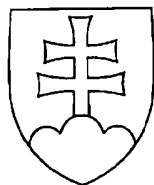


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 31. 1. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P20000765A
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 10. 11. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: HR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 10. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 10/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/HR01/00004
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/38186

(11), (21) Číslo dokumentu:

672-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A61K 47/40,
A61K 31/44

(71) Prihlasovateľ: PLIVA, farmaceutská industria, dioničko društvo, Zagreb, HR;

(72) Pôvodca: Dumic Miljenko, Zagreb, HR;
Filic Darko, Zagreb, HR;
Klepac Bozena, Jastrebarsko, HR;
Danilovski Aleksandar, Rijeka, HR;
Tudja Marija, Zagreb, HR;

(74) Zástupca: PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: Fyzikálne zmesi a inklúzne komplexy obsahujúce torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty, spôsoby ich výroby a farmaceutické formy ich obsahujúce

(57) Anotácia:
Sú opísané fyzikálne zmesi a inklúzne komplexy, ktoré obsahujú torasemid, teda N-(1-metyl-etylaminokarbonyl)-4-(3-metylfenylamino)-3-pyridylsukfónamid, a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty, spôsoby ich výroby, farmaceutické formy, ktoré obsahujú tieto fyzikálne zmesi alebo inklúzne komplexy. Uvedené zmesi a farmaceutické formy sa používajú ako diuretické činidlá a ako činidlá na predchádzanie poškodenia srdca alebo poškodenia srdcového tkaniva spôsobeného metabolickými alebo iónovými abnormáliami súvisiacimi s ischémiou, pri liečení trombózy, angíny pectoris, astmy, hypertenzie, nefroedému, pľúcneho edému, primárneho a sekundárneho aldosteronizmu, Batterovho syndrómu, nádorov, glaukómu, zníženiu vnútroočného tlaku, akútnej alebo chronickej bronchitídy, pri liečení cerebrálneho edému spôsobeného úrazom, ischémiou, otrasom mozgu, metastázami alebo epileptickými záchvatmi a pri liečení nosných infekcií spôsobených alergénmi.

SK 672-2003 A3

Fyzikálne zmesi a inklúzne komplexy obsahujúce torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty, spôsoby ich výroby a farmaceutické formy ich obsahujúce

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka fyzikálnych zmesí a inklúzných komplexov, ktoré obsahujú torasemid, tj. N-(1-metyletylaminokarbonyl)-4-(3-metylfenylamino)-3-pyridylsulfonamid, a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty, spôsobu ich výroby a farmaceutických foriem, ktoré obsahujú tieto fyzikálne alebo inklúzne zmesi. Uvedené zmesi a farmaceutické formy sa používajú ako diuretické činidlo a ako činidlá na predchádzanie poškodenia srdca alebo poškodenia srdcového tkaniva.

Doterajší stav techniky

Torasemid je nové účinné diuretikum v skupine takzvaných "kľučkových diuretik", ktoré sú opísané v príklade 71 SRN patente č. 25 25 025. Štruktúrne je celkom odlišný od diuretik rovnakej skupiny, ako je furosemid, bumetanid a azosemid. Okrem diuretických vlastností má tiež antihypertenzívne vlastnosti.

Ako diuretikum Henlovej kľučky je zaujímavý ako činidlo na predchádzanie poškodenia srdca alebo poškodenia srdcového tkaniva spôsobených metabolickými alebo iónovými abnormalitami súvisiacimi s ischémiou, pri liečení trombózy, angíny pectoris, astmy, hypertenzie, nefroedému, pľúcneho edému, primárneho a sekundárneho aldosteronizmu, Batterovho syndrómu, nádorov, glaukómu, zníženia vnútroočného tlaku, akútnej alebo chronickej bronchitídy, pri liečení cerebrálneho edému spôsobeného úrazom, ischémiou, otrasom mozgu, metastázami alebo epileptickými záchvatmi a pri liečení nosných infekcií spôsobených alergénmi.

Je dobre známe, že torasemid môže existovať v štyroch kryštálových modifikáciách, polymorfnej forme I [Acta Cryst. 1978, B34, 1304 až 1310.], II [Acta Cryst. 1978, B34, 2659 až 2662.], III (spis PCT/WO 00/20395) a V (Chorvátska patentová prihláška č. P 20000328A) a v jednej amorfnej modifikácii (Chorvátska patentová prihláška č. P 20000162A).

Modifikácie torasemidu (polymorfnej formy I až V) sú veľmi hydrofóbne a sú prakticky nerozpustné vo vode. Veľmi zlá rozpustnosť vo vode a zmáčanlivosť torasemidu predstavuje problém pri príprave farmaceutických prípravkov s dobrou rozpustnosťou a s jednotnou biologickou dostupnosťou.

Problém zvýšenia rýchlosti rozpustenia účinných látok, ktoré sú zle rozpustné vo vode, existuje v mnohých oblastiach, od fytofarmaceutických látok až k pesticídom, a všeobecne vo všetkých tých oblastiach, kde sa biologicky aktívne látky používajú.

Rýchlosť rozpustenia je daná fyzikálno-chemickými vlastnosťami účinnej látky a najmä jej rozpustnosti vo vode. Rýchlosť rozpustenia účinnej látky je teda obmedzujúcim faktorom v procese adsorpcie a v terapeutickú účinnosti látky. Ďalej potom tiež dezintegračné produkty účinnej látky, ktoré sa vytvoria vo farmaceutických prípravkoch, môžu spôsobovať rôzne vedľajšie účinky. Zvýšená rozpustnosť a stabilita, dosiahnutá prípravou vhodného prípravku, vedie k zvýšenej účinnosti účinnej látky. Vo farmaceutickom priemysle zvýšenie rýchlosti rozpustenia a stability zle rozpustných účinných látok bola riešená rozmanitými spôsobmi, napr. mikronizáciou, prípravou amorfných látok, klatrátov, chemickými modifikáciami, úpravou pH a veľmi často prípravou pevných prostriedkov účinnej látky a fyziologicky vhodných prísad, ktoré umožňujú žiadúcu fyzikálno-chemickú transformáciu účinnej látky, tj. zlepšenie rýchlosti rozpustenia a zmáčanlivosti účinnej látky. Ako fyziologicky účinné prísady sa tu zvyčajne používa napr. polyvinylpyrolidón, karboxymetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a stále častejšie cyklodextríny, komerčne dostupné cyklické oligosacharidy pozostávajúce zo 6, 7 a 8 napojených glukopyranózových jednotiek (α -, β - a γ -cyklodextrínov a ich derivátov).

Pevné prostriedky účinnej látky/fyziologicky účinnej prísady sa môžu vyrábať zmiešaním, mletím, zrážaním, odparovaním, lyofilizáciou, sušením, rozprašovaním a tavením.

Vlastnosti cyklodextrínov sú dobre známe a boli podrobne opísané v súhrnných článkoch v časopisoch [Szejtli J.: Cyclodextrin Technology 1988, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht; Szejtli J.: Cyclodextrins in drug formulations: Part I,

Pharm. Techn. Int. 1991, 3, 15 až 22; Szejtli J.: Cyclodextrins in drug formulations: Part II, Pharm. Techn. Int. 1991, 3(3), 16 až 24; T. Loftson: Pharmaceutical Application of β -Cyclodextrin, Pharm. Techn. Eur. 1999, 11, 20; W. Saenger: Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 344.].

Cyklodextríny sú charakteristické tvarom ich molekuly vo forme valca. Vo vnútri valca je intramolekulárna dutina, ktoré je hydrofóbna, zatiaľ čo vonkajší povrch je hydrofilný. Hydrofóbny charakter intramolekulárnej kavity umožňuje to, že ďalšie molekuly alebo časti molekúl, známe ako molekuly "hosta", prenikajú do hostiteľskej molekuly, čím vytvoria inklúzne komplexy.

Inklúzny komplex môže byť stabilizovaný viacerými silami, medzi ktoré patrí tiež Van der Waalsove príťažlivé sily a vodíkové väzby. Inklúzne komplexovanie zodpovedajúcich molekúl "hosta" cyklodextrínmi môže viesť k mnohým fyzikálno-chemickým zmenám vlastností molekuly "hosta". Mení sa teplota topenia, IČ spektrum a röntgenové spektrá komplexu sú relatívne odlišné od spektier čistej molekuly "hosta" alebo od jednoduchej zmesi (nekomplexovanej) zmesi molekuly "hostiteľa" a molekuly "hosta". Pomocou cyklodextrínového inklúzneho komplexu sa vo vode nerozpustné molekuly „hosta“ stávajú rozpustnejšie. V mnohých prípadoch sa chemicky nestabilné zlúčeniny inklúznym komplexovaním stabilizujú. Uvedené zmeny fyzikálno-chemických vlastností molekuly "hosta" pochádzajúce od inklúzneho komplexovania s cyklodextrínmi predstavujú dôkaz, že cyklodextrínový inklúzny komplex predstavuje jedinečnú formu pevného stavu molekuly "hostiteľa".

Aj keď bolo vo veľkom počte zle rozpustných farmaceuticky účinných látok pozorované, že príprava pevných prostriedkov účinná látka/fyziologicky vhodná prísada prospieva ku zvýšenej rýchlosti rozpustenia, nedá sa to brať ako pravidlo. Konkrétne - u každej účinnej látky a každej fyziologicky vhodnej prísady musí byť zistené, ktorý spôsob prípravy, ktorá fyziologicky vhodná prísada a aký molárny pomer účinnej látky/fyziologicky vhodná prísada, aké rozpúšťadlo, aký čas, aká teplota prípravy atď., poskytnú taký pevný prostriedok, ktorý bude mať žiadanú rýchlosť rozpustenia účinnej látky.

Pevné prostriedky cyklodextrínu s rôznymi farmaceuticky zaujímavými účinnými látkami sú známe z patentov a rovnako z literatúry. Niekoľko prípadov je tu ďalej uvedených.

