



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90463

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СПОЛУКИ ХІНОЛІНУ

1

2

(21) a200608964

(22) 04.02.2005

(24) 11.05.2010

(86) PCT/EP2005/050485, 04.02.2005

(31) 0400235-8

(32) 06.02.2004

(33) SE

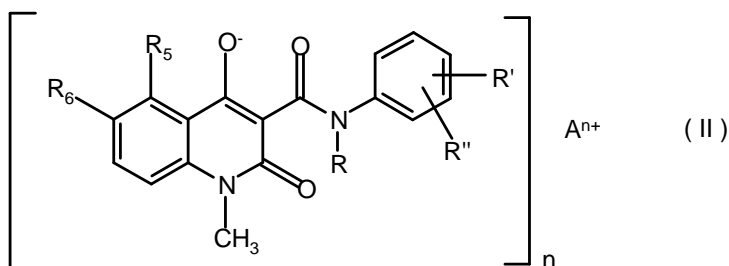
(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.

(72) ЯНССОН КАРЛ, SE/SE, ФРІСТЕДТ ТОМАС,  
SE/SE, ВЕННМАН ХАНС, SE/SE, БЙОРК АНДЕРС,  
SE/SE

(73) ЕКТІВ БАЙОТЕК АБ, SE

(56) US 4 547 511 A

US 5 716 638 A

(57) 1. Стабільна тверда фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить ефективну кількість солі формули (II)

де n являє собою ціле число 1, 2 або 3;

A<sup>n+</sup> являє собою одно- або полівалентний катіон металу, вибраний з Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup> і Fe<sup>3+</sup>;R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;R<sub>5</sub> являє собою насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл, фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; іR<sub>6</sub> являє собою водень; абоR<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом являють собою метилендіокси;R' являє собою водень, насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

R'' являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що R'' являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли R' являє собою фтор або хлор;

компонент з лужною реакцією, який підтримує pH переважно вище 8, або солі з двовалентним катіоном металу;

і щонайменше однієї фармацевтичної допоміжної речовини.

2. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сіль формули (II) являє собою літєву або кальцієву сіль N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду або літєву, кальцієву або цинкову сіль N-етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду.3. Тверда фармацевтична композиція за пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить сіль формули (II) в кількості від 0,01 до 10 % композиції по масі, переважно від 0,1 до 2 % композиції по масі.4. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що компонент з лужною реакцією вибраний з натрієвої, калієвої, кальцієвої та алюмінієвої солей оцтової кислоти, вугільної кислоти, лимонної кислоти і фосфорної кислоти.

(13) C2

(11) 90463

(19) UA

5. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що містить компонент з лужною реакцією в кількості від 0,1 до 99 % композиції по масі, переважно від 1 до 20 % композиції по масі.

6. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що сіль з двовалентним катіоном металу являє собою кальцію ацетат.

7. Тверда фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що містить кальцію ацетат в кількості від 1 до 10 % композиції по масі.

8. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що містить фармацевтичну допоміжну речовину, вибрану з твердих носіїв, зв'язуючих агентів, дезінтегрантів та змащуючих агентів у формі порошку.

9. Тверда фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що тверді порошкоподібні носії

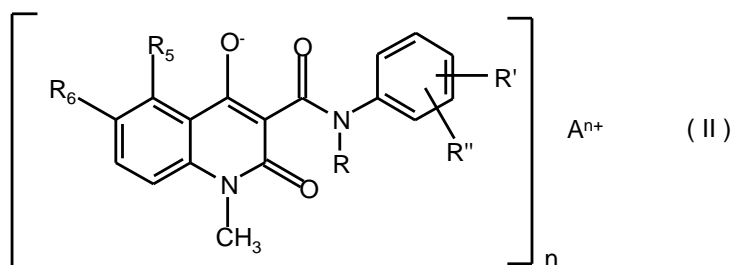
вибрані з маніту, мікрокристалічної целюлози, кальцію гідрофосфату, кальцію сульфату і крохмалю.

10. Тверда фармацевтична композиція за пп. 8 або 9, яка **відрізняється тим**, що містить зв'язуючі агенти, вибрані з полівінілпіролідону, крохмалю і гідроксипропілметилцелюлози.

11. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8-10, яка **відрізняється** тим, що дезінтегранти вибрані з натрію кроскармелози, натрію крохмальгліколяту і полівінілпіролідону.

12. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8-10, яка **відрізняється** тим, що змащуючі агенти вибрані з магнію стеарату, натрію стеарилфумарату, тальку та гідрогенізованої рослинної олії.

13. Спосіб стабілізації солі формули (II)



де

n дорівнює 2;

A<sup>n+</sup> являє собою Ca<sup>2+</sup>;

R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sub>5</sub> являє собою насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл, фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; і

R<sub>6</sub> являє собою водень; або

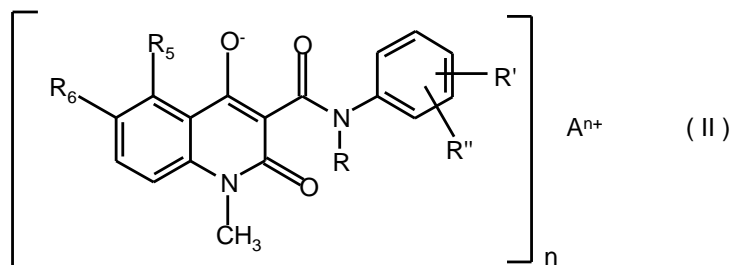
R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом являють собою метилендіокси;

R' являє собою водень, насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

R'' являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що R'' являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли R' являє собою фтор або хлор;

шляхом розпилення розчину кальцію ацетату на суміш кальцієвої солі формули (II) і щонайменше одну фармацевтичну допоміжну речовину.

14. Спосіб стабілізації солі формули (II)



де

n являє собою ціле число 2 або 3;

A<sup>n+</sup> являє собою полівалентний катіон металу, вибраний з Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> і Fe<sup>3+</sup>;

R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sub>5</sub> являє собою насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл, фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; і

R<sub>6</sub> являє собою водень; або

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом являють собою метилендіокси;

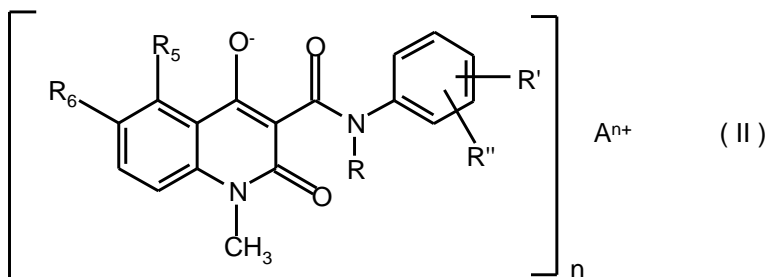
R' являє собою водень, насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

R'' являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що R'' являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли R' являє собою фтор або хлор;

шляхом розпилення розчину компонента з лужною реакцією на фармацевтичну допоміжну речовину або суміш допоміжних речовин, грануляції до належної консистенції, висушування одержаного таким чином гранулята та змішування висушеного гранулята з сіллю формули (II).

