РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 805 752**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 473/08 (2006.01)
C07C 59/84 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 473/08 (2023.08); C07C 59/84 (2023.08); C07B 2200/13 (2023.08)

(21)(22) Заявка: **2022105523, 01.03.2022**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.03.2022

Дата регистрации:
23.10.2023

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **01.03.2022**

(43) Дата публикации заявки: **01.09.2023** Бюл. № **25**

(45) Опубликовано: **23.10.2023** Бюл. № **30**

Адрес для переписки:
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Андреева Ольга Валерьевна

(72) Автор(ы):
Ткаченко Михаил Лукич (RU),
Жнякина Лидия Евгеньевна (RU),
Лямин Артем Викторович (RU),
Серякова Анна Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2240797 C1, 27.11.2004. Энциклопедия лекарств, 2008 (16), Ежегодный сборник, Москва, "РЛС-2008", 2007, стр.584. Richard J.Bastin et al.: "Salt selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, 2000, vol.4, p.427-435. RU 2374256 C2, 27.11.2009. Ranjit Thakuria et al.: "** (см. прод.)

(54) СО-КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТЕОФИЛЛИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения со-кристаллических форм теофиллина с меглюмином и теофиллина с трометамином, где молярное соотношение в обоих случаях составляет 1:1, имеющих пики при 2θ (°) 8.6242, 9.5762, 12.1283, 15.6695, 16.9912, 17.6101, 19.1877, 19.6151, 21.6372, 23.7941, 24.7405, 25.8296, 26.7299, 8.1627, 29.0237, 33.1000, 34.2944 и пики при 2θ (°) 12.4715, 13.9308, 14.1418, 14.2572, 18.0419, 19.8859, 20.0612, 21.4605, 22.3185, 23.9172, 25.1470, 25.3925, 28.7318 по данным измерения дифракции рентгеновского излучения поликристалла соответственно, методом механохимической активации. Смесь теофиллина с меглюмином или теофиллина с трометамином помещают в планетарную фарфоровую шаровую мельницу и подвергают механическому воздействию в присутствии метанола, затем проводят очистку целевых продуктов перекристаллизацией из метанола путем адсорбции примесей активированным углём, горячего фильтрования и охлаждения полученного раствора. Технический результат – получение сокристаллических форм теофиллина с меглюмином или трометамином, характеризующихся высоким уровнем растворимости. 7 ил., 1 табл.

RU 2805752 C2

RU 2805752 C2

(56) (продолжение):
Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs", International Journal of Pharmaceutics, 2013, v.453(1), 101-125. A.V.YADAV et al.: "Co-crystals: A novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients", INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, 2009, July-August, pp.359-370. Naga K.Duggirala et al.: "Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines", Chem.Commun., 2016, vol.52, p.640-655. MINO R. CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, vol.198, pp.163-208. Sherry L.Morissette et al.: "High-through put crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2004, v.56, pp.275-300. RU 2542100 C1, 20.02.2015. GB 1113600 A, 15.05.1968.

RU 2805752 C2

RU 2805752 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 805 752**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 473/08 (2006.01)
C07C 59/84 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 473/08 (2023.08); C07C 59/84 (2023.08); C07B 2200/13 (2023.08)

(21)(22) Application: **2022105523, 01.03.2022**

(24) Effective date for property rights:
01.03.2022

Registration date:
23.10.2023

Priority:
(22) Date of filing: **01.03.2022**

(43) Application published: **01.09.2023** Bull. № **25**

(45) Date of publication: **23.10.2023** Bull. № **30**

Mail address:
443099, g. Samara, ul. Chapaevskaya, 89, Andreeva Olga Valerevna

(72) Inventor(s):
Tkachenko Mikhail Lukich (RU),
Zhniakina Lidiia Evgenevna (RU),
Liamin Artem Viktorovich (RU),
Seriakova Anna Nikolaevna (RU)

(73) Proprietor(s):
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RU)

RU 2805752 C2

(54) CO-CRYSTALLINE FORMS OF THEOPHYLLINE

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing co-crystalline forms of theophylline with meglumine and theophylline with tromethamine, where the molar ratio in both cases is 1:1, having peaks at 2θ (°) 8.6242, 9.5762, 12.1283, 15.6695, 16.9912, 17.6101, 19.1877, 19.6151, 21.6372, 23.7941, 24.7405, 25.8296, 26.7299, 8.16 27, 29.0237, 33.1000, 34.2944 and peaks at 2θ (°) 12.4715, 13.9308, 14.1418, 14.2572, 18.0419, 19.8859, 20.0612, 21.4605, 22.3185, 23.9172, 25.1470, 25.3925, 28.7318 according to diffractions of X-ray radiation of a polycrystal measurements, respectively, by the method of mechanochemical activation. A mixture of theophylline with meglumine or theophylline with tromethamine is placed in a planetary porcelain ball mill and subjected to mechanical action in the presence of methanol, then the target products are purified by recrystallization from methanol by adsorption of impurities with activated carbon, hot filtration and cooling of the resulting solution.

EFFECT: production of cocrystalline forms of theophylline with meglumine or tromethamine, characterized by a high degree of solubility.

