



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82540

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 243/00

C07C 53/00

A61K 31/205 (2006.01)

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

(54) СОЛІ МЕЛДОНІЮ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ) НА ЇХ ОСНОВІ

1

(21) a200601710  
(22) 15.07.2004  
(24) 25.04.2008  
(86) PCT/LV2004/000005, 15.07.2004  
(31) P-03-87  
(32) 04.08.2003  
(33) LV  
(31) P-03-88  
(32) 04.08.2003  
(33) LV  
(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.  
(72) КАПІНЬШ ІВАРС, БІРМАНС АНАТОЛІЙС  
(73) "ДЖОІНТ СТОК КОМПАНІ ГРІНДЕКС"  
(56) US 5017611 A, 21.05.1991  
WO 9706795 A, 27.02.1997  
US 4481218 A, 06.11.1984  
SU 978 808 A1, 07.12.1982  
VETERINARIYA (MOSCOW) , (11), 46-48 CODEN:  
VETNAL; ISSN: 0042-4846, 2000  
VETERINARIYA (MOSCOW) , (8), 46-48 CODEN:  
VETNAL; ISSN: 0042-4846, 2000  
(57) 1. Солі мелдонію, що відповідають загальній  
формулі:  $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$   
де X є аніон, вибраний із групи, що складається із  
аніонів дигідрофосфату, гідрофумарату й оротату.  
2. Сіль за п. 1, яка являє собою дигідрофосфат  
мелдонію.  
3. Сіль за п. 1, яка являє собою гідрофумарат ме-  
лдонію.  
4. Сіль за п. 1, яка являє собою оротат мелдонію.  
5. Спосіб одержання солей мелдонію за будь-яким  
із пп. 1-4, при якому здійснюють:  
(а) розчинення мелдонію, що відповідає формулі  
 $3-(2,2,2\text{-триметилгідрозин})\text{пропіонату}$ , відомим  
способом у воді або іншому підходящому розчин-  
нику;  
(б) додавання еквімолярної кількості багатооснов-  
ної кислоти, вибраної серед фумарової кислоти,  
фосфорної кислоти та оротової кислоти;  
(с) перемішування суміші при температурі від 20  
до 50 °С до утворення відповідної солі; в разі не-  
обхідності, випарювання утвореної солі мелдонію  
до сухого стану; і, необов'язково, рекристалізації із  
підходящого розчинника.

2

6. Фармацевтична композиція, що містить одну із  
солей за будь-яким із пп. 1-4 як активний інгреді-  
єнт, і призначена для перорального або під'язико-  
вого введення у формі покритих або непокритих  
таблеток, капсул, коржів, драже, гранул, порошку  
або розчину, де зазначена композиція містить від  
0,5 до 5 г активного інгредієнта в кожній таблетці,  
капсулі, дозі гранул або порошку, або в кожному  
драже, або ж являє собою 0,5-40 % (мас.) розчин  
чи сироп для перорального введення.  
7. Фармацевтична композиція за п. 6, де фарма-  
цевтично прийнятний носій вибраний із групи, що  
складається із одного або декількох таких членів:  
стеаринової кислоти та її солей, лактози, глюкози,  
сахарози, крохмалю, тальку, рослинних олій, полі-  
етиленгліколей, мікрокристалічної целюлози, ае-  
росилу, ароматизатора, смакових коригентів, бар-  
вників, етилового спирту і води.  
8. Фармацевтична композиція, яка містить одну із  
солей за будь-яким із пп. 1-4 як активний інгреді-  
єнт і призначена для парентерального введення у  
формі розчину для ін'єкцій, де зазначена компози-  
ція містить від 0,5 до 40 % (мас.) активного інгре-  
дієнта і фармацевтично прийнятний розчинник.  
9. Фармацевтична композиція за п. 8, де фарма-  
цевтично прийнятний розчинник вибраний із групи,  
що складається із одного або декількох таких чле-  
нів: дистильованої води, ізотонічного розчину, бу-  
ферного розчину і розчину глюкози.  
10. Фармацевтична композиція, яка містить одну із  
солей за будь-яким із пп. 1-4 як активний інгреді-  
єнт і призначена для трансдермального введення  
у формі мазі, крему, гелю, розчину або пластиру,  
де зазначена композиція містить від 0,5 до 40 %  
(мас.) активного інгредієнта і фармацевтично при-  
йнятний носій.  
11. Фармацевтична композиція за п. 10, де фар-  
мацевтично прийнятний носій вибраний із групи,  
що складається з одного або декількох таких чле-  
нів: води, поліетиленгліколей 400, 1500 і 4000,  
рослинних олій, жирів, гліцерину, консервантів,  
емульгаторів, стабілізаторів, пористого полімерно-  
го матеріалу, диметилсульфоксиду, спирту і води.  
12. Фармацевтична композиція, яка містить одну із  
солей за будь-яким із пп. 1-4 як активний інгреді-