M. I. La Rotonda a spol. porovnávali pevné prostriedky nesteroidného protizápalového liečiva nimesulidu a β -cyklodextrínu (v molárnom pomere 1:1), pripravené fyzikálnym zmiešaním, odparením, lyofilizáciou, sušením rozprašovaním a miešaním, a opísali, že rýchlosť rozpustenia závisí od fyzikálno-chemických vlastností každého pevného prostriedku. Pri porovnaní s nimesulidom samotným bolo rozpúšťanie nimesulidu z pevných prostriedkov významne urýchlené a pevné prostriedky získané lyofilizáciou a sušením rozprašovaním dokázali, že ide o formy s najrýchlejším rozpúšťaním nimesulidu [S. T. P. Pharma. Sci. 2000, 10, 157.].

P. R. Vavia a spol. porovnávali tiež pevné prostriedky nimesulidu s β -cyklodextrínom a HP- β -cyklodextrínom v molárnom pomere 1:1 (fyzikálne zmesi a lyofilizáty). Ako autori uvádzali, na rozdiel od fyzikálnych zmesí inklúzne komplexy pripravené lyofilizáciou zvyšovali rozpustenie nimesulidu a najmä inklúznym komplexom nimesulid/HP- β -cyklodextrín bolo dosiahnuté významne vyššieho rozpustenia [Drug Develop. Ind. Pharm. 1999, 25, 543.].

J. R. Mayano a spol. pripravili fyzikálnym zmiešaním, sušením, rozprašovaním a hnetením pevné prostriedky liečiva oxazepamu s β -cyklodextrínom v molárnych pomeroch 1:1 a 1:2. Všetky pevné prostriedky zrýchľovali rozpustenie oxazepamu v porovnaní s oxazepamom samotným. V prípade fyzikálnych zmesí oba molárne pomery oxazepamu s β -cyklodextrínom vykazovali rovnaký vplyv na rozpustenie oxazepamu, zatiaľ čo pevné prostriedky pripravené hnetením a sušením rozprašovaním pri molárnom pomere 1:2 značne zvyšovali rozpustenie oxazepamu v porovnaní s tými, ktoré mali molárny pomer 1:1 [Int. J. Pharm. 1995, 114, 95.].

Ďalej potom M. Guyot a spol. pripravili fyzikálne zmesi a inklúzne komplexy liečiva norfloxacinu a β -cyklodextrínu a HP- β -cyklodextrínu v molárnych pomeroch 1:1 a 1:2. Fyzikálne zmesi, rovnaké ako inklúzne komplexy, významne zvýšili rozpustenia pri porovnaní s norfloxacinom samotným. Nebol zaznamenaný žiadny vplyv molárnych pomerov na rozpustenie [Int. J. Pharm. 1995, 123, 53.].

Okrem toho M. Pedersen a spol. uviedli, že fyzikálne zmesi antimikotického mikonazolu a β -cyklodextrínu v molárnom pomere 1:2 vykazujú rýchlejšie rozpustenie v porovnaní s inklúznym komplexom s β -cyklodextrínom [Drug. Develop. Ind. Pharm. 1999,25, 1241.].

V USA patente č. 5 849 329 autori chránia spôsob výroby farmaceutických prostriedkov s regulovaným rozpustením, ktoré boli vyrobené rozomletím alebo zmiešaním za sucha účinných látok s tiež α -, β -, γ - a HP- β -cyklodextrínmi a ich derivátmi. Ako účinné látky boli uvedené naftazon, terfenadin, karbamazepin, glicazid, glibenclamid, bifonazol a tiež nifedipin, diazepam a ketoprofén.

V USA patente č. 5 449 521 autori chránia farmaceutické prostriedky obsahujúce ako účinnú látku griseofulvin, piroxikam, diacerein, diltiazem, acetát megestrolu, nifedipin, nicergolin, ketoprofén, naproxén, diclofenac, ibuprofén, lorazepam a oxazepam, a zosieťovaný polyméry cyklodextrín. Citované farmaceutické prostriedky boli pripravené rozomletím účinnej látky a vhodnej prísady v mlynoch nasýtených parami rozpúšťadla alebo zmesou rozpúšťadiel.

Okrem toho v USA patente č. 5 010 064 autori chránia inklúzny komplex dipyrimidolu a β -cyklodextrínu (molámy pomer od 1:1 do 1:12), zatiaľ čo v USA patente č. 5 019 563 komplex sodnej soli ibuprofenu a β -cyklodextrínu (molámy pomer 1:0,2 až 1:0,75).

Ďalej potom v USA patente č. 5 674 854 autori opisujú a chránia prípravu inklúzneho komplexu farmaceuticky vhodných solí diclofenacu a β -cyklodextrínu (molámy pomer 1:1) a v USA patente č. 5744 165 autori chránia inklúzne komplexy solí alkalického kovu a solí kovov alkalických zemín nimesulidu s α -, β -, a γ -cyklodextrínmi a ich derivátmi.

V patentovom spise WO 93/00097 autori nárokovujú vhodné farmaceutické prípravky obsahujúce torasemid alebo jeho soli a prísady, ako je hydroxypropylcelulóza, polyvinylpyrolidón, sodná soľ kroskarmelózy, krosповidon, vápenatá soľ karboxymetylcelulózy, nízko susbtituovaná hydroxypropylcelulóza, modifikovaný škrob atď.

Cyklodextríny nie sú v tomto patente citované.

Pri našom ďalšom výskume v oblasti torasemidu bolo prekvapujúco zistené, že fyzikálne zmesi modifikácií I až V torasemidu s cyklodextrínmi alebo cyklodextrínovými derivátmi sa vyznačujú rýchlejšim rozpúšťaním torasemidu. Ďalej bolo prekvapivo zistené, že inklúzne komplexy modifikácií I až V torasemidu s cyklodextrínmi alebo cyklodextrínovými derivátmi sa vyznačujú rýchlejšim rozpustením torasemidu.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa prednostne týka fyziologicky vhodných fyzikálnych zmesí modifikácií I, II, III, IV alebo V torasemidu s cyklodextrínmi alebo cyklodextrínovými derivátmi alebo akýchkoľvek zmesí modifikácií I, II, III, IV a V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov.

Cyklodextrínové deriváty vo fyzikálnych zmesiach sú α -, β - a γ -cyklodextrínmi a ich derivátmi. Vhodné deriváty α -, β - a γ -cyklodextrínov sú ich étery a zmesové étery, ktoré majú jednu alebo viac skupín anhydroglukózových častí cyklodextrínov substituovaných alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou metylom, etylom alebo izopropylom, hydroxyalkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou hydroxyetylom, hydroxypropylom alebo hydroxybutylom, karboxyalkylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetylom alebo karboxyetylom, alkylkarbonylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou acetylom, alkoxykarbonylalkylom s alkoxyskupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxyalkoxyalkylom s alkoxyskupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetoxypopylom alebo karboxyetoxypropylom, alebo alkoxykarbonyloxyalkylom s alkoxyskupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou 2-acetoxypopylom. Zvlášť dôležité cyklodextríny alebo ich deriváty sú vybrané z α -, β - a γ -cyklodextrínov, 2-hydroxy-propyl- α -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- γ -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- γ -cyklodextrínu, 2,6-dimetyl- β -cyklodextrínu a (2-karboxymetoxy)-propyl- β -cyklodextrínu.

Vo fyzikálnych zmesiach podľa predloženého vynálezu molárny pomer modifikácií I až V torasemidu k cyklodextrínom alebo cyklodextrínovým derivátom môže byť všeobecne v rozmedzí od 1,0:1 do 1:5.

Predložený vynález sa ďalej týka spôsobu výroby hore uvedených fyzikálnych zmesí modifikácií I až V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov. V praxi sa tento spôsob vykonáva podľa nasledujúceho spôsobu:

Modifikácia I, II, III, IV alebo V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov alebo akákoľvek zmes modifikácií I, II, III, IV alebo V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov sa spojí v špecifickom molárnom pomere, zhomogenizuje sa v drviči alebo v mixéroch zvyčajne používaných vo farmaceutickom priemysle pri teplote a čase zvyčajne požadovanom na získanie zmesi s požadovanou rýchlosťou rozpustenia torasemidu.

Predložený vynález sa týka tiež fyziologicky vhodných inklúzných komplexov modifikácií I, II, III, IV alebo V torasemidu s cyklodextrínmi alebo cyklodextrínovými derivátmi alebo akejkolvek zmesi modifikácií I, II, III, IV a V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov.

Cyklodextrínové deriváty v inklúzných komplexoch sú α -, β - a γ -cyklodextrínmi alebo ich derivátmi. Vhodné deriváty α -, β - a γ -cyklodextrínov sú ich étery alebo zmesové étery, ktoré majú jednu alebo viac skupín anhydroglukózových častí cyklodextrínov substituovaných alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou metylom, etylom alebo izzopropylom, hydroxyalkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou hydroxyetylom, hydroxypropylom alebo hydroxybutylom, karboxyalkylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetylom alebo karboxyetylom, alkylkarbonylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou acetylom, alkoxykarbonylalkylom s alkoxyskupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxyalkoxyalkylom s alkoxyskupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetoxypopylom alebo karboxyetoxypropylom, alebo alkoxykarbonyloxyalkylom s alkoxyskupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou 2-acetoxypopylom. Zvlášť dôležité cyklodextríny alebo

ich deriváty sú vybrané z α -, β - a γ -cyklodextrínov, 2-hydroxypropyl- α -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl-7-cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- γ -cyklodextrínu, 2,6-dimetyl- β -cyklodextrínu a (2-karboxymetoxi)-propyl- β -cyklodextrínu.

V inklúzných komplexoch podľa predloženého vynálezu molámy pomer modifikácií I až V torasemidu k cyklodextrínom alebo cyklodextrínovým derivátom môže byť všeobecne v rozmedzí od 1,0:1 do 1:5.

Predložený vynález sa ďalej týka spôsobu výroby vyššie uvedených inklúzných komplexov modifikácií I až V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov. V praxi sa tento spôsob vykonáva podľa nasledujúceho spôsobu:

Modifikácia I, II, III, IV alebo V torasemidu alebo akákoľvek zmes modifikácií I, II, III, IV a V torasemidu sa pridá do vodného roztoku cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov a buď bez pridania amoniaku alebo s pridaním roztoku vodného amoniaku sa mieša pri teplote a čase potrebnom na vytvorenie inklúzneho komplexu. Po tom, čo sa inklúzny komplex vytvorí, sa voda odstráni lyofilizáciou, vysušením rozprašovaním, odparením vo vákuu za nízkych teplôt alebo akýmkoľvek iným spôsobom známym v oblasti farmácie.

