

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

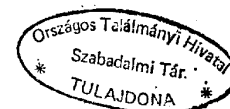
**193850 B**

(22) A bejelentés napja: 86.02.25. (21) 796/86  
(33) US:  
(32) 85.02.25.  
(31) 705 243

(51) Int.Cl.<sub>4</sub>  
A 61 K 31/40  
C 07 D 487/14  
A 61 K 9/00

(41) (42) A közzététel napja: 1986.12.29.

(45) Megjelent: 1989.04.24.



(72) Feltalálók:  
KAPLAN Murray Arthur, VYAS M. Dolatrai,  
PALEPU R. Nagasware, New York, CHEN J.  
Chih-Ming, New Jersey, US

(73) Szabadalmas:  
Bristol-Myers Company, New York, N.Y., US

## (54) ELJÁRÁS 7-(DIMETIL-AMINO-METILIDÉN-AMINO)- -9a-METOXI-MITÓZÁN AMPULLA BELSEJÉBEN TÖRTÉNŐ LEVÁLASZTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitózán egységnyi dózisnak megfelelő steril mennyiségének ampulla belsejében történő leválasztására, és ilyen ampullákat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány értelmében a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitózán terci-

er-butanollal készült oldatát steril ampullába töltik, majd a terciar-butanolt eltávolítják, például elpárologtatással vagy liofilizálással, és az ampullát alkalmas módon lezárják. Az ampullában ilyen módon leválasztott anyag legfeljebb 0,5 mólekvalens mennyiségű terciar-butanolt tartalmaz, és hőbehatásnak igen jól ellenáll.

1  
A találmány tárgya eljárás 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán-nak ampulla belsejében történő leválasztására.

A mitomicin C antibiotikumot fermentálással állítják elő, és jelenleg felhasználják a gyomor vagy a hasnyálmirigy szétszört adenokarcinómájának gyógyításánál, más, engedélyezett kemoterápiás szerekkel kombinálva, és tüneti kezelések céljára, ha más módszerek sikerteleneknek bizonyultak [Mutamycin® Bristol Laboratories, Syracuse, New York 13201, Physicians' Desk Reference, 38 th Edition, 1984, p. 750]. A mitomicin C antibiotikumot és fermentálással történő előállítását a 3 660 578 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, amelyet 1972 május 2-án engedélyeztek, és amelynek az elsőbbsége korábbi bejelentések, közöttük egy Japánban 1957 április 6-án benyújtott szabadalmi bejelentés elsőbbségének felel meg.

A mitomicin A, B és C, valamint a porfomicin szerkezetét először a Lederle Laboratories Division American Cyanamid Company kutatói, J.S. Webb és munkatársai publikálták [J. Amer. Chem. Soc., 84, 3185-3187 (1962)]. A szerkezetkutatás során alkalmazott egyik kémiai átalakításnál a mitomicin A és a mitomicin C közötti kapcsolatot úgy igazolták, hogy az előbbi, amely 7,9a-dimetoxi-mitozán, ammóniával az utóbbivá, 7-amino-9a-metoxi-mitozánná alakították. A mitomicin A 7-es helyzetű metoxicsoportjának az átalakítása fontos reakciónak bizonyult a daganatellenes hatású mitomicin C származékok előállításánál. Az alábbi szakcikkek ismertetik a mitomicin A átalakítását daganatellenes hatású, a 7-es helyzetben szubsztituált-amino-csoportot tartalmazó mitomicin C származékká:

Matsui és munkatársai, The Journal of Antibiotics, XXI, 189-198 (1968);

Kinoshita és munkatársai, J. Med. Chem., 14, 103-109 (1971);

Iyengar és munkatársai, J. Med. Chem., 24, 975-981 (1981);

Iyengar, Sami, Remers és Bradner, Abstracts of Papers — Annual Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, Nevada, March, 1982, Abstract No. MEDI 72;

Sasaki és munkatársai, Internat. J. Pharm., 15, 49 (1983).