(13) C2

(11) 82540

(19) UA

ент і призначена для ректального введення у формі супозиторіїв або мікроклізм, причому зазначена композиція містить від 0,5 до 40 % (мас.) активного інгредієнта і фармацевтично прийнятний носій.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, де фармацевтично прийнятний носій вибраний із групи,

Даний винахід стосується солей мелдонію, 3-(2,2,2-триметилгідразин)пропіонатів, що описуються загальною формулою  $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , де  $X^-$  - аніон кислоти, вибраний серед кислого фосфату, кислого фумарату, кислого оксалату, кислого малеату і/або кислого памоату, оротату, галактарату, сульфату, дихлорацетату, кислого галактарату, фумарату, таурату, малеату, кислого аспартату, креатинату, кислого сульфату, сукцинату магнію, кислого цитрату, цитрату, сукцинату, кислого сукцинату, адипінату, кислого тартрату і лактату, що відрізняються від дигідрату 3-(2,2,2-триметилгідразин)пропіонату своєю низькою гігроскопічністю і/або підвищеною термостабільністю, і/або тривалою дією. Даний винахід стосується також процесу одержання вищезазначених солей і фармацевтичних складів, що їх містять.

3-(2,2,2-триметилгідразин)пропіонат уперше був описаний у патенті США №4481218.

Добре відомо, що 3-(2,2,2-триметилгідразин)пропіонат у формі дигідрату (дана речовина відома під міжнародною непатентованою назвою мелдонію) широко застосовується для регулювання співвідношення концентрацій карнітину і гамма-бутиробетаїну і, отже, швидкості бета-окислення жирних кислот в організмі [Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc. Med. - 2002. - Vol.12, №6. - P.275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. - Vol.27. №7. - P.621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut 2001, 26 (1), p.82].

Завдяки цим властивостям мелдоній (zareєстрований під торговим знаком "MILDRONATS®", "MILDRONATE®", "МИЛДРОНАТ") широко використовується в медицині як протиішемічний і протистресовий засіб при лікуванні різноманітних серцево-судинних захворювань та інших патологій, де має місце ішемія тканин [Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевски, А.А. Соколов, А.Т. Тепляков, И. Скарда, В. Дзерве, Д. Клинкаре, А. Витолс, У. Калниньш, И. Калвиньш, Л. Матвеева, Д. Урбане. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000, том 6, с.69-74].

Проте, у формі дигідрату мелдоній має суттєві недоліки, головним серед яких є його відносно висока гігроскопічність. Вже після витримання при 100% вологості повітря протягом 24 годин ма-

що складається із одного або декількох таких членів: води, поліетиленгліколей 400, 1500 і 4000, рослинних олій, жирів, гліцерину, консервантів, емульгаторів і стабілізаторів.

14. Солі мелдонію за будь-яким із пп. 1-4, які призначені для виготовлення фармацевтичної композиції для введення один раз на день.

са мелдонію внаслідок поглинання води зростає на 10%, і ця речовина приймає сиропоподібний стан.

Іншим суттєвим недоліком мелдонію є його великий період напіввиведення, який у людини складає 4-10 годин, у той час як приймати його потрібно 2-4 рази на день [V.Dzerve, Mildronats. PAS "Grindeks", 1999, p.1]; при цьому слід зауважити, що досліді на щурах показали більш тривалий період його напіввиведення [K. Yoshisue, Y. Yamamoto, K. Yoshida, M. Saeki, Y. Minami, Y. Esumi, Y. Kawaguchi. Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (MET-88), a novel cardioprotective agent, in rats. Drug Metabolism and Disposition, vol.28, №6, 687-694].

