



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103476

(13) C2

(51) МПК

A01N 43/66 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 12989	(72) Винахідник(и):	Тіхі Ярослав (SI), Бенкіц Прімос (SI), Топорішіц Ребека (SI), Гойак Уршка (SI), Клавдія Межнар (SI), Трошт Сабіна (SI)
(22) Дата подання заявки:	03.04.2009	(73) Власник(и):	КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, Д.Д., НОВО МЕСТО, Smarjeska cesta 6, SI-8501 Novo Mesto, Slovenia (SI)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.10.2013	(74) Представник:	Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P-200800078	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 02/14288 A1, 21.02.2002 US 6 436 935 B1, 20.08.2002 US 6 465 460 B1, 15.10.2002 WO 01/26660 A1, 19.04.2001 EP 0 130 160 A2, 02.01.1985 US 4 606 939 A, 19.08.1986 US 2006/280786 A1, 14.12.2006 US 2007/254008 A1, 01.11.2007 US 2007/104860 A1, 10.05.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.04.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	SI		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2010, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/054012, 03.04.2009		

(54) ТОЛТРАЗУРИЛ З ПОКРАЩЕНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ РОЗЧИНЕННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується кристалічної форми толтразурилу з покращеними властивостями розчинення і питомою площею поверхні часток від 4 до 40 м²/г. Частинки одержують шляхом суспендування толтразурилу в розчиннику, потім розчиненням толтразурилу за допомогою лужного агента, подальшим осадженням толтразурилу за допомогою підкисляючого агента і відділенням осадженого толтразурилу.

UA 103476 C2

Область техніки

Даний винахід відноситься до толтразурилу з покращеними характеристиками розчинення і способів його одержання.

Попередній рівень техніки

5 Толтразурил є похідною триазинетріону, використовуваного як протикокцидозний засіб. Він широко використовується для запобігання і лікування кокцидіозу у курчат, індичок, свиней і великої рогатої худоби шляхом введення з питною водою. На даний момент толтразурил комерційно доступний під торговою назвою Байкокс (Baucor®), у вигляді 2,5 % розчину і 5 % суспензій.

10 Толтразурил, способи його одержання і композиції описані в різних патентних заявках, таких як GB 1 461 375, US 4,219,552, US 5,219,853, EP 0 201 030, EP 0 879 057, DE 35 16 631, DE 42 39 000, CN1896068, CN101108831, CN1927846, CN101265236 і WO 2008/145281.

15 Толтразурил, що одержується способами, відомими з рівня техніки, має неоптимальний розмір частинок для фармацевтичних композицій, особливо для суспензій, оскільки швидкість їх розчинення дуже мала. Також були випробувані звичайні способи поліпшення розчинності шляхом збільшення питомої площі поверхні частинок, такі як роздрібнення. Проте, і в цьому випадку розмір частинок не був задовільним. Отже, існує постійна потреба в збільшенні питомої площі поверхні толтразурилу для поліпшення його профілю розчинення.

Короткий опис фігур

20 Фіг. 1 - Рентгенівська дифракційна порошкова грама толтразурилу, одержаного за прикладом 1
Фіг. 2 - термограма ДСК (диференціальна скануюча калориметрія) толтразурилу, одержаного за прикладом 1

Фіг. 3 - ІК-СПЕКТР з перетворенням Фур'є толтразурилу, одержаного за прикладом 1

Фіг. 4 - зображення частинок толтразурилу, одержаного за прикладом 1

25 Фіг. 6 - профіль розчинення толтразурила з суспензії толтразурилу, одержаної за прикладом 8.

Рентгенівські порошкова грами знімали на порошковому дифрактометрі Phillips PW3040/60 X'Pert PRO на лінії $\text{CuK}\alpha$ 1,541874 Å.

30 Термограми ДСК одержували за допомогою скануючого калориметра DSC 822e Mettler Toledo. Зразки вагою близько 3 мг сканували при швидкості нагріву $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ в атмосфері азоту.

ІК-ФУР'Є спектри (пігулки KBr) одержували в діапазоні довжин хвиль $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ за допомогою ІК-ФУР'Є спектрометра Perkin-Elmer Spectrum GX FT-IR з дозволом 4 см^{-1} .

35 Хроматограми ВЕРХ речовин, що відносяться до толтразурилу, одержували, використовуючи рідинний хроматограф з УФ-ДЕТЕКТОРОМ. Хроматографічне розділення виконували на аналітичних колонках Gemini C18, $150 \times 4,6\text{ мм}$ 3 мкм. Хроматографічні умови були наступними: концентрація зразка $0,5\text{ мкг/мл}$, реєстрація при 210 нм, швидкість потоку $0,7\text{ мл/хв}$, об'єм введення – 5 мкл. У ізократичному режимі елюції застосовували рухому фазу $0,02\text{ M Na}_2\text{HPO}_4:\text{CH}_3\text{CN}=36:64$ (Об/об), pH = 6,0.