Az alábbi szabadalmi leírások 7-es helyzetben szubsztituált amino-mitozán-származékok előállítását ismertetik mitomicin A, mitomicin B vagy ezek egy N<sup>1a</sup>-szubsztituált származéka és primer vagy szekunder amin reakciójával:

Cosulich és munkatársai, 3 332 994 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, engedélyezve 1967 július 25-én; Matsui és munkatársai, 3 420 846 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, engedélyezve 1969 január 7-én; Matsui és munkatársai, 3 450 705 sz. amerikai egyesült álla-

2  
mokbeli szabadalmi leírás, engedélyezve 1969 június 17-én; Matsui és munkatársai, 3 514 452 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, engedélyezve 1970 május 26-án; Nakano és munkatársai, 4 231 936 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, engedélyezve 1980 november 4-én; Remers, 4 268 676 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, engedélyezve 1981 május 19-én.

5  
10  
15  
A 7-es helyzetben helyettesített aminocsoportot tartalmazó mitomicin C származékokat irányított bioszintézissel is előállítottak: a fermentáléhoz primer aminokat adtak, majd elvégezték a szokásos mitomicin-fermentálást [C.A. Claridge és munkatársai, Abst. of the Annual Meeting of Amer. Soc. for Microbiology, 1982, Abs. 028].

20  
25  
30  
35  
A 896 963 sz. belga szabadalmi leírás olyan új monoguanidino- vagy mono- és bisz-amidino-mitomicin C analógokat ismertet, ahol a mitomicin C 7-amino-csoportjának nitrogénatomja és/vagy a 10-helyzetű karbamoil-oxi-metil-csoport nitrogénatomja egy amidino-szubsztituens részét képezi, vagy a 7-amino-csoport nitrogénatomja egy guanidinocsoport része. Az egyik ilyen vegyület az (I) képletű 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán, amelyet a fenti belga szabadalmi leírás 8. és 15. példájában ismertetett módon állítottak elő. Ez az amorf szilárd anyagként képződő vegyület igen hatékony a P-388 leukémiával szemben egészen és patkányon, meghaladva a mitomicin C hatékonyságát mind a maximális hatás, mind pedig a tömegegységre számított aktivitás tekintetében (összehasonlítva az azonos hatás eléréséhez szükséges dózisok nagyságát).

40  
45  
50  
55  
Ez az amorf vegyület azonban általában instabil 25-56°C közötti hőmérsékleten. Mind- eddig nem áll rendelkezésre alkalmas módszer, amellyel ezt a vegyületet dózisegységnyi mennyiségben steril ampullába juttathatjuk és ott olyan alakban tarthatjuk, amely parenterálisan beadható közeggel gyógyászati készítménnyé alakítható. Tekintettel arra, hogy a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán rendkívül csekély mennyiségeit alkalmazzuk az egységnyi dózisú gyógyászati készítményekben, és a vegyület rendkívül toxikus, nem kívánatos a vegyület nagy tömegben, azaz száraz por alakjában való kezelése. Továbbá, mivel a vegyület vízben instabil, vizes oldatai nem használhatók fel arra, hogy a vegyület dózisegységnyi mennyiségét steril ampullába juttassuk.

60  
65  
Azt találtuk, hogy a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt egységnyi dózisú steril alakban választhatjuk le ampullában oly módon, hogy a vegyület tercier-butanollal készült oldatát steril ampullába töltjük, a tercier-butanolt ezután eltávolítjuk, például elpárologtatással vagy liofilizálással, majd az ampullát alkalmas módon, például dugó segítségével lezárjuk. Az így leválasztott anyag legfeljebb 0,5 mólekvivalens mennyiségű tercier-butanolt tartalmazhat hemi-

szolvátként, és nagyon jól ellenáll hőbehatásnak. Parenterálisan beadható alkalmas vivőanyaggal összekeverve felhasználásra kész gyógyászati készítménnyé alakíthatjuk.

A találmány szerinti eljáráshoz felhasznált 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitoxán amorf vagy kristályos lehet.