Fyzikálne zmesi modifikácií I až V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov, rovnako ako inklúzne komplexy modifikácií I až V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov pripravené podľa spôsobu predloženého vynálezu, sa môžu ako forma torasemidu používať ako diuretikum alebo ako činidlo na predchádzanie poškodenia srdca alebo poškodenia srdcového tkaniva spôsobeného metabolickými alebo iónovými abnormalitami súvisiacimi s ischemiou, pri liečení trombózy, angíny pectoris, astmy, hypertenzie, nefroedému, pľúcneho edému, primárneho a sekundárneho aldosteronizmu, Batterovho syndrómu, nádorov, glaukómu, zníženiu nitroočného tlaku, akútnej alebo chronickej bronchitídy, pri liečení cerebrálneho edému spôsobeného úrazom, ischemiou, otrasom mozgu, metastázami alebo epileptickými záchvatmi a pri liečení nosných infekcií spôsobených alergénmi.

Predložený vynález sa ďalej týka farmaceutických foriem, ako sú tablety, tobolky, injekcie alebo spreje, ktoré obsahujú fyzikálne zmesi alebo inklúzne komplexy modifikácií I, II, III, IV alebo V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov alebo akejkoľvek zmesi modifikácií I, II, III, IV a V torasemidu a cyklodextrínov alebo cyklodextrínových derivátov ako účinnej zložky, bez pridania prísad alebo v kombinácii s jednou alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými prísadami, ako je cukor, škrob, škrobové deriváty, celulóza, celulóзовé deriváty, činidlá uvoľňujúce plesň a antiadhézne činidlá a popri prípade činidlá regulujúce tekutosť.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 ukazuje DSC krivku β -cyklodextrínu.

Obr. 2 ukazuje DSC krivku modifikácie I torasemidu.

Obr. 3 ukazuje DSC krivku fyzikálnej zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1).

Obr. 4 ukazuje DSC krivku inklúzneho komplexu modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1).

Obr. 5 ukazuje IČ spektrum β -cyklodextrínu merané v KBr.

Obr. 6 ukazuje IČ spektrum modifikácie I torasemidu meranej v KBr.

Obr. 7 ukazuje IČ spektrum fyzikálnej zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1) meranej v KBr.

Obr. 8 ukazuje IČ spektrum inklúzneho komplexu modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1) meranej v KBr.

Obr. 9 ukazuje röntgenové spektrum β -cyklodextrínu.

Obr. 10 ukazuje röntgenové spektrum modifikácie I torasemidu.

Obr. 11 ukazuje röntgenové spektrum fyzikálnej zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1).

Obr. 12 ukazuje röntgenové spektrum inklúzneho komplexu zmesi modifikácie I torasemidu a (β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1).

Predložený vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi ale neobmedzujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Modifikácia I torasemidu podľa spisu PCT/WO 00/20395 (0.50 g) a ekvimolárne množstvo β -cyklodextrínu sa homogenizujú 24 hodín v mixéri.

DSC krivka (differential scanning calorimetry) uvedená na obr. 3 zahŕňa exotermné maximá modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu. DSC analýza bola vykonaná na zariadení Perkin-Elmer, model DSC7, pri rýchlosti zahrievania 25 °C/minútu.

IČ spektrum na obrázku 7 ukazuje charakteristické maximá modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu. IČ spektrum bolo zmerané na prístroji IR spectrophotometer Nicolet, model Magna 760, v rozmedzí od 4000 do 600 cm^{-1} .

Reprezentatívne röntgenové spektrum je uvedené na obrázku 11 a bolo zmerané na difraktometri PHILIPS, model PW 3710, v rozmedzí $2\theta = 5$ až 40° použitím $\text{CuK}\alpha$ paprskov = 0,1541 nm. Meranie bolo vykonávané po stupňoch po $0,029^\circ$ a časom merania pre každý stupeň bola 1 sekunda.

Príklad 2

Fyzikálna zmes modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu pripravená podľa príkladu 1 tohoto vynálezu bola podrobená testovaniu uvoľňovania účinnej látky vo vode pri teplote 37 °C (USP 24). Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Uvoľňovanie torasemidu z fyzikálnej zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (moláry pomer 1:1) vo vode (USP 24) (37 °C, 50 otáčok za minútu, 1000 ml)

čas (min.)	% uvoľneného torasemidu	
	modifikácia I torasemidu	fyzikálna zmes
0	0	0
15	0,7	32,2
30	20,3	57,1
45	38,5	70,2
60	51,8	80,6
90	68,5	89,1
120	78,7	93,8

Príklad 3

β -Cyklodextrín (1,81 g) bol rozpustený v 50 ml demineralizovanej vody. K tomuto roztoku sa pridá 10 kvapiek vodného roztoku amoniaku. Potom sa pridá ekvimolárne množstvo modifikácie I torasemidu pripravenej podľa spisu PCTWO 00/20395 a výsledný roztok sa intenzívne mieša 24 hodín. Potom sa sfiltruje a voda sa odstráni lyofilizáciou.

Vytvorenie inklúzneho komplexu torasemidu a β -cyklodextrínu bolo preukázané údajmi získanými DSC, IČ analýzou a röntgenovým spektrom.

DSC krivka uvedená na obrázku 4 neobsahuje silné maximá charakteristické pre modifikáciu I torasemidu a pre β -cyklodextrín.

IČ spektrum na obrázku 8 sa silne odlišuje od IČ spektra modifikácie II

torasemidu a od IČ spektra β -cyklodextrínov uvedených na obr. 5 a 6.

Röntgenové spektrum uvedené na obr. 12 sa silne odlišuje od röntgenového spektra modifikácie I torasemidu a röntgenového spektra β -cyklodextrínu uvedených na obr. 10 a 11.

Príklad 4

β -Cyklodextrín (0,28 g) sa rozpustí v 50 ml demineralizovanej vody. Tento roztok sa zahreje na 80 °C za intenzívneho miešania a mieša sa 60 minút. Potom sa počas 90 minút pridá ekvimolárne množstvo modifikácie I torasemidu pripravenej podľa spisu PCT/WO 00/20395. Následne sa horký roztok sfiltruje, ochladí sa na teplotu miestnosti, a potom sa voda odstráni lyofilizáciou.

IČ spektrum takto získaného vzorku bolo identické s IČ spektrom vzorky pripravenej podľa príkladu 3 predloženého vynálezu.

Príklad 5

Inklúzny komplex modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu pripravený podľa príkladu 3 predloženého vynálezu bol podrobený testovaniu uvoľňovania účinnej látky vo vode pri teplote 37 °C (USP 24). Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Uvoľňovanie torasemidu z inklúzneho komplexu modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1) vo vode (USP 24) (37 °C, 50 otáčok za minútu, 1000 ml)

Čas (min.)	% uvoľneného torasemidu	
	modifikácia I torasemidu	inklúzny komplex
0	0	0
15	0,7	95,8
30	20,3	98,2
45	38,5	97,9
60	51,8	98,3
90	68,5	98,8
120	78,7	98,5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fyzikálne zmesi, **vyznačujúce sa tým**, že obsahujú torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty.
2. Fyzikálne zmesi podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že torasemid je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z modifikácií I, II, III, IV a V alebo z akejkoľvek ich zmesi.
3. Fyzikálne zmesi podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že cyklodextrín je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z α -, β - a γ -cyklodextrínu.
4. Fyzikálne zmesi podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že cyklodextrínové deriváty sú vybrané zo skupiny éterov alebo zmesných éterov a α -, β - a γ -cyklodextrínov, ktoré majú jednu alebo viac skupín anhydroglukózových častí cyklodextrínu substituovaných alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou metylom, etylom alebo izopropylom, hydroxyalkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou hydroxyetylom, hydroxypropylom alebo hydroxybutylom, karboxy-alkylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetylom alebo karboxyetylom, alkylkarbonylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou acetylom, alkoxykarbonylalkylom s alkoxy skupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxyalkoxyalkylom s alkoxy skupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetoxypopylom alebo karboxyetoxypropylom, alebo alkoxykarbonyloxyalkylom s alkoxy skupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou 2-acetoxypopylom.
5. Fyzikálne zmesi podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že cyklodextrínové deriváty sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z 2-hydroxypropyl- α -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrínu, 2,6-dimetyl- β -cyklodextrínu a (2-karboxymetoxi)-propyl- β -cyklodextrínu.

6. Fyzikálne zmesi podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty sú v molárnom pomere od 1,0:1 do 1:5.
7. Spôsob výroby fyzikálnych zmesí podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty sú homogenizované.
8. Spôsob výroby fyzikálnych zmesí podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že homogenizácia sa vykonáva v drviči alebo v mixéri.
9. Spôsob výroby fyzikálnych zmesí podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že sa miešanie vykonáva pri teplote od 10 °C do 100 °C.
10. Spôsob výroby fyzikálnych zmesí podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že sa miešanie vykonáva od 0,1 do 24 hodín.
11. Fyzikálne zmesi podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že sa používajú ako diuretikum a ako činidlo na predchádzanie poškodenia srdca alebo poškodenia srdcového tkaniva spôsobených metabolickými alebo iónovými abnormalitami súvisiacimi s ischemiou, pri liečení trombózy, angíny pectoris, astmy, hypertenzie, nefroedému, pľúcneho edému, primárneho a sekundárneho aldosteronizmu, Batterovho syndrómu, nádorov, glaukómu, znížení vnútroočného tlaku, akútnej alebo chronickej bronchitíde, pri liečení cerebrálneho edému spôsobeného úrazom, ischemií, otrase mozgu, metastázach alebo epileptických záchvatoch a pri liečení nosných infekcií spôsobených alergénmi.
12. Farmaceutická forma, **vyznačujúca sa tým**, že ako účinnú zložku obsahuje fyzikálne zmesi podľa nároku 1 v kombinácii s jednou alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými prísadami, ako je cukor, škrob, škrobové deriváty, celulóza, celulózoové deriváty, činidlá uvoľňujúce pleseň a antiadhézne

čínidlá a popřípade čínidlá regulujúce tekutosť.