Оскільки дигідрат мелдонію не є підходящим для перорального введення один раз на день, однією із цілей даного винаходу було створення інших фармакологічно прийнятних форм мелдонію, які б дозволяли здійснювати його однократний щоденний прийом. Загальновідомо, що солі бетаїну амінокислот звичайно добре розчиняються у воді. Якщо добрані фармакологічно прийнятні кислоти, то фармакокінетика резорбції і виведення, а також біологічна активність цих солей звичайно не набагато відрізняється від цих параметрів у вихідної сполуки.

До того ж, мелдоній не є дуже стабільним: при нагріві він швидко втрачає воду кристалогідрату. Безводна форма мелдонію є також нестабільною і надзвичайно гігроскопічною. У цій формі дана сполука швидко забарвлюється і набуває специфічного неприємного запаху. Таким чином, гігроскопічність і термічна нестабільність дигідрату мелдонію є його значними недоліками, що обмежують можливості виготовлення різноманітних лікарських форм цієї сполуки для перорального і зовнішнього введення. Крім того, дигідрат мелдонію активно зневоднюється вже при температурах 40-45°C. Це означає, що зберігання готових лікарських форм мелдонію, що містять кристалогідрат, є справою доволі складною особливо в країнах з жарким кліматом.

Оскільки безпосереднє використання дигідрату мелдонію для виготовлення пероральних лікарських форм є утрудненим, наступною ціллю даного винаходу було винайдення таких фармакологічно прийнятних солей мелдонію, які б були позбавлені гігроскопічності або/і були термічно стабільними і дозволяли зберігати їх у будь-якій кліматичній зоні протягом тривалого часу.

Фармакокінетичні властивості більшості солей мелдонію практично не відрізняються від описаних вище властивостей самого мелдонію. Отже використання цих солей для виготовлення фармацевтичних складів не повинно було б мати переваги над використанням самого мелдонію.

Але авторами було виявлено, що солі мелдонію деяких фармацевтично прийнятних багатоосновних кислот є в цьому зв'язку цілковитим винятком, оскільки, незважаючи на їх добру розчинність у воді, вони значно відрізняються від мелдонію за своїми фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями.

Несподіваність встановлення цього факту зумовлена відсутністю теорії, яка б могла дати пояснення того, чому солі мелдонію, котрі добре розчиняються у воді, можуть відрізнитися від мелдонію за швидкістю резорбції і виведення із організму.

Таким чином, автори спромоглися розшукати серед вищезгаданих солей деякі специфічні солі мелдонію з підходящою фармакокінетикою і фармакодинамікою, що роблять можливим їх вживання один раз на день. Це є сполуки, що описуються загальною формулою  $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , де  $X$  являє собою аніон кислоти, вибраний серед однозаміщеної фумарової кислоти, однозаміщеної фосфорної кислоти, однозаміщеної щавлевої кислоти, однозаміщеної малеїнової кислоти й одно- і/або двозаміщеної галактарової, памоевої кислот й оротової кислоти.

Загальновідомо, що бетаїни амінокислот, зазвичай, є відносно стабільними речовинами. Ці сполуки добре розчиняються у воді, а біологічна активність їх фармакологічно прийнятних солей у цілому не відрізняється від біологічної активності вихідної сполуки.

Проте, солі мелдонію одновалентних, двовалентних і тривалентних фармацевтично прийнятних кислот мають таку саму гігроскопічність, що і мелдоній, або навіть вищу, ніж у нього. Більш того, багато серед них неможливо приготувати в кристалічній формі, оскільки вони утворюють сиропи, що містять різну кількість води.

Солі мелдонію як сильних, так і слабких кислот, а саме сульфат, гідрохлорид, ацетат, лактат, цитрат, а також його солі багатьох інших фармацевтично прийнятних кислот є гігроскопічними. Отже, використання даних солей у приготуванні фармацевтичних складів для перорального введення, очевидно, не повинно було б мати переваги над використанням самого мелдонію.

Проте авторами було помічено, що солі мелдонію деяких фармацевтично прийнятних багатоосновних кислот є винятком із цього правила і виявляються практично негігроскопічними, хоча і легко розчиняються у воді. Авторами було встановлено також, що ці сполуки є дуже стабільними при тривалому витриманні їх при температурах від кімнатної до 50°C. Разом з цим було встановлено, що така специфічна одноосновна кислота, як оротова, також утворює негігроскопічну сіль мелдонію. Усі заявлені даним винаходом солі продемонстрували більшу термічну стабільність, ніж у мелдонію.