Az amorf 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitoxánt a 896 963 sz. belga szabadalmi leírás 8. és 15. példája szerinti eljárásokkal állítjuk elő. Ezeket az eljárásokat az alábbiakban ismertetjük.

**A 896 963 sz. belga szabadalmi leírás 8. példája szerinti eljárás:**

7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-N<sup>10</sup>-(dimetil-amino-metilidén)-9a-metoxi-mitoxánt a következőképpen készítettünk:

500 mg (1,50 mM) mitomicin C 25 ml kloroformmal készített szuszpenziójához összesen 9,6 ml N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetált adtunk (a reagáltatás kezdetén, majd 18, 21 és végül 23 óra elteltével 2,4 ml térfogatú részletekben), és a szuszpenziót 50 °C-on kevertük 41 órán át. Az oldószer és a reagens feleslegének lepárlása után sötétzöld maradékot kaptunk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (diklórmetán és metanol 20:1 arányú elegyének alkalmazásával) mitomicin C távollétét és két új, zöldszínű komponens jelenlétét mutatta ( $R_f=0,16$  és  $0,22$ ). A fő komponens ( $R_f=0,16$ ) gyorskromatográfiásan különítettük el, eluálószerként diklórmetán és metanol 20:1 arányú elegyét használva. 340 mg (51,5 %) zöld, szilárd anyagot kaptunk, amelyet dietiléterben oldottunk, az oldathoz hexánt adtunk, és sötétzöld, amorf por vált ki, amely 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-N<sup>10</sup>-(dimetil-amino-metilidén)-9a-metoxi-mitoxán volt. MMR spektrum ( $d_5$ -piridin) delta-értékek: 2,18 (szingulett, 3H), 2,70 (széles szingulett, 1H), 2,76 (szingulett, 3H), 2,82 (szingulett, 3H), 2,86 (szingulett, 6H), 3,22 (szingulett, 3H), 3,30 (széles szingulett, 1H), 3,60 (dublett, J = 12 Hz), 4,12 (dublettekből álló dublett, 1H, J = 10 Hz és 4 Hz), 4,43 (dublett, 1H, J = 12 Hz), 4,90 (széles szingulett, 1H), 5,10 (triplett, 1H, J = 10 Hz), 5,52 (dublettekből álló dublett, 1H, J = 10 Hz és 4 Hz), 7,85 (szingulett, 1H), 8,64 (szingulett, 1H). Infravörös spektrum (káliumbromid-pasztila)  $\nu_{max}$ -értékek: 3300, 2930, 1675, 1620, 1545, 1230 és 1060  $cm^{-1}$ . Ultraibolya spektrum (víz)  $\lambda_{max}$ -érték: 390 és 244 nm.

Analízis a  $C_{19}H_{28}N_6O_5$  képlet alapján: számított: C 56,71 %, H 6,08 %, N 18,90 %; talált: C 56,20 %, H 6,28 %, N 17,88 %.

7-(Dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitoxánt az alábbiak szerint állítottunk elő:

600 mg (1,35 mM) 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-N<sup>10</sup>-(dimetil-amino-metilidén)-9a-metoxi-mitoxán 10 ml metanollal készült oldatához 2,2 ml (10,8 mM) amino-difenil-

-metánt adtunk, és a kapott oldatot 4 órán át 54 °C-on kevertük. A reakció lefolyását vékonyrétegkromatográfiás vizsgálattal ellenőriztük, oldószerkelegyként diklórmetán és metanol 90:10 arányú elegyét használva. 4 óra elteltével a kromatogramból eltűnt a kiindulási anyag ( $R_f=0,35$ ), és helyette egy új zöldszínű főfolt jelent meg ( $R_f=0,29$ ). Az oldatot ekkor csökkentett nyomáson bepároltuk, a visszamaradó szirupszerű anyagot gyorskromatografálásnak vetettük alá 25 g szilikagélen, eluálószerként diklórmetán és metanol 20:1 arányú elegyét használva. A zöldszínű komponens tartalmazó frakciókat ( $R_f=0,29$ ) egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk.