1 cl, 7 dwg, 1 tbl

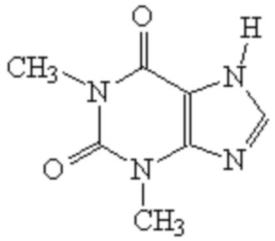
RU 2805752 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтическим препаратам, а именно к новым сокристаллам Теофиллина с Меглюмином или Трометамином, пригодными для фармацевтических препаратов.

Уровень техники

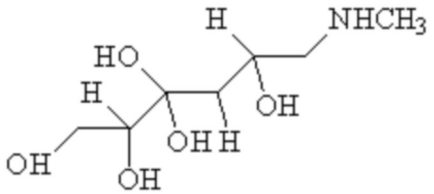
Теофиллин, как и Меглюмин с Трометамином являются действенными лекарственными веществами-субстанциями. Теофиллин в разных формах применяется медицине при застойных явлениях, как диуретические и кардиатонические средства, а также для улучшения мозгового кровообращения [1, 2].



Теофиллин (**TF**) (CAS-58-55-9)

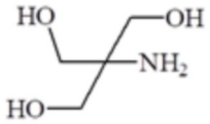
1,3-диметилксантин

Меглюмин (**MG**) (CAS 6284-40-8)



(1-дезокси-1-(метиламино)2-Амино-D-глюцитол)

Трометамин (**Trom**) (CAS-77-86-1)



2-Амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол

Меглюмин способствует утилизации глюкозы и жирных кислот клетками, активирует ферментативные процессы цикла Кребса, нормализует газовый состав крови и кислотно-основное состояние. Восстанавливает энергетический потенциал клеток и снижает образование свободных радикалов. Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке. После внутривенного введения быстро утилизируется и не куммулирует в организме. По фармакологической классификации относится к дезинтоксикационным, антиоксидантным, антигипоксическим веществам.

Трометамин (Трисамин) [3] - 2-Амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, номер химического соединения в реестре информационной службы “Реферативного химического журнала” США (CAS) - 77-86-1, фармакологическая группа - 11.6.1, применяется в качестве средства для внутривенного введения в 3,66% растворах с целью коррекции кислотно-щелочного состава (КЩС) крови при ацидозах различной этиологии [8, 9]. Также, как и меглюмин обладает выраженными свойствами обычно характерными для органических аминов.

Основным препаратом для лечения бронхоспазматического синдрома является «Эуфиллин», международное название «Аминофиллин» [3], основным фармакологически действующим веществом которого является Теофиллин [1]. Последний используется также и как самостоятельный API в форме порошков для приема внутрь и в форме ректальных свечей. Чаще Теофиллин применяется в составе сложных лекарственных композиций в таблетках (Тео-Астхалин, Теофедрин-Н) и в составе пролонгированных форм (Теопэк, Теобиолонг, Теодур и др.) [4].

Основным недостатком субстанции «Теофиллина», ограничивающим её применение для купирования приступов бронхиальной астмы и ангиоспазмов, является её низкая природная растворимость в воде (1:180 при 20°С) и невозможность вследствие этого применять его в ингаляционных и, особенно, в инъекционных формах.

«Эуфиллин» (Аминофиллин*) - это водорастворимая форма теофиллина, содержащая в качестве растворяющей добавки этилендиамин [4] в количестве от 13,5 до 15,0% по массе кроме основного действующего вещества - теофиллина. Эуфиллин применяется в форме таблеток, но чаще - в растворах для инъекций, в том числе для внутривенных инфузий, а также в лекарственных формах для ингаляций.

К основным недостаткам водорастворимой формы теофиллина - субстанции «Аминофиллин» можно отнести следующие:

1. Небольшая широта терапевтического действия. Так называемый терапевтический индекс или «терапевтическое окно» слишком узкие, из-за чего вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов слишком высокая, что и подтверждается, в том числе и печальной статистикой его использования. Последнее, скорее всего, связано с присутствием в составе эуфиллина водорастворяющей добавки - этилендиамина.

Этилендиамин (1,2-диаминоэтана) широко используется в органическом синтезе, в текстильной промышленности для обработки тканей, а также в качестве отвердителей эпоксидных смол [5]. По параметрам токсикометрии промышленных ядов этилендиамин отнесен к третьему классу опасности. Обладает раздражающим, гепатотоксическим и нефротоксическим действием, как и большинство аминов, угнетает кроветворение. ПДК воздуха рабочей зоны оценивается величиной 2 мг/м^3, а DL_{50} (крыса) - 300 мг на 1 кг веса животного [6, 7].

2. Нестабильность Аминофиллина. Этилендиамин, как один из исходных составляющих вещества-субстанции «Аминофиллин», благодаря своим основным свойствам образует водорастворимый солеподобный комплекс с теофиллином, который в свою очередь представляет собой очень слабую органическую кислоту (pK_a 8,8). В силу общеизвестных химических закономерностей образующаяся субстанция «Аминофиллин» характеризуется повышенной нестабильностью к гидролизу как в отношении влаги воздуха, так и, особенно, в растворах. Ситуация усугубляется летучестью этилендиамина. В конечном счете все это приводит к снижению качества-субстанции «Аминофиллин» по параметру «растворимость». При производстве и хранении в контакте с открытым воздухом субстанция «Аминофиллин» по указанным выше причинам также активно вступает в химическую реакцию с углекислотой воздуха (pK_{a-1} 6,35), вследствие чего качество такой субстанции по параметру «растворимость» также может заметно ухудшиться, что создает проблемы при приготовлении инъекционных растворов на основе «Аминофиллина» как исходного вещества. Кроме этого, как и большинство аминов и особенно диаминов, этилендиамин подвержен окислительному воздействию кислорода воздуха, активизируемому влиянием света, особенно его ультрафиолетовой частью, что негативно сказывается на качестве конечного продукта «Аминофиллин» и требует соответствующей защиты его при хранении и использовании.

