



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92354** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/435
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АМІНОКИСЛІ СОЛІ РОСИГЛІТАЗОНУ

1

(21) а200800770
(22) 20.07.2006
(24) 25.10.2010
(86) РСТ/ЕР2006/007171, 20.07.2006
(31) 10 2005 034 406.2
(32) 22.07.2005
(33) DE
(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.
(72) ВЕРЦ УДО, DE, МААС ГЕРХАРД, DE, ШТАЛЬ ХАЙНРИХ, DE
(73) РАТІОФАРМ ГМБХ, DE
(56) WO 03/045946 A, 05.06.2003
WO 02/051839 A, 04.07.2002
WO 02/20520 A, 14.03.2002
WO 02/20517 A, 13.04.2002
WO 01/94343 A, 13.12.2001
WO 01/94344 A, 13.12.2001
WO 03/154947 A, 05.06.2003
WO 2005/023803 A, 17.03.2005
WO 94/05659 A, 17.03.1994
WO 02/12232 A, 14.02.2002
WO 02/20519 A, 14.03.2002
WO 03/053965 A, 03.07.2003
WO 03/053964 A, 03.07.2003
WO 03/053963 A, 03.07.2003
WO 03/053962 A, 03.07.2003
WO 03/050116 A, 19.06.2003
WO 03/050115 A, 19.06.2003
WO 03/050113 A, 19.06.2003
WO 03/050112 A, 19.06.2003
WO 03/050111 A, 19.06.2003

2

(57) 1. Амінокислі солі рацемічної або енантіомерної, або таутомерної форми росиглітазону й сольвати цих солей.
2. Амінокисла сіль за п. 1, що являє собою холінат росиглітазону і його сольвати.
3. Амінокисла сіль за п. 1, що являє собою лізінат росиглітазону і його сольвати.
4. Амінокисла сіль за п. 1, що являє собою аргінат росиглітазону і його сольвати.
5. Поліморфна форма холінату росиглітазону, яка **відрізняється** наявністю на її рентгенівській порошковій дифрактограмі піків, що припадають на кути 2 θ , рівні 8,76, 15,90, 17,59, 18,75, 19,73 і 22,24.
6. Лікарський засіб, що містить амінокислу сіль або сольват за одним з пп. 1-5 і необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних носіїв і/або одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.
7. Застосування амінокислої солі або сольвату за одним з пп. 1-5 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики гіперглікемії, насамперед діабету типу II, гіперліпідемії, високого тиску, серцево-судинних захворювань і/або порушень харчової поведінки.
8. Спосіб одержання амінокислої солі або сольвату за одним з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що рацемат або енантіомірну або таутомерну форму росиглітазону піддають взаємодії з амінокислотою або сіль росиглітазону переводять у його сіль із амінокислотою.

Даний винахід належить до нових солей росиглітазону, а саме: до амінокислих солей росиглітазону і їхніх сольватів, до лікарських засобів, що містять такі солі або сольвати, до їхнього застосування для лікування певних захворювань, а також до способу одержання цих солей. Винахід належить насамперед до холінату, лізінату й аргінату рацемічної або енантіомерної або таутомерної форми росиглітазону, найбільш кращий з яких хо-

лінат, у тому числі завдяки його гарній водорозчинності.

Росиглітазон є міжнародною непатентованою назвою 5-(4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)амино)етокси]бензил)-2,4-тіазолідиндіону й докладно описаний в ЕР 0306228 В1. Росиглітазон може застосовуватися для лікування й профілактики гіперглікемії, насамперед діабету типу II, гіперліпідемії, високого тиску, серцево-судинних захворювань і деяких порушень харчового пово-

(13) **C2**
(11) **92354**
(19) **UA**

дження. Малеат росіглїтазону повинен мати кращу розчинність у порівнянні з вільною основою й гарною стабільністю, а також завдяки своїй кращій вибірковості може використатися насамперед для боротьби з діабетом типу II. Більш докладно малеат росіглїтазону описаний в EP 0658161 B1. У публікації WO 94/05659 описаний, крім того, тартрат росіглїтазону. У публікації WO 02/12232 описаний DL-тартрат росіглїтазону, що повинен відрізнятися від D-тартрату й L-тартрату й володіти рядом кращих властивостей. Гідрохлорид росіглїтазону є об'єктом винаходу, описаного в публікації WO 02/20519, а фосфат росіглїтазону описаний у публікації WO 05/023803. Згідно із цими публікаціями подібна сіль росіглїтазону повинна володіти високої водорозчинністю, що, однак, усе ще залишається незадовільною. Тим самим існує потреба в нових солях росіглїтазону, які дозволили б розширити можливості його застосування. Такі нові солі повинні в першу чергу мати гарну розчинність, насамперед у фізіологічних умовах.