Біодоступність мелдонію із цих солей при їх пероральному введенні є також доброю, завдяки чому дані солі є набагато більш підходящими для приготування різноманітних лікарських форм, ніж гігроскопічний і термічно нестабільний мелдоній. Виявлення цього факту було цілком несподіваним з погляду на відсутність теоретичного підґрунтя, за допомогою якого можна було б пояснити різницю в гігроскопічності з одного боку оротату мелдонію та солей багатоосновних кислот мелдонію, що також є добре розчинними у воді, а з іншого боку - іншими його солями.

Оскільки ці солі є негігроскопічними і/або мають підвищену термостабільність, вони є такими, що легко піддаються обробці, і є особливо підходящими для виготовлення з них твердих лікарських форм. Водні розчини цих солей є менш кислими, ніж розчини відповідних хлоридів. Отже, дані солі є також більш підходящими для приготування лікарських форм для введення шляхом ін'єкцій.

Нижче наведені приклади, що ілюструють процес виготовлення солей згідно з даним винаходом. Ці приклади не вносять у даний винахід будь-яких обмежень.

#### Приклад 1

Для виготовлення солей згідно з винаходом може застосовуватися такий процес.

Мелдоній розчиняють у воді або іншому підходящому розчиннику, додають еквімолярну кількість багатоосновної кислоти, вибраної серед фумарової кислоти, фосфорної кислоти, аспарагінової кислоти, лимонної кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, щавлевої кислоти або оротової кислоти (останню беруть у напівмолярній кількості), і суміш перемішують при температурі від 20 до 50°C до утворення відповідної солі. У другу технологічну стадію солі мелдонію, в разі потреби, випарюють до сухого стану. У третю технологічну стадію утворені солі, в разі потреби, рекристалізують із підходящого розчинника.

#### Приклад 2

Солі згідно з винаходом можна виготовляти також із відповідних проміжних продуктів виробництва мелдонію, наприклад, із метилового або етилового естерів 3(2,2,2-триметилгідрозин)пропіонату, де останній нагрівають разом із відповідними кислотами у водному або водно-спиртовому розчині, а наступну обробку, виділення й очистку проводять так само, як і в першому процесі виготовлення.

#### Приклад 3

Процес виготовлення солі із дигідрату мелдонію. Мелдоній і відповідну кислоту розчиняють шляхом перемішування в невеликій кількості води при температурі 40-50°C. Утворений розчин випарюють у вакуумі при температурі 40-50°C. До утвореної маси (яка звичайно має вигляд в'язкого сиропу) додають ацетон або ацетонітрил, і суміш розтирають. Осаджену кристалічну масу перемішують в ацетоні або ацетонітрилі протягом декількох годин, фільтрують, промивають ацетоном або ацетонітрилом і сушать у вакуумі при кімнатній температурі.

Гігроскопічність зразків визначали шляхом вимірювання вмісту  $H_2O$  перед тестом і через 24 го-

дини витримання в умовах 100% вологості (в закритій посудині над водою). У цих умовах мелдоній протягом 24 годин поглинає 10% води (за прирощенням маси). Вміст води визначали шляхом титрування за методом Фішера; у тих випадках, коли утворювався сироп, вміст води визначали за прирощенням маси зразка.

Заявлений винахід ілюструється подальшими прикладами солей, одержаних за допомогою описаних вище процесів.

#### Приклад 4

Оротат мелдонію (1:1). Т.пл. 211-214°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,56 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,29 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6,18 (1H, s,  $-\text{CH}=\text{N}-$ ). Експеримент, %: C 43,78; H 6,01; N 18,48. Розрахунок, %: C 43,71; H 6,00; N 18,53. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 0,3919%; протягом 24 годин витримання при 100% вологості він залишався незмінним.

#### Приклад 5

Фосфат мелдонію (1:1). Т.пл. 158-160°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,60 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,31 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ). Експеримент, %: C 29,64; H 7,05; N 11,33. Розрахунок, %: C 29,51; H 7,02; N 11,47. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  в зразку складав 0,0762%; протягом 24 годин витримання при 100% вологості він залишався незмінним.

#### Приклад 6

Фумарат мелдонію (1:1). Т.пл. 140-142°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,57 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ); 3,29 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6,72 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Експеримент, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Розрахунок, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 0,18%; протягом 24 годин витримання при 100% вологості він залишався незмінним.

