



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 179611

(13) B

(51) Int Cl<sup>6</sup> C 07 D 413/04, 271/04, C 08 B 37/16

### Styret for det industrielle rettsvern

---

(21) Søknadsnr	914649	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	28.03.91, PCT/HU91/00012
(22) Inng. dag	27.11.91	(85) Videreføringdag	27.11.91
(24) Løpedag	28.03.91	(30) Prioritet	28.03.90, HU, 1868/90
(41) Alm. tilgj.	27.11.91		27.06.90, HU, 1868/90
(44) Utlegningsdato	05.08.96		

(71) Søker  
Chinoïn Gyógyszer- és Vegyszeti Termékek Gyára Rt., 1-5 Tó utca,  
H-1045 Budapest IV, HU

(72) Oppfinner  
Mária Vikmon, Budapest, HU  
József Szejtli, Budapest, HU  
József Gaál, Budapest, HU  
István Hermecz, Budapest, HU  
Agnes Hovárth, Budapest, HU  
Katalin Mármárosi, Biatorbágy, HU  
Gábor Hovárth, Budapest, HU  
Irén Munkácsi, Budapest, HU

(74) Fullmektig  
Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO

---

(54) Benevnelse  
**Fremgangsmåte for fremstilling av et inklusjonskompleks av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt dannet med et syklodekstrinderivat**

(56) Anførte publikasjoner DE A1 3346638, EP A2 295476, EP A2 197571

(57) Sammendrag

Inklusjonskomplekser av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salter dannet med et syklodekstrinderivat, fremstilling av dette og farmasøytiske preparater som inneholder dette.

Inklusjonskomplekset av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt dannet med syklodekstrinderivat fremstilles ved

a) reaksjon mellom N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt og syklodekstrinderivatet i et løsemiddel og, om ønskelig, gjenvinning av komplekset fra løsningen ved dehydratisering, eller

b) høyenergimaling av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt og syklodekstrinderivatet.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av et inklusjonskompleks av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt dannet med et syklo-dekstrinderivat

5 Molsidomin er en antiangina- og antiischemisk forbindelse med utbredt anvendelse for forebyggelse og behandling av angina pectoris. Dens fordeler sammenlignet med de organiske nitrater er at effekten er mer langvarig og at den gir færre bivirkninger, således er den ikke vanedannende, og hode-  
10 piner fremkalles sjeldnere og med lavere intensitet. Dens antiarytmiske virkning og den reduserende virkning på fibrinolyse, blodplateaggregering og blodtrykk er også fremtredende.

Molsidomin er på markedet i form av tabletter som inneholder 2, 4 (tradisjonelt) og 8 mg (retard) av den aktive  
15 bestanddel under navnene Corvaton (Casella, Riedel) og Morial (Takeda Ltd.). Retardsammensetningen inneholder den aktive bestanddel i mikroinnkapslet tilstand med en spesiell voks i et forhold på 1:4, noe som sikrer en effektiv plasmakonsentrasjon i 12 timer.

20 Molsidomin har en oppløselighet i vann på 18 mg/ml ved 25 °C og er stabilt ved en pH-verdi på 5-7 i vann. Det hastighetsbegrensende trinn i resorpsjon fra mage og tarm er tydeligvis ikke løselighet. Orale preparater som inneholder 2 mg av den aktive bestanddel er effektive i 3-5 timer. Det  
25 maksimale blodnivå kan oppnås i løpet av en 1/2-1 time. Den absorberes rimelig lett langs hele mage-tarmkanalen og dens biotilgjengelighet er tilfredsstillende. Forebyggende anti-anginapreparater utarbeides helst med kontrollert frigivelse av den aktive bestanddel. Dette sikrer langvarig og kontrollert  
30 resorpsjon av medikamentet og et langvarig terapeutisk effektivt plasmanivå. Bivirkningene kan reduseres betydelig ved å forhindre et for høyt, toksisk plasmanivå. Et transdermalt preparat med kontrollert frigivelse av det aktive stoff er spesielt fordelaktig.

35 Resorpsjon av den aktive bestanddel gjennom huden avhenger av dens fysiokjemiske egenskaper og fettløselighet, og i stor grad av den benyttede sammensetning.