Ilyen módon 215 mg (41 %) 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitoxánt kaptunk amorf, szilárd anyag alakjában.

MMR spektrum ( $d_5$ -piridin) delta-értékek: 2,18 (szingulett, 3H), 2,70 (széles szingulett, 1H), 2,80 (szingulett, 3H), 2,88 (szingulett, 3H), 3,08 (széles szingulett, 1H), 3,24 (szingulett, 3H), 3,56 (széles dublett, 1H, J = 12 Hz), 4,00 (dublettekből álló dublett, 1H), 4,44 (dublett, 1H, J = 12 Hz), 5,06 (triplett, 1H, J = 10 Hz), 5,56 (dublettekből álló dublett, 1H, J = 10 Hz és 4 Hz), 7,58 (széles szingulett, 2H), 7,88 (szingulett, 1H).

Infravörös spektrum (káliumbromid-pasztila)  $\nu_{max}$ -értékek: 3300-3450, 2960-2910, 1715, 1620, 1535, 1050  $cm^{-1}$ .

Ultraibolya spektrum (víz)  $\lambda_{max}$ -értékek: 390 és 226 nm.

Analízis a  $C_{18}H_{23}N_5O_5$  képlet alapján: számított: C 55,48 %, H 5,91 %, N 17,98 %; talált: C 54,83 %, H 5,67 %, N 16,90 %.

**A 896 963 sz. belga szabadalmi leírás 15. példája szerinti eljárás:**

0,5 M koncentrációjú N,N-dimetil-klór-metilidén-iminium-klorid-oldatot készítettünk oly módon, hogy 1,57 g (12,5 mmól) oxalil-kloridot csepegtettünk 0 °C-on 915 mg (12,5 mmól) dimetilformamid 25 ml kloroformmal készült oldatához, majd a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertük.

Ezzel egyidejűleg 5 ml dimetilformamidban oldott 334 mg (1 mmól) mitomicin C-t hozzáadtunk 3 ml dimetilformamidban szuszpendált 36 mg (1,5 mmól) nátriumhidridhez, szobahőmérsékleten 20 percig kevertük, majd -40 és -50 °C közötti hőmérsékletre hűtöttük, és hozzáadtuk a fenti N,N-dimetil-klór-metilidén-iminium-klorid-oldat 3 ml (1,5 millimól) mennyiségét. A reakcióelegyet 10 percig kevertük -40 °C-on, hozzáadtunk további 18 mg (0,75 mmól) nátriumhidridet, és 1 órán át -40 °C-on tartottuk. Az elegyet ekkor diklórmetánnal hígítottuk, szűrítettük, a szűrletet bepároltuk, és a maradékot vékonyréteg-kromatográfiásan kromatografáltuk szilikagélen, eluálószerként 10 % metanolt tartal-

mazó diklórmetánt használva. A zöldszíni főolt extrakciójával 78 mg (43%) amorf, szilárd anyagot különítettünk el, amelynek az MMR spektruma és a vékonyréteg-kromatografálás megfigyelt viselkedése azonos volt a fentiek szerint előállított 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánéhoz (a termelésre vonatkozó értéknél figyelembe vettük a regenerált mitomicin C mennyiségét is).

Az amorf 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt úgy alakíthatjuk át kristályos anyaggá, hogy az amorf vegyületet acetonban és/vagy etanolban oldjuk, majd a kapott oldatot éterhez adjuk. Előnyösen az amorf vegyület oldatát hosszabb idő alatt, például 20 perc alatt adjuk hozzá az éterhez. A kristályos 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt úgy is előállíthatjuk, hogy az amorf (I) képletű vegyületet etil-éterben szuszpendáljuk, majd a szuszpenzióhoz kevés kristályos 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt adunk. Ekkor az amorf 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán kristályos anyaggá alakul át.