#### Приклад 7

Оксалат мелдонію (1:1). Т.пл. 123-125°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,61 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,30 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ). Експеримент, %: C 40,86; H 6,82; N 11,78. Розрахунок, %: C 40,68; H 6,83; N 11,86. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 0,1661%; через 24 години витримання при 100% вологості він складав 3,1211%.

#### Приклад 8

Малеат мелдонію (1:1). Т.пл. 98-100°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,60 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,31 (2H, t,  $\text{NCH}_2$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6,35 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Експеримент, %: C 45,93; H 6,95; N 10,65. Розрахунок, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 0,387%; через 24 години витримання при 100% вологості він складав 4,6844%.

#### Приклад 9

Мукат мелдонію (галактарат; 2:1;  $\times \text{H}_2\text{O}$ ). Т.пл. 152-154°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,46 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,26 (4H, t,  $2 \times \text{NCH}_2$ ); 3,35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3,98 і 4,31 - два синглети низької інтенсивності, протони слизової кислоти. Експеримент, %: C 42,13; H 7,58; N 10,77. Розрахунок, %: C 41,53; H 7,75; N 10,76. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 3,0414%; через 24 години витримання при 100% вологості він складав 7,6830%.

#### Приклад 10

Памоат мелдонію (1:1;  $\times \text{H}_2\text{O}$ ). Мелдоній (5,46г, 30ммоль) і памоеву кислоту (5,82г, 15ммоль) змішували з водою й ацетоном (15+15мл), утворену суспензію випарювали, до в'язкої маси, що залишалася, добавляли 30-40мл толуолу, масу розтирали і повторювали випарювання. Коли залишок був недостатньо сухим, обробку толуолом повторювали. Т.пл. 128-133°C (розклад). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,41 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,14 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,25 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 4,75 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$  (пам.)); 7,12 (2H, t,  $\text{H}_{(\text{аром.})}$ ); 7,26 (2H, td,  $\text{H}_{(\text{аром.})}$ ); 7,77 (2H, d,  $\text{H}_{(\text{аром.})}$ ); 8,18 (2H, d,  $\text{H}_{(\text{аром.})}$ ); 8,35 (2H, s,  $\text{H}_{(\text{аром.})}$ ). Експеримент, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Розрахунок, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 1,71%; через 24 години витримання при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 9% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 11

Сульфат мелдонію (2:1). Т.пл. 80-182°C (розклад.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,60 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,30 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{M}$ ); 3,35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{NF}$ ). Експеримент, %: C 37,08; H 7,73; N 14,29; S 8,20. Розрахунок, %: C 36,91; H 7,74; N 14,35; S 8,21. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 0,313%; через 24 години витримання при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 11,8% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 12

Дихлорацетат мелдонію (1:1). Т.пл. 86-88°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,61 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,31 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6,05 (1H, s,  $-\text{CHCl}_2$ ). Експеримент, %: C 35,13; H 5,85; N 10,10. Розрахунок, %: C 34,92; H 5,86; N 10,18. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 1,17%; через 24 години витримання при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 12% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 13

Мукат мелдонію (галактарат; 1:1). Т.пл. 152-154°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,47 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,26 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3,71 і 3,98 - два синглети низької інтенсивності, протони малорозчинної слизової кислоти. Експеримент, %: C 40,22; H 6,75; N 7,75%. Розрахунок, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 1,98%; через 24 години витримання при 100% вологості він складав 12,8%.

#### Приклад 14

Фумарат мелдонію (2:1). Т.пл. 156-158°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,53 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2(\text{мелд.})$ ); 3,29 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2(\text{мелд.})$ ); 3,35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6,65 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (фум.к-та)). Експеримент, %: C 46,68; H 7,91; N 13,69. Розрахунок, %: C 47,05; H 7,90; N 13,72. Початковий вміст  $\text{H}_2\text{O}$  у зразку складав 1,5136%; через 24 години витримання при 100% вологості він складав 13,4707%.

#### Приклад 15

2-аміносультонат мелдонію (таурат; 1:1;  $\times 1,5\text{H}_2\text{O}$ ). Т.пл. 190-193°C (з розкладанням). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , млн.ч.: 2,38 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,18-3,30 (4H, m,  $\text{NCH}_2(\text{мелд.}) + \text{CH}_2(\text{таур.})$ ); 3,34 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}$ ); 3,42 (2H, t,  $\text{CH}_2(\text{таур.})$ ). Експеримент, %: C 32,40; H 8,16; N 13,98; S 10,60. Розрахунок, %: C 32,21; H 8,11; N 14,08; S 10,75. Почат-

ковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 9,4824%; через 24 години витримування при 100% вологості він складав 17,0854%.

