



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42704 (13) C2

(51) 7 C07C229/48, A61K31/215

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

(54) (±)-СКЛАДНИЙ ЕТИЛОВИЙ ЕФІР ТРАНС-2-ДИМЕТИЛАМІНО-1-ФЕНІЛ-3-ЦИКЛОГЕКСЕН-ТРАНС-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ І ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ВИЯВЛЯЄ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

(21) 95058454

(22) 25.10.1993

(24) 15.11.2001

(31) P4236074.9

(32) 26.10.1992

(33) DE

(86) PCT/EP93/02954, 25.10.1993

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Херрманн Вольфганг, DE, Кнапп Армін, DE,
Клаусманн Ханс, DE, Вітцке Йоахім, DE

(73) ГЬОДЕКЕ ГМБХ, DE

(56) DE, 1518959, 1970.

US, 5478577, 26.12.1995.

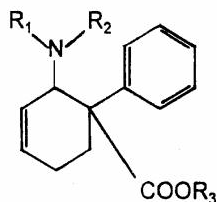
Машковский М.Д. Лекарственные средства. –
Минск: Беларусь, 198. - Ч. 1. - С. 154-157

(57) 1. (±)-Сложный этиловый эфир транс-2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-транс-1-карбоновой кислоты в виде первичного ортофосфата.

2. Твердая фармацевтическая композиция, проявляющая обезболивающую активность, содержащая активное вещество на основе соли производного циклогексенкарбоновой кислоты и, по меньшей мере, один фармацевтически пригодный носитель, отличающаяся тем, что она в качестве соли производного циклогексенкарбоновой кислоты содержит (±)-сложный этиловый эфир транс-2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-транс-1-карбоновой кислоты в виде первичного ортофосфата в эффективном количестве.

Изобретение относится к производным циклогексена с ценными биологическими свойствами, в частности к новой соли известного производного циклогексенкарбоновой кислоты, имеющей обезболивающую активность.

Известны производные циклогексенкарбоновой кислоты общей формулы



где

R₁ и R₂, одинаковы или различны и означают низший алкил или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо,

R₃ - метил, этил, н-пропил и н-бутил, а также их соли с фармакологически переносимыми кислотами (см. патент DE № 1518959, МКИ: C07C, A61K, 1970). Получают и описывают лишь гидрохлориды, которые согласно данным указанного патента могут содержаться в фармацевтических композициях в качестве активного вещества.

Под вышеприведенную общую формулу подпадает обезболивающее средство под названием

тилидин [(±)-сложный этиловый эфир транс-2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-транс-1-карбоновой кислоты)] (см. Römppps Chemie-Lexikon, 8-е изд., 1988, т. 6, с. 4272). Тилидин используют в виде полугидрата гидрохлорида в жидких фармацевтических композициях с обезболивающей активностью, в частности растворах или суспензиях, содержащихся в капсулах из мягкой желатины (см. указанный источник, с. 4463; торговый продукт "Валорон Н").

Благодаря очень благоприятным свойствам при борьбе с болью Валорон Н стал в Германии одним из главных обезболивающих средств. Содержащие тилидин твердые препараты еще не имеются в продаже, поскольку ни основание, ни гидрохлорид обладают достаточной стабильностью в течение продолжительного времени. Но потребность в твердой галенической форме тилидина все еще существует, в частности с учетом того, что только твердый препарат позволяет осуществлять регулируемое продленное действие тилидина. Поскольку тилидин действует за сравнительно короткое время и поэтому равномерная борьба с болью в течение продолжительного времени, например, в течение ночи, только одной дозой, обеспечивающей нормальное выделение активного вещества, как это имеет место при даче жидких препаратов, является проблематичной, создание препарата продленного действия представляет

собой большой прогресс в области обезболивающих средств, который играет важную роль в частности в таких случаях, где требуется высокий уровень активного вещества в течение продолжительного времени, как, например, при борьбе с хроническими или тяжелыми болями при заболевании раком или ожогах.

Задачей изобретения является создание соли тилидина, стабильной также в твердых препаратах и препаратах продленного действия, в частности таблетках, драже или суппозиториях, а также стабильной при хранении фармацевтической композиции, содержащей соль тилидина в качестве активного вещества.

