

(19)



(10) **LT 5148 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5148**
- (21) Paraiškos numeris: **2003 051**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2003 05 29**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2004 02 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2004 07 26**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/IN01/00211**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 12 03**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 05 29**
- (30) Prioritetas: **1087/MUM/2000, 2000 12 01, IN**
1088/MUM/2000, 2000 12 01, IN
394/MUM/2001, 2001 04 26, IN
- (72) Išradėjas:
Triptikumar MUKHOPADHYAY, IN
Ravi Gajanan BHAT, IN
E S SREEKUMAR, IN
- (73) Patent savininkas:
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED, 100, Centre Point, Dr. Ambedkar Road
Parel, Mumbai - 400 012, Maharashtra, IN
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius JAKULIS JASON, A.A.A. Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2, LT-
2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kristalinės gliukozamino sulfato metalų druskos ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su naujomis kristalinėmis gliukozamino sulfato metalų druskomis, skirtomis ūmioms ir chroniškomis reumatinių ir artritinių ligų formoms ir visoms patologinėms būklėms, atsirandančioms dėl kaulų-sąnarių audinių metabolinių sutrikimų, gydyti. Konkrečiau, šis išradimas yra susijęs su naujomis kristalinėmis gliukozamino sulfato metalų druskomis, turinčiomis nedidelį metalo kiekį, kuriose šis metalas gali būti natrio arba kalio. Šis išradimas taip pat yra susijęs su naujųjų kristalinių gliukozamino sulfato metalų druskų, turinčių nedidelį

LT 5148 B

metalo kiekį, gavimo būdais panaudojant tirpiklius ir nenaudojant tirpiklių, ir su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina naujosios kristalinės gliukozamino sulfato metalų druskos, turinčios nedidelį metalo kiekį.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujomis kristalinėmis gliukozamino sulfato metalų druskomis, skirtomis ūmioms ir chroniškoms reumatinių ir artritinių ligų formoms ir visoms patologinėms būklėms, atsirandančioms dėl kaulų-sąnarių audinių metabolinių sutrikimų, gydyti. Konkrečiau, šis išradimas yra susijęs su naujomis kristalinėmis gliukozamino sulfato metalų druskomis, turinčiomis nedidelį metalo kiekį, kuriose šis metalas gali būti natriis arba kalis. Šis išradimas taip pat yra susijęs su naujų kristalinių gliukozamino sulfato metalų druskų, turinčių nedidelį metalo kiekį, gavimo būdais panaudojant tirpiklius ir nenaudojant tirpiklių ir su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina naujosios kristalinės gliukozamino sulfato metalų druskos, turinčios nedidelį metalo kiekį.

Išradimo kilmė

Ir ūmios, ir chroniškos reumatinių ir artritinių ligų formos yra susijusios su sąnarių skausmu ir uždegimu ir todėl tokiomis ligomis sergantiems pacientams sukelia daug kančių. Labiausiai vyraujanti artrito forma yra osteoartritas – degeneracinė sąnarių liga. Ši liga yra daugiausiai paplitusi tarp pagyvenusių žmonių. Standartiškai gydant osteoartritą dažniausiai naudojamas aspirinas, kortikosteroidai, nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NSAID), pvz. ibuprofenas, naproksenas ir t.t., o dar dažniau COX-2 inhibitoriai, pvz. rofekoksibas, celekoksibas. Tačiau visi šie vaistai yra susiję su vienu arba daugiau šalutinių poveikių, kurie kai kuriais atvejais gali būti ilgalaikiai. Idealus osteoartrito gydymas turėtų būti efektyvi skausmo kontrolė bei sąnarių degeneracijos sulėtinimas arba sustabdymas, sukeliant mažiau šalutinių poveikių. 1970-jų metų pradžioje buvo atrasta, kad gamtinė medžiaga – gliukozaminas – gali sulėtinti osteoartrito progresavimą ir sumažinti su šia liga susijusį skausmą [Kurtz J. F. et al.: *Z. Allgemeinmed*

46(21):1090-1095 (1970); Vinel P. et al.: *Therapeutique*, 47(10): 839-843 (1971)].