Molsidomin selv resorberes langsomt og i liten grad gjennom huden, dens biotilgjengelighet er bare 4 %; av denne

grunn benyttes stoffer som øker resorbsjonen. Europeisk patentskrift nr. 127468 fra Takeda Company beskriver en perkutan Molsidonsammensetning med rimelig god resorbsjon som inneholder et spesielt penetrasjonsøkende stoff med to bestanddeler - en propylenglykolblanding med 10 % oleinsyre.

Mekanismen bak den fremtredende biotilgjengelighet på 95 % kan være følgende: oleinsyrebestanddelen modifiserer permeabiliteten i hudens beskyttende lag (stratum corneum) ved å løse opp barrieredannende fettbestanddeler i dette. Således resorberes molsidomin rimelig lett gjennom det modifiserte stratum corneum.

Det ble hevdet at resorbsjon av Molsidomin foregikk i tilsvarende utstrekning og tilsvarende mengder som den av propylenglykol, noe som betyr at kun Molsidomin oppløst i propylenglykol blir resorbert.

Det ble funnet at virkningen av Molsidomin eller dets salter kan forsinkes ved kompleksdannelse med heptakis-2,6-O-dimetyl- $\beta$ -syklodekstrin, hydroksypropyl- $\beta$ -syklodekstrin eller med  $\beta$ - eller  $\gamma$ -syklodekstrin.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av et inklusjonskompleks av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salter dannet med heptakis-2,6-O-dimetyl- $\beta$ -syklodekstrin, hydroksypropyl- $\beta$ -syklodekstrin eller  $\beta$ - eller  $\gamma$ -syklodekstrin.

Inklusjonskompleksene fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholder 1-40 mol, fortrinnsvis 2-4 mol av syklodekstrinderivatene beskrevet ovenfor relativt til 1 mol N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at

a.) N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt og syklodekstrinderivatet, i et molart forhold på 1:1 til 1:40, omsettes i et løsemiddel og at, om ønskelig, komplekset gjenvinnes fra løsningen ved dehydratisering, eller

b.) at N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt høyenergimales med syklodekstrinderivatet, i et molart forhold på 1:1 til 1:40.

Som løsemiddel benyttes vann og/eller organiske løsemidler blandbare med vann, f.eks. C<sub>1-3</sub>-alkanoler, fortrinnsvis

etylalkohol. Kompleksene kan gjenvinnes fra løsningen ved frysetørking eller ved vakuamtørking. Kompleksene kan også fremstilles ved høyenergimaling av bestanddelene som beskrevet eller referert til i ungarsk patentskrift T 52366. Kompleksene  
5 kan benyttes terapeutisk i f.eks. form av tabletter, pelleter, mikrokapsler, salver, injeksjoner, dråper eller infusjoner, fortrinnsvis i form av tabletter som gis én pr. dag, eller mikrokapsler.

Doser av inklusjonskompleksene fremstilt ifølge fore-  
10 liggende oppfinnelse kan variere med pasientens alder, kroppsvekt og tilstand, tilførselsvei og antall tilførsler, men ligger i området fra 6 til 800 mg pr. dag, fortrinnsvis 10 til 400 mg pr. dag.

Retardvirkningen er særlig viktig når et farmasøytisk  
15 preparat tilføres i form av henholdsvis tabletter som gis én pr. dag, mikrokapsler og salver som er spesielt godt egnet for perkutan bruk. De farmasøytiske preparater inneholdende inklusjonskomplekser fremstilt ifølge oppfinnelsen fremstilles på sedvanlig måte. Hjelpstoffer og bærere er de som vanligvis  
20 benyttes for fremstilling av farmasøytiske preparater. Kompleksinteraksjoner i løsning kan illustreres ved membranpermeasjonsanalysen.