40 Питому площу поверхні визначали за допомогою системи газової сорбції, заснованої на адсорбції азоту, використовуючи спосіб Брунауера, Еммета, Теллера (БЕТ). Відповідну кількість зразка дегазували у вакуумі при кімнатній температурі. Після дегазації колбу із зразком зважували і починали аналіз.

Опис способу розчинення:

45 Спосіб розмішування Європейської Фармакопеї, швидкість обертання 50 об/хв , середовище для розчинення $0,1\text{ M HCl}$, що містить 3,5 % Tween 20, об'єм 900 мл хроматограми ВЕРХ зразків виконували на аналітичних колонках Gemini C18 110 Å, $50 \times 4,6\text{ мм}$ внутр. діаметр, 5 мкл. Хроматографічні умови були наступними: сигнал при 244 нм, рухома фаза $0,02\text{ M Na}_2\text{HPO}_4:\text{CH}_3\text{CN}=36:64$ (Об/об), швидкість потоку $0,8\text{ мл/хв}$, об'єм введення – 5 мкл.

Докладний опис винаходу

50 Даний винахід пропонує простий і економічний спосіб одержання частинок толтразурилу з покращеними характеристиками розчинення.

Перший аспект винаходу відноситься до частинок толтразурилу з питомою площею поверхні від 4 до $40\text{ м}^2/\text{г}$, переважно від 7 до $30\text{ м}^2/\text{г}$, переважніше від 10 до $25\text{ м}^2/\text{г}$, і найпреважніше від 12 до $20\text{ м}^2/\text{г}$. Толтразурил може знаходитися в аморфному або кристалічному стані, переважно у формі кристалів. Кристалічний толтразурил, одержаний згідно даного винаходу, характеризується рентгенівською порошкова грамою із піками 5,5, 14,1, 16,5, 18,6, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета. Кристалічний толтразурил може також характеризуватися рентгенівською порошкова грамою із піками 5,5, 10,9, 12,0, 14,1, 16,5, 18,6, $22,1 \pm 0,2$ градуса два-тета.

60 Наступний об'єкт даного винаходу пропонує спосіб одержання частинок толтразурила згідно даного винаходу, що включає стадії:

- а) суспендування толтразурилу в розчиннику;
- б) розчинення толтразурилу шляхом додавання лужного агента до суспензії;
- в) осадження толтразурилу шляхом додавання підкисляючого агента до розчину, або додаванням розчину толтразурилу до підкисляючого агента;
- 5 г) виділення осадженого толтразурилу з рідкої фази; і
- д) необов'язкова подальша мацерація толтразурилу.

Розчинником згідно даного винаходу може бути будь-який розчинник, вибраний з групи, що складається з води, спиртів, кетону, нітрилу, сульфоксидів, амідів, простих і складних ефірів, і/або будь-яких їх сумішей. Переважно, розчинником є вода або суміш водного розчинника.

10 Термін "лужний агент" означає агент, здатний підвищити рН суспензії толтразурилу. Наприклад, відповідні лужні агенти згідно даного винаходу можна вибрати з групи, що складається з лужних гідроксидів, алкоксидів або основних амонійних сполук. Переважно, лужний агент вибраний з групи, що складається з гідроксидів або алкоксидів лужних або лужно-земельних металів, амонію і/або алкіламінів. Переважніше, лужним агентом є гідроксид натрію, гідроксид калію або аміак. Найпреважніше використовувати гідроксид натрію або калію.

Значення рН суспензії під час розчинення толтразурилу може мінятися і залежить від вибраного розчинника. У випадку, якщо розчинником є вода або суміш водного розчинника, значення рН переважно повинне складати вище 10, переважніше вище 11, найпреважніше між 11 і 13, зокрема, між 11,5 і 13.

20 Термін "підкисляючий агент" означає агент, здатний знижувати значення рН розчину толтразурилу. Наприклад, відповідні підкисляючі агенти згідно даного винаходу можна вибрати з групи, що складається з галогенокисневих кислот, карбонових кислот, азотної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти і/або сульфонових кислот. Переважно, підкисляючим агентом є галогенокиснева кислота, переважніше, підкисляючим агентом є соляна кислота або бромокиснева кислота.

Відділення осадженого толтразурилу згідно даного винаходу можна виконувати будь-яким способом, відомим з рівня техніки, таким як фільтрація.

30 У випадку, якщо вода є основним розчинником, до основного розчину, перед осадженням толтразурилу, можна необов'язково додавати органічний розчинник. Органічний розчинник можна вибрати з групи, що складається із спиртів, таких як н-бутанолу, кетону, нітрилу і/або складних ефірів.