15. Спосіб стабілізації солі формули (II)



де

n являє собою 1;

A<sup>n+</sup> являє собою одновалентний катіон металу, вибраний з Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> або K<sup>+</sup>;

R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sub>5</sub> являє собою насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфініл, фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; і

R<sub>6</sub> являє собою водень; або

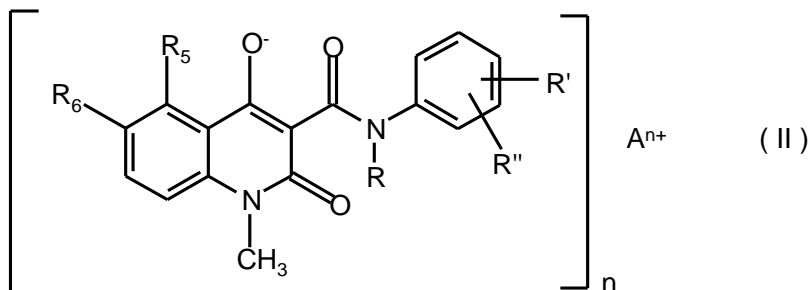
R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом являють собою метилендіокси;

R' являє собою водень, насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

R'' являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що R'' являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли R' являє собою фтор або хлор;

шляхом розпилення розчину солі формули (II) і компонента з лужною реакцією на фармацевтичну допоміжну речовину або суміш допоміжних речовин.

16. Спосіб виготовлення кристалічної солі формули (II)



де

n являє собою ціле число 2 або 3;

A<sup>n+</sup> являє собою полівалентний катіон металу, вибраний з Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup> і Fe<sup>3+</sup>;

R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл;

R<sub>5</sub> являє собою насичений або ненасичений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

алкілтію з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкілтію,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкілсульфініл, фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; і

$R_6$  являє собою водень; або

$R_5$  та  $R_6$  разом являють собою метилendioкси;

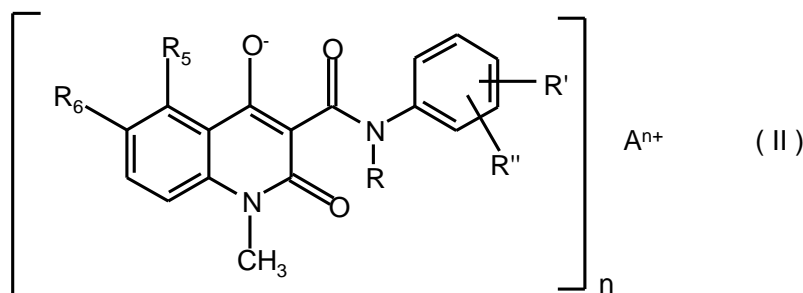
$R'$  являє собою водень, насичений або ненасичений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

$R''$  являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що  $R''$  являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли  $R'$  являє собою фтор або хлор;

шляхом здійснення реакції нейтральної форми натрієвої солі похідного 3-хінолінкарбоксаміду з сіллю, яка містить полівалентний катіон металу в рідкій фазі, яка складається з води і щонайменше одного органічного розчинника, який змішується з водою, причому сіль формули (II) є слабкорозчинною в зазначеній рідкій фазі.

17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що рідка фаза являє собою суміш води та етанолу, яка містить 10-95 % етанолу.

18. Кристалічна сіль формули (II)



де

$n$  являє собою ціле число 2 або 3;

$A^{n+}$  являє собою полівалентний катіон металу, вибраний з  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  і  $Fe^{3+}$ ;

$R$  являє собою  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл;

$R_5$  являє собою насичений або ненасичений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтію з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкілтію,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкілсульфініл,

фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; і

$R_6$  являє собою водень; або

$R_5$  та  $R_6$  разом являють собою метилendioкси;

$R'$  являє собою водень, насичений або ненасичений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

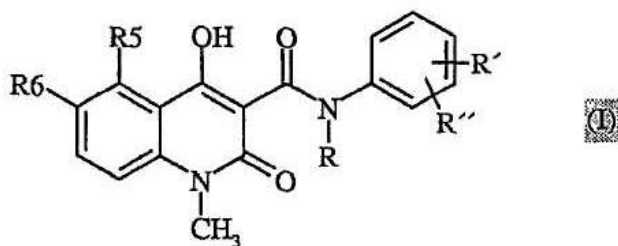
$R''$  являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що  $R''$  являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли  $R'$  являє собою фтор або хлор.

#### Галузь винаходу

Даний винахід стосується стабільних композицій, які містять сіль похідного 3-хінолінкарбоксаміду, способів виробництва такої солі і способів виробництва твердої лікарської форми з підвищеною стабільністю при довгостроковому зберіганні при кімнатній температурі.

#### Рівень техніки

Похідні 3-хінолінкарбоксаміду описані в Патентах США 4,547,511, 6,077,851, 6,133,285 і 6,121,287. Термін "похідні 3-хінолінкарбоксаміду" в даному описі означає недисоційовану кислоту форму сполуки формули (I), яка має назву нейтральної форми, тобто форму, наведену як формула (I).



Несподівано було виявлено, що деякі похідні 3-хінолінкарбоксаміду в нейтральній формі, розкриті у наведених вище Патентах США, в твердому стані вразливі до хімічного розкладання, і особливо в складі фармацевтичних рецептур. Деякі солі похідних 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) відомі з вказаних Патентів США. Однак, ні одна з наведених вище патентних специфікацій не розкриває придатного способу забезпечення вразливих до розкладання похідних 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) у достатньо стабільній лікарській формі, і навіть не вказує на будь-які переваги використання солі похідного 3-хінолінкарбоксаміду у фармацевтичних рецептурах.