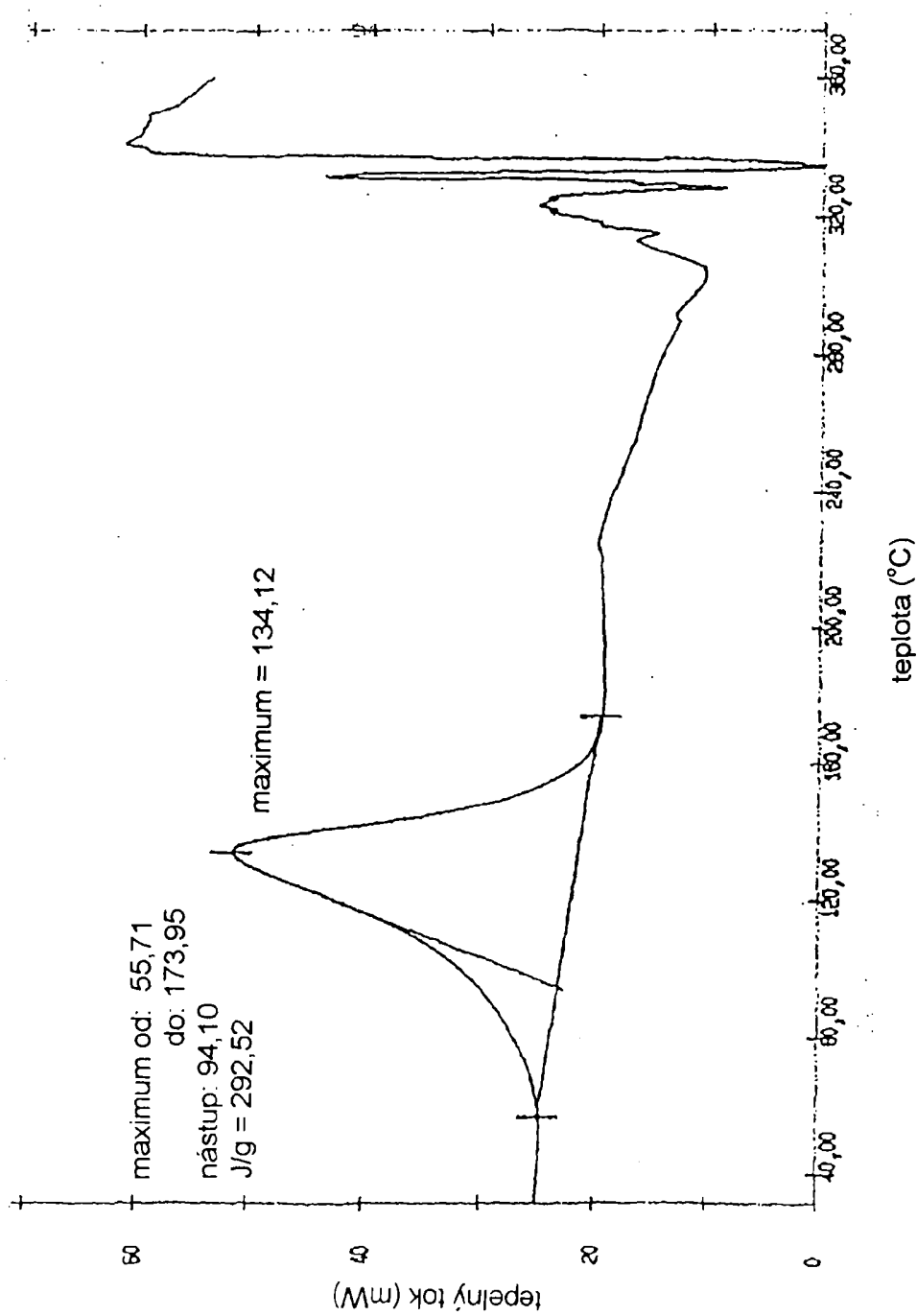
13. Farmaceutická forma podľa nároku 12, **vyznačujúca sa tým**, že je vo forme tablety, tobolky, injekcie alebo spreja.
14. Inklúzne komplexy, **vyznačujúce sa tým**, že obsahujú torasemid a cyklodextrín alebo cyklodextrínové deriváty.
15. Inklúzne komplexy podľa nároku 14, **vyznačujúce sa tým**, že cyklodextrín je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z α -, β - a γ -cyklodextrínu.
16. Inklúzne komplexy podľa nároku 14, **vyznačujúce sa tým**, že cyklodextrínové deriváty sú vybrané zo skupiny éterov alebo zmesových éterov α -, β - a γ -cyklodextrínov, ktoré majú jednu alebo viac skupín anhydroglukózových častí cyklodextrínu substituovaných alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou metylom, etylom alebo izopropylom, hydroxyalkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou hydroxyetylom, hydroxypropylom alebo hydroxybutylom, karboxyalkylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetylom alebo karboxyetylom, alkylkarbonylom s alkylom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou acetylom, alkoxykarbonylalkylom s alkoxykupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxyalkoxyalkylom s alkoxykupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou karboxymetoxypopylom alebo karboxyetoxypropylom, alebo alkoxykarbonyloxyalkylom s alkoxykupinou a alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou 2-acetoxypopylom.
17. Inklúzne komplexy podľa nároku 14, **vyznačujúce sa tým**, že cyklodextrínové deriváty sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z 2-hydroxypropyl- α -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrínu, 2-hydroxyetyl- β -cyklodextrínu, 2,6--dimetyl- β -cyklodextrínu a (2-karboxymetoxi)-propyl- β -cyklodextrínu.

18. Inklúzne komplexy podľa nároku 14, **vyznačujúce sa tým**, že torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty sú v molárnom pomere od 1,0:1 do 1:5.
19. Spôsob výroby inklúzných komplexov podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým**, že torasemid a cyklodextríny alebo cyklodextrínové deriváty sa nechajú reagovať vo vode bez alebo s vodným roztokom bázy.
20. Spôsob výroby inklúzných komplexov podľa nároku 19, **vyznačujúci sa tým**, že sa ako vodný roztok bázy používa vodný roztok amoniaku.
21. Spôsob výroby inklúzných komplexov podľa nároku 19, **vyznačujúci sa tým**, že sa vykonáva pri teplotách od 10 °C do 100 °C.
22. Spôsob výroby inklúzných komplexov podľa nároku 19, **vyznačujúci sa tým**, že sa vykonáva v čase od 0,1 hodiny do 7 dní.
23. Spôsob výroby inklúzných komplexov podľa nároku 19, **vyznačujúci sa tým**, že sa po vytvorení uvedeného inklúzneho komplexu voda a báza odstráni vysušením.
24. Spôsob výroby inklúzných komplexov podľa nároku 23, **vyznačujúci sa tým**, že sa sušenie vykonáva lyofilizáciou, sušením rozprašovaním, odparením vo vákuu alebo vysušením vo vákuu.
25. Inklúzne komplexy podľa nároku 14, **vyznačujúce sa tým**, že sa používajú ako diuretické činidlá a ako činidlá na predchádzanie poškodenia srdca alebo poškodenia srdcového tkaniva spôsobeného metabolickými alebo iónovými abnormalitami súvisiacimi s ischémiou, pri liečení trombózy, angíny pectoris, astmy, hypertenzie, nefroedému, pľúcneho edému, primárneho a sekundárneho aldosteronizmu, Batterovho syndrómu, nádorov, glaukómu, zníženiu vnútroočného tlaku, akútnej alebo chronickej bronchitídy, pri liečení cerebrálneho edému spôsobeného úrazom,

ischémiou, otrasom mozgu, metastázami alebo epileptickými záchvatmi a pri liečení nosných infekcií spôsobených alergénmi.

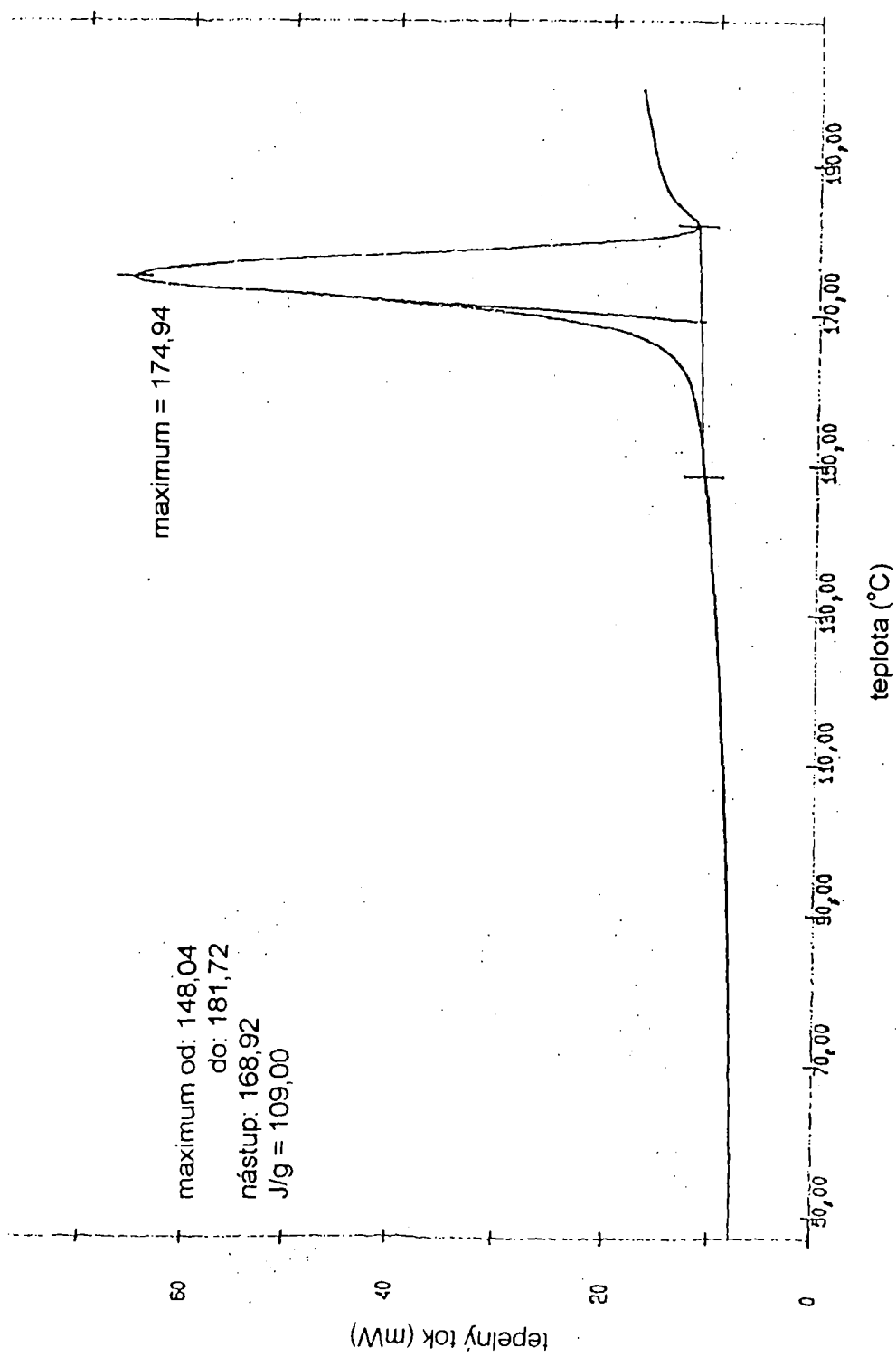
26. Farmaceutická forma, **vyznačujúca sa tým**, že ako účinnú zložku obsahuje inklúzne komplexy podľa nároku 14 v kombinácii s jednou alebo viacerými fyzikálne prijateľnými prísadami, ako je cukor, škrob, škrobové deriváty, celulóza, celulózové deriváty, činidlá uvoľňujúce pleseň a antiadhézne činidlá a popripade činidlá regulujúce tekutosť.
27. Farmaceutická forma podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým**, že je vo forme tablety, tobolky, injekcie alebo spreja.