Осадження можна виконувати при будь-якій відповідній температурі, переважно в діапазоні від 15 до 50 °C, найпреважніше від 20 до 25 °C.

35 Переважно, концентрація толтразурилу в основному розчині складає в діапазоні від 2 до 15 мас. %, переважно 2-5 мас. %. Під час осадження розчин слідує дуже інтенсивно перемішувати. Одержаний після фільтрації толтразурил можна додатково очищати шляхом мацерації, тобто перемішуванням осадженого толтразурилу в розчиннику. Мацерацію можна виконувати в будь-якому розчиннику, такому як, наприклад, вода, спирти, кетон, нітрil, сульфоксиди, амідни, складні і прості ефіри, і/або їх сумішах. Переважно, розчинником для мацерації є вода або суміш водного розчинника. У випадку, якщо розчинником для мацерації є вода, співвідношення води до толтразурилу переважно лежить в діапазоні від 5 до 30 мас. %.

Толтразурил можна сушити будь-якими традиційними способами, переважно на повітрі або у вакуумі.

45 Якщо частинки толтразурилу, одержані згідно даного винаходу, схильні до агрегації, агрегати можна зруйнувати звичайними способами, такими як просіювання, дія ультразвуку або розмелювання. Розмелювання можна виконувати за допомогою подрібнювача, млина тонкого помолу, бігункової дробарки, фрикційного млина, кульової дробарки, піщаного млина, кульового млина, бігунів, вібромлина, молоткастого млина, ударного млина, гомогенізатора (типу гомогенізатора APV), повітроструйного млина, колоїдного млина, вібраційного млина, 50 ультразвукового млина і/або мікронного колоїдного млина. Залежно від типу використовуваного млина, роздрібнення може бути вологим і/або сухим.

Інший аспект даного винаходу пропонує використання частинок толтразурилу, одержаних згідно даного винаходу для приготування складів, що містять толтразурил таких як розчини і переважно суспензії. Ще одним аспектом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять частинки толтразурилу згідно даного винаходу.

Спосіб згідно даного винаходу дозволяє одержувати толтразурил з чистотою більше 98 %, переважно більше 99 %, найпреважніше більше 99,5 %. Чистоту визначають за допомогою ВЕРХ.

Толтразурил, використовуваний згідно даного винаходу, можна одержувати способами, відомими з рівня техніки, наприклад, описаними в документах GB 1 461 375, US 4.219.552. DE 35 16 631, EP 0 201 030, DE 42 39 000, CN1896068, CN101108831, CN1927846 і/або CN101265236.

5 Винахід ілюструється посиланнями на приклади, приведені нижче. Проте, дані приклади не обмежують об'єм даного винаходу. Для фахівців в даній області техніки є очевидним, що можна здійснювати безліч модифікацій як матеріалів, так і способів, що не виходять за рамки цілей і інтересів даного винаходу.

Приклади

10 Приклад 1

5 г толтразурилу суспендували в 100 мл демінералізованої води. При інтенсивному перемішуванні коректували значення рН 2 М водним розчином гідроксиду калію до повного розчинення речовини (рН вище 11,5). Толтразурил осаджували 6 М соляною кислотою. На першій стадії рН установлювали до 1,5 і потім доводили до 7,7. Продукт фільтрували і промивали водою. Після фільтрації вологий толтразурил суспендували в 40 мл води і перемішували. Після мацерації протягом однієї години, що полягає в інтенсивному перемішуванні, продукт фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі при 50 °С.

Питома площа поверхні: 13,8 м²/г.

20 Агломерати частинок толтразурила додатково дробили у повітродувальному млині. Одержаний тонкоподрібнений толтразурил характеризувався питомою площею поверхні 14,1 м²/г.

Приклад 2

25 5 г толтразурилу суспендували в 100 мл демінералізованої води. При інтенсивному перемішуванні коректували значення рН 2 М водним розчином гідроксида калію до повного розчинення речовини (рН вище 11,5). Толтразурил облягали 6 М соляною кислотою при 50 °С. Значення рН під час остаточного осадження знаходилося в діапазоні від 7,3 до 7,9. Продукт фільтрували і промивали водою. Вологий продукт сушили у вакуумі при 50 °С.

Питома площа поверхні: 15 м²/г

Приклад 3

30 5 г толтразурилу суспендували в 100 мл демінералізованої води. При інтенсивному перемішуванні коректували значення рН 2 М водним розчином гідроксида калію до повного розчинення речовини (рН вище 11,5). Толтразурил осаджували 6М соляною кислотою. Значення рН під час остаточного осадження знаходилося в діапазоні від 7,3 до 7,9. Продукт фільтрували і промивали водою. Вологий продукт сушили у вакуумі при 50 °С.