3. Неудовлетворительная технологичность производства. По своему агрегатному состоянию при нормальных условиях этилендиамин представляет собой маслообразную едкую летучую жидкость. При производстве препарата «Аминофиллин» для инъекций в качестве исходного сырьевого продукта требуется свежеперегнанный этилендиамин,

срок годности которого ограничивается 7 сутками [4], что создает значительные неудобства. Кроме этого, определенные технологические (взрыво- и пожароопасность), а также санитарно-гигиенические проблемы возникают, когда в производстве приходится иметь дело с летучими едкими жидкими компонентами, как, например, в случае производства субстанции «Аминофиллин» - этилендиамином, вызывающим повышенную коррозию оборудования, порчу спецодежды, раздражение органов дыхания, слизистых и кожных покровов персонала.

4. Несмотря на то, что (Аминофиллин) квалифицируется как индивидуальное вещество-субстанция, на самом деле - это композитный продукт непостоянного состава, из-за чего в некотором смысле затруднены процедуры стандартизации данного объекта, перманентно изменяющим свой состав по мере его хранения и использования вследствие летучести одного из составляющих компонентов.

Известна со-кристаллическая форма теофиллина с дифлунисалом или диклофенаком (патент на изобретение РФ №2542100) которая, как указывается, имеет преимущества в улучшенной растворимости в сравнении с такими же характеристиками, известными для исходных составляющих Дифлунисала и Диклофенака в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Что касается растворимости Теофиллина, то на этот счет в документе ничего не говорится, но если принять указанные выше величины в качестве прибавки растворимости и для Теофиллина (что логично), то это совсем недостаточно, чтобы решать терапевтические задачи, связанные с купированием ангиоспазмов или бронхоспазмов.

Известна «Усовершенствованная водорастворимая форма Теофиллина» (патент на изобретение РФ № 2240797).Данный вариант принимается за прототип.

Основным недостатком указанного предложения (пат. РФ № 2240797) является то, что оно сформулировано не в качестве нового индивидуального вещества с четко определенными идентификационными признаками, что упрощало бы формулирование для данного объекта спецификации и облегчало бы саму процедуру стандартизации его, а представлено в форме алгоритма его получения, что менее предпочтительно в отличие, например, от предлагаемых новых со-кристаллов в настоящей заявке.

Растворимость прототипа и одного из заявляемых нами новых со-кристаллов, например, со-кристалла Теофиллина с Меглюмином, определены нами в сравнительном варианте прямыми измерениями в соответствии с методикой общей фармакопейной статьи «Растворимость» ГФ XIV.ОФС.1.2.1000.15 в части «определение растворимости для веществ с неизвестной растворимостью». По результатам этого эксперимента новый со-кристалл Меглюмина с Теофиллином отнесен нами к категории «легко растворим в воде». Это означает, что для растворения 1 г этого вещества требуется от 1 до 10 мл воды при 20°С, в то время как объект, принятый нами за прототип по такой же методике может быть отнесен только к категории «растворим», то есть растворимость прототипа более чем на порядок ниже растворимости предлагаемого нового со-кристалла Теофиллина с Меглюмином.

Важными критериями эффективности препарата являются фармакокинетические показатели и физико-химические свойства различных структурных модификаций таких, например, как аморфная форма, соль, со-кристалл, полиморфные модификации. Они имеют различные физические и химические свойства, что сказывается на фармацевтических параметрах активного вещества, таких как стабильность при хранении, сжимаемость и другие. Определяющими факторами биодоступности являются растворимость и кинетические показатели растворения. Низкая растворимость лекарственного соединения в биологических жидкостях часто приводит к низкой

эффективности лекарственного препарата. Поэтому увеличение уровня растворимости и скорости растворения препарата является актуальной технической задачей.

Известно большое количество способов повышающих растворимость веществ, применяемых в фармацевтическом производстве: возможно тонкое измельчение, которое значительно увеличивает площадь поверхности растворяемого соединения [Chaumeil J. C. Micronisation: a method of improving the Bioavailability of poorly soluble drugs // Methods Find. Exp. Clin. Pharmcol. - 1998 - 20(3) - P. 211-215]. В некоторых случаях приемлемо использование солей с улучшенной растворимостью [Agharkar S., Lindenbaum S., Higuchi T. Enhancement of solubility of drug salts by hydrophilic counter-ions: properties of organic salts of an anti-malarial drug // J. Pharm. Sci. - 1976-65(5) - P.747-749]; Также известен способ растворения лекарственных соединений в сложных и мицеллярных растворителях [Amin K., Dannenfelser R.-M., Zielinski J., Wang B. Lyophilization of polyethylene glycol mixtures // J. Pharm. Sci. - 2004 - 93(9) - P. 2244-2249], [Torchillin V.P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives // Pharm. Res. - 2007 - 24(1) - P. 1-16].