DSC β -cyklodextrínu

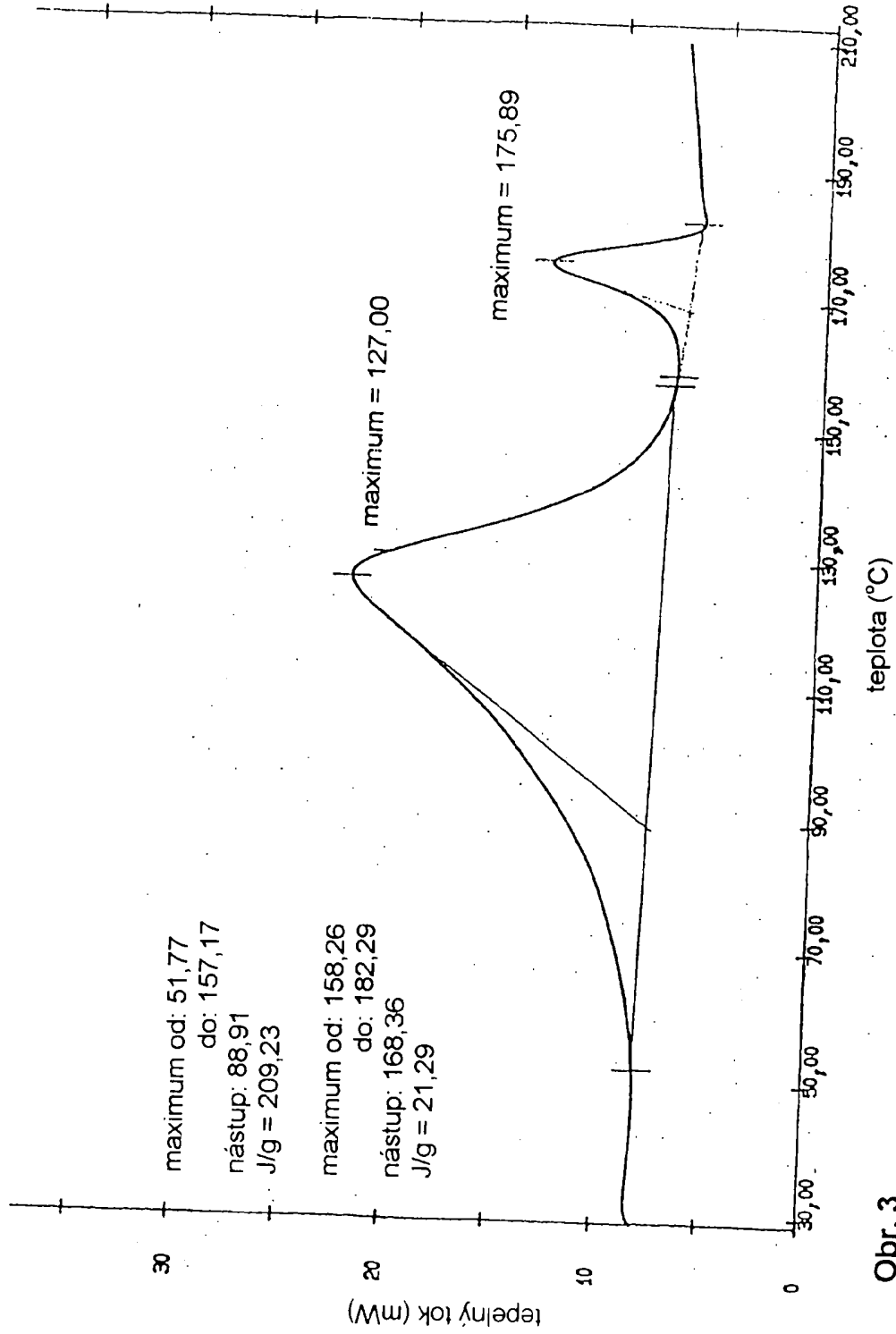


Obr. 1

DSC modifikácia I torasemidu

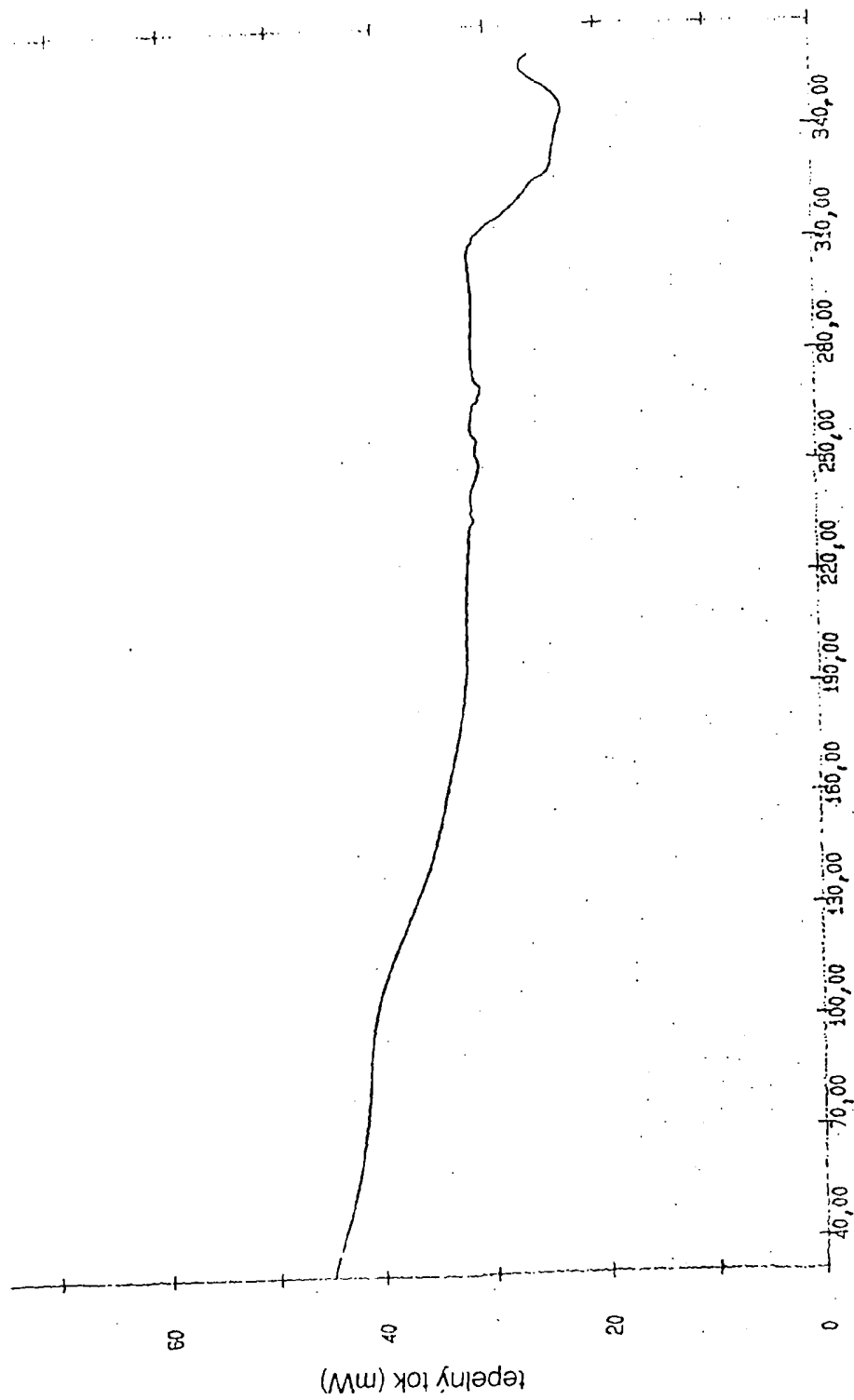


Obr. 2

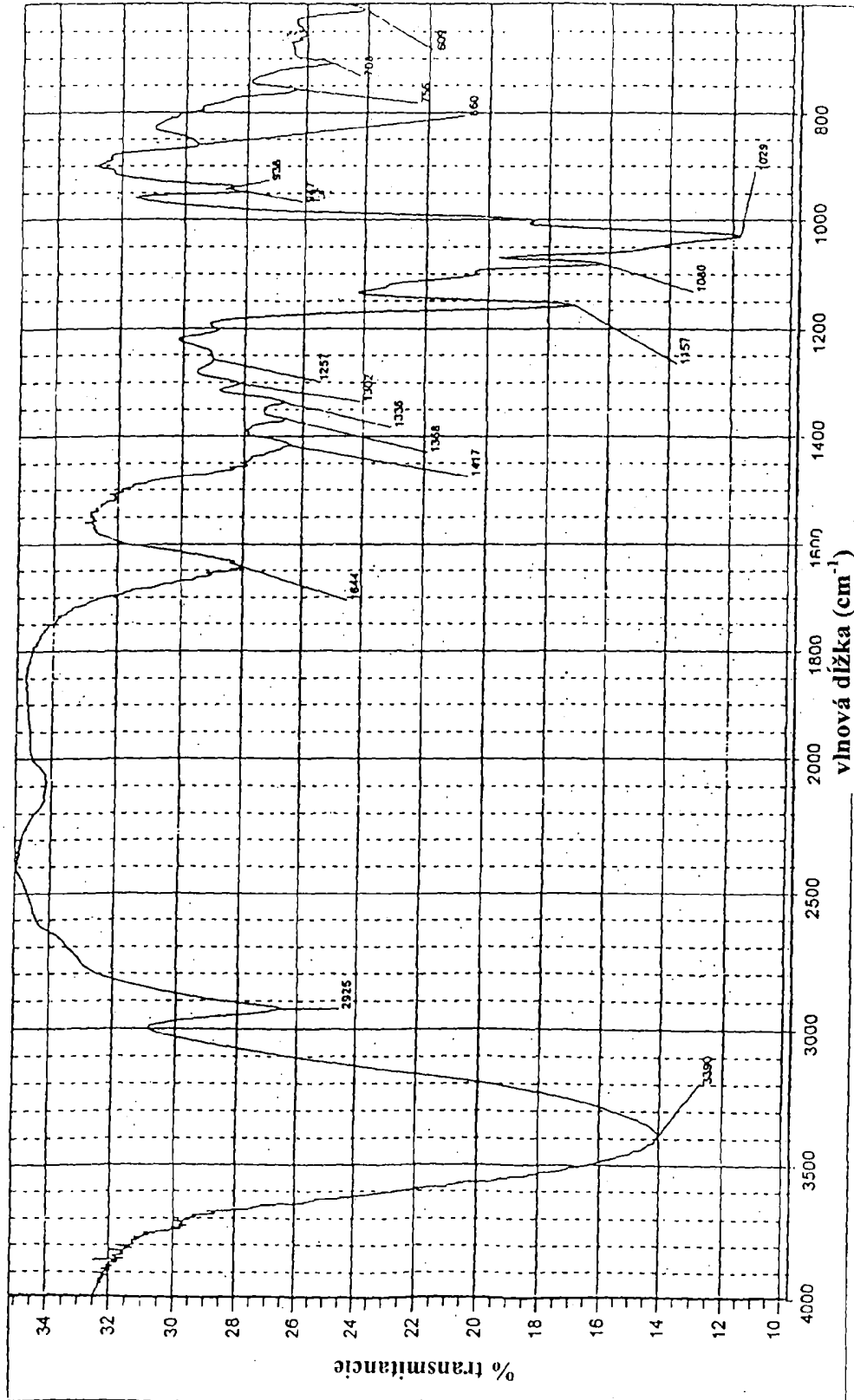
DSC fyzikálnej zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (molárny pomer 1:1)

Obr. 3

DSC inklúzneho komplexu modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu
(molárny pomer 1:1)