Könnyen készíthetünk oldatot a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánból tercier-butanol vagy legfeljebb 20 súly% etanolt tartalmazó tercier-butanol segítségével. Ezek az oldatok legalább 48 órán át stabilak 24 °C-on. Az oldatokat szűrővel sterilizelhetjük, és steril ampullákba tölthetjük. Az oldószert eltávolíthatjuk szublimálással, és ekkor szivacsos, olivazöld, amorf anyagot kapunk, vagy 25-30 °C-on végzett szabályozott elpárologtatással, és ekkor sötétzöld, főleg kristályos, üvegszerű maradék képződik. Mindkét szilárd forma eléggé stabil a gyógyászati felhasználáshoz.

Ha a találmány szerinti tercier-butanolt alkalmazunk, több előnyt is tapasztalunk. Tercier-butanollal nagyon stabil oldatot kapunk, amelyet jól kezelhetünk, ellentétben a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán vizes oldatával, amely instabil. Emellett a tercier-butanol könnyen szublimálható, ezért az eltávolítása nem jelent nehézséget. Továbbá, a tercier-butanollal készült oldatból lényegesen stabilabb alakban válik ki a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán, mint amilyen a korábban leírt amorf 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán.

A 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán ampulla belsejében történő találmány szerinti leválasztását az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

#### 1. példa

1 g 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán szabad bázist 200 ml ösztérfogathoz szükséges mennyiségű tercier-butanolban szuszpendálunk 2 órán át, tompított, szórt fényben, 26-32 °C-on. A kapott oldat 5 mg/ml 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt tartalmaz.

4

Steril körülmények között ezt az oldatot nitrogén-nyomás alatt steril, 0,22 mikron pórusméretű Millipore szűrőn vezetjük át (alkohol-típusú oldószerek számára tervezett szűrőt alkalmazunk). A szűrőletet steril edényben fogjuk fel. Ügyelünk arra, hogy az oldat hőmérséklete ne süllyedjen 26 °C alá, mivel a tercier-butanol 25 ° alatti hőmérsékleten kristályosodhat. Az oldatból 2-2 ml mennyiséget töltünk steril üvegampullákba. Az ampullákat részlegesen bedugaszoljuk elhasított, butil-kaucsuk liofilizáló dugókkal, majd tercier-butanol kondenzálására tervezett steril liofilizáló készülékbe helyezük őket, és az ampullák tartalmát -40 °C-on megfagyaszttjuk. A tercier-butanolt liofilizáljuk vagy szublimálással eltávolítjuk nagy vákuumban, 24-27 °C hőmérsékleten, 24 órán át. Ezután a hőmérsékletet 40-50 °C-ra emeljük 3-5 órai időtartamra, majd 24-27 °C értékre csökkentjük, és a vákuumot steril nitrogéngáz bevezetésével megszüntetjük. Az ampullákat steril alumíniumzárral lezárjuk.

Mindegyik ampullában pelyhes, szivacszerű, sötétzöld, főleg amorf, részben azonban kristályos anyag van jelen, amely legfeljebb 0,5 mólekvalens mennyiségű tercier-butanolt tartalmaz. Az ampullákat sötétben tároljuk 20-26 °C-on.

#### 2. példa

1 g 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán szabad bázist 100 ml ösztérfogathoz szükséges mennyiségű tercier-butanolban szuszpendálunk 2 órán át, tompított, szórt fényben, 26-32 °C-on, a szilárd anyag feloldása céljából. Az így kapott oldat 1 ml térfogata 10 mg 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt tartalmaz. Steril körülmények között, nitrogén-nyomás alkalmazásával az oldatot steril, 0,22 mikron pórusméretű Millipore szűrőn vezetjük át (alkohol-típusú oldószerek számára tervezett szűrőt alkalmazunk). A szűrőletet steril edényben fogjuk fel. A szűrlet 1-1 ml mennyiségét steril üvegampullákba töltjük, az ampullákat részlegesen bedugaszoljuk liofilizáláshoz használatos dugókkal, majd tercier-butanol eltávolítására vagy kondenzálására tervezett steril vákuum-száritószekrénybe helyezük az ampullákat. A hőmérsékletet 26-30 °C-ra állítjuk be, és hagyjuk, hogy az ampullák tartalma felmelegedjen erre a hőmérsékletre. Az ampullák feletti térben a vákuum nagyságát 2-3 óra alatt fokozatosan 24-27 higanyinch értékre növeljük, változtatható nagyságú vákuumot biztosító szerkezet alkalmazásával. A tercier-butanol közelítőleg 1 ml/öt óra sebességgel párolog el. A 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán kikristályosodik az oldatból, ahogy a koncentrációja növekszik az oldatban a tercier-butanol lassú elpárologtatása folytán. További 16-24 órán át tartjuk fenn a 25-27 higanyinch nagyságú vákuumot 26-30 °C-on, majd nagyobb, azaz 10-60 millitorr vákuumot alkal-

