

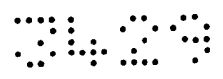
A találmány szerinti vegyület fájdalomcsillapító, valamint gyulladásgátló hatással rendelkezik, és alkalmas reumás ízületi gyulladás, izomgörcsös csigolyabántalom, lumbágó, ficam és szemgyulladás kezelésében történő felhasználásra.

A találmány szerinti vegyület javított stabilitású, vizes oldatokban összehasonlítva az alkálifém-sókkal, például a nátrium- és káliumsóval.

S. K. M. S.

79603590 .

NYILVÁNTARTÁSI PÉLDÁNY



A

63.205/SZE

2-[(2,6-Diklór-fenil)-amin^e]-fenil-acetoxi-ecetsav szerves
alkohol^{ok}
bázisokkal képzett sói,

ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekben és
eljárás ~~szek~~ előállítására
(a vegyületek)

Ciba-Geigy Ag, BÁZEL, SVÁJC

Feltaláló:

SALLMANN, Alfred, BOTTMINGEN, SVÁJC

A bejelentés napja: 1995. 06. 28.

Elsőbbsége: 1994. 06. 29. (94810382.5).

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB95/00524.

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/00716.



A találmány tárgya az (I) általános képletű 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav szerves bázisokkal képzett új sói, ahol

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomos alkilcsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése hidrogénatom, $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése arginincsoport vagy lizincsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése metilcsoport, $H-N(R_1)(R_2)$ általános képletű csoport jelentése N-metil-glükamin-csoport.

A találmány tárgya továbbá eljárás a fenti vegyületek előállítására, és eljárás a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekben ezeket a vegyületeket aktív hatóanyagként alkalmazzuk.

A leírásban a "kis szénatomos" csoportok elnevezés alatt például maximálisan 7 szénatomos, előnyösen 4 szénatomos csoportokat értünk (kationokat).

Kis szénatomos alkilcsoportok lehetnek például az 1-4 szénatomos alkilcsoportok, mint például a metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport.

Az EP 0119932 számú szabadalmi bejelentésben leírták a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat és ennek gyógyszerészetileg elfogadható, szerves vagy szervetlen kationokkal képzett monobázisos sóit. A vegyületek gyulladásgátló illetve fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek, és alkalmasak számos betegség kezelésében történő felhasználásra, amelyek lehetnek például reumás ízületi gyulladás, ízületmerevedéses

csigolyagyulladás, lumbágó traumatizált állapot, ficam, stb. A vegyületek ezen túlmenően fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek.

Azonban az EP-0119932 számú szabadalmi bejelentésben egyetlen egy só-t sem írtak le, vagy példákban nem ismertettek.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav szerves bázisokkal, mint például argininnel, lizinnel, dietil-aminnal és N-metil-glükaminnal képzett sói legalább 25 órán át vizes oldatban igen stabilak, valamint a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav kálium-sói és nátrium-sói időtől függetlenül vizes oldatokban nem stabilak.

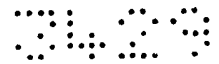
A találmány szerinti sóvegyületeket egyebek között úgy állíthatjuk elő, hogy a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat ekvimoláris mennyiségű (Ia) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R_1 és R_2 egymástól függetlenül kis szénatomos alkilcsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése hidrogénatom, akkor $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése arginin vagy lizin, vagy amennyiben

R_1 jelentése metilcsoport, akkor $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése N-metil-glükamin.

A reakciót vizes oldatban, vagy alkalmas protikus aprotikus szerves oldószerben, mint például alifás vagy cikloalifás éterben,



például dietil-éterben, tetrahydrofuranban vagy dioxánban, vagy kis szénatomos alkoholban, mint például metanolban vagy etanolban hajtjuk végre. A reakciót 0°C - az oldószer forráspontja hőmérséklete közötti hőmérsékleten, előnyösen $10 - 30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük. A képzett sókat szokásos eljárásokkal nyerjük ki a reakcióelegyből, amely lehet szűrés, amennyiben ezek a sók az eredeti közegben oldhatatlanok; vagy - amennyiben a közegben oldottak, bepárlással csaphatjuk ki a sókat, vagy valamilyen nem oldó oldószer adagolásával végezhetjük a csapadékként történő leválasztást.

A találmány szerinti vegyületek a betegnek vizes oldat formájában adagolhatók parenterális vagy intravénás injekció formájában, vagy olajos szuszpenzió formájában adagolhatók intramuszkuláris injektálás esetében.

A találmány szerinti vegyületek meglepően nagy stabilitást mutatnak vizes oldatokban, összehasonlítva az alkálifém sókkal, például a nátrium- vagy kálium-sókkal. Ezt a stabilitást a továbbiakban részletesen bemutatjuk. A jelen találmány szerinti vegyületek gyulladáscsökkentő hatást fejtenek ki, és alkalmasak például reumás ízületi gyulladás, ízületmerevedéses csigolyagyulladás, lumbágó traumatizált állapot, ficam, valamint szemgyulladás kezelésében. A találmány szerinti vegyületek ezen túlmenően fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya különösen az (I) általános képletű sóvegyületek, ahol

R_1 és R_2 egymástól függetlenül etilcsoport, vagy amennyiben

- R_1 jelentése hidrogénatom, akkor $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése L-arginin vagy L-lizin, vagy amennyiben
- R_1 jelentése metilcsoport, akkor $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése N-metil-glükamin.

A találmány tárgya előnyösen az alábbi példákban megadott (I) általános képletű vegyület.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények azzal jellemezhetők, hogy a találmány szerinti vegyületet tartalmazzák, és alkalmas enterikus, mint például orális vagy rektális, és ezen túlmenően parenterális adagolásra valamely melegvérű állat számára, továbbá a készítmények gyógyszerészetileg elfogadható aktív hatóanyagot tartalmaznak, vagy ezen túlmenően gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak. Az aktív hatóanyagok alkalmazott dózisa függ a beteg korától és az adott betegség típusától, valamint az adagolás útjától.

A találmány szerinti új gyógyszerkészítmények például körülbelül 10 - 80 % közötti, előnyösen körülbelül 20 - 60 % közötti aktív hatóanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti készítmények, amelyek enterikus és/vagy parenterális adagolásra alkalmasak, lehetnek egység dózis formák, mint például drázsé, tabletta, kapszula vagy kúp formák, valamint lehetnek ampulla formák. A találmány szerinti készítményeket egyebek között a szokásos módon állíthatjuk elő, például szokásos keveréssel, granulálással, kiszerezéssel, oldással vagy liofilizálással.

Például az orális adagolásra alkalmazott gyógyszerkészítmények úgy állíthatók elő, hogy az aktív hatóanyagot szilárd hordozóanyaggal elegyítjük, majd kívánt esetben granuláljuk, és amennyiben szükséges, a granulátumot vagy keveréket feldolgozzuk. Amennyiben ez kívánatos, ehhez az elegyhez alkalmas kisserelőanyagokat adagolunk, és így megfelelő tablettát vagy drázsémagokat állítunk elő.

A találmány szerinti készítményben alkalmazható hordozóanyagok előnyösen lehetnek töltőanyagok, mint például cukrok, mint például laktóz, szacharóz, mannitol vagy szorbitol, cellulózkészítmények és/vagy kalcium-foszfátok, mint például trikálcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát; ezen túlmenően kötőanyagok, mint például keményítőpaszták, például kukorica-keményítő, búzakeményítő, rizskeményítő vagy burgonya-keményítő, zselatin, tragakanta, metil-cellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon, és kívánt esetben dezintegrálószerrek, mint például a fent említett keményítők, valamint a karboxi-metil-keményítő, a térhálósított polivinil-pirrolidon, az agar-agar, alginsav vagy ennek sói, mint például a nátrium-alginát. A segédanyagok lehetnek még ezen túlmenően folyást elősegítő anyagok, folyást biztosító anyagok, valamint kenőanyagok, mint például a szilícium-sav, talkum, sztearinsav vagy ennek sói, mint például magnézium-sztearát vagy kalcium-sztearát és/vagy polietilén-glikol. A drázsémagokat általában alkalmas, kívánt esetben enterikus bevonattal látjuk el, és így egyebek között alkalmazhatunk koncentrált

cukor-oldatokat, amelyek tartalmazhatnak gumiarábikumot, talkumot, polivinil-pirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot, vagy alkalmazhatunk bevonó oldatokat alkalmas szerves oldószerekben vagy oldószer-keverékekben, vagy enterikus bevonat készítése esetében alkalmazhatunk megfelelő cellulóz-készítményt, mint például acetil-cellulóz-ftalát vagy hidroxipropilmetil-cellulóz-ftalát oldatokat. A tablettá vagy draszté bevonatához színezőanyagokat vagy pigmenteket is adagolhatunk, például olyan célból, hogy az aktív hatóanyagot tartalmazó tablettá felismerhetőségét, illetve eltérő dózisát jelöljük.

Az egyéb orálisan adagolható gyógyszerkészítmények a szárazon töltött kapszulák, amelyek lehetnek zselatin, valamint lágy, lezárt kapszulák, amely utóbbiak zselatint és lágyítót, mint például glicerolt vagy szorbitolt tartalmaznak. A szárazon töltött kapszula formák az aktív hatóanyagot granulátum formájában tartalmazhatják, például töltőanyagokkal keverékben, amely töltőanyagok lehetnek laktóz, kötőanyagokkal, mint például keményítővel és/vagy csúszást elősegítő anyagokkal, mint például talkum vagy magnézium-sztearát, és kívánt esetben stabilizálószereket is tartalmazhatnak. A lágy kapszulákban az aktív hatóanyag előnyösen alkalmas folyadékban oldott vagy szuszpendált, amely oldószer lehet zsírolaj, paraffinolaj vagy folyékony polietilén-glikol, amelyhez továbbá stabilizálószereket is adagolhatnak.

A rektálisan adagolható gyógyszerkészítmények például lehetnek kúpok, amelyek az aktív hatóanyagot valamely kúp alapanyaggal elegyben tartalmazzák. Alkalmos kúp alapanyagok például a természetes vagy szintetikus trigliceridek, a paraffin, szénhidrogének, polietilén-glikol vagy a nagyobb szénatomos alkanolok. Ugyancsak alkalmazható zselatin rektális kapszula, amely esetben az aktív hatóanyagot egy alapanyaggal elegyítik. Alkalmos alapanyagok lehetnek például a folyékony trigliceridek, polietilén-glikol vagy a paraffin-szénhidrogének.

Különösen előnyös, parenterális úton adagolható formák a vizes oldatok, amelyek esetében az aktív hatóanyag vízben oldható formáját, például vízben oldható só-formáját vízben oldják, továbbá lehetnek az aktív hatóanyag szuszpenzió formái, ahol a szuszpenzálszer lehet megfelelő olajos, injektálásra alkalmas szuszpenzió, és ezekben alkalmas lipofil oldószereket vagy hordozóanyagokat, mint például zsírolajokat, például szezámolajat vagy szintetikus zsírsav-észtereket, mint például etil-oleátot vagy triglicerideket alkalmaznak; továbbá lehetnek vizes, injektálásra alkalmas szuszpenziók, amelyek viszkozitást növelő anyagokat tartalmaznak, amely lehet például nátrium-karboxi-metil-cellulóz, szorbit és/vagy dextrans, és kívánt esetben stabilizálószereket is tartalmazhatnak.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyület alkalmazása előnyösen gyógyszerkészítmény formájában. Az aktív hatóanyag igényelt dózismennyisége függ a melegvérű

állat fajától, korától és állapotától, továbbá az adagolás útjától. Általános esetben a napi körülbelüli dózis egy körülbelül 75 kg testtömegű beteg esetében körülbelül 5 - 1000 mg, előnyösen körülbelül 10 - 200 mg közötti. Ezt a dózist egyszeri alkalommal, vagy több, osztott formában, például 2 - 4 osztott dózisformában adagolhatjuk. Az egységdózis formájú gyógyszerkészítmények ebből eredően körülbelül 5 - 250 mg, előnyösen körülbelül 20 - 100 mg közötti aktív hatóanyagot tartalmaznak.



1. példa

2,46 g L-arginin 70,6 ml vízben készült oldatához keverés közben hozzáadagolunk 5,0 g 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat. Az oldatot üvegszűrőn leszűrjük, majd a vizes szűrletet liofilizáljuk. 60 ml etanolt és 0,5 ml vizet adunk a fehér maradékhoz. A kapott szuszpenziót keverés közben 50°C hőmérsékletre melegítjük, majd az oldatot keverés közben 5°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyet 1 órán át 5°C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd a kivált kristályos anyagot leszűrjük, és 0,1 mbar nyomás mellett vákuumban 40°C hőmérsékleten 15 órán át szárítjuk. A 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav argininsójának olvadáspontja: 120 - 125°C.

2. példa

0,29 g L-lizin 20 ml vízben készült oldatához keverés közben hozzáadagolunk 0,70 g 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat. A pH 6,0 értékű elegyet üvegszűrőn leszűrjük, majd a vizes szűrletet liofilizáljuk. A sárgás maradék a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav L-lizinnel képzett sója, amely amorf, porszerű anyag.

3. példa

1,42 g 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat 60 ml éterben oldunk. Az elegyhez 1,0 ml dietil-amint adagolunk, majd az oldatot 3 percen át szobahőmérsékleten keverjük,

és ezt követően 20 mbar nyomás alkalmazásával 30°C hőmérsékleten bepároljuk. A kapott fehér maradékot 10 ml éterrel elegyítjük, majd 5°C hőmérsékleten keverjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük, majd etil-acetát oldószerből átkristályosítjuk. Így a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav dimetil-amin-sóját kapjuk. A termék olvadáspontja: 115 - 128°C, miközben bomlik.

4. példa

1,77 g 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav 50 ml vízben készült oldatához 0,98 g N-metil-D-glükamint adagolunk. Az oldatot liofilizáljuk, majd a kapott maradékot etanolból kristályosítjuk. Így a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav N-metil-D-glükaminsóját nyerjük. A termék olvadáspontja: 140 - 142°C.

5. példa

6,0 g 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav 135 ml vízben készült szuszpenziójához keverés közben hozzáadagoljuk 1,76 g kálium-hidrogén-karbonát 33 ml vízben készült oldatát. A szuszpenziót pH = 7,3 értéken 5 órán át keverjük. A kapott homályos oldatot üvegszűrőn leszűrjük, majd a szűrletet liofilizáljuk. A maradékot 25 ml etil-acetátban 50°C hőmérsékleten oldjuk. A kapott oldatot ezután 10°C hőmérsékletre hűtjük, majd keverés közben 100 ml étert adagolunk hozzá. A kivált



gyantaszzerű anyagot az oldószer dekantálásával izoláljuk. A gyanúhoz 20 mg etil-acetátot adagolunk, majd az elegyet 10°C hőmérsékleten 4 órán át keverjük. A kapott kristályos anyagot leszűrjük, majd 0,1 mbar nyomáson szobahőmérsékleten szárítjuk. A 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav káliumsóját nyerjük, amelynek olvadáspontja: 122 - 130°C (bomlik).

6. példa

0,1 g 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav L-arginin-sója 3 ml vízben készült oldatát 25 órán át szobahőmérsékleten tároljuk. Ezt követően az oldatot 1 n sósav-oldattal megsavanyítjuk. A kapott szuszpenziót kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldatot 20 mbar nyomáson, 30°C hőmérsékleten bepároljuk. A kristályosodott maradékot 0,1 mbar nyomás alkalmazásával szobahőmérsékleten 15 órán át szárítjuk. A vegyületről H^1 -NMR-spektrumot készítünk (Varian VXR 400 S spektrométer segítségével, tetrametil-szilán belső standard alkalmazásával).

1H -NMR-spektrum (C_6D_6), delta: 3,66 (s, CH_2 -a), 4,08 (s, CH_2 -b).
[(IV) képletű vegyület].

A kapott maradék tiszta 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat tartalmaz, amelyet NMR-spektrum, valamint vékonyréteg-kromatográfia segítségével igazolunk.

A vékonyréteg-kromatográfiai analízist szilikagél 60

F₂₅₄ (Merck) lemezekken végeztük. Az eluensként a VRK analízis során benzol-etil-acetát-ecetsav 90 : 5 : 5 elegyet alkalmazunk, és a foltok elhelyezkedését 0,5 g K₂Cr₂O₇ 80 ml vízben, illetve ehhez 20 ml tömény kénsavat adagolva készült spray alkalmazásával tesszük láthatóvá.

7. példa

0,1 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav káliumsójának 3 ml vízben készült oldatát 25 órán át szobahőmérsékleten tároljuk. Ezt követően az oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk, majd a kapott szuszpenziót kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd 20 mbar alkalmazásával 30°C hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 0,1 mbar alkalmazásával szobahőmérsékleten 15 órán át szárítjuk. Az ¹H-NMR-spektrumot a 6. példa szerinti-eknek megfelelően mérjük.

¹H-NMR-spektrum (C₆D₆), delta: 3,66 (s, CH₂-a), 4,08 (s, CH₂-b), 3,488 (s, CH₂-c), 3,22 (s, CH₂-d).

A maradék az (Ib) képletű vegyület, a (II) képletű vegyület és a (III) képletű vegyület elegye, ahol a (II) képletű vegyület 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav, és a (III) képletű vegyület 1-(2,6-diklór-fenil)-oxindol. Az NMR-spektrum adatai szerint az elegy 95 % (Ib) képletű vegyületet, 3 % (II) képletű vegyületet és 2 % (III) képletű vegyületet tar-

talmaz. A (II) és (III) képletű vegyületeket VRK-analízis segítségével is azonosítottuk.

8. példa

Azonos mintákat és NMR-spektrum analízist végeztünk a 6. példa szerintiéknek megfelelően az L-argininsóval és az L-lizinsóval a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav sók esetében. Az NMR-spektrum 100 %-osan megfelel az (Ib) képletű vegyületnek. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

9. példa

A minta előállítását és az NMR-spektrum analízist a 6. példában leírt módon végeztük, azonban ebben az esetben a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav L-argininsóját dietil-aminsóval helyettesítettük. Az NMR-spektrum 100 %-ig megfelel az (Ib) képletű vegyületnek. Az eredményt az 1. táblázatban mutatjuk be.

10. példa

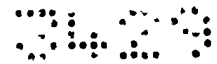
Minta-előállítást és NMR-spektrum analízist végeztünk a 6. példa szerintiéknek megfelelően, azonban a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav L-argininsóját N-metil-D-glükaminsóval helyettesítettük. Az NMR-spektrum 100 %-ig megfelel az (Ib) képletű vegyületnek. Az eredményt az 1. táblázatban adjuk meg.

11. példa

Minta-előállítást és NMR-spektrum analízist végeztünk a 7. példa szerintiéknek megfelelően, azonban a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav káliumsóját nátriumsóval helyettesítettük. Az NMR-spektrum szerint keveréket kapunk, amely 95 % (Ib) képletű vegyületet, 3 % (II) képletű vegyületet és 2 % (III) képletű vegyületet tartalmaz. Az eredményt az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. t á b l á z a t

Só	Vízben oldhatóság (%)	Vízben való stabilitás 25 óra után		
		magsavanyítás és etil-acetáttal történő extrakció hozama (%)		
		(Ib)	(II)	(III)
kálium	20	95	3	2
nátrium	20	95	3	2
L-arginin	20	100	stabil	
L-lizin	1	100	stabil	
dietil-amin	20	100	stabil	
N-metil-D-glükamin	20	100	stabil	



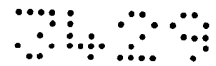
12. példa

10 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettá formát állítunk elő, az alábbiak szerint:

Összetétel (10.000 tablettá)

aktív hatóanyag	100,0 g
laktóz	450,0 g
burgonya-keményítő	350,0 g
zselatin	10,0 g
talkum	60,0 g
magnézium-sztearát	10,0 g
szilícium-dioxid (erősen diszpergált)	20,0 g
etanol	kiegészítő mennyiség

Az aktív hatóanyagot elegyítjük a laktózzal és 292 g burgonya-keményítővel. Az elegyet a zselatin etanolos oldatával nedvesítjük, majd szitán granuláljuk. Ezután a granulátumot megszáritjuk, majd hozzáadagoljuk a maradék burgonya-keményítőt, a magnézium-sztearátot, talkumot és a szilícium-dioxidot. Az elegyet elkeverjük, majd tablettá formává préseljük úgy, hogy minden egyes tablettá 100,0 mg tömegű és 10,0 mg aktív hatóanyagot tartalmaz. Amennyiben kívánatos, a tabletták osztott bevágással rendelkezhetnek abból a célból, hogy a dózis finomabb adagolását elvégezhessük.



13. példa

20 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kemény zselatin kapszula formát állítunk elő, az alábbiak szerint:

Összetétel (1000 kapszula)

aktív hatóanyag	20,0 g
laktóz	240,0 g
mikrokristályos cellulóz	30,0 g
nátrium-lauril-szulfát	2,0 g
magnézium-sztearát	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot a liofilizált aktív hatóanyaghoz adagoljuk 0,2 mm méretű szitán át. Ezt követően a két komponenst alaposan elkeverjük. Ezután az elegyhez 0,6 mm méretű szitán először a laktózt, majd 0,9 mm méretű szitán a mikrokristályos cellulózt adagoljuk a keverékhez. Ezután a keveréket 10 percen át alaposan elegyítjük. Végül a kapott elegyhez 0,8 mm méretű szitán hozzáadagoljuk a magnézium-sztearátot. A kapott elegyet további 3 percen át keverjük, majd 0 méretű, kemény zselatin kapszulákba 300 mg kapott elegyet töltünk.

14. példa

100 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kemény zselatin kapszulákat állítunk elő, az alábbiak szerint:

Összetétel (1000 kapszula)

aktív hatóanyag	100,0 g
laktóz	250,0 g
mikrokristályos cellulóz	30,0 g
nátrium-lauril-szulfát	2,0 g
magnézium-sztearát	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot a liofilizált aktív hatóanyaghoz adagoljuk 0,2 mm méretű szitán át. Ezt követően a két komponenst alaposan elkeverjük. Ezután az elegyhez 0,6 mm méretű szitán először a laktózt, majd 0,9 mm méretű szitán a mikrokristályos cellulózt adagoljuk a keverékhez. Ezután a keveréket 10 percen át alaposan elegyítjük. Végül a kapott elegyhez 0,8 mm méretű szitán hozzáadagoljuk a magnézium-sztearátot. A kapott elegyet további 3 percen át keverjük, majd 0 méretű, kemény zselatin kapszulákba 300 mg kapott elegyet töltünk.

15. példa

50 mg aktív hatóanyagot tartalmazó, filmbevonattal rendelkező tabletta formát állítunk elő, az alábbiak szerint:



Összetétel (1000 filmbevonattal ellátott tablettá esetében)

aktív hatóanyag	50,0 g
laktóz	100,0 g
kukorica-keményítő	70,0 g
talkum	10,0 g
kalcium-sztearát	2,0 g
hidroxi-propil-metil-cellulóz	2,36 g
shellac	0,64 g
víz	kiegészítő mennyiség
diklór-metán	kiegészítő mennyiség

Az aktív hatóanyagot, a laktózt és 40 g kukorica-keményítőt elegyítünk, majd 15 g kukorica-keményítőből és vízből készült eleggyel, pasztával nedvesítjük. Ezután a kapott keveréket granuláljuk. A granulátumot megszáritjuk, majd a kukorica-keményítő maradékát, a talkumot és a kalcium-sztearátot az elegyhez adagoljuk, és a granulátummal elkeverjük. A kapott keveréket 240 mg tömegű tablettákká préseljük, majd hidroxipropil-metil-cellulóz és shellac diklór-metánban készült oldatával filmbevonattal látjuk el. A tablettá végső tömege a filmbevonat elkészítése után 283 mg.

16. példa

0,2 % koncentrációjú injekció- vagy infúzió-oldatot készítünk, az alábbiaknak megfelelően:



Összetétel (1000 ampullára számítva)

aktív hatóanyag	5,0 g
nátrium-klorid	22,5 g
foszfát puffer, pH = 7,4	300,0 g
ionmentes víz	2.500,0 ml-rel
	kiegészítő mennyiség

Az aktív hatóanyagot és a nátrium-kloridot 1000 ml vízben oldjuk, majd mikroszűrőn leszűrjük. A puffer-oldatot az oldathoz adagoljuk, majd víz segítségével az oldat térfogatát 2500 ml térfogatra egészítjük ki. Az egységdózis forma előállítása céljából 1,0 ml vagy 2,5 ml adagokat üvegampullába helyezünk. Ez esetben minden egyes ampulla 2,0 mg vagy 5,0 mg aktív hatóanyagot tartalmaz.

17. példa

1 % aktív hatóanyagot tartalmazó kenőcsöt (olaj/víz emulzió) állítunk elő, az alábbiak szerint:

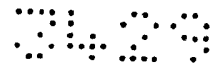


aktív hatóanyag	1,0 g
katil-alkohol	3,0 g
glicerol	6,0 g
metil-parabén	0,18 g
propil-parabén	0,005 g
Arlacel 60	0,6 g
Tween 60	4,4 g
sztearinsav	9,0 g
izopropil-palmitát	2,0 g
paraffinolaj (viszkózus)	10,0 g
ionmentes víz, kiegészítő mennyiség	100,0 g

18. példa

1 % aktív hatóanyagot tartalmazó gél formát állítunk elő, az alábbiak szerint:

aktív hatóanyag	1,0 g
Carbopol 934P	1,0 g
glicerol	3,0 g
izopropanol	25,0 g
Softigen ^R 767	0,2 g
ionmentes víz, kiegészítő mennyiség	100,0 g



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav valamely szerves bázikus kationnal képzett sója, ahol

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomos alkilcsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése hidrogénatom, $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése arginincsoport vagy lizincsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése metilcsoport, $H-N(R_1)(R_2)$ általános képletű csoport jelentése N-metil-glükamin-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül etilcsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése hidrogénatom, $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése L-arginin vagy L-lizin, vagy amennyiben

R_1 jelentése metilcsoport, $H-N(R_1)(R_2)$ általános képletű csoport jelentése N-metil-glükamin-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav L-argininsója.



4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav L-lizinsója.

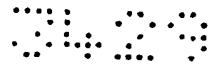
5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav N-metil-D-glükaminsója.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsav dietil-aminsója.

7. Az 1 - 6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása humán vagy állati testben terápiás kezelésre.

8. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti só aktív hatóanyagot, valamint gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyagot vagy kiegészítő anyagot tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása szokásos gyakorlatban gyógyszerkészítmény előállítására.



10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása reumás ízületi gyulladás, izomgörcs, csigolyagyulladás, lumbágó, ficam vagy szemgyulladás kezelésére.

11. Eljárás az 1. igénypont szerinti só előállítására, azzal jellemezve, hogy a 2-[(2,6-diklór-fenil)-amin]-fenil-acetoxi-ecetsavat lényegében ekvimoláris mennyiségű (Ia) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomos alkilcsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése hidrogénatom, $H-N(R_1)(R_2)$ jelentése arginincsoport vagy lizincsoport, vagy amennyiben

R_1 jelentése metilcsoport, $H-N(R_1)(R_2)$ általános képletű csoport jelentése N-metil-glükamin-csoport,

és a reakciót vizes oldatban, vagy protikus vagy aprotikus szerves oldószerben hajtjuk végre.

A meghatalmazott

Ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S. B. G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Rodavégja
H-1062 Budapest, Andrásy ut 113.
24-950, Fax: 34-21 111

A lap r/fz

S. K. Kovács

IPVÉDELMI PÉLDÁNY

1/1

75341