Эта задача решается (\pm)-сложным этиловым эфиром транс-2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-транс-1-карбоновой кислоты в виде первичного ортофосфата, который имеет отличную стабильность и пригоден как единственная до сих пор соль для получения твердых лекарственных препаратов, так как он в твердом виде, то есть в сочетании с твердыми вспомогательными веществами, практически не разлагается. Кроме того, новая соль неожиданно проявляет фармацевтически-технологические свойства, которые лучше не только свойств известного гидрохлорида, но и свойств других сравнимых солей тилидина, как, например, кислого сульфата тилидина или кислого фумарата тилидина, так что, например, без особых требований к кондиционированию рабочих помещений и защите от коррозии используемых аппаратуры и инструментов можно получать гранулы, таблетки или суппозитории, которые как в химическом, так и физическом отношениях стабильны к хранению на длительный срок.

Следовательно, дальнейшим объектом изобретения является также твердая фармацевтическая композиция, которая кроме по меньшей мере одного фармацевтически пригодного носителя содержит еще первичный ортофосфат тилидина в качестве активного вещества в эффективном количестве.

Под понятием "твердая фармацевтическая композиция" следует также понимать композицию продленного действия.

Оказалось, что получение предлагаемого фосфата является критическим и оно должно осуществляться в определенных условиях, иначе нельзя получить кристаллический продукт высокой чистоты. Для солеобразования исходят из примерно 80-90%-ной, предпочтительно примерно 85-88%-ной ортофосфорной кислоты, которую растворяют в достаточном для полного растворения количестве водосодержащего изопропанола (с водосодержанием 4-10 вес.%, предпочтительно 6 вес.%). Получаемый при этом раствор смешивают примерно с 0,8-12-молярным, предпочтительно примерно 1-молярным раствором основания тилидина в изопропаноле указанного водосодержания при температуре 30-50°C, предпочтительно 40 \pm 5°C, причем кислоту и основание берут примерно в стехиометрических количествах. Получаемую при этом суспензию медленно охлаждают при перемешивании (в течение нескольких часов). После промывки изопропанолом вышеуказанного водосодержания получают таким образом больше 90% первичного ортофосфата тилидина со степенью

чистоты 99,5%. Водосодержание и температура солеобразования являются очень важными параметрами, поскольку при температурах ниже 35°C и водосодержании, отличном от вышеуказанного диапазона, получают загрязненные растворителем и плохо кристаллизующиеся продукты, которые больше не поддаются полной сушке и к которым изопропанол крепко прилипает.

Для получения твердых фармацевтических композиций продленного действия предлагаемого тилидина используют стандартные методы, включая средства для их осуществления, которые не влияют отрицательно на стабильность активного вещества. Особенно пригодной композицией является таблетка продленного действия, получаемая методом расплавления, описанным в европейском патенте № 0043254. В качестве обеспечивающих продленное действие средств пригодны, как правило, труднорастворимые вещества, как, например, липиды или липоидные вещества, такие, как, например, стеариновая кислота и, в частности, гидрированное касторовое масло, или гидрофильные полимеры, которые в результате набухания замедляют отдачу активного вещества (см. J. Pharm. Sci., с. 974 (1966)). Для регулирования количества выделения активного вещества можно также использовать способ согласно европейскому патенту № 0068446, при котором скорость выделения активного вещества из содержащего труднорастворимые вещества препарата продленного действия регулируется вязкостью добавляемого гидрофильного полимера, как, например, метилцеллюлозы или карбоксиметилцеллюлозы, исходя из того, что скорость выделения увеличивается по мере повышения вязкости.

Для доказательства неожиданного превосходства первичного ортофосфата проводили следующие опыты.

Согласно первому опыту

- а) полугидрат гидрохлорида тилидина
- б) кислый фумарат тилидина
- в) кислый сульфат тилидина и
- г) первый ортофосфат тилидина

растирали вместе с дигидратом гидрохлорида налоксона и стандартными фармацевтическими вспомогательными веществами. Полугидрат гидрохлорида налоксона является активным антагонистом морфина, который содержится в имеющихся в торговле препаратах тилидина. Уже после хранения в течение 28 дней при температуре 60°C были обнаружены значительные различия между указанными четырьмя солями. В то время как содержащие соли а) - в) смеси проявляли значительное окрашивание, содержащая соль г) смесь не изменила цвет, что свидетельствует об отсутствии разложения.

Согласно второму опыту три различные соли тилидина вместе с дигидратом гидрохлорида налоксона, гидрированным касторовым маслом, лактозой, гидроксипропилцеллюлозой, стеариновой кислотой, таблеткой и стеаратом магния перерабатывали в таблетки путем расплавления гранулята. Уже при изготовлении гранулята кислый фумарат тилидина проявляет сильный зеленый цвет. Таблетки с полугидратом гидрохлорида тилидина окрашиваются в оранжево-серый цвет уже после двухдневного хранения при температуре 22°C в

емкости из коричневого стекла. Таблетки с первичным ортофосфатом тилидина же не изменяли цвет даже после шестимесячного хранения в тех же самых условиях.