Короткий опис винаходу

Згідно даного винаходу забезпечено стабільну тверду фармацевтичну рецептуру, яка містить сіль похідного 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) з одновалентним або полівалентним катіоном, і спосіб виготовлення вказаної рецептури. Спосіб включає утворення капсули або таблетки, яка містить сіль похідного 3-хінолінкарбоксаміду та рівномірно розподілений компонент з лужною реакцією, здатний нейтралізувати будь-які протони, що дисоціюють від допоміжних речовин, таким чином зберігаючи 3-хінолінкарбоксамід у формі солі формули (II).

Альтернативно, спосіб включає утворення капсули або таблетки, яка містить слабо розчинну у воді сіль похідного 3-хінолінкарбоксаміду, і сіль

двовалентного катіону металу, здатну зменшувати дисоціацію солі формули (II) на іони.

Компонент з лужною реакцією за даним винаходом типово являє собою натрію карбонат, а сіль з двовалентним катіоном металу типово являє собою кальцію ацетат. Тверда рецептура за винаходом включає фармацевтичні допоміжні речовини, такі як носії у вигляді твердого порошку, зв'язуючі речовини, дезінтегранти та змащуючі агенти.

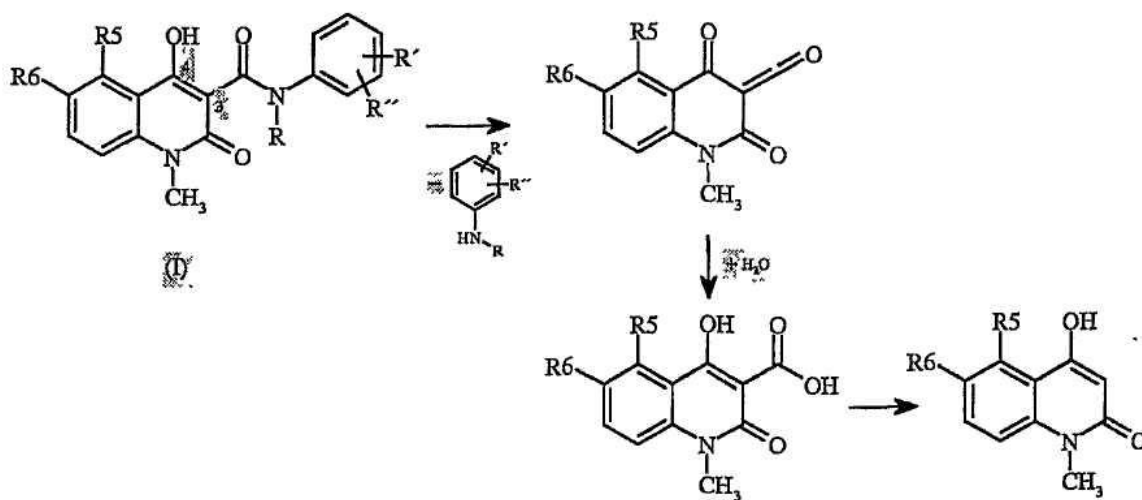
Винахід додатково забезпечує спосіб виробництва кристалічної солі похідного 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) з протиіоном, що являє собою полівалентний катіон металу.

Даний винахід вирішує проблему вразливості до розкладання похідних 3-хінолінкарбоксаміду в складі твердих фармацевтичних рецептур.

Опис винаходу

Деякі похідні 3-хінолінкарбоксаміду в нейтральній формі розкриті у наведених вище патентах США, є вразливими до хімічного розкладання в твердому стані і, особливо, в складі лікарських форм. Головним об'єктом даного винаходу є подолання зазначеної проблеми із стабільністю. Рішення, яке пропонує даний винахід для зазначеної проблеми із стабільністю, базується на несподіваному відкритті того, що сіль сполуки формули (I) виявляє підвищену хімічну стабільність в порівнянні з нейтральною формою зазначеної сполуки.

### Схема 1. Утворення кетену



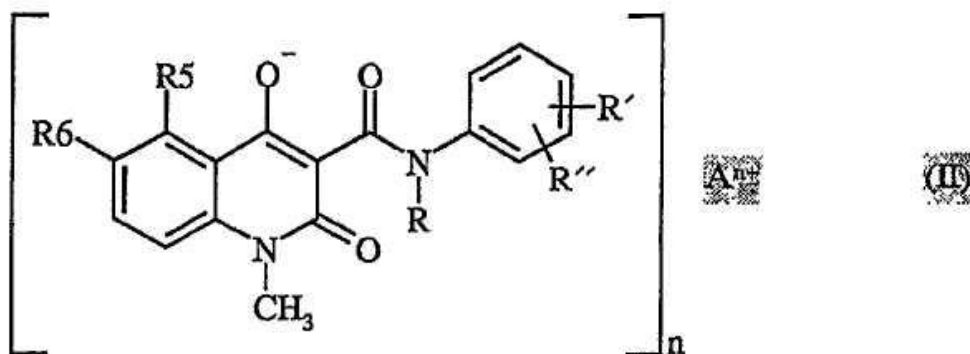
Ретельно досліджено розкладання сполук формули (I). Винахідники продемонстрували, що аніліновий фрагмент сполуки формули (I) несподівано відщеплюється з утворенням кетену з високою реакційною здатністю. Даний кетен швидко реагує, наприклад, з сполуками формули ROH.

При зберіганні без дотримання спеціальних заходів деякі похідні 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) розкладаються з неприпустимою швидкістю. При зберіганні в умовах прискореного старін-

ня, а саме при температурі 40 °C і відносній вологості 75 %, розкладання деяких похідних 3-хінолінкарбоксаміду за період 6 місяців може перевищувати 2 % (табл. 1). Хоча швидкість розкладання похідних 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) за нормальних умов зберігання є меншою, в будь-якому випадку бажаним є одержати фізичну форму похідного 3-хінолінкарбоксаміду з покращеною стабільністю.

Несподівано було виявлено, що похідні 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) при перетворенні

на сіль з одно- або полівалентним катіоном металу структурної формули (II)



де

$n$  являє собою ціле число 1, 2 або 3;

$A^{n+}$  являє собою одно- або полівалентний катіон металу, вибраний з  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  і  $Fe^{3+}$ ;

$R$  являє собою  $C_1$ - $C_3$ -алкіл або -алкеніл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, або циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл;

$R_5$  являє собою насичений або ненасичений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілтіо з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфініл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкілсульфініл, фтор, хлор, бром, трифторметил або трифторметокси; і

$R_6$  являє собою водень; або

$R_5$  та  $R_6$  разом являють собою метилендіокси;

$R'$  являє собою водень, насичений або ненасичений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або -алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, циклічний  $C_3$ - $C_4$ -алкокси, фтор, хлор, бром або трифторметил; і

$R''$  являє собою водень, фтор або хлор, за умови, що  $R''$  являє собою фтор або хлор тільки тоді, коли  $R'$  являє собою фтор або хлор;

мають підвищену стабільність в порівнянні з відповідною нейтральною формою 3-хінолінкарбоксамідів формули (I).