Критерій, яким визначаються можливості фармацевтичного застосування нових солей росіглїтазону, полягає в тому, що разом з фармацевтично неактивним аніоном, що повинен змінювати певні вторинні властивості фармацевтично активної основи, в організм не повинні попадати ніякі речовини з потенційно негативними або навіть шкідливими властивостями. Відповідно до вказаного подібний аніон не повинен бути чужорідним для організму людини, а по можливості повинен являти собою речовину, що і так уже є присутньою в організмі або надходження якої в організм за певних умов навіть бажано.

При створенні винаходу було встановлено, що для утворення солей росіглїтазону особливо придатні амінокислоти. Амінокислоти частково є незамінними компонентами організму, тобто не є чужорідними речовинами, і їхнє надходження в організм навіть бажано в багатьох випадках. Пропоновані у винаході амінокислі солі характеризуються, отже, гарною переносимістю й у край низкою токсичністю. Крім цього вони володіють гарною водорозчинністю. Їх водорозчинність залежить від значення pH. Так, зокрема, при pH 9,0 водорозчинність холінату росіглїтазону становить 20,0 мг/мол, а водорозчинність лізіну росіглїтазону становить 9,4 мг/мол, тоді як водорозчинність малеату росіглїтазону становить тільки 5,9 мг/мол, а фосфату росіглїтазону - навіть усього лише 2,4 мг/мол. При pH 6,5 водорозчинність холінату росіглїтазону становить 11,7 мг/мол, що більш ніж у сто разів перевищує аналогічний показник малеату росіглїтазону (менш 0,1 мг/мол). При створенні винаходу несподівано було встановлено далі, що пропоновані в ньому солі практично не гігроскопічні й мають винятково високу стабільність. При згадуванні в описі даного винаходу росіглїтазону так само маються на увазі і його енантіомери й таутомерні форми.

Особливо краща в цей час сіль росіглїтазону з холіном.

Холін відіграє важливу роль у численних процесах обміну речовин і застосовується в якості відповідного терапевтичного засобу. Крім того, він

входить до складу полівітамінних препаратів і міститься в багатьох харчових продуктах. При прийманні у звичайних кількостях він практично не токсичний і тому володіє дуже гарною переносимістю.

Лізін являє собою незамінну амінокислоту й входить до складу практично всіх білків. Його фармацевтична переносимість підтверджена численними дослідженнями. Лізін використовують як харчову добавку насамперед у дієтичних харчових продуктах.

Аргінін не належить до незамінних амінокислот і також входить до складу практично всіх білків. Його застосовують як харчову добавку, а також як компонент відповідних терапевтичних засобів.

Амінокислі солі можна легко одержувати розчиненням росіглїтазону у вигляді основи в киплячому етанолі або метанолі й додаванням амінокислоти у твердому виді або у вигляді розчину в теплій воді. Холінат же росіглїтазону більш доцільно одержувати шляхом змішання суспензії росіглїтазону у висушеному етанолі з розчином холіну й осадження солі за допомогою етилацетату й диетилового ефіру. У завершення продукт, що випадає в осад у кристалічній формі, переважно відфільтровувати при 0°C.

На основі пропонованих у винаході солей можна за відомою технологією наготовлювати лікарські засоби для ссавців, переважно для людини. У таких лікарських засобах пропоновані у винаході солі містяться в суміші з фармацевтично прийнятним органічним або неорганічним носієм, придатним для ентерального або парентерального введення в організм. Пропоновані у винаході солі найбільше переважно вводити в організм перорально в складі таблеток, капсул, порошків або рідких форм, таких як суспензії, розчини, емульсії або сиропи.