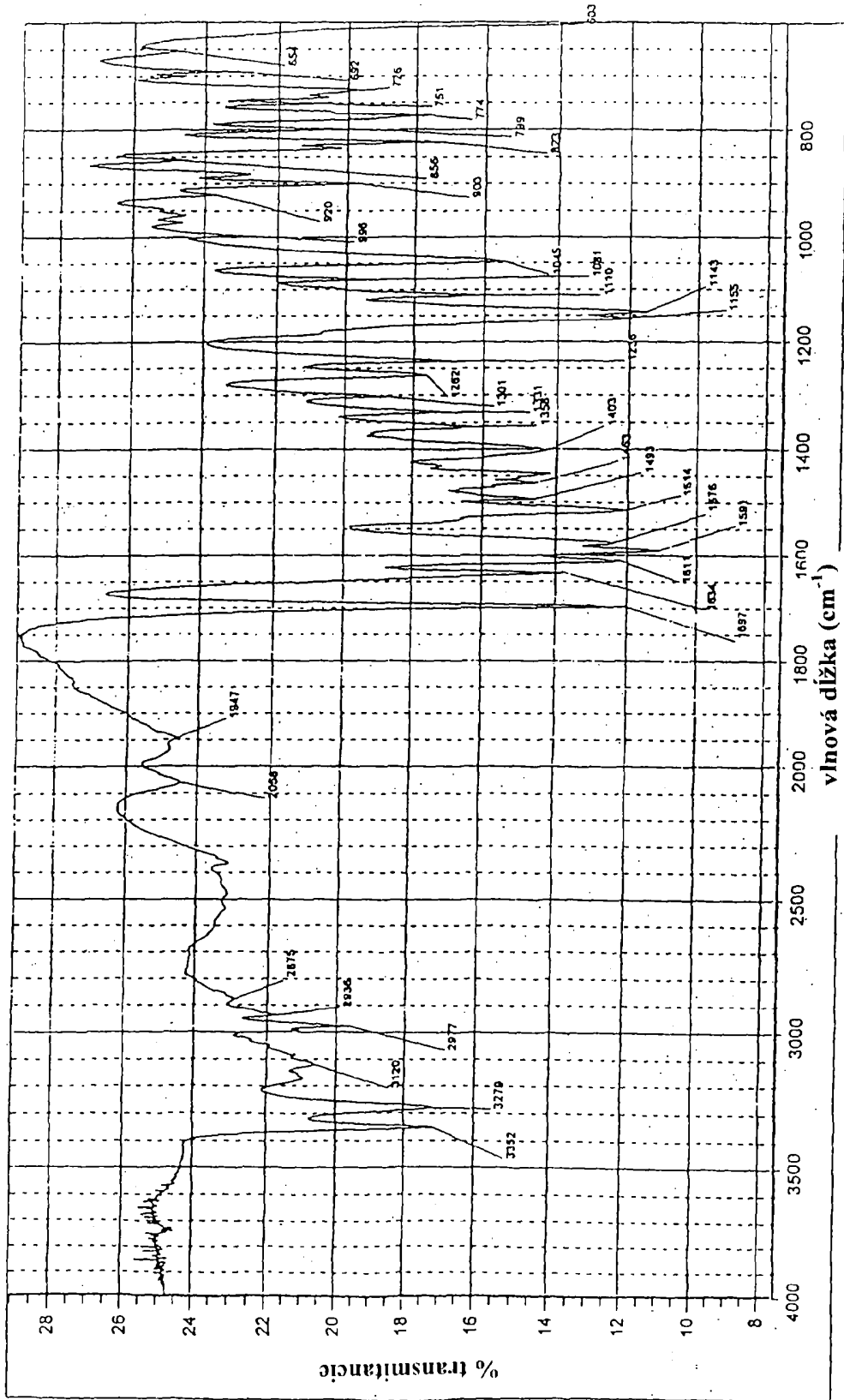


Obr. 4

IČ spektrum β -cyklodextrínu zmerané v KBr

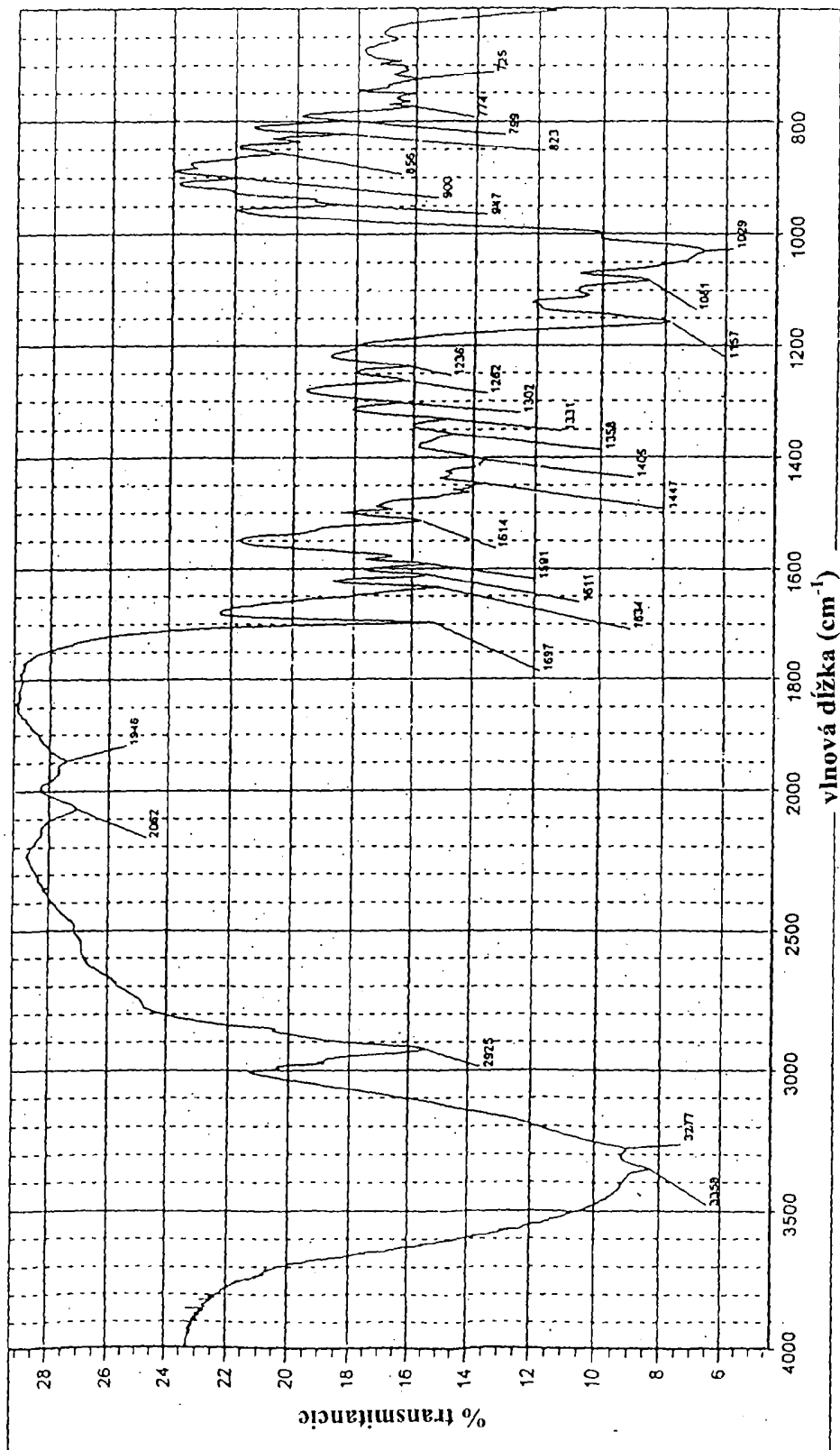
Obr. 5

IČ spektrum modifikácie I torasemidu zmerané v KBr



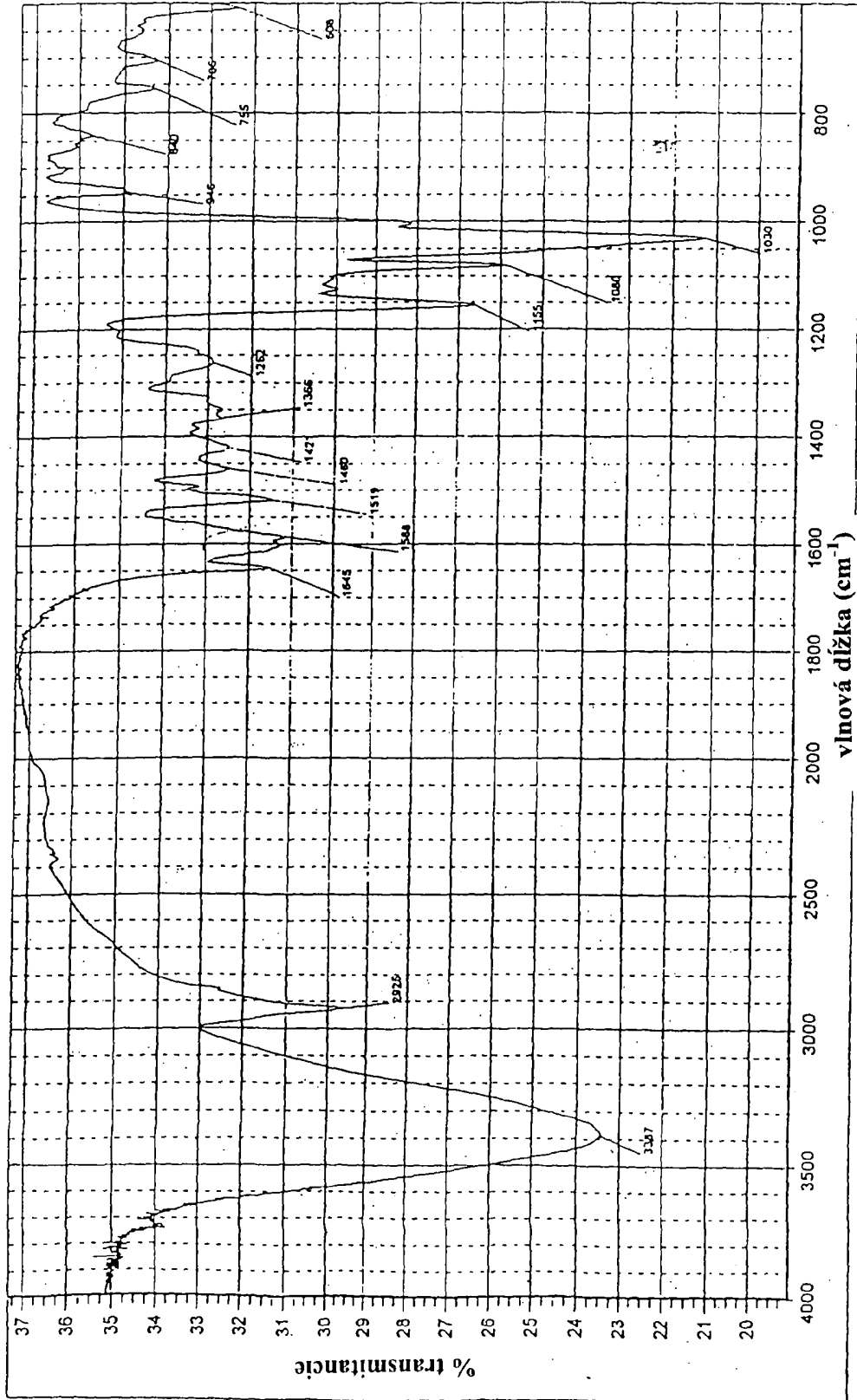
Obr. 6