Gliukozaminas (aminosacharidas) padeda sustiprinti sąnario struktūrą tokiu būdu pagerindamas judrumą. Iki šiol yra aprašyti 4 pagrindiniai gliukozamino šaltiniai, būtent gliukozamino hidrochloridas, gliukozamino hidrojodidas, gliukozamino sulfatas ir N-acetilgliukozaminas. Tinkamiausia iš jų gliukozamino forma yra gliukozamino sulfatas ir jis yra plačiausiai naudojamas osteoartritui ir kitoms ūmioms ir chroniškoms reumatinių ir artritinių ligų formoms gydyti. Gliukozamino sulfato naudojimo privalumai gydant osteoartritą ir kitas artritines ligas bei šio vaisto saugumas ir efektyvumas yra pakankamai gerai įrodytas [Dormant A. et al.: *Clin. Ther.* 3(4): 260-272 (1980); Vaz A.L.: *Curr. Med. Res. Opin.* 8(3): 142-149 (1982); Tapadinhas M.J.: *Pharmaceutica* 3: 157-168 (1982); Reichelt A. et al.: *Arzneim. Forschung* 44: 75-80 (1994)].

Nors gliukozamino sulfatas yra labai efektyvus, dėl didelio jo higroskopiškumo laisvoje formoje jis yra nestabilus, o jo aminogrupė lengvai oksiduojasi. Taigi, šio vaisto peroralinio vartojimo formose, tokiose kaip kapsulės, tabletės, yra antioksidantų. Tačiau tai neišsprendžia jo higroskopiškumo problemos. Norint išspręsti šią problemą, paprastai gliukozamino sulfatas yra sumaišomas su metalų druskomis, geriausia natrio arba kalio druskomis. Literatūroje yra gerai žinomos mišrios gliukozamino hidrochlorido druskos su šarminių metalų arba žemės šarminių metalų sulfatais, tokiais kaip natrio arba kalio sulfatai. Paprastai gliukozamino sulfato metalų druskos yra pagaminamos išeinant arba iš gliukozamino hidrochlorido, arba iš gliukozamino laisvos bazės.

Gliukozamino sulfato gavimas yra aprašytas Didžiosios Britanijos patente Nr. 1056331, JAV patente Nr. 3683076 ir Šveicarijos patente Nr. 525861.

Gliukozamino sulfato ir natrio chlorido mišrių druskų gavimas yra aprašytas JAV patente Nr. 4642340, kur iš pradžių pagamintas gliukozamino sulfatas yra veikiamas natrio chlorido tirpalu, o po to pridedama skystos nusodinančios medžiagos mišriai druskai nusodinti. Šis būdas apima tiesioginį gliukozamino sulfato panaudojimą, kuris turi būti griežtai laikomas aplinkoje,

kurios drėgmė yra ne didesnė nei 30 %, o temperatūra ne aukštesnė nei 15 °C; taigi šiuo atveju reikia laikytis tinkamų atsargumo priemonių.

EP 214642 aprašomas mišrios gliukozamino sulfato ir kalio chlorido druskos gavimo būdas išeinant iš gliukozamino laisvos bazės, kuriame gliukozamino laisva bazė vandenyje yra veikama koncentruota sulfato rūgštimi ir į gautą tirpalą pridedama kalio chlorido. Metalų druska išsodinama iš tirpalo pridedant skystos nusodinančios medžiagos. Tai yra ilgas gavimo būdas, nes jis apima pirmiausia gliukozamino laisvos bazės išskyrimą iš gliukozamino hidrochlorido, o po to eina tolimesnės stadijos. Be to, šis būdas duoda mažas išeigas.

JAV patente Nr. 5847107 aprašomas mišrių gliukozamino sulfato druskų kristalinių formų gavimo būdas, kuriame gliukozamino hidrochloridas yra veikiamas metalo sulfatu, pvz. natrio sulfatu, vandeniniame tirpiklyje ir stabili kristalinė gliukozamino sulfato forma yra nusodinama iš tirpalo pridedant skystos nusodinančios medžiagos.