Первичный ортофосфат тилидина проявляет хорошие технологические свойства. Так, например, он ни в коем случае не является гидрокопическим, не реагирует с металлическими материалами и является инертным относительно электростатического заряда. При относительной влажности воздуха 63% полугидрат гидрохлорида поглощает уже значительное количество воды и вызывает коррозию на незащищенных инструментах. Соль серной кислоты уже при относительной влажности воздуха 58% поглощает воду и является еще агрессивнее, чем полугидрат гидрохлорида. Кислый фумарат же проявляет выраженную склонность к электростатическому заряду. Это может привести к неточностям при взвешивании компонентов лекарственного средства и к частичному разрушению гомогенности смеси вспомогательных веществ и активного вещества.

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1

Получение первичного ортофосфата тилидина
27,091 кг (99,10 моль) тилидина в виде основания растворяют в 99 л 94%-го изопропанола (6% воды) при нагревании до температуры около 40°C ($\pm 5^\circ\text{C}$). При перемешивании добавляют раствор 11,54 кг 85-88%-ной ортофосфорной кислоты (соответственно 9,844 кг = 100,46 моль 100%-ной кислоты) в 99 л 94%-го изопропанола при температуре 40°C в течение 3 часов. Для лучшей кристаллизации постоянно добавляют затравочные кристаллы. Суспензию медленно охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Кристаллы удаляют путем центрифугирования и промывают два раза 94%-ным изопропанолом, взятым в количестве по 10 л. Получаемую белую соль сушат при температуре 50-60°C. Выход составляет 33,89 кг (92,09% от теории). Согласно данным высокопроизводительной жидкостной хроматографии соль имеет чистоту 99,5%. Точка плавления составляет 137,0°C, а мольная масса - 371,37. ИК-спектр изображен на фигуре.

Пример 2

Таблетка продленного действия, содержащая 120 мг первичного ортофосфата тилидина

960 г первичного ортофосфата тилидина по примеру 1 смешивают с 70,4 г дигидрата гидрохлорида налоксона, 740 г лактозы и 700 г гидрированного касторового масла и получаемую смесь медленно нагревают при перемешивании до температуры 83°C. Получаемую расплавленную массу пропускают через сито размером отверстий 2,5 мм. После охлаждения до комнатной температуры пропускают через дальнейшее сито (разме-

ром отверстий 1 мм). Затем просеивают 273,6 г сополимера этилакрилата, метилметакрилата и хлорида сложного триметиламмониеэтилового эфира метакриловой кислоты, 32 г стеарата магния и 24 г двуокиси кремния, после чего равномерно вносят в гранулат. Затем посредством эксцентрикового пресса смесь переводят в круглые, слегка выпуклые таблетки диаметром 10 мм и радиусом выпуклости 11 мм, имеющие заданный вес 350 мг. Полученные таблетки имеют следующий состав:

первичный ортофосфат тилидина	120,0 мг
дигидрат гидрохлорида налоксона	8,8 мг
лактоза	92,5 мг
гидрированное касторовое масло	87,5 мг
указанный сополимер	34,2 мг
стеарат магния	4,0 мг
двуокись кремния	3,0 мг.

Таблетки имеют следующие свойства:

Масса: среднее значение 351 мг, минимум 340 мг, максимум 362 мг, относительное стандартное отклонение 1,8%.

Прочность на разрыв: среднее значение 82 Н, минимум 64 Н, максимум 90 Н, относительное стандартное отклонение 8,4%.