#### Приклад 16

Малеат мелдонію (2:1). Т.пл. 104-106°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ), млн.ч.: 2,54 (4H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,30 (4H, t,  $CH_2N$ ); 3,35 (18H, s,  $Me_3N^+$ ); 6,42 (2H, s,  $-CH=CH-$ ). Експеримент, %: C 46,59; H 7,88; N 13,50. Розрахунок: C 47,05; H 7,90; N 13,72. Початковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 1,3595%; через 24 години витримування при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 18% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 17

L-(+)-аспаратат мелдонію (1:1;  $\times 2H_2O$ ). Т.пл. 146-148°C. Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,49 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 2,70-2,99 (2H, m,  $CH_{2(асп.)}$ ); 3,27 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N$ ); 3,95 (1H, dd,  $CHNH_2$ ). Експеримент, %: C 37,71; H 7,85; N 13,03. Розрахунок, %: C 38,09; H 7,99; N 13,33. Початковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 12,5%; через 24 години витримування при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 18% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 18

Креатинат мелдонію (1:1;  $\times 3H_2O$ ). Т.пл. 227-228°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,38 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,03 (3H, s,  $NMe_{(креатин.)}$ ); 3,22 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ); 3,92 (2H, s,  $NCH_{2(креатин.)}$ ). Початковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 15,8%; через 24 години витримування при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 18% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 19

Сульфат мелдонію (1:1). Т.пл. 98-100°C. Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,62 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,31 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ). Експеримент, %: C 29,23; H 6,57; N 11,17; S 13,10. Розрахунок: C 29,50; H 6,60; N 11,47; S 13,13. Початковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 1,4189%; через 24 години витримування при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 20% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 20

Сукцинат магнію-мелдонію (1:1:1;  $\times 2H_2O$ ) (див. тарtrat магнію-мелдонію). Т.пл. 135-140°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,39 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 2,46 (4H, s,  $-CH_2-CH_2-$ (буриштинова к-та)); 3,22 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ). Експеримент, %: C 36,66; H 7,28; N 8,37. Розрахунок: C 37,23; H 6,87; N 8,68. Початковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 10,1215%; через 24 години витримування при 100% вологості маса зразка збільшувалася на 20% внаслідок поглинання води.

#### Приклад 21

Цитрат магнію-мелдонію (1:1:1;  $\times 2H_2O$ ) (див. тарtrat магнію-мелдонію). Т.пл. 195-200°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,48 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 2,75 (4H, dd,  $2\times CH_{2(цитр.)}$ ); 3,26 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3,34 (9H, s,  $Me_3N^+$ ). Експеримент, %: C 36,58; H 6,09; N 6,96. Розрахунок: C 36,34; H 6,10; N 7,06. Початковий вміст  $H_2O$  у зразку складав 9,45%; через 24 години витримування в 100% вологості зразок розтікався.

#### Приклад 22

Цитрат мелдонію (1:1). Т.пл. 90-95°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,56 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 2,85 (4H, dd,  $2\times CH_{2(цитр.)}$ ); 3,28 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ).

#### Приклад 23

Цитрат мелдонію (2:1). Т.пл. 101-107°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,51 (4H, t,  $2\times CH_2COO^-$ ); 2,81 (4H, dd,  $2\times CH_{2(цитр.)}$ ); 3,26 (4H, t,  $2\times CH_2N$ ); 3,35 (18H, s,  $2\times Me_3N^+$ ).

#### Приклад 24

Сукцинат мелдонію (1:1). Т.пл. 95-100°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), млн.ч.: 2,51 (2H, t,  $CH_{2(мелдон.)}$ ); 2,60 (4H, s,  $-CH_2-CH_2-$ (буриштинова к-та)); 3,27 (2H, t,  $CH_{2(мелдон.)}$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ).

#### Приклад 25

Сукцинат мелдонію (2:1). Т.пл. 103-107°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,47 (4H, t,  $2\times CH_{2(мелдон.)}$ ); 2,59 (4H, s,  $-CH_2-CH_2-$ (буриштинова к-та)); 3,29 (4H, t,  $2\times CH_{2(мелдон.)}$ ); 3,35 (18H, s,  $2\times Me_3N^+$ ).