IČ spektrum fyzikálnej zmesi modifikácie torasemidu a β -cyklodextrínu
(móľárny pomer 1:1) zmerané v KBr

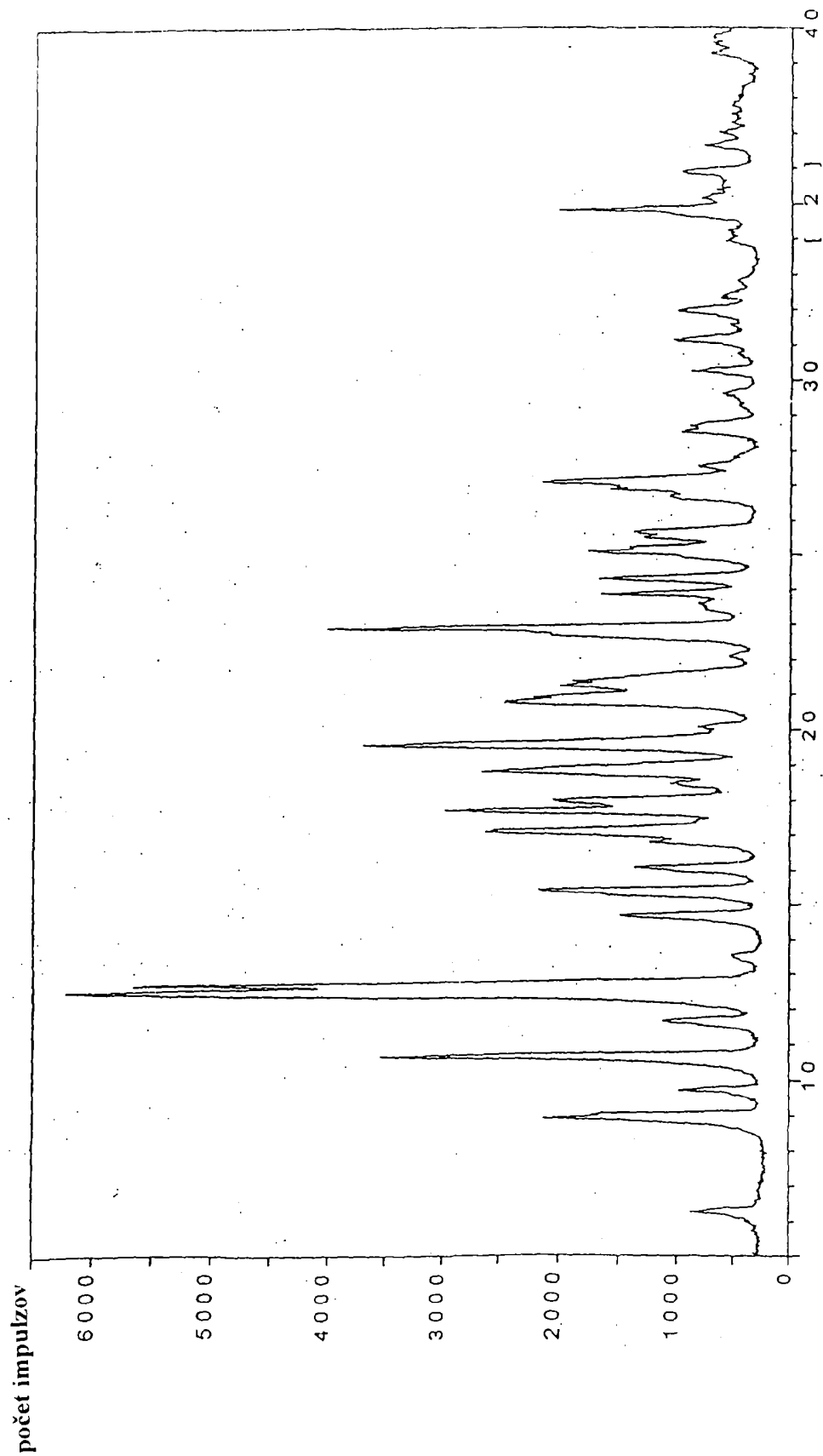


Obr. 7

IČ spektrum inklúzneho komplexu zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu
(molárny pomer 1:1) zmerané v KBr