JAV patentuose Nr. 5843923 ir 5902801 naudojamas tas pats būdas gliukozamino sulfato metalų druskoms gauti, tačiau šiais atvejais nededama skysto nusodinančio agento, bet į jį įeina tirpalo, gauto gliukozamino hidrochlorido ir metalo sulfato reakcijoje, liofilizavimas.

Nors mišrios gliukozamino sulfato metalų druskos - JAV patentuose Nr. 5847107 ir 5902801 aprašyti produktai - yra tinkamos reumatinėms ir artritinėms ligoms gydyti, jos turi proporcingai didelį kiekį metalo, pvz. natrio arba kalio. Reumatinės ir artritinės ligos yra daugiausiai paplitę tarp vyresnių žmonių, kurie turi didelę riziką susirgti kitomis ligomis, tokiomis kaip hipertenzija ir širdies ir kraujagyslių ligos. Hiperkaliemija (didelis kalio kiekis kraujyje) taip pat yra rimtas elektrolitų sutrikimas, kuris dažniausiai išsivysto pagyvenusiems žmonėms. Tokiais atvejais pacientams yra patariama riboti natrio arba kalio suvartojimą, priklausomai nuo konkretaus atvejo. Be to, žmonėms, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, reikia naudoti mažai natrio. Todėl gliukozamino sulfato mišrių druskų, turinčių proporcingai didelį natrio arba kalio kiekį, skyrimas pacientams, kurie taip pat turi hipertenziją, širdies ir kraujagyslių susirgimus, inkstų funkcijos sutrikimą, hiperkaliemiją ir kitas ligas, reikalaujančias riboti natrio ir kalio suvartojimą, gali būti nepatartinas. Turint omenyje įrodytą gliukozamino sulfato saugumą ir efektyvumą, lyginant su

kitais įprastais vaistais nuo artritinių ligų, atsiranda poreikis sukurti specifinę gliukozamino sulfato formą, kurią būtų galima saugiai skirti natriui arba kaliui jautriems pacientams.

Šie išradėjai dabar rado naujas kristalines gliukozamino sulfato metalų druskas, turinčias mažą metalo kiekį, kur metalas gali būti arba natriis, arba kalis. Šio išradimo kristalinių gliukozamino sulfato natrio arba kalio druskų naudojimas ne tik efektyviai gydo visus artritinius pacientus, bet jos taip pat yra saugus vaistas tokiems pacientams, kurie turėjo arba turi ryšį su ligomis, reikalaujančiomis apriboti natrio arba kalio naudojimą.

Išradimo tikslai

Pagrindinis šio išradimo tikslas yra pateikti naujas kristalines gliukozamino sulfato metalų druskas, turinčias nedidelį metalo kiekį, tinkančias ūmioms ir chroniškoms reumatinių ir artritinių ligų formoms ir visoms patologinėms būklėms, atsirandančioms dėl kaulų-sąnarių audinių metabolinių sutrikimų, gydyti.

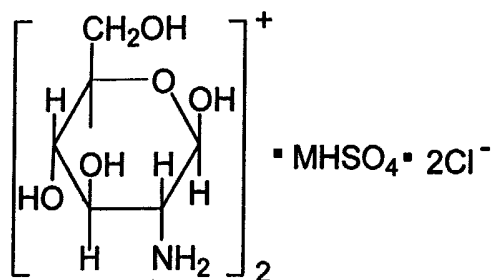
Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti naujas kristalines gliukozamino sulfato metalų druskas, turinčias nedidelį metalo kiekį, kuriose šis metalas gali būti arba natriis, arba kalis, kaip efektyvų ir saugų vaistą natriui arba kaliui jautriems artritiniams pacientams.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti kristalinių gliukozamino sulfato metalų druskų, turinčių nedidelį metalo kiekį, gavimo būdus panaudojant tirpiklius ir nenaudojant tirpiklių.

Ir dar vienas šio išradimo tikslas yra pateikti farmacinę kompoziciją, į kurią įeina naujosios kristalinės gliukozamino sulfato metalų druskos, turinčios nedidelį metalo kiekį.

Išradimo santrauka

Taigi, šio išradimo tikslas yra pateikti naujas kristalines gliukozamino sulfato metalų druskas, turinčias nedidelį metalo kiekį, kurios yra atvaizduojamos toliau duodama formule I:



I

kurioje M reiškia Na arba K (toliau vadinama I junginiu).

I junginyje (M = Na) natrio kiekis yra tik 4,22 %, lyginant su 8 % natrio, kuris yra mišrioje gliukozamino sulfato natrio druskoje – produkte, aprašytame anksčiau (JAV patentai Nr. 5847107 ir 5902801). Be to, kalio kiekis I junginyje (M = K) yra tik 7,16 %, lyginant su 12,9 % kalio, kuris yra produkte, aprašytame JAV patentuose Nr. 5847107 ir 5902801.

Taigi šio išradimo I formulės junginiai yra daug pranašesni už anksčiau aprašytus junginius jų tinkamumo specifiniam artritinių pacientų, kurie yra jautrūs natriui ir kaliui, gydymui prasme.

Pagal kitą šio išradimo aspektą yra pateikiamas I formulės junginių gavimo būdas, naudojant tirpalus, kuris apima tokias stadijas:

- i. gliukozamino hidrochlorido ir metalo rūgščiojo sulfato, pasirinkto iš natrio rūgščiojo sulfato ir kalio rūgščiojo sulfato, stochiometrinį kiekių sąveiką tirpiklyje;
- ii. gautos gliukozamino sulfato metalo druskos nusodinimą, esant su vandeniu besimaišančio organinio tirpiklio;
- iii. reakcijos masės nufiltravimą, gaunant I formulės junginį.

Šiame būde (i) reakcijos stadijoje naudojamas tirpiklis gali būti vanduo. Be to, minėtos gauto gliukozamino sulfato metalo druskos nusodinimo stadijos gali būti arba gauto (i) stadijos tirpalo supylimas į su vandeniu besimaišantį organinį tirpiklį, arba su vandeniu besimaišančio organinio tirpiklio supylimas į gautą (i) stadijos tirpalą, ir po to gauto tirpalo maišymas tam tikrą nustatytą laiką. Tada ši gerai sumaišyta reakcijos masė filtruojama, gaunant norimą I formulės junginį.

Pagal kitą šio išradimo aspektą prieš reakcijos masės filtravimą (iii) stadijoje reakcijos masė paliekama atšalti tam tikrą nustatytą laiką ir po to filtruojama, gaunant I formulės junginį.

Terminas "stechiometriniai kiekiai" būde, kuriame naudojami tirpikliai, reiškia gliukozamino hidrochlorido ir metalo rūgščiojo sulfato 2:1 santykį.

Su vandeniu besimaišantys organiniai tirpikliai gali būti pasirinkti iš etanolio, propanolio, izopropanolio, acetono, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioksano, dimetilformamido ir panašių. Tinkamiausias tirpiklis yra izopropanolis.

Su vandeniu besimaišantis organinis tirpiklis yra imamas nuo keturių iki dešimties dalių santykiu skaičiuojant pagal (i) stadijos tirpalo tūrį. Geriausia pridėti (i) stadijos tirpalą į 6 kartus didesnį su vandeniu besimaišančio tirpiklio tūrį.

Laikas, reikalingas tirpalų supylimui, gali kisti nuo 5 minučių iki 4 valandų; geriausiai tinka 1 valanda.

Gautas (i) stadijos tirpalas supilamas į su vandeniu besimaišantį organinį tirpiklį, arba su vandeniu besimaišantis organinis tirpiklis supilamas į gautą (i) stadijos tirpalą kambario temperatūroje, apimančioje nuo 17 °C iki 35 °C, geriau nuo 20 iki 25 °C.

Gautas mišinys, kuriame yra nuosėdos, yra maišomas nuo maždaug 2 iki 6 valandų, geriausia 4 valandas, kambario temperatūroje, apimančioje nuo 17 °C iki 35 °C, geriau nuo 20 iki 25 °C. Tada ši gerai sumaišyta reakcijos masė filtruojama vakuume. Produktas plaunamas, gaunant gliukozamino sulfato druską, kuri yra balta kieta medžiaga, ir ji džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume.

Pagal kitą šio išradimo aspektą ši gerai maišoma masė gali būti atšaldoma iki 0-20 °C, geriau iki 0-10 °C, dar geriau iki 0-5 °C ir išlaikoma šioje temperatūroje 1-24 valandas, geriau 1-20 valandų, dar geriau 1-16 valandų. Produktas plaunamas, gaunant gliukozamino sulfato druską, kuri yra balta kieta medžiaga, ir ji džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume.

Pagal kitą šio išradimo aspektą yra pateikiamas I formulės junginių gavimo būdas nenaudojant tirpiklių, kuris apima mišinio, sudaryto iš gliukozamino hidrochlorido ir metalo rūgščiojo sulfato stochiometrinių kiekių, trynimą į miltelius kambario temperatūroje tam tikrą apibrėžtą laiką.

Terminas "stechiometriniai kiekiai" būde, kuriame nenaudojami tirpikliai, reiškia gliukozamino hidrochlorido ir metalo rūgščiojo sulfato 2:1 santykį.

Terminas "kambario temperatūra" būde, kuriame nenaudojami tirpikliai, reiškia temperatūrą, apimančią nuo 17 °C iki 35 °C, geriau nuo 20 iki 25 °C, temperatūrų intervalus.

Mišinys sutrinamas į miltelius naudojant tinkamą įrangą, tokią kaip rutulinis malūnas, daugiaveiksmis malūnas, plaktukinis malūnas, ir panašias; arba piestą ir grūstuvą. Sutrynimui į miltelius geriausia naudoti piestą ir grūstuvą.

Trinama į miltelius maždaug nuo 0,2 iki 2 valandų, geriausia 0,5-1 valandą.

Šio išradimo I formulės junginiai yra stabilūs kambario temperatūroje ir drėgmėje. Produkto išeiga yra 75 – 85 %, kai yra taikomas būdas, kuriame naudojami tirpikliai. Produkto išeiga yra 97 – 99,5 %, kai yra taikomas būdas, kuriame nenaudojami tirpikliai.

Šio išradimo I formulės junginiai tinka naudoti ir ūmioms, ir chroniškoms reumatinėms ir artritinėms ligų formoms, ypač osteoartritui, ir bendrai visoms patologinėms būklėms, atsirandančioms dėl kaulų-sąnarių audinių metabolinių sutrikimų, gydyti.

Geriausia šio išradimo junginius vartoti peroralinių kompozicijų vaisto forma, kaip antai tabletėmis arba kapsulėmis, arba injekcijų forma. Šis išradimas taip pat apima ir kitas vaisto formas, kuriose yra šio išradimo junginių.

Taigi, dar vienas šio išradimo aspektas yra pateikti farmacinę kompoziciją, į kurią įeina šio išradimo I formulės junginys. Šio išradimo farmacinė kompozicija gali būti pagaminama pagal standartinės metodikas, sumaišant I formulės junginį su vienu arba daugiau farmakologiškai priimtinių pagalbinių ir/arba papildomų medžiagų, tokių kaip užpildai, emulsikliai, tepalai, skonį slepiančios, nuspalvinančios arba buferinės medžiagos, ir paverčiant mišinį tinkama vaisto forma, tokia kaip tabletės, padengtos tabletės, kapsulės, arba parenteriniam vartojimui tinkamos suspensijos arba tirpalai.

Šio išradimo apimtis ir tikslai toliau bus pailiustruoti pavyzdžiais, kurie jokių būdu neturi būti laikomi apribojančiais šį išradimą.

1 pavyzdys:***Gliukozamino sulfato natrio druskos gavimas (mažas natrio kiekis)***

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir natrio rūgštusis sulfatas (1,8 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas kambario temperatūroje per 1 valandą sulašinamas į intensyviai maišomą izopropanolį (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas, po to laikomas 0-5 °C temperatūroje 16 valandų. Nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išėiga:	6,6 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+59° (c 2, vanduo)
natrio kiekis:	4,22 %.

2 pavyzdys:***Gliukozamino sulfato kalio druskos gavimas (mažas kalio kiekis)***

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir kalio rūgštusis sulfatas (2,040 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas kambario temperatūroje per 1 valandą sulašinamas į intensyviai maišomą izopropanolį (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas, po to laikomas 0-5 °C temperatūroje 16 valandų. Nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išėiga:	6,94 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+58,5° (c 2, vanduo)

kalio kiekis: 7,16 %.