Однако у всех приведенных выше способов есть определенные недостатки. Тонкое измельчение вещества не увеличивает равновесную растворимость из-за возрастания Ван-дер-ваальсовых взаимодействий и электростатического притяжения между мелкими частицами.

Обычно в фармацевтике используются в основном слабо ионизированные и нейтральные молекулы, а соли, несмотря на их в большинстве случаев хорошую растворимость обладают, как правило, плохой биодоступностью, так как для трансмембранного их переноса требуются специальные механизмы. Наглядным примером в этом отношении может быть морская вода, компоненты которой, как известно, являются хорошо растворимыми солями. При заглатывании даже ощутимых количеств такой воды самое большое, что может быть в этой связи - это бурные события, которые будут происходить в просвете желудка и кишечника, могущие вызвать рвоту или диарею. Что же касается просвета кровеносных сосудов, то ионно-солевой баланс здесь практически не изменится, несмотря на довольно бурные события в просвете кишечника.

Использование сложных и мицеллярных растворителей предполагает приемлемую растворимость и совместимость молекул лекарственного соединения с растворителем, что не всегда достижимо.

Известно также, что повысить растворимость можно путем получения со-кристальной формы activity pharmaceutical ingredient (API) с компонентом, способствующим увеличению растворения. Со-кристаллы - это супрамолекулярные системы, где одним из составляющих является плохо растворимый, чаще всего это молекула лекарственного соединения (API), а вторым компонентом (ко-формером) выступает молекула хорошо растворимого соединения.

Раскрытие изобретения

Задачей предлагаемого изобретения является получение со-кристаллических форм Теофиллина с Меглюмином или Трометамином, характеризующимися высоким уровнем растворимости. Указанное свидетельствует о пригодности предлагаемых со-кристальных форм Теофиллина с Меглюмином или Трометамином для использования в фармацевтической промышленности.

Это достигается получением со-кристаллических форм Теофиллина с Меглюмином, Теофиллина с Трометамином, где молярное соотношение со-кристаллических систем в обоих случаях составляет 1:1, имеющих свойства, приведенные в таб. 1.

Осуществление изобретения

Заявленное изобретение позволяет получить преимущество, заключающееся в повышении растворимости Теофиллина, который в индивидуальном состоянии относится по этому показателю к ограничено растворимым в воде веществам (1:180 при 20°С), в то время как заявленные со-кристаллы Теофиллина с Меглюмином, а также Теофиллина с Трометамином относятся к категории хорошо растворимых в воде веществ, то есть при 20° в одном миллилитре воды можно растворить от 100 до 1000 мг, что в 10 раз выше, чем прототип и, что примерно в 50 раз более растворим по сравнению с показателями растворимости Теофиллина в чистом виде. Сравнивая по этому показателю с Эуфиллином заявляемые со-кристаллы более чем в 10 раза лучше растворимы. Кроме этого, использование заявляемых со-кристаллов в качестве средств купирования ангио и бронх спазмов позволит избежать опасных для жизни побочных явлений, характерных для Аминофиллина, которые, скорее всего, связаны с водорастворяющей добавкой - этилендиамином, входящего в его состав.

Фиг. 1. Типичный профиль XPRD со-кристаллов Теофиллина с Меглюмином.

Фиг. 2. Типичный профиль XPRD со-кристалла Теофиллина с Трометамином.

Фиг. 3. ДСК-термограмма со-кристаллической формы Теофиллина с Меглюмином.

Фиг. 4. ДСК-термограмма со-кристаллической формы Теофиллина с Трометамином.

Фиг. 5. ДСК-термограмма Меглюмина в чистом виде.

Фиг. 6. ДСК-термограмма Трометамина в чистом виде.

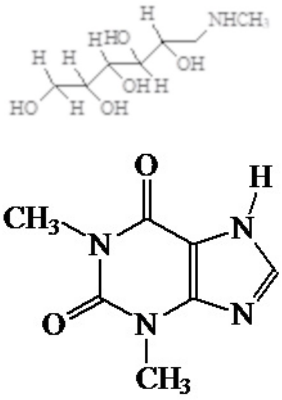
Фиг. 7. ДСК-термограмма Теофиллина дегидрата в чистом виде.

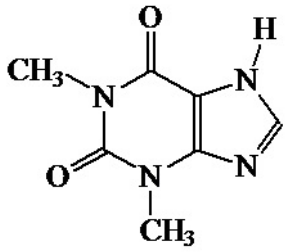
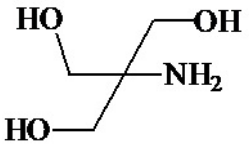
Заявленные новые со-кристаллы Теофиллина - твердые кристаллические стабильные индивидуальные вещества мелко игольчатой структуры в виде белого цвета порошка, не распадаются, не подвержены воздействию влаги и удобные для приготовления стабильных фармацевтических препаратов. Заявленные со-кристаллы Теофиллина могут быть использованы для производства жидких лекарственных форм для парентерального в том числе подкожного, внутримышечного и в растворах для ингаляционного использования.

Структура заявленных со-кристаллов доказана двумя методами, в совокупности достаточными для утверждения о полученных новых соединениях:

- дифракция в рентгеновских лучах поликристалла (XPRD)
- дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Свойства заявляемых со-кристаллов. Таблица 1

Название, формула, внешний вид со-кристалла	Значения угла 2θ (°)$_{max}$ измерения дифракции рентгеновского излучения на порошке	Температура плавления, ДСК*, градусы С	Растворимость вещества при 20°С, мг/мл
со-ТФ*MG $C_7H_8N_4O_2{*}C_7H_{17}NO_5$ M_r 180.16 +195.2= 375,4 	8.6242, 9.5762, 12.1283, 15.6695, 16.9912, 17.6101, 19.1877, 19.6151, 21.6372, 23.7941, 24.7405, 25.8296, 26.7299, 8.1627, 29.0237, 33.1000, 34.2944	М.р. - 109°; Из этанола	>500

* Белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, умеренно в спирте.			
со-ТФ* Trom $C_7H_8N_4O_2$* $C_4H_{11}NO_3$ M_r 180,16+121.13=301,3  * 	12.4715, 13.9308, 14.1418, 14.2572, 18.0419, 19.8859, 20.0612, 21.4605, 22.3185, 23.9172, 25.1470, 25.3925, 28.7318	129,5	>260

*Температуру плавления вещества определяли как точку, лежащую в месте пересечения касательной, проведенной от вершины эндотермического пика к его фронтальной части и базовой линии на температурной шкале термограммы в соответствии с рекомендациями ICTA (Международный комитет по термическому анализу).

На фиг. 1 и 2 представлены типичные профили XPRD со-кристаллов Теофиллина с Меглюмином, Теофиллина с Трометамином в соответствии с предлагаемым изобретением.

На фиг. 3, 4, 5, 6, 7 представлены типичные термограммы DSC Теофиллина с Меглюмином, Теофиллина с Трометамином, Меглюмина Трометамина и Теофиллина дегидрата в чистом виде соответственно.

Сведения, подтверждающие возможность воспроизведения изобретения

Для получения заявляемых со-кристаллов использовали следующие вещества: Теофиллин - фирма производитель Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. Лтд CAS 58-55-9 и CAS-83-67-0 соответственно, чистота 99%.

Меглюмин. Код CAS 6284-40-8. Оригинальное название продукта: Meglumine, low in endotoxins suitable for use as active pharmaceutical ingredient EMPROVE® api Ph Eur, JP, USP. Фирма производитель Molekula Limited Darnington, United Kingdom, чистота> 99%.

Трометамин (Tris). Код CAS-77-86-1. Оригинальное название продукта: suitable for use asexipient EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JPC, USP Фирма производитель - Merck KGaA, чистота 99,9%.

Спирт метиловый ГОСТ 6995-77 «МЕТАНОЛ ХЧ» марка АКВА М - 012011 Производство реагентов Карла Фишера.

Новые со-кристаллы Теофиллина с Меглюмином или с Трометамином в существенной степени характеризуется результатами рентгеноструктурного анализа, показанными на фиг. 1, 2, а также в существенной степени описывается данными термограммы DSC, представленными на фиг. 3, 4.

Дополнительными преимуществами предлагаемых со-кристаллов являются принадлежность обоих составляющих в каждой из предлагаемых со-кристальных форм Теофиллина с Меглюмином (1:1), Теофиллина с Трометамином (1:1) к препаратам, использующимися в медицинской практике. Все в качестве действенных лекарственных средств. Меглюмин и Трометамин - хорошо растворимые в воде вещества. Теофиллин - ограниченно растворим (1:180 при 20°C). Предлагаемые со-кристальные формы Теофиллина с Меглюмином или Трометамином привлекательны тем, что будет

представлять в себе принцип «два в одном», так сказать «drag and drag co-crystalline», обладающими только им присущими свойствами, отсутствующими у исходных веществ, такими как значительно улучшенная растворимость в пересчете на Теофиллин (до 1 г в 3,5 мл при 20°С), что более чем в 50 раз превышает растворимость теофиллина в чистом виде и в 10 раз выше растворимости прототипа, улучшенная биодоступность, термическая стабильность, улучшенные механические свойства и др.

Получить заявляемые со-кристаллы можно используя метод механохимической активации, что подтверждается приведенным примером.

Смесь 3,060 г (0,02 моль) Теофиллина с 3,904 г Меглюмина (0,02 моль) или 2,422 г Трометамина (0,02 моль) помещают в планетарную фарфоровую шаровую мельницу с рабочим объёмом 2000 см^3. Туда же помещают 45 фарфоровых шаров диаметром 20 мм и 50 мл метанола. Запускают процесс механохимической активации по 1 часу с перерывом 5 минут. Полученную суспензию с помощью пластикового совка вместе с шарами осторожно перемещают на сетчатую воронку. Далее смывают метанольную суспензию с шаров и с внутренней рабочей поверхности шаровой мельницы небольшими порциями метанола. Объединённые смывы переносят в сосуд, в котором далее проводят процедуру очистки целевых продуктов перекристаллизацией из метанола с 5 г активированного угля, руководствуясь правилами общей лабораторной практики. Нагретый до кипения метанольный раствор (суспензию) фильтруют через бумажный фильтр, используя воронку Бюхнера под небольшим разряжением (водоструйный насос) в колбу Бунзена. Прозрачный горячий раствор из колбы Бунзена переносят в стеклянный стакан, который оставляют в пространстве вытяжного шкафа для кристаллизации целевых продуктов. При стоянии при комнатной температуре в пространстве вытяжного шкафа из горячего прозрачного бесцветного метанольного раствора по мере его остывания и естественного частичного испарения выпадает осадок в форме крупных игл соответствующего со-кристалла Теофиллина с Меглюмином или Трометамином, что подтверждено данными DSC, данными XPRD. Полученный профиль XPRD конечных продуктов в существенной степени соответствует тому, что показан на Фиг. 1, 2. Полученная термограмма DSC конечных продуктов в существенной степени соответствует тому, что показана на Фиг. 3,4.

Литература

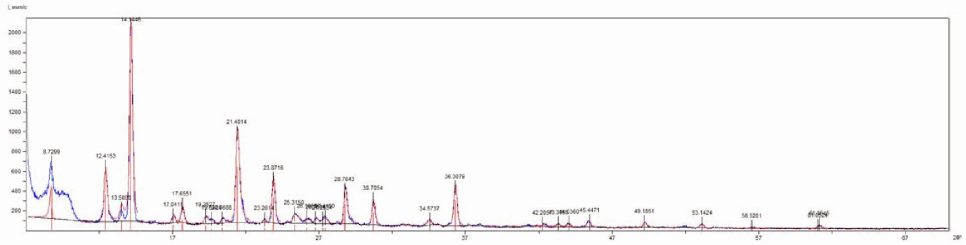
1. Государственная фармакопея 14-е изд., том III., ФС.2.1.0053.18. сс. 4859-4862.
2. Государственная фармакопея 14-е изд., том III., ФС.2.1.0184.18, сс. 4863-4866.
3. Регистр лекарственных средств России. (Машковский изд. 15, сс. 686 (?)
4. Государственная фармакопея 14-е изд., том III., ФС 2.1.0053.18. сс. 3296-3300.
4. “Этилендиамин”. - ФС 42-3035-94.
5. Краткая химическая энциклопедия. - М., Т. 5, 1967, с. 1034-1035.
6. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. - Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (справочник). - М.: Медицина, 1977, с. 190.
7. Троп Ф.С., Белобрагина С.В., Клюшина Л.В. и др. - В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М.: Медицина, 1962, с. 78-79.
9. Регистр лекарственных средств России. - Вып. 9, М., ООО “РЛС-2002”, 2002, с. 862.

(57) Формула изобретения

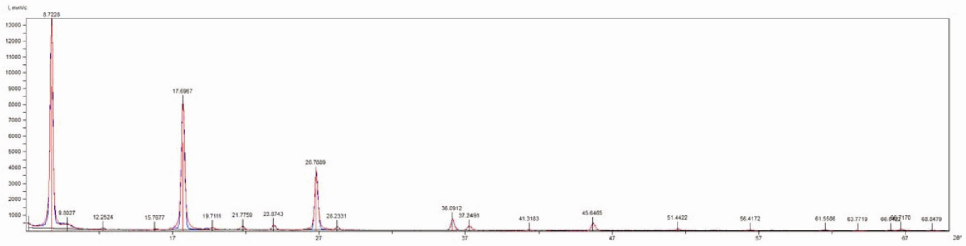
Способ получения со-кристаллических форм теофиллина с меглюмином и теофиллина

с трометамином, где молярное соотношение в обоих случаях составляет 1:1, имеющих пики при 2θ (°) 8.6242, 9.5762, 12.1283, 15.6695, 16.9912, 17.6101, 19.1877, 19.6151, 21.6372, 23.7941, 24.7405, 25.8296, 26.7299, 8.1627, 29.0237, 33.1000, 34.2944 и пики при 2θ (°) 12.4715, 13.9308, 14.1418, 14.2572, 18.0419, 19.8859, 20.0612, 21.4605, 22.3185, 23.9172, 25.1470, 25.3925, 28.7318 по данным измерения дифракции рентгеновского излучения поликристалла соответственно, методом механохимической активации, заключающийся в том, что смесь теофиллина с меглюмином или теофиллина с трометамином помещают в планетарную фарфоровую шаровую мельницу и подвергают механическому воздействию в присутствии метанола, затем проводят очистку целевых продуктов перекристаллизацией из метанола путем адсорбции примесей активированным углём, горячего фильтрования и охлаждения полученного раствора.

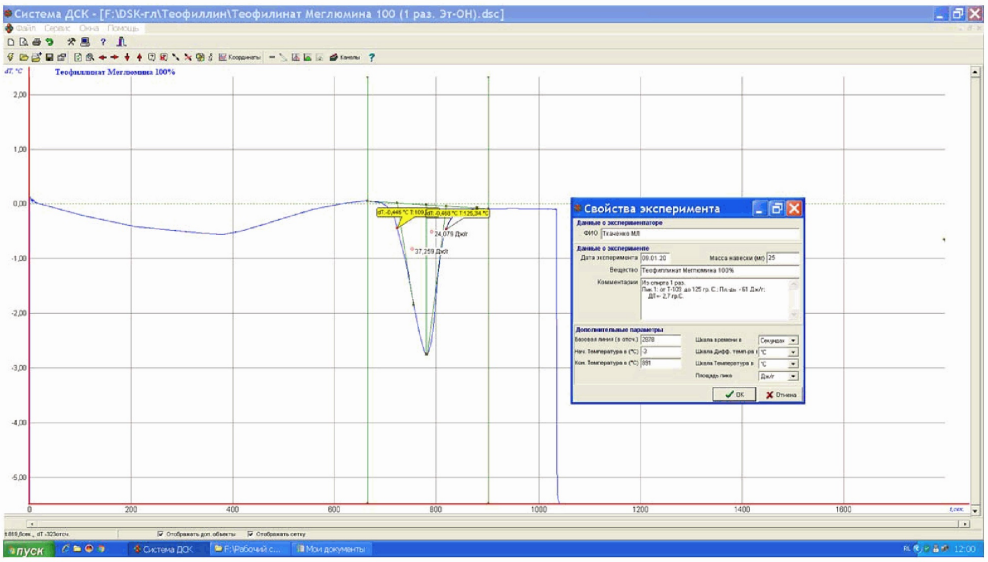
1



ФИГ. 1

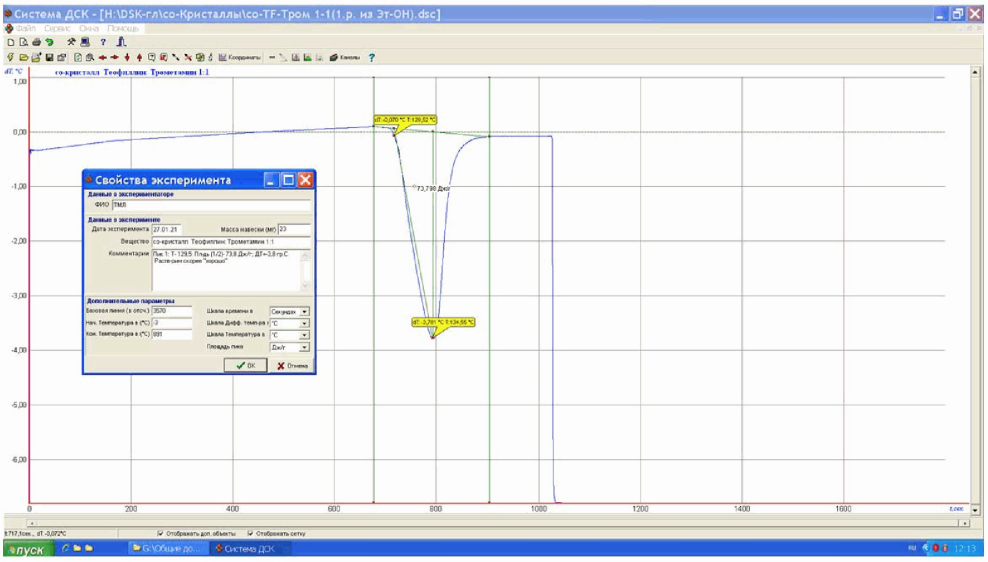


ФИГ.2

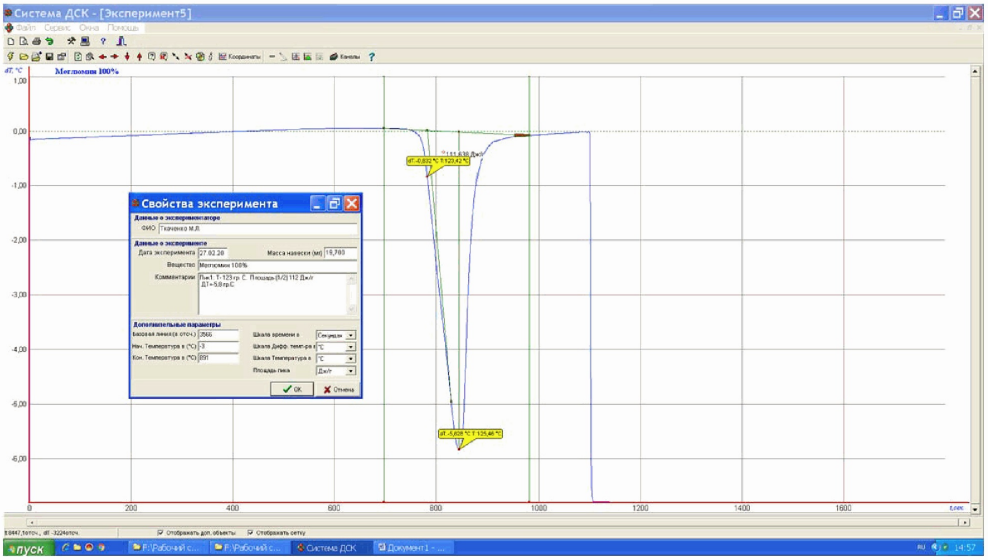


ФИГ. 3

2

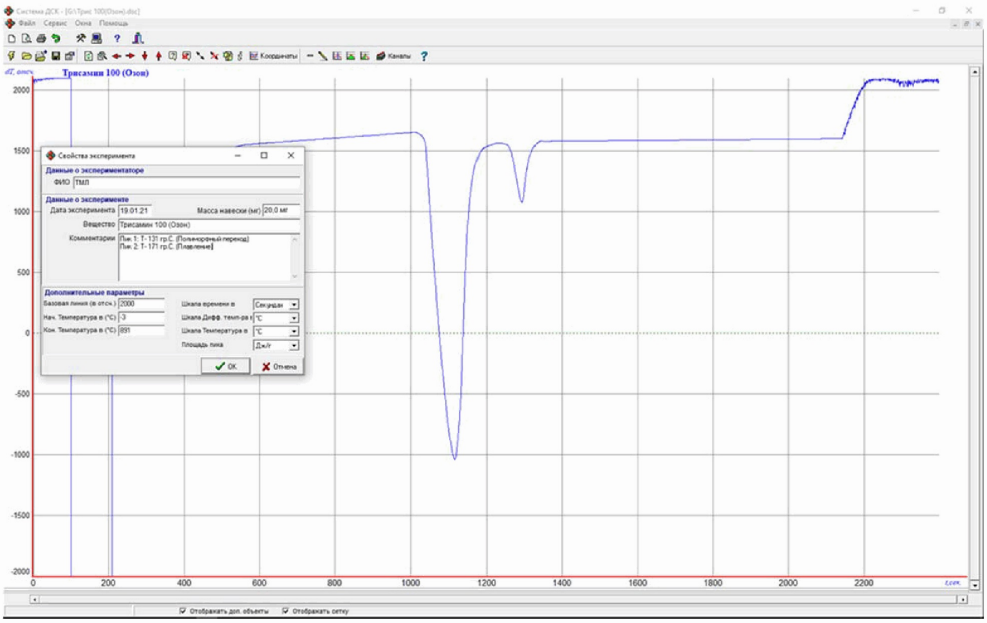

Система ДСК - [H:\DSK-гл\со-Кристаллы\со-TF-Тром 1-1(1.р. из Эт-OH).dsc]
со-кристалл Теофиллин Тромметамин 1:1
Свойства эксперимента
Данные о экспериментаторе
Данные о эксперименте
Дополнительные параметры
OK
Отмена
пуск

ФИГ. 4

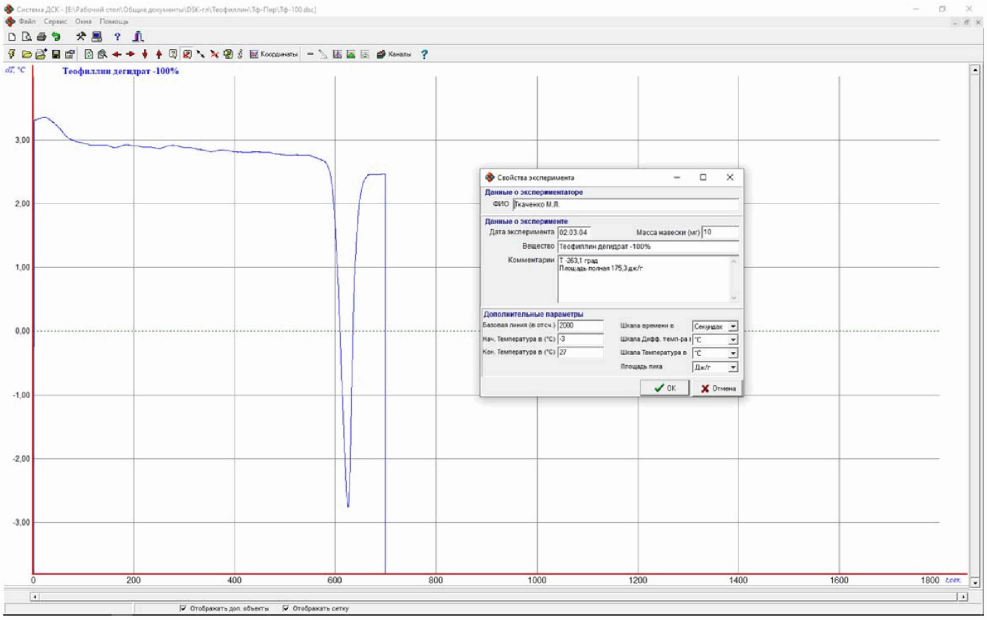

Система ДСК - [Эксперимент5]
Мегломин 100%
Свойства эксперимента
Данные о экспериментаторе
Данные о эксперименте
Дополнительные параметры
OK
Отмена
пуск

ФИГ. 5

3


Трисамин 100 (Озон)
Свойства эксперимента
Данные о экспериментаторе
ФИО
Данные о эксперименте
Дата эксперимента
Масса навески (мг)
Вещество
Комментарии
Дополнительные параметры
Базовая линия (в отсч.)
Нач. Температура в (°С)
Кон. Температура в (°С)
Шкала времени в
Шкала Температура в
Площадь пика
OK
Отмена

ФИГ. 6


Теофиллин дегидрат -100%
Свойства эксперимента
Данные о экспериментаторе
ФИО
Данные о эксперименте
Дата эксперимента
Масса навески (мг)
Вещество
Комментарии
Дополнительные параметры
Базовая линия (в отсч.)
Нач. Температура в (°С)
Кон. Температура в (°С)
Шкала времени в
Шкала Температура в
Площадь пика
OK
Отмена

ФИГ. 7