35 Питома площа поверхні: 13,8 м²/г.

Приклад 4

40 5 г толтразурилу суспендували в 50 мл демінералізованої води. При інтенсивному перемішуванні коректували значення рН 2 М водним розчином гідроксиду калію до повного розчинення речовини (рН вище 11,5). У іншій посудині приготували воду (150 мл), підкислену соляною кислотою до рівня рН 1,5. При інтенсивному перемішуванні розчин толтразурила безперервно додавали і значення рН коректували кислотою HCl в діапазоні 1-3. Одержану суспензію перемішували ще одну годину, значення рН доводили до 7,7. Продукт фільтрували і сушили у вакуумі при 50 °С.

Питома площа поверхні: 15,2 м²/г

45 Приклад 5

50 10 г толтразурилу суспендували в 50 мл демінералізованої води. При інтенсивному перемішуванні коректували значення рН 2 М водним розчином гідроксиду калію до повного розчинення речовини при кімнатній температурі (рН вище 11,5). У іншій посудині приготували воду (90 мл), підкислену соляною кислотою до рН приблизно 2. При інтенсивному перемішуванні розчин толтразурила безперервно додавали в підготовлену підкислюючу воду з рН 1,5-3,0 при 20 °С (протягом 1 години) і далі значення рН коректували кислотою HCl в діапазоні 1-3. Одержану суспензію перемішували ще одну годину, і рН доводили до 7,7. Продукт фільтрували і повторно суспендували в 120 мл води, перемішували 1 годину, фільтрували і сушили у вакуумі при 50 °С.

55 Питома площа поверхні: 19,5 м²/г

Приклад 6

5 г толтразурилу суспендували в 100 мл демінералізованої води. При інтенсивному перемішуванні коректували рН 2 М водним розчином гідроксиду калію до повного розчинення речовини (рН вище 11,5). Далі додавали 4 мл н-бутанолу і осаджували толтразурил 6М

соляною кислотою. Значення рН під час остаточного осадження знаходилося в діапазоні від 7,3 до 7,9. Продукт фільтрували і промивали водою. Вологий продукт сушили у вакуумі при 50 °С.

Питома площа поверхні: 18,8 м²/г

Приклад 7: Розчин толтразурила 2,5 % для перорального введення

5

	Кількість (г)
Толтразурил	2,50
Тріетаноламін	30,00
Поліетиленгліколь	80,70

У перемішуючому пристрої відповідної конструкції перемішували і нагрівали приблизно до приблизно 60 °С триетаноламін і поліетиленгліколь. До розчину додавали толтразурил, одержаний будь-яким із способів, описаних в прикладах 1-6, і перемішували при нагріванні з одержанням чистого розчину. Розчин фільтрували і дозували у відповідні ємності.

10

Приклад 8: Суспензія толтразурилу 5 % для перорального введення

	Кількість (г)
Толтразурил	5,00
Пропіленгліколь	10,00
Докузат натрію	0,250
Емульсія симетикона	0,050
Бентоніт	0,350
Гідрат лимонної кислоти	0,500*
Ксантанова смола	0,250
Пропіонат натрію	0,210
Бензоат натрію	0,210
Очищена вода	Додано 100,000 мл

* - кількість лимонної кислоти може варіювати для встановлення рН від 3,5 до 4,5.

Пропіленгліколь, емульсію симетикона, пропіонату натрію, бензоату натрію і очищену воду змішали разом в перемішуючому пристрої відповідної конструкції. До суміші додавали толтразурил, одержаний будь-яким із способів, описаних в прикладах 1-6, і перемішування продовжували до одержання гомогенної суспензії. Ксантанову смолу окремо розчиняли у воді і додавали до суспензії. Також готували окремі водні суспензії бентоніту і докузата натрію, нагрівали, і після охолодження додавали до суспензії. Далі, для встановлення потрібного значення рН додавали водний розчин лимонної кислоти. Гомогенну суспензію фільтрували і дозували у відповідні ємності.

15

20

На Фіг. 6 представлений профіль розчинення толтразурилу, одержаного згідно даного винаходу.