При виготовленні таблеток використовують звичайні для лікарських засобів носії, такі як цитрат натрію, лактоза, мікрокристалічна целюлоза й крохмаль, речовини, що змазують, такі як кремнієва кислота, гідрована касторова олія, стеарат магнію, лаурилсульфат натрію й тальк, а також зв'язуючі, такі як крохмальна паста, глюкоза, лактоза, гумірабик, маніт, трисілікат магнію й тальк. Якщо пропоновані у винаході солі передбачається вводити в організм у складі рідких лікарських форм, то для їхнього готування можна використати звичайні рідкі носії.

Так само на основі пропонованих у винаході солей переважно наготовлювати лікарські форми для ін'єкцій і інфузії, які добре відомі фахівцям у даній області і які описані у відповідній спеціальній літературі.

На основі пропонованих у винаході солей можна також за відомою технологією наготовлювати дюрантні препарати (депо-форми) або лікарські засоби з уповільненим або поступовим вивільненням діючих речовин.

Приклади

Приклад 1

3,5м росіглїтазону при температурі бані 50°C розчиняли в 15мол ТГФ. Потім до отриманого розчину додавали 2,65м 45%-ного розчину гідроксиду холіну в метанолі. Після 5-хвилинного перемішу-

вання поступово, продовжуючи перемішування, додавали 75мол етилацетату. До злегка мутного розчину, що утворився, додавали затравочні кристали й баню видаляли. Суміш залишали стояти на ніч при кімнатній температурі. Продукт випадав в осад у вигляді дрібних білих кристалів голчастої форми. Ці кристали відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали 10мол суміші ТГФ/етилацетат у співвідношенні 1:3 і протягом 24 ч сушили у вакуумі.

Вихід: 3г.

$t_{пл}$: 101,5-103,8°C.

1H -спектр: сполука: холін/росіглітазон у співвідношенні 1:1, розчинник практично не виявляється.

Продукт аналізували рентгенівською порошковою дифрактометриєю, отримана при якій дифрактограма показана на прикладеному до опису кресленні. По осі X при цьому відкладені значення кута 2θ , а по осі Y відкладені відповідні значення інтенсивності. Отримана поліморфна форма характеризується наявністю на її дифрактограмі основних піків, що доводяться на кути 2θ , рівні 8,76, 15,90, 17,59, 18,75, 19,73 і 22, 24, зокрема наявністю зазначених у наведеній нижче таблиці піків.

Результати аналізу рентгенівської порошкової дифрактометрії

Кут 2θ (°), що відповідає положенню піка	Інтенсивність піка
8,76	571,3
9,89	283,3
12,49	119,9
14,12	206,7
15,90	804,3
17,59	4529,8
17,92	319,2
18,34	290,5
18,75	669,7
19,73	952,5
20,72	369,8
21,22	265,5
22,06	309,9
22,24	463,8
23,41	161,8
24,68	189,6
29,56	184,1
31,07	187,3
32,01	201,0
34,57	184,4

Виміри проводили стандартними методами при кімнатній температурі й нормальному тиску. Погрішність визначення кожного кута 2θ можна прийняти рівної 0,2.

Приклад 2

До суспензії 5м росіглітазону в 25мол сухого етанолу при кімнатній температурі додавали 3,87м розчину холіну, перемішували протягом 10хв. і в завершення фільтрували. До фільтрату додавали 100мол етилацетату й 100мол диетилового ефіру. Після цього суміш поміщали на ніч у холодильник з температурою в ньому, рівною 5°C. Продукт випадав в осад у вигляді дрібних білих кристалів

голчастої форми. Ці кристали відокремлювали вакуум-фільтрацією й промивали 10мол диетилового ефіру. У завершення продукт сушили протягом 5 днів при кімнатній температурі й при тиску 20мбар.

Вихід: 4,5г (70%).

Приклад 3

4м росіглітазону розчиняли в 130мол сухого етанолу при температурі кипіння. Потім в 5мол теплої води розчиняли 1,642г лізину і отриманий розчин додавали до гарячого розчину росіглітазону. У результаті утворювався прозорий розчин, що кип'ятили протягом 5хв. Потім нагрівальну баню видаляли й суміш залишали стояти при кімнатній температурі. Після 3-годинної витримки при кімнатній температурі суміш поміщали на ніч у холодильник з температурою в ньому, рівною 5°C. Потім продукт відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали 20мол етанолом й протягом декількох днів сушили у вакуумі при 50°C.