7

mazunk, a hőmérsékletet 40-45 °C-ra emeljük, és 4-6 órán át tartjuk fenn. Ezután a hőmérsékletet 24 °C-ra csökkentjük, és hagyjuk, hogy az ampullák tartalma lehűljön 24-27 °C-ra. A vákuumot megszüntetjük steril nitrogén-gáz bevezetésével, és az ampullákat steril alumíniumzárral lezárjuk.

Ilyen módon sűrű, sötétzöld és túlnyomórészt kristályos anyagot kapunk az ampullák belsejében. A termék legfeljebb körülbelül 0,5 mólekvalens mennyiségű tercier-butanolt tartalmaz.

Az ilyen módon leválasztott 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán stabilitását a következőképpen határozzuk meg:

A leválasztott 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt tartalmazó, szükséges mennyiségű ampullát különféle, adott hőmérsékletű térben tartottuk. Meghatározott időközökben eltávolítottunk egy-egy ampullát az adott hőmérsékletű térből, és nagy nyomású folyadékromatográfiás vizsgálat-

8

nak vetettük alá a leválasztott 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt. A vizsgálat során meghatároztuk az 1 mg szilárd anyagban még jelenlevő 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán mennyiségét mikrogrammban. A hőkezelés során bekövetkező, százalékban kifejezett anyagvesztéséget az 1. táblázatban tüntetjük fel. Az ebben a táblázatban amorfnak jefölt anyag a 896 963 sz. belga szabalmi leírás szerint előállított 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán. Ezt az anyagot csupán bemértük az ampullákba, és nem a találmány szerinti eljárással választottuk le az ampullák belsejében. Az „1. példa” és „2. példa” megjelölése a fenti 1. példa, illetve 2. példa szerint az ampullákban leválasztott 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánra vonatkozik. Ahol az 1. táblázatban egy-nél több számérték látható, azt jelenti, hogy a megfelelő példa szerint előállított 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánnal egynél több vizsgálatot végeztünk.

### 1. táblázat

A vizsgált anyag	Százalékos veszteség 7-/dimetil-amino-metilidén-amino/-9a-metoxi-mitozánból 56 °C hőmérsékleten				37 °C-on 100 °C-on 4 hónap 24 óra	
	1 hét	2 hét	4 hét	8 hét		
amorf	14	25	41	-	-	90
1. példa	-	-	1,9; 1,2; 0; 1,5-7,0	0-4,6	0	74
2. példa	-	0	1,8; 0; 1,2; 0	+ 3,8	+6	27; 7

Ahhoz, hogy a tercier-butanolból az ampulla belsejében leválasztott 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán szabad bázist gyógyászati készítménnyé alakítsuk, előnyösen olyan, parenterálisan beadható vizes vívőanyagot adunk hozzá, amelynek a pH-értéke 6,6 és 0,01 mólos citrát-puffert és 1 mg/ml Pluronic F 68-at tartalmaz, vagy olyan vívőanyagot, amely 0,01 mólos L-valin-oidatot tartalmaz, és a pH-ja 6,5-re van beállítva.