Приклад 9: Суспензія толтразурилу 5 % для перорального введення

	Кількість (г)
Толтразурил	5,00
Пропіленгліколь	10,00
Докузат натрію	0,25
Емульсія симетикона	0,05
Бентоніт	0,35
Гідрат лимонної кислоти	0,50*
Ксантанова смола	0,25
Пропіонат натрію	0,21
Бензоат натрію	0,21
Очищена вода	Додано 100 мл

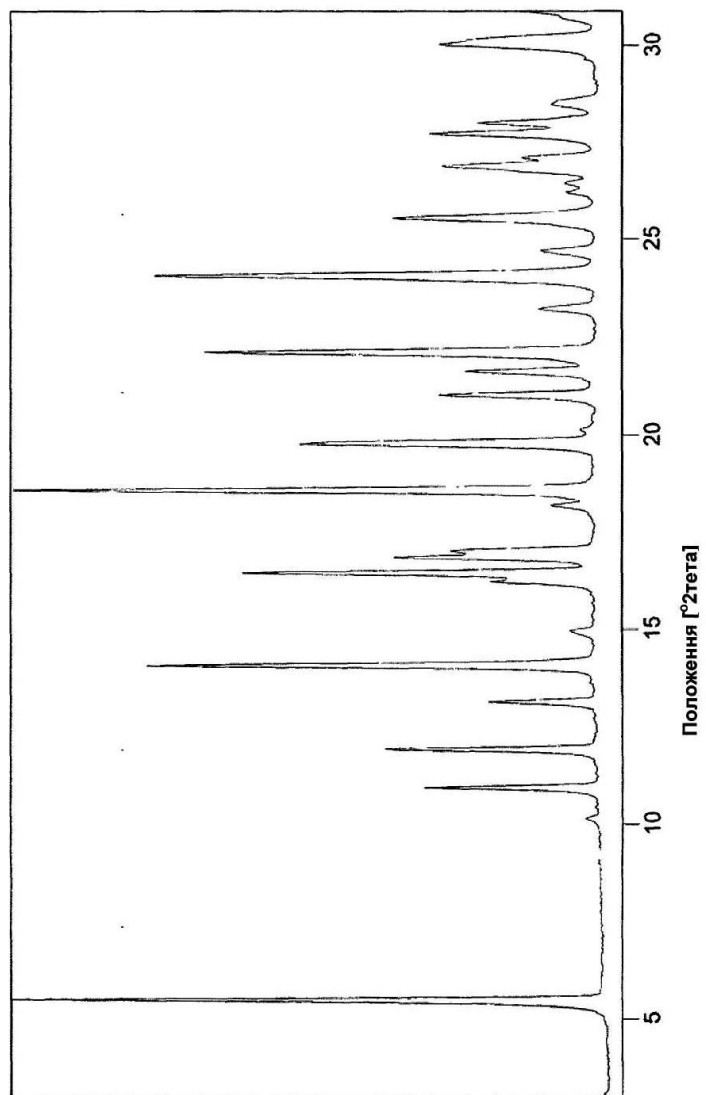
* - кількість лимонної кислоти може варіювати для встановлення рН від 3,5 до 4,5.

Бентоніт диспергували в очищеній воді, нагрівали і після набухання одержану дисперсію охолодили до температури біля 40 °С. Далі додавали пропіонат натрію і бензоат натрію, розчинені в пропіленгліколі, і ксантанову смолу і перемішували. Одержану дисперсію додали до дисперсії бентоніту і перемішували. Толтразурил, одержаний будь-яким із способів, описаних в прикладах 1-6, емульсію симетикона і докузата натрію окремо диспергували в очищеній воді і гомогенізували з одержанням 20 % концентрованої суспензії толтразурила. Концентрат толтразурилу додавали до дисперсії, описаної вище і перемішували до одержання гомогенної суспензії. Далі для встановлення потрібного значення рН додавали водний розчин лимонної кислоти. Суспензію фільтрували і дозували у відповідні ємності.