Переважаючу групу солей 3-хінолінкарбоксаміду формули (II) складають ті, в яких  $A^{n+}$  являє собою  $Li^+$ ,  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$ .

Іншу переважну групу солей 3-хінолінкарбоксаміду формули (II) складають солі, слабо розчинні у воді, в тому числі солі  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  і  $Fe^{3+}$ .

Сіль 3-хінолінкарбоксаміду формули (II) виготовляють шляхом реакції 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) з сіллю одно- або полівалентного металу. Приклади таких солей та умов реакції наведені нижче. Загалом, розчинність солей формули (II) у воді вища за розчинність солей з одновалентними катіонами, наприклад, сіль натрію або ка-

лію, в порівнянні з солями полівалентних катіонів, наприклад, сіль кальцію, цинку, міді (II) або заліза (III). Як приклад, натрієві солі легко розчиняються у воді, але мають обмежену розчинність в менш полярних розчинниках, наприклад, у хлороформі. І навпаки, сіль заліза (III) є майже нерозчинною у воді, але має високу розчинність у хлороформі та низьку розчинність в метанолі. При використанні виключно водного розчинника для осадження солі полівалентного металу, наприклад, кальцієвої солі формули (II), внаслідок дуже низької розчинності у воді може утворюватися аморфний осад. Однак при підвищенні температури і додаванні органічного розчинника, який змішується з водою, наприклад, етанолу, в якому сіль має дещо вищу, але все ще обмежену розчинність, може осаджуватися кристалічна сполука. Переважно для забезпечення кристалічних сполук використовують суміші води та етанолу, які містять 10-95 % етанолу. В таких сумішах розмір частки осаду залежить від температури реакції, причому більш висока температура реакції приводить до утворення кристалів більшого розміру. Температура реакції може варіювати від 0 °C до температури кипіння із зворотним холодильником. Альтернативно, кристалічна сіль може бути виготовлена з аморфної солі шляхом змішування з розчинником, в якому кристалічна сполука має обмежену розчинність, як показано в Прикладах 4 і 7.

Стабільність сполук формули (II) при зберіганні істотним чином покращується. Це очевидно з порівняння N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду (в даному описі має назву сполука А) з натрієвою сіллю

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду (в даному описі має назву сполука А натрій). Хоча при температурі 40 °C та відносній вологості 75 % менше 0,01 % сполуки А натрій в твердому стані перетворюється на продукти розкладання протягом періоду 24 місяці, 0,31 % сполуки А розкладається протягом періоду 6 місяців. Іншим прикладом похідного 3-хінолінкарбоксаміду, вразливого до

розкладання, є N-етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-  
4-

гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід (в даному описі має назву сполуки В), див. табл. 1.

Таблиця 1

Стабільність похідних 3-хінолінкарбоксаміду  
Умови зберігання: +40 °C / відносна вологість 75 %

Сполука	Розкладання <sup>1</sup>	"Термін придатності" <sup>2</sup>
А	0,31 %	> 6 місяців
А натрій	< 0,01 % <sup>3</sup>	> 6 місяців
В	2,0 %	< 1 місяця

<sup>1</sup> Розкладання наведено як відсоток підвищення вмісту споріднених сполук після 6 місяців зберігання.

<sup>2</sup> "Термін придатності" показує, як довго сполука може зберігатися при вказаних умовах з розкладанням не більше 0,5 %.

<sup>3</sup> Такі ж результати отримані після 24 місяців зберігання.

Загалом, будь-яка тенденція до нестабільності підсилюється, якщо сполуку формули (II) змішують з різними допоміжними речовинами. Це підтверджено результатами з порівняльного дослідження, в якому сполуку А порівнювали з сполукою А на-

трій, які наведені в табл. 2. Очевидно, що форма солі, як субстанція лікарського засобу, є переважною в будь-яких двокомпонентних сумішах вказаної сполуки.

Таблиця 2

Порівняльні дослідження стабільності сполуки А та сполуки А натрій  
Зразки являють собою двокомпонентні суміші (1:1) допоміжної речовини і досліджуваної субстанції.  
Умови зберігання: + 40 °C / відносна вологість 75 %

Допоміжна речовина	Розкладання <sup>1</sup> (Сполука А)	Розкладання <sup>1</sup> (Сполука А натрій)
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-101)	1,1%	0,31 %
Крохмаль кукурудзяний	0,41 %	0,05 %
Маніт (Pearlitol 200SD)	0,45 %	0,05 %
Кремній колоїдний (Aerosil 200)	20 %	1,5 %

<sup>1</sup> Розкладання наведено як відсоток підвищення вмісту споріднених речовин після 6 місяців зберігання.

Однак при введенні в традиційні тверді фармацевтичні рецептури вказана натрієва сіль все ще розкладається з неприпустимою швидкістю з утворенням продуктів деградації в кількості більше 5 % за 6 місяців при зберіганні при температурі +40 °C та відносній вологості 75 % (табл. 3). Такий рівень вважається проблематичним. За цих умов прийнятна межа розкладання вважається менш ніж 0,5 % розкладання після 6 місяців зберігання.

Ця межа вважається показовою для строку зберігання 3 роки при кімнатній температурі. З іншого боку, традиційні тверді фармацевтичні рецептури з компонентом, який має лужну реакцію, також демонструють неприпустиму швидкість розкладання. Критичним кроком є одержання однорідного розподілу на молекулярному рівні солі формули (II), компонента з лужною реакцією і всіх фармацевтичних допоміжних речовин.



Таблиця 3

Дані стабільності для різних рецептур сполуки А натрій

Рецептура	Умови зберігання	Розкладання <sup>1</sup>	"Термін придатності" <sup>2</sup>
Водний розчин <sup>3</sup>	від + 2 °С до + 8 °С	< 0,01 %	> 6 місяців
Таблетка з традиційною рецептурою <sup>4</sup> (посилання)	+ 40 °С / відносна вологість 75 %	6,8 %	< 0,5 місяців
Таблетка з традиційною рецептурою, яка містить компонент з лужною реакцією <sup>5</sup> (посилання)	+ 40 °С / відносна вологість 75 %	0,64 % <sup>7</sup>	1 місяць
Приклад 10 <sup>6</sup> (винахід)	+ 40 °С / відносна вологість 75 %	0,16 %	> 6 місяців

<sup>1</sup> Деградація виражається як відсоток підвищення вмісту споріднених сполук після 6 місяців зберігання.<sup>2</sup> "Строк зберігання" показує, як довго може зберігатися рецептура за даних умов з розкладанням вище 0,5 %.<sup>3</sup> Склад: сполука А натрій 1 мг, натрію гідроксид 0,112 мг, вода для ін'єкцій до 1 мл, з корекцією рН до 7,5.<sup>4</sup> Склад: сполука А натрій 0,3 мг (0,19 %), мікрокристалічна целюлоза 49,8 %, лактози моногідрат 48,5 %, натрій кроскармеллоза 0,5 %, натрію стеарилфумарат 1 %.<sup>5</sup> Склад: сполука А натрій 0,3 мг (0,19 %), крохмаль прежелатинізований 66 %, маніт 29,8 %, натрію карбонат 3,0 %, натрію стеарилфумарат 1,0 %.<sup>6</sup> Склад: згідно Прикладу 10.<sup>7</sup> Утворення споріднених сполук після 2 місяців зберігання.

Даний винахід забезпечує композиції солі похідного 3-хінолінкарбоксаміду, причому такі композиції демонструють покращену стабільність при зберіганні, що дозволяє створення нових фармацевтичних рецептур 3-хінолінкарбоксаміду з підвищеною стабільністю при довгостроковому, щонайменше 3 роки, зберіганні при кімнатній температурі.

Таким чином, вираз "похідне 3-хінолінкарбоксаміду, вразливе до деградації" слід вживати для позначення субстанції з індексом реакційної здатності > 1,0 (див. Приклади, Дослідження швидкості деградації нижче). Механістичні дослідження розкладання кетену продемонстрували, що розкладання залучає внутрішньомолекулярний переніс єнольного протону в положенні 4 хінолінового кільця на атом азоту 3-карбоксамідного фрагменту (Схема 1). Рекомендується одержувати стабільну дозовану форму сполуки формули (I), якщо зазначена сполука перетворюється на сіль формули (II). Однак, незважаючи на підвищену хімічну стабільність вказаної солі в твердому стані, міра нестабільності традиційних твердих дозованих форм солей формули (II) все ще лишається неприпустимою. Вважається, що причина нестабільності солей формули (II) в традиційних твердих дозованих формах пов'язана з обміном протиіону на протон в комбінації з конформацією солі в твердому стані.

Рентгенівські дослідження натрієвої солі сполуки А продемонстрували, що конформація твердої солі є такою, що екзоциклічна карбонільна група відхилена в напрямку від єнольного атому кисню в положенні 4. Це приводить до відкритого шляху між атомом азоту 3-карбоксамідного фрагмента і єнольного атому натрію в положенні 4. Не прив'язуючись до будь-якої гіпотези, вважаємо, що така конформаційна властивість солей формули

(II) приводить до неприпустимої швидкості розкладання в традиційних твердих дозованих формах, як тільки протиіон солі замінюється на протон, що може походити з допоміжних речовин.

З викладеного вище щодо властивостей стабільності похідних 3-хінолінкарбоксаміду, очевидно, що стабільна дозована форма сполуки формули (I) утворюється, коли вказана сполука присутня і залишається у формі солі формули (II). Для клінічного застосування сіль формули (II) за даним винаходом, тобто активний інгредієнт, вводять придатним чином до твердих фармацевтичних рецептур для перорального способу введення. Ретельне запобігання будь-якого перетворення вказаної солі на нейтральну форму буде приводити до покращеної стабільності вказаних солей в процесі виробництва і під час зберігання фармацевтичної рецептури. Прикладами таких рецептур є таблетки і капсули. Звичайно кількість активного інгредієнта становить від близько 0,01 до 10 % рецептури по масі, переважно від близько 0,1 до 2 % рецептури по масі.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом містять солі формули (II) в комбінації з щонайменше одним компонентом, який інгібує розкладання активного інгредієнта, та фармацевтичних допоміжних речовин. Ці сполуки являють собою один об'єкт даного винаходу.

В одному втіленні даного винаходу композиція включає компонент з лужною реакцією, який нейтралізує протони. Кількість компонента з лужною реакцією залежить від властивостей зазначеного компонента з лужною реакцією і становить від близько 0,1 до 99 % по масі рецептури, переважно від близько 1 до 20 %. рН конкретної композиції визначають додаванням 2 г композиції до 4 г води деіонізованої і далі вимірюванням рН одержаної суспензії. Переважно рН має бути близько 8. При-

датні компоненти з лужною реакцією вибирають з натрієвих, калієвих, кальцієвих та алюмінієвих солей оцтової кислоти, вугільної кислоти, лимонної кислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти, або інших придатних слабких неорганічних або органічних кислот.

В іншому втіленні композиція включає сіль з двовалентним катіоном металу, переважно кальцію ацетат, і кальцієву сіль формули (II). Будь-яка інша сіль з двовалентним катіоном металу є придатною з точки зору цільового застосування композиції, наприклад, солі цинку і марганцю. Кількість вказаної солі становить від близько 1 до 99 % по масі рецептури, в залежності від вибраної солі. Вважається, що додавання солі, яка містить двовалентний катіон металу до фармацевтичної композиції буде зменшувати дисоціацію солі формули (II) на іони. Сіль формули (II) з двовалентним протионом металу має обмежену розчинність. Таким чином, протонування аніону солі формули (II) пригнічується, що приводить до підвищення стабільності.

Сполуки і фармацевтичні рецептури, які містять сполуки формули (II), описані вище, виробляють, як описано нижче.

Для виготовлення фармацевтичних рецептур у формі дозованих одиниць для перорального введення сполуку (II) змішують з сіллю з двовалентним катіоном металу або компонентом з лужною реакцією і традиційними фармацевтичними допоміжними речовинами. Придатні допоміжні речовини можуть бути вибрані з числа твердих допоміжних речовин у вигляді порошків, наприклад, не обмежуючись ними, маніт, мікрокристалічна целюлоза, кальцію гідрофосфат, кальцію сульфат і крохмаль; зв'язуючих речовин, наприклад, полівінілпіролідон, крохмаль і гідроксипропілметилцелюлозу; дезінтегрантів, наприклад, натрій кроскармеллоза, натрій крохмаль гліколят і полівінілпіролідон, а також змащуючих агентів, наприклад, магнію стеарат, натрій стеарилфумарат, тальк і гідрогенізована рослинна олія, така як Sterotex NF. Далі суміш формують у вигляді таблеток або гранул для наповнення капсул.

Згідно одного аспекту, даний винахід забезпечує спосіб виготовлення таблетки, що містить як активний інгредієнт похідне 3-хінолінкарбоксаміду з підвищеною хімічною стабільністю, за яким виробляють ядро таблетки, що містить сіль формули (II) та компонент з лужною реакцією, або сіль з двовалентним катіоном металу, а також придатні фармацевтичні допоміжні речовини. Критичною стадією є одержання ядра таблетки з рівномірним розподілом, на молекулярному рівні, компонента з лужною реакцією з метою нейтралізації всіх протонів, які дифундують з фармацевтичних допоміжних речовин, або солі з двовалентним катіоном металу з метою пригнічення дисоціації солі формули (II) на іони.

Способи виробництва таблетки за винаходом є наступними:

а) ядро таблетки, яке містить кальцієву сіль формули (II), виробляють шляхом розпилення розчину кальцію ацетату на суміш кальцієвої солі формули (II) і фармацевтичних допоміжних речовин;

вин, грануляції суміші до належної консистенції, висушування і подальшого пресування гранулята; або

б) ядро таблетки, яке містить слабо розчинну у воді сіль формули (II), виробляють шляхом розпилення розчину компонента з лужною реакцією на суміш фармацевтичних допоміжних речовин, грануляції суміші до належної консистенції, висушування, змішування з кристалічною сіллю формули (II), слабо розчинною у воді, і подальшого пресування кінцевої суміші; або

с) ядро таблетки, яке містить літієву, натрієву або калієву сіль формули (II), виробляють шляхом розпилення розчину солі формули (II) і компонента з лужною реакцією на суміш фармацевтичних допоміжних речовин, грануляції суміші до належної консистенції, висушування і подальшого пресування гранулята; і

д) до гранулята перед пресуванням необов'язково може бути доданий змащуючий агент; і

е) до вказаного ядра необов'язково додають шар покриття з використанням традиційних фармацевтичних допоміжних речовин для покриття.

Переважаючий спосіб виробництва таблетки за винаходом являє собою:

ф) ядро таблетки, яке містить натрієву сіль формули (II), виробляють шляхом розпилення розчину натрієвої солі формули (II) і компонента з лужною реакцією на суміш фармацевтичних допоміжних речовин, грануляції суміші до належної консистенції, висушування і подальшого пресування гранулята. До гранулята перед пресуванням необов'язково може бути доданий змащуючий агент, і до вказаного ядра необов'язково додають шар покриття з використанням традиційних фармацевтичних речовин для утворення покриття.

Згідно іншого аспекту даний винахід забезпечує спосіб виготовлення капсули, яка містить як активний інгредієнт похідне 3-хінолінкарбоксаміду з підвищеною хімічною стабільністю.

Способи виробництва капсули за винаходом є наступними:

g) суміш, яка містить кальцієву сіль формули (II) виробляють шляхом розпилення розчину кальцію ацетату на суміш кальцієвої солі формули (II) і фармацевтичних допоміжних речовин, з грануляцією суміші до належної консистенції і наступним висушуванням гранулята; або

h) суміш, яка містить слабо розчинну у воді сіль формули (II), виробляють шляхом розпилення розчину компонента з лужною реакцією на суміш фармацевтичних допоміжних речовин, грануляції суміші до належної консистенції, висушування гранулята і змішування з кристалічною сіллю формули (II), слабо розчинною у воді; або

i) суміш, яка містить літієву, натрієву або калієву сіль формули (II), більш переважно натрієву сіль, виробляють шляхом розпилення розчину солі формули (II) та компонента з лужною реакцією на суміш фармацевтичних допоміжних речовин, грануляції суміші до належної консистенції з наступним висушуванням гранулята;

j) до суміші необов'язково додають змащуючий агент; і

к) кінцевою сумішшю наповнюють тверді желатинові капсули.

Альтернативний спосіб виготовлення солі формули (II), яка далі має бути легко розчинною у воді, полягає в розчиненні відповідної сполуки формули (I) в нейтральній формі в розчині компонента з лужною реакцією, такому як натрію карбонат, з одержанням солі формули (II) на місці, та наступною обробкою за способами, описаними нижче.

#### Приклади

Наведені нижче приклади мають на меті ілюстрацію винаходу без обмеження його меж.

#### Приклад 1

##### Дослідження швидкості розкладання

Міру розкладання, яка в даному описі має назву індексу реакційної здатності, сполуки формули (I), визначають у розчині. Roquinimex (Merck Index 12th Ed., No. 8418; Linomide®, LS2616, N-метил-N-феніл-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-

хінолінкарбоксамід) вибраний як сполука порівняння, для якої визначений індекс реакційної здатності 1,0. Вибране середовище являє собою 1 % 0,01 М кислоту хлористоводневу в н-пропанолі. Температура реакції знаходиться в інтервалі від 45 °С до 60 °С. Похідне 3-хінолінкарбоксаміду формули (I) додають до розчину н-пропанолу. Реакція переводить сполуку в н-пропіловий ефір. Реакцію зупиняють через 0,2 і 4 год. та здійснюють аналіз за допомогою ВЕРХ з УФ-детектуванням. Для оцінки індексу реакційної здатності використовують зникнення похідного 3-хінолінкарбоксаміду, але як альтернатива також може бути використане утворення н-пропілового ефіру. Індекс реакційної здатності 1,0 відповідає швидкості розкладання 13% на годину при температурі 60 °С. Індекс реакційної здатності 2,0 відповідає швидкості розкладання 2 6% на годину і т. д. Показники реакційної здатності деяких сполук формули (I) наведені в табл. 1.

Таблиця 4

Індекс реакційної здатності сполук формули (I)

Сполука	Структура по відношенню до сполуки (I)			Індекс реакційної здатності
	R5, R6	R', R''	R	
Roquinimex	H	H	метил	1,0 (визначений)
A	5-хлор	H	етил	3,1
B	5-етил	H	етил	4,6
C	5-хлор	2,4-F <sub>2</sub>	метил	2,6
D	5-метил	4-CF <sub>3</sub>	метил	> 10
E	5,6-метилендіокси	H	етил	2,9
F	5-метилтіо	H	етил	> 10

Сполука А являє собою N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід;

Сполука В являє собою N-метил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід;

Сполука С являє собою N-метил-N-(2,4-дифторфеніл)-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід;

Сполука D являє собою N-метил-N-(4-трифторфеніл)-1,2-дигідро-1,5-диметил-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід;

Сполука E являє собою N-етил-N-феніл-5,6-метилендіокси-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід; і

Сполука F являє собою N-етил-N-феніл-5-метилтіо-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід.

Наступні деталізовані Приклади 2-7 служать для ілюстрації способу виробництва сполук формули (II), які використовують у фармацевтичних рецептурах за даним винаходом.

#### Приклад 2

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду натрієва сіль;

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід (28 ммоль, 10,0 г) суспендують в 99,5 % етанолі (150 мл) і

додають 5 М водний розчин натрію гідроксиду (28,4 ммоль, 5,68 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Одержаний кристалічний осад відокремлюють фільтрацією, двічі швидко промивають холодним етанолом (2 × 150 мл) і висушують під вакуумом над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> з одержанням названої в заголовку сполуки (9,5 г, вихід 90 %). Теоретично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na : C, 60,2 ; H, 4,26 ; N, 7,40. Знайдено: C, 60,4; H, 4,20 ; N, 7,32.

Розчинність у воді при кімнатній температурі становить 138 мг/мл.

#### Приклад 3

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду кальцієва сіль

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду натрієву сіль (2,63 ммоль, 1,0 г) розчиняють в суміші етанолу (10,5 мл) і води (5,3 мл). Розчин нагрівають до 70°C і додають розчин кальцію ацетату гідрату у воді (1 М розчин, 1,05 екв., 1,38 ммоль, 1,38 мл). Одержану суспензію перемішують протягом 30 хвилин, потім охолоджують і кристали відокремлюють фільтрацією, промивають водою та висушують під вакуумом (966 мг, вихід 98 %). Теоретично обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Ca: C, 60,7; H, 4,29; N, 7,45. Знайдено: C, 60,5; H, 4,34; N, 7,41. Розчинність у воді при кімнатній температурі ста-

новить близько 1,0 мг/мл. Сіль вважається слабо розчиною у воді.

#### Приклад 4

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду заліза (III) сіль

N-етил-N-феніл-5-хлор-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід у натрієву сіль (5,0 г, 13,2 ммоль) розчиняють у воді (80 мл) при 40 °C і додають хлороформ (100 мл). Додають розчин заліза (III) сульфату пентагідрату (0,95 екв., 2,09 ммоль, 1,023 г) у воді (30 мл). Двохфазну систему енергійно перемішують і доводять рН водної фази до 8 за допомогою 1 М NaOH. Органічну фазу насиченого червоного кольору відокремлюють, висушують з натрію сульфатом і розчинники видаляють з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді червоної аморфної склоподібної маси (4,22 г, вихід 85 %). MS-ESI: m/z 1122 [MH]<sup>+</sup>. Склоподібну масу розчиняють в метанолі з утворенням червоних кристалів названої в заголовку сполуки. Кристали відфільтровують, промивають метанолом і висушують під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (3,96 г, вихід 80 %). Теоретично обчислено для C<sub>57</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>Fe: C, 61,0; H, 4,31; N, 7,48. Знайдено: C, 62,7; H, 4,37; N, 7,27. Титриметричне визначення заліза (III) за допомогою ЕДТА дає вміст 4,90 % (теоретичний вміст 4,97 %).

#### Приклад 5

N-етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду літєва сіль

N-етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід (4,39 ммоль, 1,539 г) суспендують в етанолі (7,5 мл) та додають розчин літію гідроксиду гідрату (1,05 екв., 4,61 ммоль, 195 г) у воді (1,5 мл). Суміш перемішують протягом 4 год. і додають етилацетат (30 мл). Після перемішування протягом 1 год. кристали відфільтровують, промивають етилацетатом і висушують під вакуумом з одержанням названого в заголовку продукту (1,31 г, вихід 84 %). Теоретично обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Li: C, 70,8; H, 5,94; N, 7,86. Знайдено: C, 70,5; H, 5,22; N, 8,01. Розчинність у воді при кімнатній температурі становить 18 мг/мл.

#### Приклад 6

N-етил-N-феніл 5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду кальцієва сіль

N-Етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід (95,0 г, 14,2 ммоль) розчиняють в суміші 1 М NaOH (14,26 ммоль, 14,26 мл) та етанолу (30 мл), та доводять рН до 7,5. Розчин нагрівають до 70 °C і по краплях протягом 5 хв. додають кальцію ацетат гідрат (1,05 екв., 7,5 ммоль, 1,335 г) у воді (7 мл). Нагрівання припиняють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., кристали відфільтровують, промивають сумішшю етанол/вода 1:1 і висушують під вакуумом з утворенням названої в заголовку сполуки (5,16 г, вихід 98 %). Теоретично обчислено для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Ca: C, 68,3; H, 5,73; N, 7,58. Знайдено: C, 68,4; H, 5,72; N, 7,63. Титриметричне визначення кальцію за допомогою ЕДТА дає вміст 5,42 % (теоретичний вміст 5,42 %). Розчинність у воді при кімнатній температурі становить 0,3 мг/мл.

#### Приклад 7

N-етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксаміду цинкова сіль

N-етил-N-феніл-5-етил-1,2-дигідро-4-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-хінолінкарбоксамід (1,0 г, 2,85 ммоль) розчиняють у суміші 1 М NaOH (2,95ммоль, 2,95мл) і етанолу (6,0мл). Додають хлороформ (20 мл) і воду (40 мл) з наступним додаванням цинку ацетату дигідрату (3,0ммоль, 660 мг). Двохфазну суміш енергійно перемішують протягом 10 хв., органічну фазу відокремлюють і висушують з натрію сульфатом, розчинники видаляють. Залишок перекристалізують з метанолу з одержанням названої в заголовку сполуки (823 мг, вихід 76 %). Теоретично обчислено для C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Zn: C, 66,01; H, 5,54; N, 7,33. Знайдено: C, 65,4; H, 5,68; N, 7,29. Титриметричне визначення цинку за допомогою ЕДТА дає вміст 8,45 % (теоретичний вміст 8,56 %). Розчинність у воді при кімнатній температурі становить 0,3 мг/мл.

#### Приклад 8

##### Опис виробництва

Виготовляють фармацевтичну рецептуру за даним винаходом в формі капсул наступного складу:

Гранулят 0,17 %		
Тверді допоміжні речовини	Маніт	96,8 %
	Натрію карбонат	3,00 %
Рідина для грануляції	Сполука А натрій <sup>1</sup>	0,18 %
	Натрію карбонат	0,03 %
	Вода (13,3 % від кількості твердих допоміжних речовин)	немає <sup>2</sup>
Капсули		
Кінцева суміш	Гранулят сполуки А натрій 0,17 %	99,0 %
	Натрію стеарилфумарат	1,00 %

<sup>1</sup> Вказана вище сполука може бути замінена на іншу сполуку за даним винаходом.

<sup>2</sup> Воду видаляють в ході висушування.

Сполуку А натрій розчиняють у водному розчині натрію карбонату і гранулюють шляхом вологої грануляції разом з манітом та додатковою кількістю натрію карбонату. На стадії грануляції присутні всі необхідні для заповнення капсули допоміжні речовини, за винятком змащувача. Одержаний гранулят висушують традиційним способом і пропускають крізь сито придатного розміру. Сухі гранули ретельно перемішують з натрію стеарил-

фумаратом та одержаною сумішшю заповнюють капсули. Капсули містять придатні кількості активного інгредієнта.

#### Приклад 9

##### Опис виробництва

Виготовляють фармацевтичну рецептуру за даним винаходом в формі капсул наступного складу:

Гранулят 0,18 %		
Тверді допоміжні речовини	Сполука В кальцій <sup>1</sup>	0,19 %
	Маніт	65,0 %
	Мікрокристалічна целюлоза	32,0 %
Рідина для грануляції	Кальцію ацетат	3,00 %
	Вода (50,0 % від кількості твердих допоміжних речовин)	немає <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Вказана вище сполука може бути замінена на іншу сполуку за даним винаходом.

<sup>2</sup> Воду видаляють в ході висушування.

Виготовляють премікс сполуки В кальцій, маніту і мікрокристалічної целюлози. Здійснюють вологу грануляцію преміксу з водним розчином кальцію ацетату. На стадії грануляції присутні всі допоміжні речовини, необхідні для заповнення капсул. Одержаний гранулят висушують традиційним способом і пропускають крізь сито придатного розміру. Сухими гранулами заповнюють капсули. Кап-

сули містять придатні кількості активного інгредієнта.

#### Приклад 10

##### Опис виробництва

Виготовляють фармацевтичну рецептуру за даним винаходом в формі таблеток наступного складу:

Гранулят 0,19 %		
Тверді допоміжні речовини	Маніт	30,0 %
	Крохмаль прежелатинізований	66,8 %
	Натрію карбонат	2,84 %
Рідина для грануляції	Сполука А натрій <sup>1</sup>	0,20 %
	Натрію карбонат	0,20 %
	Вода (35,8 % від кількості твердих допоміжних речовин)	немає <sup>2</sup>
Таблетки		
Гранулят сполуки А натрій 0,19 %		93,1 %
Натрію стеарилфумарат		0,94 %
Суспензія для покриття		
Опадри 03B28796 білий		6,00 %

<sup>1</sup> Вказана вище сполука може бути замінена на іншу сполуку за даним винаходом.

<sup>2</sup> Воду видаляють в ході висушування.

Сполуку А натрій розчиняють у водному розчині натрію карбонату і здійснюють вологу грануляцію разом з манітом, крохмалем прежелатинізованим та додатковою кількістю натрію карбонату. На стадії грануляції присутні всі необхідні для таблетування допоміжні речовини, за винятком змащувача. Одержаний гранулят висушують традиційним способом і пропускають крізь сито придатного розміру. Сухі гранули ретельно пере-

мішують з натрію стеарилфумаратом та одержану суміш пресують у таблетки. Таблетки покривають плівкою Опадри 03B28796 білого. Таблетки містять придатні кількості активного інгредієнта.

#### Приклад 11

##### Опис виробництва

Виготовляють фармацевтичну рецептуру за даним винаходом в формі таблеток наступного складу:

Гранулят 0,18 %		
Тверді допоміжні речовини	Маніт	32,0 %
	Мікрокристалічна целюлоза	65,8 %
Рідина для грануляції	Сполука А натрій <sup>1</sup>	0,20 %
	Натрію карбонат	0,20 %
	Натрію гідрокарбонат	1,80 %
	Вода (50,0 % від кількості твердих допоміжних речовин)	немає <sup>2</sup>
Таблетки		
Гранулят сполуки А натрій 0,18 %		99,0 %
Натрію стеарилфумарат		1,00 %

<sup>1</sup> Вказана вище сполука може бути замінена на іншу сполуку за даним винаходом.

<sup>2</sup> Воду видаляють в ході висушування.

Сполуку А натрій розчиняють у водному розчині суміші натрію карбонату/натрію гідрокарбонату і здійснюють вологу грануляцію разом з манітом та мікрокристалічною целюлозою. На стадії грануляції присутні всі необхідні для таблетування допоміжні речовини, за винятком змащувача. Одержаний гранулят висушують традиційним способом і пропускають крізь сито придатного розміру. Сухі гранули ретельно перемішують з натрію стеарил-

фумаратом та одержану суміш пресують у таблетки. Таблетки покривають плівкою Опадри 03B28796 білого. Таблетки містять придатні кількості активного інгредієнта.

Приклад 12

Опис виробництва

Виготовляють фармацевтичну рецептуру за даним винаходом в формі таблеток наступного складу:

Гранулят 0,18 %		
Тверді допоміжні речовини	Маніт	48,5 %
	Кальцію сульфат дигідрат	48,3 %
	Натрію карбонат	3,02 %
Рідина для грануляції	Сполука А натрій <sup>1</sup>	0,19 %
	Натрію карбонат	0,01 %
	Вода (6,7 % від кількості твердих допоміжних речовин)	немає <sup>2</sup>
Таблетки		
Гранулят сполуки А натрій 0,18 %		99,0 %
Натрію стеарилфумарат		1,00 %

<sup>1</sup> Вказана вище сполука може бути замінена на іншу сполуку за даним винаходом.

<sup>2</sup> Воду видаляють в ході висушування.

Сполуку А натрій розчиняють у водному розчині натрію карбонату і здійснюють вологу грануляцію разом з манітом, кальцію сульфату дигідрату і додатковою кількістю натрію карбонату. На стадії грануляції присутні всі необхідні для таблетування допоміжні речовини, за винятком змащу-

вача. Одержаний гранулят висушують традиційним способом. Сухі гранули ретельно ють з натрію стеарилфумаратом та одержану міш пресують у таблетки. Таблетки містять придатні кількості активного інгредієнта.