	18,0
28,260	3,1554	11,3
29,735	3,0021	12,9
30,065	2,9699	3,7
30,870	2,8943	12,2
31,355	2,8506	2,4
31,800	2,8117	7,3
32,805	2,7279	8,9
33,035	2,7094	7,0
33,640	2,6620	4,8
34,805	2,5755	18,2

7. Az 5. igénypont szerinti só, amely lényegében az alábbi röntgensugár diffrakciós mintával jellemezhető:

	Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
5	4,500	19,6206	100,0
	12,065	7,3297	22,4
	13,530	6,5392	42,3
	13,655	6,4796	42,3
	14,975	5,9113	12,6
10	17,510	5,0608	10,9
	18,040	4,9133	56,3
	19,065	4,6514	32,4
	20,745	4,2783	13,2
	21,710	4,0903	16,0
	22,515	3,9458	17,0
	23,925	3,7164	11,3
	24,445	3,6385	32,1
	27,315	3,2624	36,8
	27,765	3,2105	18,0
15	28,260	3,1554	11,3
	29,735	3,0021	12,9
	30,870	2,8943	12,2
	34,805	2,5755	18,2

8. Az 5. igénypont szerinti só, amelyet lényegében az alábbi röntgensugár diffrakciós minta jellemez:

	Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
20	4,450	19,8409	7,6
	5,080	17,3817	89,5
	8,025	11,0084	3,7
	8,805	10,0348	4,1
	9,980	8,8559	2,5
	11,545	7,6587	42,6
	11,980	7,3815	7,4
	12,375	7,1468	11,1
	13,625	6,4938	71,9
	15,255	5,8034	53,3
	17,605	5,0337	13,3
	17,990	4,9268	15,6
	18,460	4,8024	14,3
	19,040	4,6574	100,0
	30	19,840	4,4714

	21,115	4,2042	29,5
	21,240	4,1797	19,2
5	22,325	3,9790	12,2
	22,835	3,8913	15,8
	23,890	3,7217	9,8
	25,040	3,5534	17,4
	25,665	3,4682	35,7
	27,305	3,2635	11,4
	28,060	3,1774	7,4
10	28,860	3,0911	8,6
	29,555	3,0200	7,3
	30,495	2,9290	12,2
	31,740	2,8169	15,0
	32,450	2,7569	7,4
	32,980	2,7138	10,1
	33,980	2,6362	8,8

15

9. Az 5. igénypont szerinti só, amelyet lényegében az alábbi röntgensugár diffrakciós minta jellemez:

	Szög ($^{\circ}2\theta$)	d-spacing (Ångström)	Relatív intenzitás (%)
	5,080	17,3817	89,5
	11,545	7,6587	42,6
20	12,375	7,1468	11,1
	13,625	6,4938	71,9
	15,255	5,8034	53,3
	17,605	5,0337	13,3
	17,990	4,9268	15,6
	18,460	4,8024	14,3
	19,040	4,6574	100,0
	19,840	4,4714	11,4
25	21,115	4,2042	29,5
	21,240	4,1797	19,2
	22,325	3,9790	12,2
	22,835	3,8913	15,8
	25,040	3,5534	17,4
	25,665	3,4682	35,7
	27,305	3,2635	11,4
30	30,495	2,9290	12,2
	31,740	2,8169	15,0
	32,980	2,7138	10,1

10. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti só és gyógyászati lag elfogadható hordozót tartalmaz.

5 11. Eljárás (I) képletű vegyület alkálifémsójának előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) képletű vegyületet alkálifém-hidriddel reagáltatunk vízmentes körülmények között, vagy alkálifém-hidroxiddal, alkálifém-rövid szénláncú alkoxiddal vagy alkálifém-amiddal vízmentes körülmények között, szerves oldószerben, és a terméket kicsapjuk.

10 12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkálifém-hidrid nátrium-hidrid, az alkálifém-hidroxid nátrium-hidroxid, az alkálifém-rövid szénláncú alkoxid nátrium-rövid szénláncú alkoxid vagy az alkálifém-amid nátrium-amid.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) képletű vegyületként topiramátot használunk.

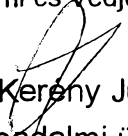
15 14. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) képletű vegyületként topiramátot használunk.

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
helyett a meghatalmazott:

20

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

Az oldalon szerepel

2004. 06. 22.

PK