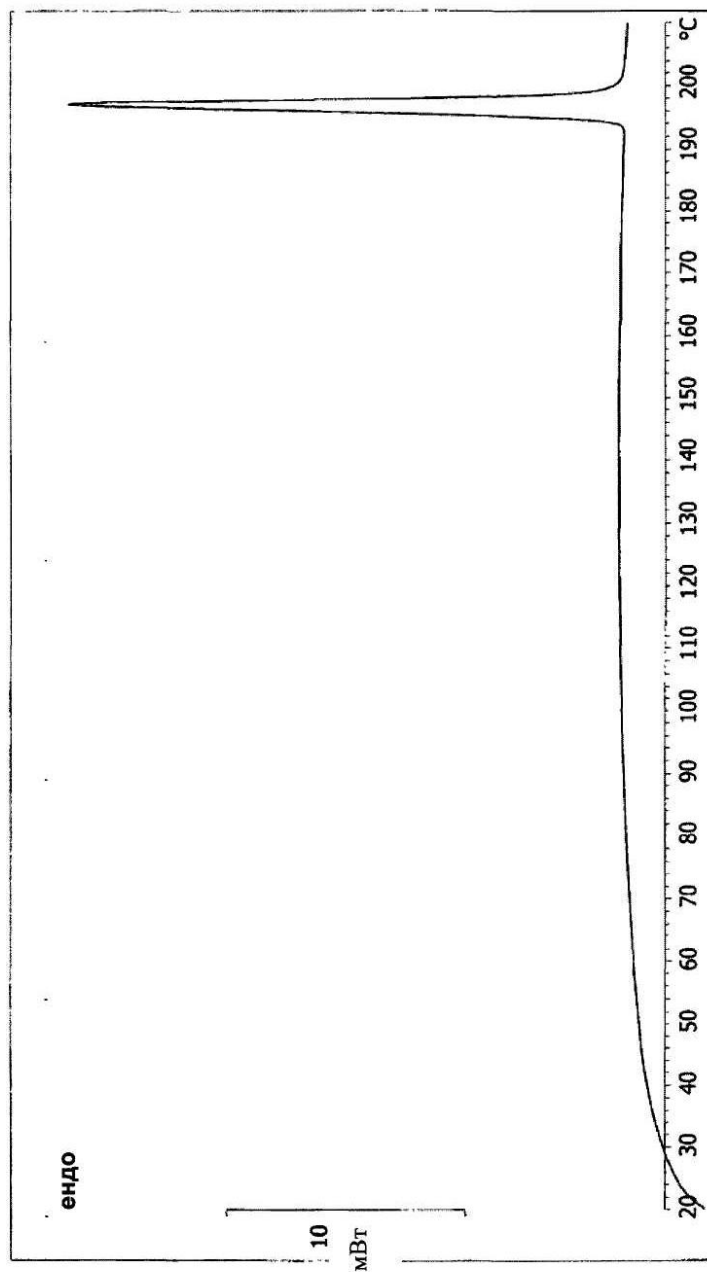
Частинки толтразурилу і склади, одержані згідно прикладів, досліджували на стабільність при 50 °С/75 відн.волог., 28 днів. Тест не показав збільшення кількості домішок.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма толтразурилу, яка характеризується рентгенівською порошкограмою із піками 5,5, 10,9, 12,0, 14,1, 16,5, 18,6, 22,1±0,2 градуса два-тета.
2. Кристалічна форма толтразурилу за п. 1 з питомою площею поверхні часток від 4 до 40 м²/г.
3. Кристалічна форма толтразурилу за п. 2 з питомою площею поверхні часток від 7 до 30 м²/г.
4. Кристалічна форма толтразурилу за п. 2 з питомою площею поверхні часток від 10 до 25 м²/г.
5. Спосіб одержання частинок толтразурилу за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, за яким
 - а) суспендують толтразурил в розчиннику;
 - б) розчиняють толтразурил шляхом додавання лужного агента до суспензії;
 - в) осаджують толтразурил шляхом додавання підкисляючого агента до розчину або додаванням розчину толтразурилу до підкисляючого агента;
 - г) виділяють осаджений толтразурил з рідкої фази; і
 - д) необов'язково далі проводять мацерацію толтразурилу.
6. Спосіб за п. 5, в якому розчинник вибирають з групи, що складається з води, спиртів, кетону, нітрилу, сульфоксидів, амідів, складних ефірів, простих ефірів і/або їх сумішей.
7. Спосіб за п. 6, в якому як розчинник використовують воду або суміш водного розчинника.
8. Спосіб за п. 5, в якому рН суспензії під час розчинення толтразурилу підтримують вище 10.
9. Спосіб за п. 8, в якому рівень рН суспензії під час розчинення толтразурилу підтримують між 11 і 13.
10. Спосіб за п. 5, в якому лужний агент вибирають з групи, що складається з основних гідроксидів, алкоксидів і/або основних амонійних сполук.
11. Спосіб за п. 10, в якому лужний агент вибирають з групи, що складається з гідроксидів або алкоксидів лужних або лужноземельних металів, аміаку і/або алкіламінів.
12. Спосіб за п. 11, в якому лужним агентом є гідроксид калію або гідроксид натрію.
13. Спосіб за п. 5, в якому підкисляючий агент вибирають з групи, що складається з галогенводневих кислот, карбонових кислот, азотної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти і/або сульфонових кислот.
14. Спосіб за п. 13, в якому підкисляючим агентом є соляна або бромоводнева кислота.