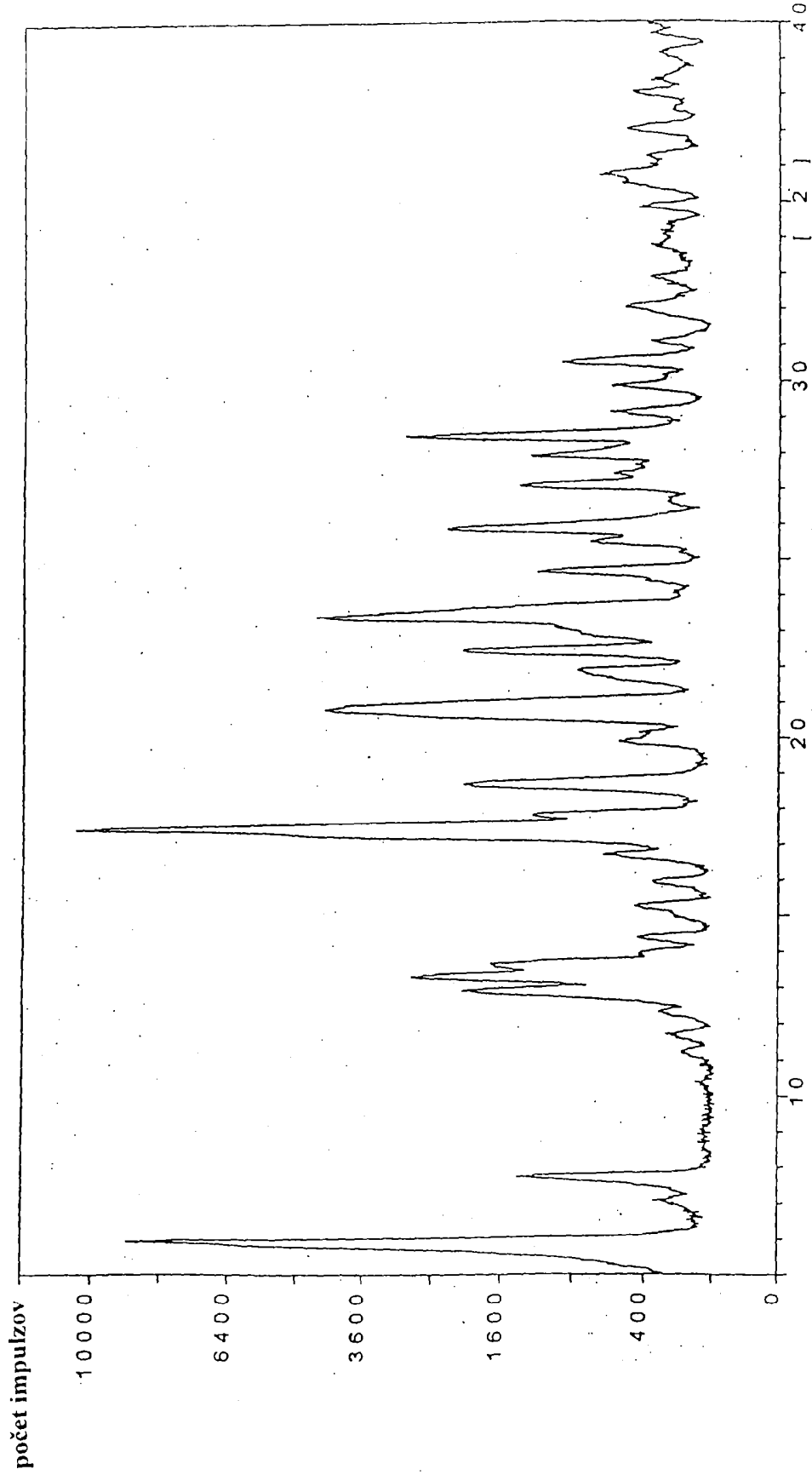


Obr. 8

Röntgenové spektrum β -cyklodextrinu

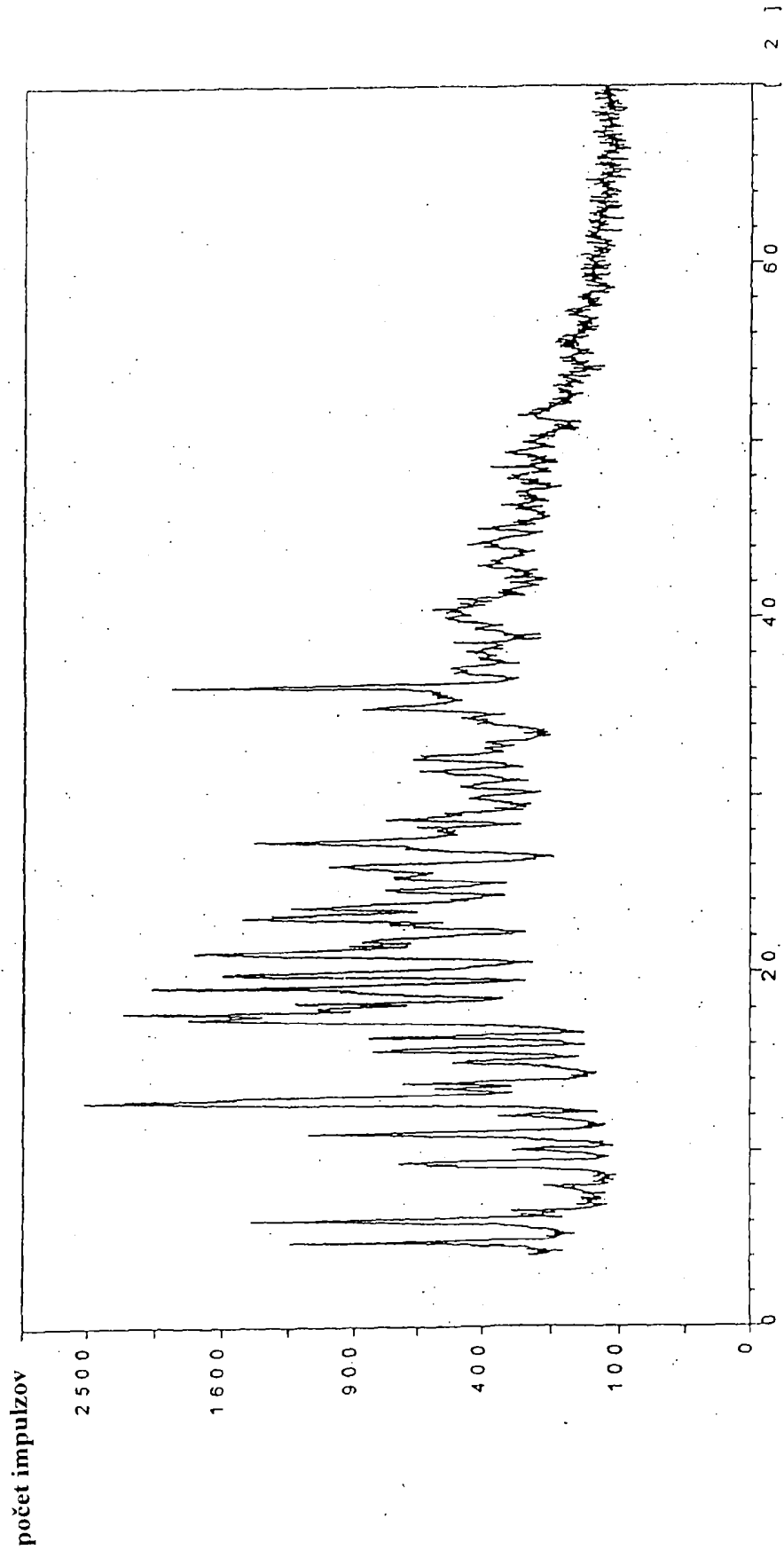
Obr. 9

Röntgenové spektrum modifikácie I torasemidu



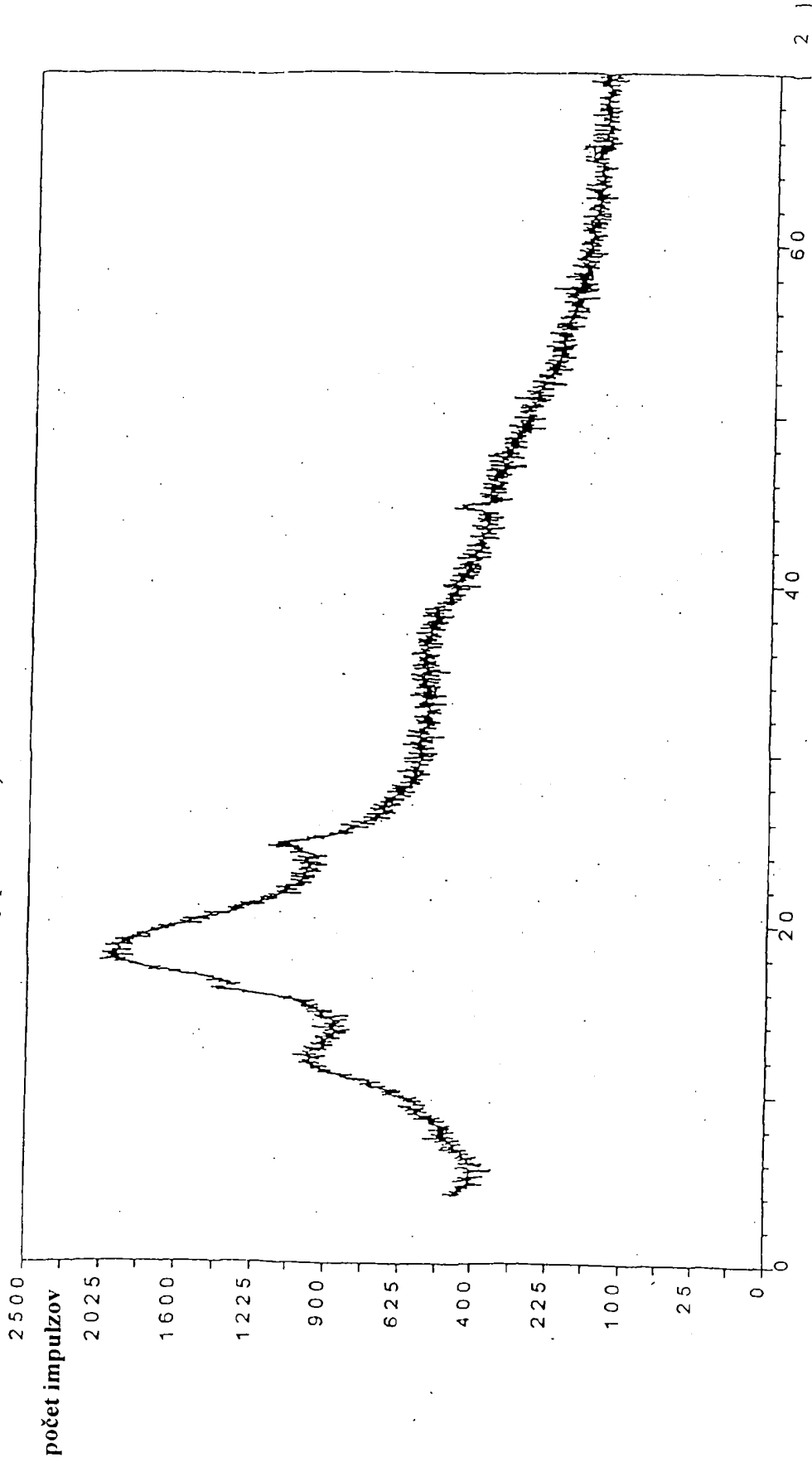
Obr. 10

Röntgenové spektrum fyzikálnej zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu
(molárny pomer 1:1)



Obr. 11

Röntgenové spektrum inklúzneho komplexu zmesi modifikácie I torasemidu a β -cyklodextrínu (mólrny pomer 1:1)



Obr. 12