3 pavyzdys:

Gliukozamino sulfato natrio druskos gavimas (mažas natrio kiekis)

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir natrio rūgštusis sulfatas (1,8 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas intensyviai maišomas ir į jį 25 °C (kambario temperatūroje) per 1 valandą sulašinamas izopropanolis (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas, po to laikomas 0-5 °C temperatūroje 16 valandų. Nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išeiga:	6,34 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+60° (c 2, vanduo)

4 pavyzdys:

Gliukozamino sulfato natrio druskos gavimas (mažas natrio kiekis)

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir natrio rūgštusis sulfatas (1,8 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas kambario temperatūroje per 1 valandą sulašinamas į intensyviai maišomą izopropanolį (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas ir nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išeiga:	6,35 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+60,6° (c 2, vanduo)

5 pavyzdys:***Gliukozamino sulfato natrio druskos gavimas (mažas natrio kiekis)***

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir natrio rūgštusis sulfatas (1,8 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas kambario temperatūroje per 1 valandą sulašinamas į intensyviai maišomą izopropanolį (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas, po to laikomas 0-5 °C temperatūroje 2 valandas. Nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išgaiga:	6,86 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+60,4° (c 2, vanduo)

6 pavyzdys:***Gliukozamino sulfato natrio druskos gavimas (mažas natrio kiekis)***

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir natrio rūgštusis sulfatas (1,8 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas kambario temperatūroje per 1 valandą sulašinamas į intensyviai maišomą izopropanolį (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas, po to laikomas 0-5 °C temperatūroje 4 valandas. Nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išgaiga:	6,9 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+59,5° (c 2, vanduo).

7 pavyzdys:***Gliukozamino sulfato natrio druskos gavimas (mažas natrio kiekis)***

Į kolbą sudedamas gliukozamino hidrochloridas (6,45 g, 0,03 mol) ir natrio rūgštusis sulfatas (1,8 g, 0,015 mol) ir ištirpinama vandenyje (25 ml). Gautas tirpalas kambario temperatūroje per 5 minutes supilamas į intensyviai maišomą izopropanolį (150 ml). Kolbos turinys dar pamaišomas 4 valandas, po to laikomas 0-5 °C temperatūroje 16 valandų. Nuosėdos nufiltruojamos vakuume (150 mm Hg). Produktas perplaunamas du kartus (kiekvieną kartą po 25 ml izopropanolio). Gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo gliukozamino sulfato druska, kuri džiovinama 25 °C temperatūroje vakuume (2 mm Hg).

Išgaiga:	6,68 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+60,0° (c 2, vanduo)

8 pavyzdys:

Gliukozamino hidrochloridas (12,9 g, 0,06 mol) sudedamas į natrio rūgštųjį sulfatą (3,6 g, 0,03 mol), mišinys sutrinamas į miltelius naudojant pestą ir grūstuvą ir gaunama gliukozamino sulfato druska.

Išgaiga:	16,1 g
Lyd. temp.	> 300 °C
$[\alpha]_D^{25}$:	+51° (c 2, vanduo)

Metalo kiekio mišrioje gliukozamino sulfato metalo druskoje nustatymas

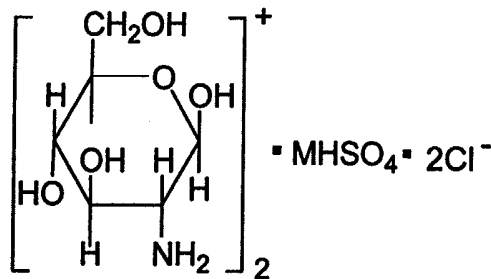
Natrio kiekis mišrioje gliukozamino sulfato natrio druskoje arba atitinkamai kalio kiekis mišrioje gliukozamino sulfato kalio druskoje buvo nustatytas naudojant indukuotos plazmos metodą. Natrio kiekis buvo išmatuotas esant 589,592 nm, o kalio kiekis buvo išmatuotas esant 766,491 nm bangų ilgiams.

Prietaisas: Indukuotos plazmos spektrometras

Modelis: Spectroflame Modula Type FSM A 81A.

Išradimo apibrėžtis

1. Naujos kristalinės gliukozamino sulfato metalų druskos, turinčios nedidelį metalo kiekį, atvaizduojamos toliau duodama formule I:



kurioje M reiškia metalą, pasirinktą iš Na arba K.

2. I formulės junginys pagal 1 punktą, kuriame M yra Na (natriis).

3. I formulės junginys pagal 1 punktą, kuriame M yra K (kalis).

4. I formulės junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis apima tokias stadijas:

(i) gliukozamino hidroklorido ir metalo rūgščiojo sulfato, kurio formulė



kurioje M yra toks, kaip apibūdinta aprašant aukščiau duotą I formulę, stochiometrinį kiekių sąveiką vandeniniame tirpiklyje, gaunant gliukozamino sulfato metalo druską;

(ii) gautos gliukozamino sulfato metalo druskos, esančios gautame (i) stadijos tirpale, nusodinimą naudojant su vandeniu besimaišantį organinį tirpiklį;

(iii) gautos (ii) stadijoje reakcijos masės nufiltravimą, gaunant I formulės gliukozamino sulfato metalo druską.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas (i) stadijoje naudojamas vandeninis tirpiklis yra vanduo.

6. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta gautos gliukozamino sulfato metalo druskos nusodinimo stadija apima arba (i) stadijoje gauto tirpalo supylimą į su vandeniu besimaišantį organinį tirpiklį, arba su vandeniu besimaišančio organinio tirpiklio supylimą į (i) stadijoje

gautą tirpalą tinkamoje temperatūroje per tam tikrą apibrėžtą laiką; ir po to gauto reakcijos mišinio maišymą.

7. Būdas pagal 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad supilama nuo 17 °C iki 35 °C temperatūroje.

8. Būdas pagal 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad supilama per laiko tarpą, apimantį nuo 5 minučių iki 4 valandų.

9. Būdas pagal 4 arba 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad gauto (i) stadijoje tirpalo ir su vandeniu besimaišančio organinio tirpiklio santykis yra nuo 1:4 iki 1:10.

10. Būdas pagal 4 arba 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad su vandeniu besimaišantis organinis tirpiklis gali būti pasirinktas iš etanolio, propanolio, izopropanolio, acetono, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioksano, dimetilformamido ir panašių.

11. Būdas pagal 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad gautas reakcijos mišinys yra maišomas tinkamoje temperatūroje tam tikrą apibrėžtą laiką.

12. Būdas pagal 11 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad gautas reakcijos mišinys yra maišomas nuo 2 iki 6 valandų.

13. Būdas pagal 11 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad reakcijos mišinys yra maišomas 17 - 35 °C temperatūroje.

14. Būdas pagal 4 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad prieš minėtą (iii) reakcijos masės filtravimo stadiją reakcijos masė atšaldoma iki tinkamos temperatūros ir palaikoma šioje temperatūroje tam tikrą apibrėžtą laiką.

15. Būdas pagal 14 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad minėta reakcijos masė yra atšaldoma iki 0-20 °C.

16. Būdas pagal 14 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad minėta reakcijos masė yra palaikoma minėtoje temperatūroje 1-24 valandas.

17. I formulės junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jis apima gliukozamino hidrochlorido ir metalo rūgščiojo sulfato, kurio formulė



kurioje M reiškia metalą, pasirinktą iš Na arba K, stochiometrinių kiekių mišinio pavertimą į miltelius, naudojant atitinkamą įtaisą, kambario temperatūroje per tam tikrą nustatytą laiko tarpą.

18. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad paverčiama į miltelius per 0,2-2,0 valandas.

19. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina efektyvus kiekis I formulės junginio pagal 1 punktą.

20. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti ir ūmioms, ir chroniškoms reumatinėms ir artritinių ligų formoms bei visoms patologinėms būklėms, atsirandančioms dėl kaulų-sąnarių audinių metabolinių sutrikimų, gydyti.