Azt tapasztaltuk, hogy a fenti vívőanyagok alkalmazásakor a kapott gyógyászati

### 2. táblázat

Tárolási A visszamaradó 7-/dimetil-amino-metilidén-amid-  
idő, óra no/-9a-metoxi-mitozán mennyisége, %  
0% nikotinamid 10% nikotinamid 30% nikotinamid  
j e l e n l é t é b e n

0	100,0	100,0	100,0
1	88,7	94,1	96,5
2	83,6	91,5	92,8
3	81,2	90,5	94,2

## 2. táblázat (folytatás)

Tárolási A visszamaradó 7-/dimetil-amino-metilidén-amidő, óra no/-9a-metoxi-mitozán mennyisége, %  
0% nikotinamid 10% nikotinamid 30% nikotinamid  
j e l e n l é t é b e n

4	79,0	89,0	93,3
5	77,0	88,4	92,5
6	74,8	86,9	91,6

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán egységnyi dózisnak megfelelő steril mennyiségének ampulla belsejében történő leválasztására, *azzal jellemezve*, hogy a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán tercier-butanollal készült oldatát steril ampullába töltjük, majd a tercier-butanolt eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tercier-butanol eltávolítására liofilizálást alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tercier-butanolos oldatot  $-40^{\circ}\text{C}$ -on megfagyasztjuk, és a tercier-butanolt nagyvákumban szublimáljuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tercier-butanolt elpárologtatással távolítjuk el.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tercier-butanolt vákuumban párologtatjuk el  $25-30^{\circ}\text{C}$ -on.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-10 mg mennyiségű 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt választunk le az ampullában.

7. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-10 mg mennyiségű 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt választunk le az ampullában.

8. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-10 mg mennyiségű 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt választunk le az ampullában.

9. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-10 mg mennyiségű 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt választunk le az ampullában.

15 10. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-10 mg mennyiségű 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt választunk le az ampullában.

20 11. Eljárás az 1. igénypont szerint előállított, steril, száraz 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozánt tartalmazó, felhasználásra kész gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 7-(dimetil-amino-metilidén-amino)-9a-metoxi-mitozán tercier-butanollal készült oldatát steril ampullába töltjük, majd a tercier-butanolt elpárologtatjuk és az ampullát steril körülmények között lezárjuk; és egy, az említett vegyület parenterálisan beadható oldatának előállítására alkalmas vizes vivőanyagot egy másik ampullába töltünk és sterilizálunk; majd a két lezárt ampullát kétrészes gyógyszerkészítménnyé csomagoljuk össze.

35 12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a parenterálisan beadható vizes vivőanyagként 6,6 pH-értékű és 0,01 mólos citrát-puffert tartalmazó oldatot alkalmazunk.

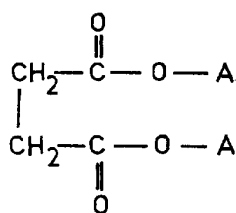
40 13. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a parenterálisan beadható vizes vivőanyagként 0,01 mólos L-valin-oldatot alkalmazunk, melynek pH-értéke 6,5.

45 14. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy parenterálisan beadható vizes vivőanyagként legfeljebb 30 tömeg% nikotinamidot tartalmazó oldatot alkalmazunk.

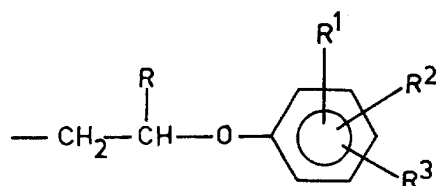
50 15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy parenterálisan beadható vizes vivőanyagként 10-30 tömeg% nikotinamidot tartalmazó oldatot alkalmazunk.

I lap rajz képletekkel

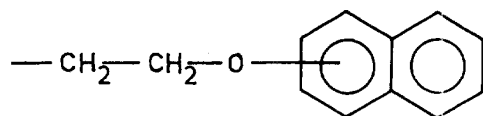
Int.Cl. A 61 K 31/40; C 07 D 487/14;  
A 61 K 9/00



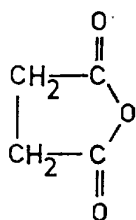
(I)



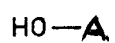
(a)



(b)



(II)



(III)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1247. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod