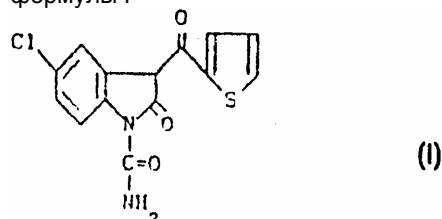


Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается новой кристаллической безводной натриевой соли 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида, обладающей выгодными для приготовления фармацевтического препарата свойствами, в качестве анальгетического или противовоспалительного средства.

В патенте США №4556672 описывается указанный 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид формулы I



(или фармацевтически допустимая соль) в качестве особенно предпочтительного соединения для применения в виде анальгетического или противовоспалительного средства. В этом патенте в качестве альтернативного варианта в виде полугидрата или гидрата выделяли натриевую соль соединения формулы I. Моногидрат делают безводным дальнейшим высушиванием. Авторами изобретения было обнаружено, что образуется несколько гидратов, в общем виде смесей, имеющих различную морфологию (например, в виде аморфного вещества и игольчатых кристаллов). Эти различные гидратированные формы обычно имеют такие характеристики текучести и электростатические свойства, которые затрудняют составление препарата. Было определено также, что безводный продукт, получаемый простой сушкой при повышенной температуре и/или пониженном давлении, является аморфным и гигроскопичным. Поэтому было бы весьма желательным выявить кристаллическую форму натриевой соли, которая могла бы преодолеть эти затруднения.

Авторами изобретения обнаружена безводная, кристаллическая форма натриевой соли 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида, которые обладают ценными и неочевидными свойствами. Таким образом, эта соль может легко перемещаться и составлять в виде дозировочных форм, таких как капсулы. Она не является гигроскопичной, остается стабильной в дозировочных формах даже при 90% - ной относительной влажности. При уплотнении в виде таблеток она растворяется гораздо быстрее, чем гидратированная соль.

Эта обеспечивающая положительный эффект кристаллическая соль в общем случае составляется и используется аналогично известному анальгетику.

Неожиданно оказалось, что эта соль может быть получена несложным путем, перемешиванием гидратированной формы натриевой соли в ацетонитриле при окружающей температуре. Этот переход не наблюдался в каком-либо ином растворителе при этой температуре, хотя и протекал в менее удобных условиях в толуоле, кипящем с обратным холодильником.

После обнаружения этого факта изобретение может быть легко осуществлено. Согласно этому способу натриевую соль соединения формулы I предпочтительно вначале выделяют в виде ее гидрата, который затем просто перемешивают в ацетонитриле с получением предлагаемой безводной негигроскопичной, кристаллической натриевой соли, обеспечивающий необходимый положительный эффект. Температура этого перехода в ацетонитриле не является критическим фактором, но удобнее всего проводить его при температуре окружающей среды, чтобы избежать энергозатрат на нагревание или охлаждение. В альтернативе, но гораздо менее удобно, переход проводят в толуоле при азеотропном отводе воды с помощью ловушки Дина-Старка при температуре кипения толуола обратным холодильником. Поскольку кипящий при более низкой температуре бензол в этом процессе оказывается гораздо менее эффективным, давая в общем безводный продукт, который является аморфным, можно предположить, что применение более высоких температур является критическим фактором для образования безводных кристаллов в случае, когда растворитель не является ацетонитрилом.

Предлагаемая кристаллическая соль характеризуется особыми физическими свойствами. Составление препарата на ее основе и использование производится в соответствии с патентом США №4556672. В частности, приводится пример конкретного, стабильного и клинически полезного капсулированного препарата, содержащего предлагаемую соль.

Примеры приводятся с иллюстрированными целями и их не следует рассматривать в ограничивающем изобретение плане, многие видоизменения которого вполне возможны в рамках его общего контекста.

Синтез 1. Гидратированная натриевая соль 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида.

Целевые гидраты получают по методике примера 10 патента США №4556672. В альтернативе, 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид (пример 8 патента США №4556672, 51,2г, 0,16моль) суспендируют в 400мл CH₃CN при 40°C. Одновременно, NaHCO₃ (14,1г, 0,168моль) растворяют в 200мл H₂O и подогревают до 40°C. Теплый водный раствор добавляют к теплой ацетонитрильной суспензии в течение 20мин, на протяжении которых наблюдалось слабое вспенивание. Результирующий раствор перемешивают при 40°C, обрабатывают с помощью 5г обесцвечивающего угля, перемешивают при 25°C в течение 30мин и фильтруют добавлением 50мл 1 : 1 CH₃CN : H₂O для промывки. Скомбинированный фильтрат и смывку концентрируют в вакууме на паровой бане по мере замещения ацетонитрила на 200мл воды до окончательного объема около 500мл, охлаждают до 25°C и первую порцию выделяют фильтрованием.

Твердое вещество промывают 50мл воды. Скомбинированный маточный раствор и смывку отгоняют до 400мл с получением второй порции. После сушки в воздухе первая порция имела массу 35,76г (6,4% воды), а вторая порция - массу 16,77г (6,2% воды), при 90% выходе с учетом содержания H₂O. Уровень содержания воды в пересчете на моногидрат составляет 5,0%. Данные дифференциальной сканирующей калориметрии на этих двух порциях показывают наличие 4 эндотерм (при 110,237 и 255).

Пример 1. Безводная кристаллическая натриевая соль 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида.

Гидратированную натриевую соль 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида (52,5г, получена по альтернативной методике синтеза 1) перемешивают при температуре окружающей среды в 52,5мл CH_3CN . Целевой продукт выделяют фильтрованием с промывкой 50мл CH_3CN и сушат при 55°C в вакууме с получением 46,7г (95%) целевого продукта, продукт - кристаллический при наблюдении в поляризационный микроскоп, данные дифференциальной сканирующей калориметрии в интервале $50 - 300^\circ\text{C}$ дают одну резкую эндотерму при $255 \pm 2^\circ\text{C}$. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$, %:

C 49,06; H 2,35; N 8,18; S 9,35; Cl 10,34; сульфатированная зола 20,72; H_2O 0; потери при сушке в вакууме при 100°C 0.

Найдено, %: C 48,85; H 2,39; N 8,22; S 9,54; C 110,43; сульфатированная зола 20,58; H_2O 0,07; потери при сушке в вакууме при 100°C 0,07.

В противоположность гидратированной форме, которая имеет оранжевую окраску, предлагаемая безводная натриевая соль является желтой.

Образцы гидратированной формы (синтез 1) и предлагаемой безводной формы измельчают до частиц мелких размеров и прессуют в виде таблеток с использованием пресс-формы диаметром 1/2 дюйма при конечном давлении 2000 фунтов. В каждом случае плунжер вынимали и этот торец пресс-формы покрывали парафином, чтобы выполнить испытание на определение скорости растворения с одной плоской поверхности, имеющей известную площадь. Пресс-форму, содержащую отпрессованный препарат, помещают на дно колбы для растворения (согласно фармакопеи США) с лопастной мешалкой, расположенной на 2,5см выше обыкновенной поверхности препарата. При 25°C , как в H_2O , так и в 0,05M обратном буфере при pH 9,0, характеристическая скорость растворения (которая может быть важным фактором для эффективности пероральных дозировочных форм) приблизительно в три раза выше для безводной формы, чем для гидрата.

Для безводной формы наблюдалась лишь малая склонность к повторному образованию гидрата. Даже при мокром гранулировании (в воде), использованном для предпочтительного приготовления капсул, гидрат не образовывался (что проявляется в отсутствии изменения окраски с желтой на оранжевую).

Пример 2. Пероральная капсульная дозировочная форма, содержащая безводную натриевую соль 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида.

Смешивают, подвергают мокрому гранулированию с добавлением 875мл воды и окончательно сушат до 5% - ного содержания воды по методу Карла Фишера следующие ингредиенты, г:

Натриевая соль 5-хлор-3-(2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида (561,52г А*)	600,000
Микрокристаллическая целлюлоза ("АвицелРН101)	885,75
Гидратированный кукурузный крахмал	236,25
Повидон (PVC-30)	105,00

(*А - относится к эквиваленту активности по свободной кислоте).

Высушенный порошок мокрого гранулирования затем смешивают со следующими компонентами, г:

Крахмал гликолят натрия (эксплотаб)	210,00
Стеарат магния	42,00
Лаурилсульфат натрия	21,00

Капсулы из мягкого желатина, содержащие 100мг А, получают на обычной капсулонаполняющей машине, с использованием дополнительной навески 375мг окончательной смеси. Эти капсулы демонстрируют превосходную биодоступность при пероральном дозировании собакам, обеспечивая по уровню содержания в крови 89% биодоступности относительно перорально дозированного раствора.