Cellofanmembraner av "Visking"-type (gjennomsnittlig porediameter 24 Å) ble benyttet. Vandige løsninger av Molsi-  
25 domin ved en konsentrasjon på 1 og 2 mg/ml ble plassert i donorcellen mens destillert vann ble plassert i mottakeravdelingen i membranpermeasjonscelleapparatet. Løsningene ble rørt med magnetiske rørere og holdt ved  $37 \pm 1$  °C. Ved passende tidspunkt ble prøver pipettert ut av reseptorløs-  
30 ningen og konsentrasjonen av Molsidomin som hadde trengt gjennom fra donorcellen ble målt ved UV-spektrofotometri. Analysen ble gjort i nærvær av forskjellige syklodekstriner ved forskjellige konsentrasjoner i donorcelleavdelingen.

Tiden som kreves for diffusjon av 50 % Molsidomin  
35 (T 50 %) er gitt i tabell 1.

Tabell 1. Halveringstiden (T 50 %) av Molsidomin i nærvær av syklodekstriner

	T 50 % (timer)
Molsidomin alene	1,0
+βCD 20 mg/ml	1,5
+DIMEB 25 mg/ml	1,3
50 mg/ml	1,8
100 mg/ml	2,4
+HPβCD 50 mg/ml	1,5
100 mg/ml	2,0

Permeasjons hastigheten for Molsidomin kan reduseres betraktelig, noe som peker på betydelig interaksjon mellom Molsidomin og de undersøkte syklodekstriner.

Bare det frie (ikke kompleksbundne) medikament kan fritt trenge gjennom den benyttede membran. Konsentrasjonen av fritt medikament avhenger av verdien av stabilitetskonstanten for komplekset. Jo lavere stabilitetskonstanten er, jo høyere er konsentrasjonen av fritt medikament tilgjengelig for permeasjon. Omvendt vil, når komplekset er svært stabilt eller syklodekstrinkonsentrasjonen er tilstrekkelig høy (foreligger i stort overskudd), dissosiasjonslikevekten for komplekset skyves mot kompleksdannelse, og diffusjonen hindres vesentlig. De oppnådde resultater gir et grunnlag for å kontrollere (bibeholde, modifisere) frigjøringsprosessen av Molsidomin over en semipermeabel membran ved å danne polymerer ved hjelp av fremgangsmåten for syklodekstrinkompleksdannelse ifølge oppfinnelsen.

Oppfinnelsen illustreres ved de følgende eksempler.

#### EKSEMPLER

1. Molsidomin-Dimeb-kompleks fremstilt ved frysetørking.

7 g Dimeb (5 mmol, fuktighetsinnhold 2 %) løses i 100 ml destillert vann, hvoretter 0,4 g Molsidomin løses i den oppnådde løsning. Den oppnådde homogene løsning fryses og ut-

settes for dehydratisering ved frysetørking mens løsningen gjennom hele prosessen utsettes for minst mulig lys. Det er formålstjenelig å pakke karet inn i svart papir mens stoffene oppløses. Det oppnådde produkt er et lett, løst pulver og inn-  
5 holdet av aktive bestanddeler bestemt spektrofotometrisk er  $5 \pm 0,4$  %. Dette tilsvarer et molart forhold mellom Molsidomin og Dimeb på 1:3.

Analyse som beviser kompleksdannelse:

"Differential Scanning Calorimetric" (DSC)-kurver  
10 viser karakteristiske forskjeller mellom den fysiske blanding og det frysetørkede kompleks med DIMEB. DSC-kurvene av den mekaniske blanding og av komplekset har forskjellige forløp, når det gjelder blandingen indikerer en skarp endoterm topp ved 140-142 °C smelting av Molsidomin, mens kurven for kom-  
15 plekset ved denne temperatur viser en skarp eksoterm topp. Denne kan forklares ved den varmeinduserte kjemiske dekomponering av komplekset.

Røntgendiffraktometri:

Røntgendiffraksjonsmønsteret av komplekset viser en  
20 amorf struktur av komplekset, selv om begge utgangsstoffer er krystallinske. Dannelse av inklusjonskompleks gir således en ny struktur av det faste stoff.

<sup>13</sup>C-NMR-undersøkelser viste at etoksykarbonyldelen av Molsidominmolekylet er plassert inne i hulrommet i DIMEB.  
25 Dette er vist ved de kjemiske skift ( $\Delta\delta$ ), fordi graden av kjemisk skift indikerer inklusjonsmåten i løsning. De mest fremtredende verdier gjelder den del av gjestemolekylet som er inkludert i syklodekstrinhulrommet. Når det gjelder etoksykarbonyldelen kan  $\Delta\delta = -2,2 \pm 1,3$  ppm måles mens praktisk talt  
30 intet kjemisk skift kan måles for morfolindelen av gjestemolekylet.

2. Fremstilling av Molsidomin-Dimeb-komplekset ved spraytørking.

35 14 g Dimeb (10 mmol, fuktighetsinnhold 2 %) og 1,2 g Molsidomin (5 mmol) løses i 180 ml destillert vann ved ultralydbehandling. Den oppnådde homogene løsning spraytørkes med en temperatur på den inngående luft på 125 °C og den utgående luft på 92 °C. Under behandlingen beskyttes løsningen, og

karet som inneholder produktet, mot lys og røres kontinuerlig. Utbytte 10 g.

Det oppnådde produkt er et løst hvitt pulver med et innhold av aktiv bestanddel på tilnærmet  $7,8 \pm 0,2$  %, bestemt ved en spektrofotometrisk metode, dette tilsvarer et molart forhold på tilnærmet 1:2. De termoanalytiske kurver (DSC) av det spraytørkede produkt og røntgendiffraksjonspulverdiagrammet av det samme er identiske med de for komplekset dannet ved frysetørking.

10

### 3. Fremstilling av Molsidomin- $\beta$ -CD-kompleks ved elting.

6,6 g  $\beta$ -syklodekstrin (5 mmol, fuktighetsinnhold 14 %) og 0,6 g (2,5 mmol) Molsidomin homogeniseres i en friksjonsmorter som om mulig beskyttes mot lys. 3 ml 50 % etylalkohol tilsettes og den tette suspensjon røres i ytterligere 30 min etter utspredning av det glatte, deiglignende produkt på et urglass, hvorefter det tørkes til konstant vekt i nærvær av fosforpentoksid i en eksikator. Det oppnådde produkt pulveriseres, dets innhold av aktiv bestanddel er  $9 \pm 0,5$  %, bestemt ved den spektrofotometriske metode, noe som tilsvarer et molart forhold på tilnærmet 1:2. DSC-kurver for Molsidomin, dets mekaniske blanding og dets kompleks med  $\beta$ -CD er signifikant forskjellige. Den endoterme topp ved 140-142 °C i DSC-kurven forsvinner fullstendig når det gjelder komplekser med  $\beta$ -CD dannet ved både elting og frysetørking. Dette indikerer at Molsidomin er kompleksbundet, og i temperaturområdet 130-160 °C viste selv ikke en 50 ganger forstørret kurve noen endoterm smeltetopp for komplekset dannet ved frysetørking.

30

DSC-kurven oppnådd i en argonatmosfære viser betydelig redusert dekomponering av Molsidomin ved oppvarming, dette tillater kvantifisering av de frie og kompleksbundne mengder av Molsidomin basert på en sammenligning av arealene av smeltetoppene. Smelting av rent Molsidomin er forbundet med en entalpiforandring på  $\Delta H = 140$  mJ/mg.

35

Alt tilstedeværende Molsidomin viste seg å være kompleksbundet i det frysetørkede kompleks, mens mindre enn 10 % av det tilstedeværende Molsidomin inngikk i kompleks når dette ble dannet ved elting.

#### 4. Fremstilling av Molsidomin-HP- $\beta$ -CD-kompleks ved frysetørking

13 g HP- $\beta$ -CD (0,01 mol) (DS = 2,7, DS angir den gjennomsnittlige substitusjonsgrad pr. syklodekstrinmolekyl) løses i 100 ml destillert vann. 0,7 g Molsidomin tilsettes og oppløsning fremskyndes ved røring mens løsningen beskyttes mot lys. Den oppnådde homogene løsning dehydratiseres ved samme metode som i de tidligere eksempler. Produktet er et løst, hvitt pulver med et Molsidomininnhold på  $5 \pm 0,2$  %, bestemt ved den spektrofotometriske metode, som tilsvarer et molart forhold på tilnærmet 1:3 Molsidomin:HP- $\beta$ -CD.

#### 5. Fremstilling av Molsidomin- $\beta$ -CD-kompleksgranulater ved elting

1 g (4,1 mmol) Molsidomin og 11 g  $\beta$ -CD (8,3 mmol, fuktighetsinnhold 14 %) blandes i en morter. 4 ml 30 % etylalkohol tilsettes og den tette suspensjon eltes i 30 min. Det oppnådde deiglikende produkt spres ut på et brett og tørkes ved 40 °C i 2 timer. Det halvtørre produkt gnis deretter gjennom en sikt med porestørrelse 1 mm. Det oppnådde granulat tørkes ved 60 °C til konstant vekt og siktes gjentatte ganger gjennom en sikt for å oppnå korn med ønsket størrelse.

Innhold av aktiv bestanddel er  $10 \pm 0,5$  %, bestemt ved UV-spektrofotometri, noe som tilsvarer et molart forhold på tilnærmet 1:2 Molsidomin: $\beta$ -CD.

Det oppnådde granulat har egnede flyteegenskaper med lavt innhold av pulver og er anvendelig for fremstilling av en tablettkjerne som inneholder medikamentet i ønsket dose ved direkte sammenpressing, eller for fremstilling av formuleringer for vedvarende frigjørelse ved direkte sammenpressing med kjente matriksdannende polymerbestanddeler, eller for fremstilling av filmbelagte pelleter ved fluidiserings-teknikken, hvor dekklaget virker som en semipermeabel membran under oppløsningsprosessen. Tablettkjernen som oppnås ved den enkleste direkte sammenpressingsteknologi kan anvendes for fremstilling av doseringsformer med vedvarende kontrollert frigjørelse, ved å belegge den med en polymer eller en blanding av polymerer kjent i teknikken.

Membranpermeasjonsanalyse.

Dialyseprofiler for Molsidomin- $\beta$ -CD-granulatet ble undersøkt ved bruk av den samme permeasjonscelle som beskrevet ovenfor.

5 Molsidomin, ved en konsentrasjon på 1 mg/ml og en ekvivalent mengde av kompleksgranulatet, ble benyttet i forsøket.

Molsidominkonsentrasjonene målt i mottakercellen ved forskjellige tidspunkt er gitt i tabell 2.

10

Tabell 2

Molsidominkonsentrasjon i mottakercellen.

Tid (timer)	Molsidomin alene	Molsidomin- $\beta$ -CD-granulat
Konsentrasjon (mg/ml)		
1	0,20	0,16
2	0,29	0,24
3	0,32	0,27
4	0,34	0,31

15

20

100 % diffusjon tilsvarer en konsentrasjon på 0,33 mg/ml Molsidomin i mottakercellen.

25

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et inklusjons-  
30 kompleks av N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt dannet med et syklodekstrinderivat, karakterisert ved at

a.) N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt og syklodekstrinderivatet, i et molart forhold på  
35 1:1 til 1:40, omsettes i et løsemiddel og at, om ønskelig, komplekset gjenvinnes fra løsningen ved dehydratisering, eller

b.) at N-etoksykarbonyl-3-morfolinosydnonimin eller dets salt høyenergimales med syklodekstrinderivatet, i et molart forhold på 1:1 til 1:40.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som syklodekstrin-  
derivat anvendes heptakis-2,6-O-dimetyl- $\beta$ -syklodekstrin,  
hydroksypropyl- $\beta$ -syklodekstrin eller  $\beta$ - eller  $\gamma$ -syklodekstrin.
- 5
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som løsemiddel an-  
vendes vann og/eller organiske løsemidler blandbare med vann.
- 10
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at C<sub>1-3</sub>-alkanoler, for-  
trinnsvis etylalkohol, anvendes som det organiske løsemiddel  
blandbart med vann.
- 15
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at komplekset gjenvinnes  
fra løsning ved frysetørking, spraytørking eller vakuamtørk-  
ing.
- 20
- 25
- 30
- 35