#### Приклад 26

Адипінат мелдонію (2:1). Т.пл. 110-114°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 1,55-1,70 (4H, m,  $2\times CH_{2(адип.)}$ ); 2,28-2,39 (4H, t,  $2\times CH_{2(адип.)}$ ); 2,45 (4H, t,  $2\times CH_{2(мелдон.)}$ ); 3,24 (4H, t,  $2\times CH_{2(мелдон.)}$ ); 3,34 (18H, s,  $2\times Me_3N^+$ ).

#### Приклад 27

Тартрат мелдонію (1:1). Т.пл. 100-107°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 2,57 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,29 (2H, t,  $CH_{2(мелдон.)}$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ); 4,55 (2H, s,  $CH_{(винна к-та)}$ ).

#### Приклад 28

Лактат мелдонію (1:1). Т.пл. 110-114°C (розклад). Спектр  $^1H$  ЯМР ( $D_2O$ ), δ, млн.ч.: 1,33-1,48 (3H, m,  $Me_{(молочна к-та)}$ ); 2,50 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,26 (2H, t,  $CH_{2(мелдон.)}$ ); 3,35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ); 4,21 (1H, q,  $CH_{(молочна к-та)}$ ).

Даний винахід стосується також фармацевтичних складів, що містять принаймні одну із зазначених тут солей мелдонію як фармацевтично активну речовину і фармацевтично прийнятні тверді або рідкі наповнювачі, що звичайно використовуються у виробництві лікарських форм. Кращими при цьому є тверді склади, підходящі для виготовлення пероральних лікарських форм, а також сиропи і розчини, що містять солі за даним винаходом і наповнювачі.

У тих випадках, коли активна речовина вводиться в таблетки, коржі, пілюлі, гранули, порошки або капсули, вони містять сіль мелдонію в кількості від 0,5 до 5г на таблетку, корж, пілюлю, капсулу або на одну порцію порошку чи гранул.

Нижче наведені приклади, що ілюструють деякі варіанти здійснення твердих фармацевтичних складів із солями згідно з даним винаходом.

#### Приклад 29

Фармацевтичний склад для виготовлення таблеток:

Сіль мелдонію за даним винаходом	500мг
Крохмаль	20мг
Тальк	10мг
Стеарат кальцію	1мг
Разом	531мг.

#### Приклад 30

Фармацевтичний склад для виготовлення капсул:

Сіль мелдонію за даним винаходом	500мг
Крохмаль	66мг
Тальк	26мг
Стеарат кальцію	3мг
Разом	602мг.

Для введення активної речовини шляхом ін'єкцій або перорально у формі крапель, сиропу або напою фармацевтичний склад містить сіль мелдонію згідно з винаходом у кількості від 0,5 до 60%(мас.) і фармацевтично прийнятний розчинник, яким може бути, наприклад, дистильована вода, ізотонічний розчин, розчин глюкози, буферний розчин або їх суміш.

Нижче наведені приклади, що ілюструють здійснення фармацевтичних складів з солями згідно з даним винаходом для введення їх шляхом ін'єкцій і/або пероральним шляхом.

Приклад 31

Фармацевтичний склад для ін'єкцій:

Сіль мелдонію за даним винаходом	500мг
Вода для ін'єкцій	5мл.

Приклад 32

Фармацевтичний склад у формі сиропу:

Сіль мелдонію за даним ви-	25,00мл
----------------------------	---------

находом

Метил-р-гідроксибензоат	0,20-0,60г
Пропіл-р-гідроксибензоат	0,01-0,1г
Пропіленгліколь	6,15-8,30г
Сорбіт	120,00-150,50г
Гліцерин	10,00-15,00г
Очищена вода	108мл
Разом	250мл.

Для трансдермального введення активної речовини її вміст у кремі, гелі, розчині, мазі або в пластирі складає 0,5-40%(мас).

Нижче наведений приклад, що ілюструє здійснення фармацевтичного складу з сіллю за даним винаходом для введення її через шкіру (локальним або місцевим шляхом).

Приклад 33

Фармацевтичний склад у формі гелю:

Сіль мелдонію за даним винаходом	10,00%
Натрій-крохмальний гліколят типу С	4,00
Пропіленгліколь	2,00
Фумарова кислота	0,40
Очищена вода	83,40.

Для ректального введення солей за даним винаходом їх вміст у супозиторії або мікроклізмі складає від 0,5 до 40%(мас).