Вихід: 5,4г.

Приклад 4

1м росіглітазону й 411мг лізину розчиняли в 10мол киплячого метанолу (висушеного) і при температурі кипіння до отриманого розчину додавали 12мол ізопропанолу. Після закінчення приблизно 5хв. нагрівальну баню видаляли й суміш залишали стояти на ніч при кімнатній температурі. Потім продукт відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали ізопропанолом і диетиловим ефіром і в завершення протягом 16 год сушили у вакуумі при 50°C.

1H -спектр: сполука: лізин/росіглітазон у співвідношенні 1:1, приблизно 6мол.% ізопропанолу.

Приклад 5

1,05м росіглітазону й 426мг лізину розчиняли в 10мол киплячого метанолу (висушеного) і при температурі кипіння до отриманого розчину додавали 18мол етилацетату. Після закінчення приблизно 5хв. нагрівальну баню видаляли й суміш залишали стояти на ніч при кімнатній температурі. Потім продукт відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали етилацетатом і в завершення протягом 16 год сушили у вакуумі при 50°C.

Вихід: 1г.

1H -спектр: сполука: лізин/росіглітазон у співвідношенні 1:1, приблизно 8мол.% етанолу.

Приклад 6

2м росіглітазону й 976мг аргініну в 70мол етанолу кип'ятили протягом 30хв. розчин, що утворився, залишали стояти на ніч при кімнатній температурі. Потім продукт відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали етанолом і протягом 2 днів сушили у вакуумі при 50°C.

Вихід: 2,4г.

Приклад 7

Після визначення розчинності отриманих у прикладах 1 і 3 солей росіглітазону її порівнювали з розчинністю малеату росіглітазону й росіглітазону у вигляді вільної основи.

У дослідях використали наступні буферні розчини:

pH1,5 2%-на фосфорна кислота

pH3,0 188мг KH_2PO_4 , розчиненого в 200мол очищеної води, установлене за допомогою 1,0н. HCl

pH8,9 188мг KH_2PO_4 , розчиненого в 200мол очищеної води, установлене за допомогою 1,0н. NaOH

pH12,0 250мг K_2HPO_4 , розчиненого в 200мол очищеної води, установлене за допомогою 1,0н. HCl

У кожному випадку приблизно по 100мг досліджуваної речовини змішували в 10мол (при гарній розчинності, як, наприклад, при значенні pH11,8, відповідно в меншій кількості) відповідних вищевказаних буферних розчинів і значення pH за допомогою 1,0н. HCl , відповідно 1,0н. NaOH установлювали на відповідну величину. Потім суспензії протягом 1хв. обробляли в ультразвуковій бані й перевіряли значення pH, що при необхідності по-

вторно встановлювали на відповідну, зазначену нижче величину. Після цього розчини фільтрували через фільтри з розміром пор 0,45мкм.

Приготовлені таким шляхом розчини аналізували на оптичну щільність, визначаючи поглинання ними оптичного випромінювання з довжиною хвилі 345нм. Для аналізу значення pH всіх досліджуваних розчинів за допомогою фосфорної кислоти встановлювали на 1,5. Каліброваною речовиною служила при цьому вільна основа.

Отримані результати представлені в таблиці. Ці результати свідчать про те, що амінокислі солі росіглітазону володіють, насамперед у фізіологічному інтервалі значень pH, помітно більше високою розчинністю в порівнянні з росіглітазоном у вигляді основи й у вигляді його малеату, а холінат росіглітазону при pH6,5 перевершує їхню розчинність більш ніж у сто разів.

Таблиця

Розчинність амінокислих солей росіглітазону в порівнянні з малеатом росіглітазону й росіглітазоном у вигляді вільної основи

Розчинність при	Холінат	Лізінат	Малеат	Основа
P 4,6	1,1мг/мол	1,2мг/мол	0,6мг/мол	0,2мг/мол
P 6,5	11,7мг/мол	0,2мг/мол	<0,1мг/мол	0,1мг/мол
P 9,0	20,0мг/мол	9,4мг/мол	5,9мг/мол	5,9мг/мол
P 11,8	>50мг/мол	>50мг/мол	19,2мг/мол	>50мг/мол