Фиг. 1



Фиг. 2

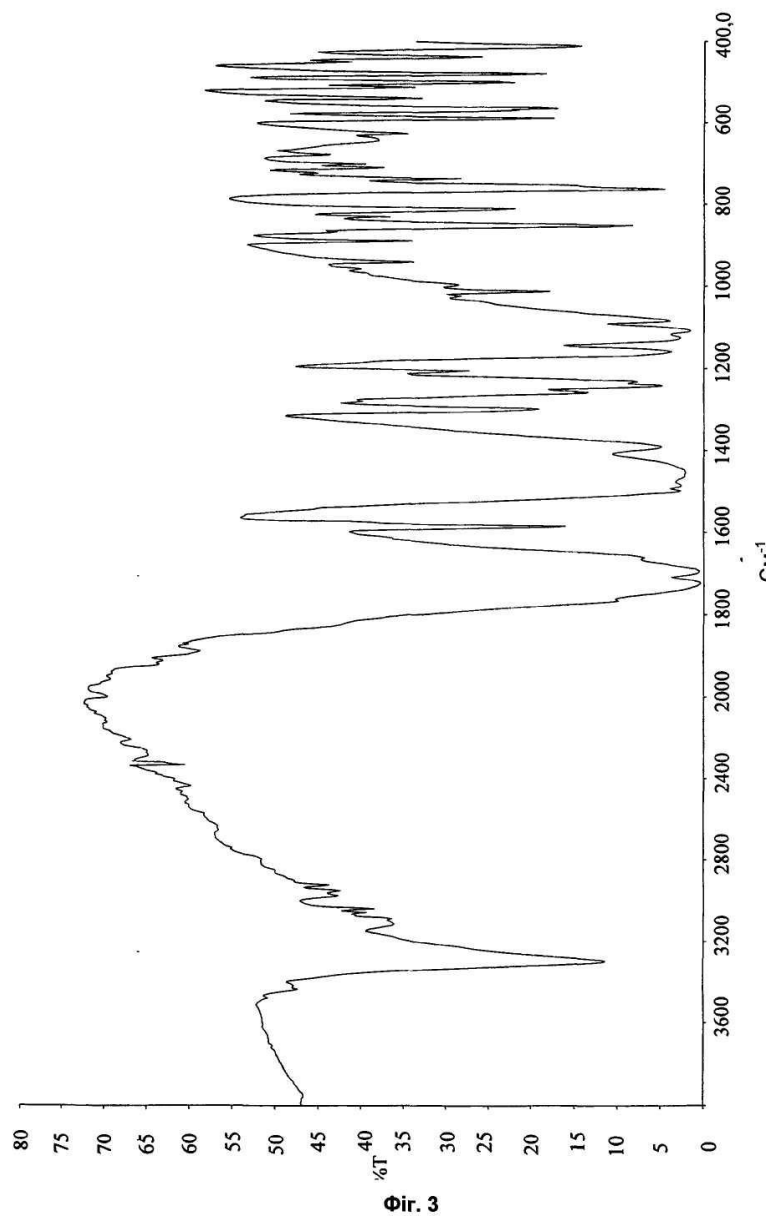
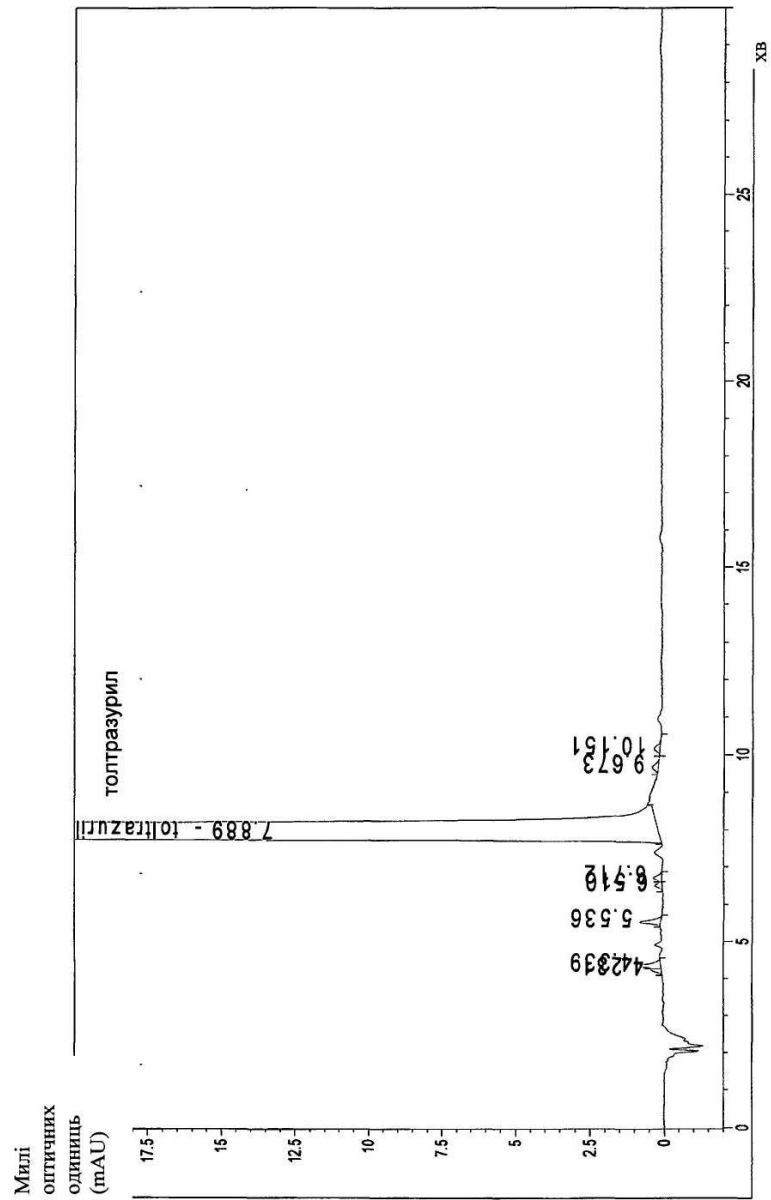
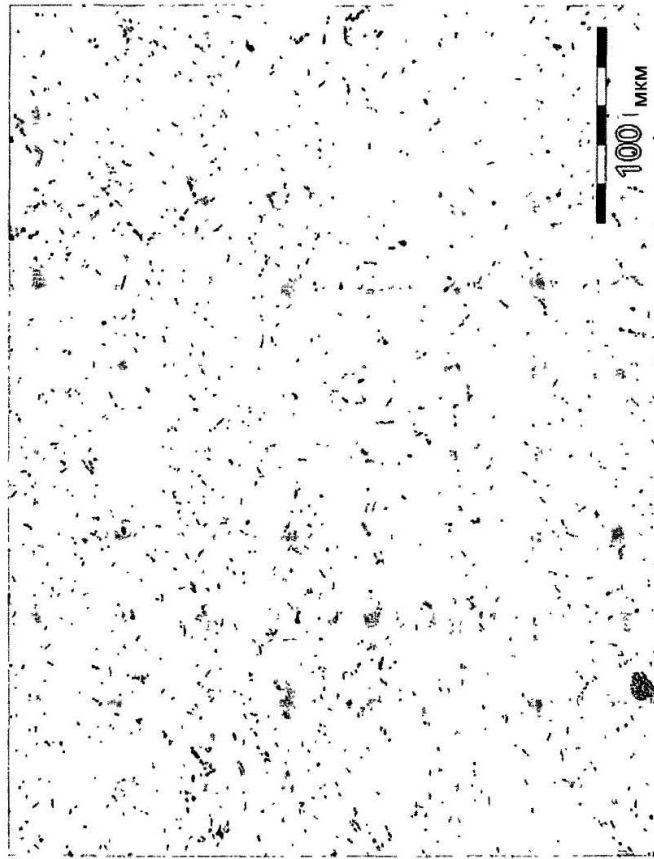


Fig. 3



Фиг. 4

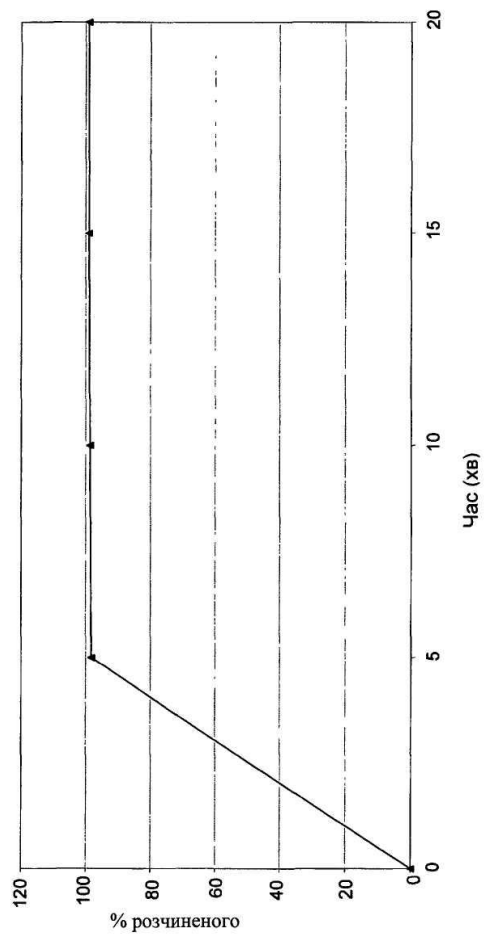


Фиг. 5-1



Фиг. 5-2

Профіль розчинення толтразурилу в суспензії Толтразурилу 50 мг/мл для перорального введення в 0,1 М HCl + 3,5% tween 20, ложка мішалка, 50 об/хв



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601