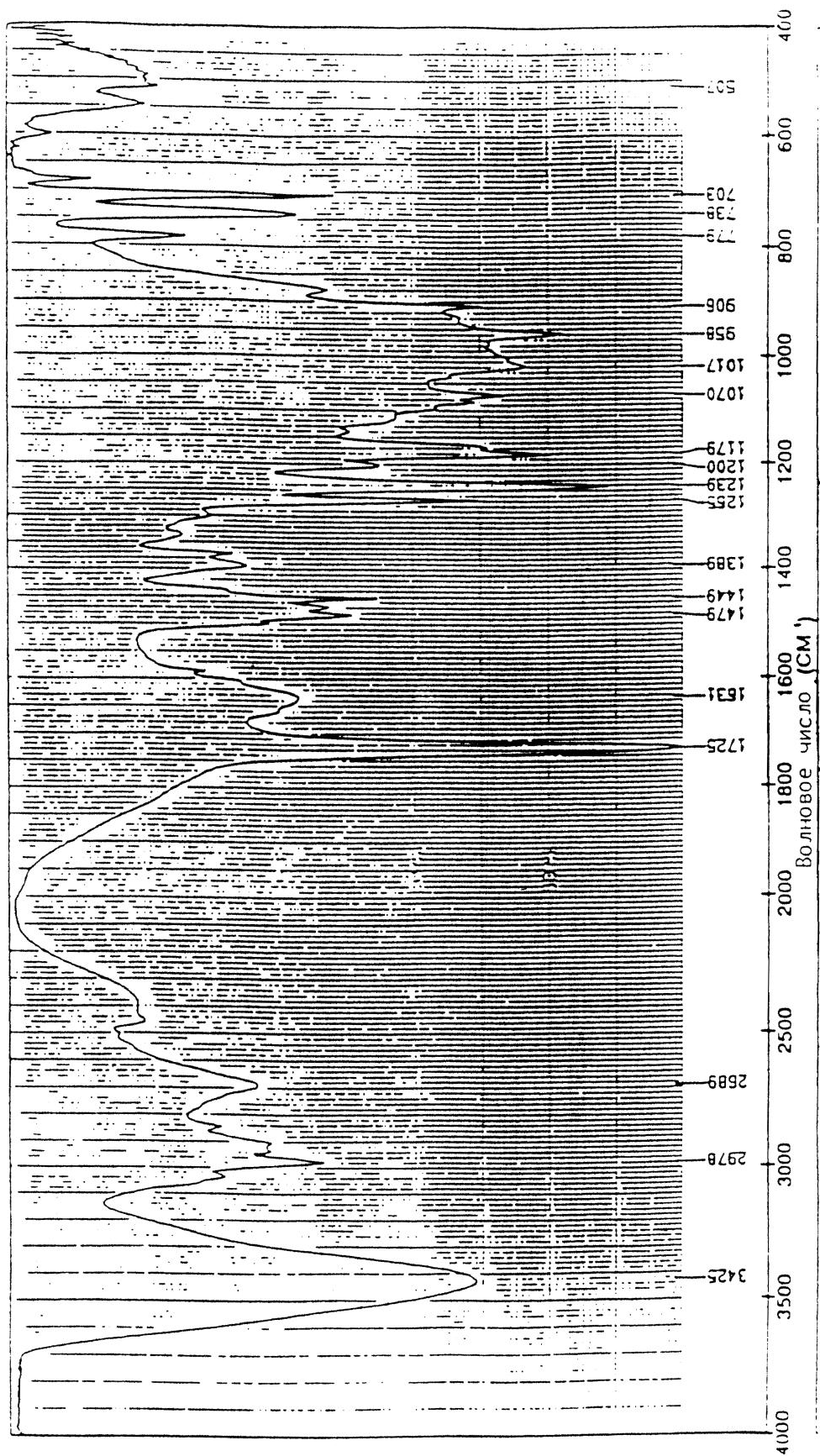
Хрупкость: 0,23%.

Распад: за 3 часа.

Пример 3

Суппозитории, содержащие 59,93 мг первичного ортофосфата тилидина

9700 г отвержденного жира с гидроксильным числом 40-50 (торговый продукт Витепсол В 35), или же 9700 г отвержденного жира с гидроксильным числом до 2 (торговый продукт Масса Эстаринум Р 299) полностью расплавляют при температуре 45°C в обогреваемом котле с мешалкой. После охлаждения получаемого при этом прозрачного расплава до температуры 36-38°C в нем диспергируют 300 г первичного ортофосфата тилидина при помощи мешалки типа Ультра-Турра. При этом в случае необходимости температуру массы поддерживают на 36-38°C путем охлаждения кожуха котла. Затем на дозировочно-запечатывающей машине расплав подают в углубления, выполненные в трехслойной пленке. Температуру в дозировочном узле держат при 37°C. Во время разливания температура котла составляет 37°C. Количество дозировочного расплава составляет $2,0 \text{ г} \pm 5\%$. Суппозитории охлаждаются с затвердеванием во время транспорта через канал охлаждения, в котором имеется температура 20-22°C. Затем осуществляют горячее запечатывание, после чего отдельные суппозитории выштамповывают. Таким образом ежедневно можно изготавливать до 9000 суппозиторияев. Из данной исходной смеси получают 4850 суппозиторияев, содержащих по 59,93 мг первичного ортофосфата тилидина (соответственно 50 мг гидрохлорида тилидина).



Фіг.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
