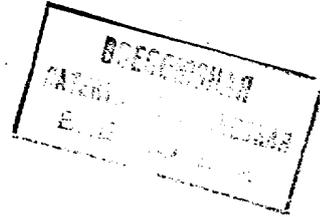




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3995134/23-04
- (22) 18.12.85
- (31) 684404
- (32) 20.12.84
- (33) US
- (46) 15.05.89. Бюл. № 18
- (71) Эли Лилли энд Компани (US)
- (72) Эдди Герман Массей (US)
- (53) 547,333,2:547,476.3(088,8)
- (56) Патент США № 3987200, кл. кл.424-330, опублик. 1976.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДОБУТАМИНА ТАРТРАТА ИЛИ ДОБУТАМИНА ЛАКТОБИОНАТА
- (57) Изобретение касается получения производных добутамина, в частности получения добутамина тартрата или

лактобионата, используемых для лечения сердечной недостаточности. Цель - создание новых солей добутамина, обладающих лучшей растворимостью в воде. Синтез ведут нейтрализацией добутамина винной или лактобионовой кислотой с образованием рацемата. В случае, когда используют (+)винную кислоту, то получают (+)стереоизомер с удельным вращением $[\alpha]_D^{25} = 8,8^\circ$ и растворимостью 100 мг/мл против 25 мг/мл для гидрохлорида добутамина. Период хранения при 5°C составляет 12 мес. Активность в отношении сердечной недостаточности достигается при дозе 2 мкг/кг. 1 э.п.ф-лы, 1 ил. 1 табл.

1

Изобретение относится к фармацевтической химии, а именно к получению растворимых в воде солей добутамина N - [3-(4-гидроксифенил)-1-метоксипропил]-2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина, взятого в виде (-)- или (+)-стереоизомера или рацемической смеси, или добутамина лактобионата, используемых в качестве ионотропного препарата для лечения сердечной недостаточности.

Целью изобретения является получение новых солей добутамина с повышенной растворимостью в воде.

Способ осуществляют следующим образом.

Пример 1. 17 г гидрохлорида добутамина суспендируют в 500 мл деаэрированной воды. Добавляют 150 мг

2

перекисной присадки - сульфита натрия. Суспензию перемешивают при постоянном положительном давлении N₂ и добавляют по каплям в течение более 2,5 ч 50 мл 1 н. водного раствора гидроокиси натрия, разбавленного до 120 мл деаэрированной водой. По завершении добавления нейтрализационную смесь дополнительно перемешивают в течение 2 ч, при этом отделяется белое твердое кристаллическое вещество, включающее добутамин в виде свободного основания. Верхний слой декантируют и кристаллический остаток тщательно промывают 600 мл деаэрированной воды. Верхний слой снова декантируют. Затем твердый остаток фильтруют в атмосфере азота. Отфильтрованную лепешку дважды промывают водой порциями по

100 мл и затем сушат при 45°C под вакуумом в течение 3 ч. Получают 14,5 г добутамина в виде свободного основания.

Повторное приготовление осуществляют в трехкратном размере, вместо сульфита натрия используют бисульфит натрия (0,5 г).

Выход сухого кристаллического добутамина в виде свободного основания составляет 43,0 г (96%).

8,3 ммоль добутамина в виде свободного основания и 8,7 ммоль (+)винной кислоты смешивают в атмосфере азота с 0,035 г водного бисульфита натрия, растворенного в воде для инъекции, так, чтобы конечный объем составлял 25 мл (т.е. содержал 100 мг/мл основания добутамина). При необходимости солеобразующую смесь нагревают для ускорения растворения основания добутамина. Твердую соль можно получить из раствора выпариванием растворителя. Растворимость полученной соли добутамина превышает 100 мг/мл.

При повторении способа с (-)винной кислотой 58,6 г гидрохлорида добутамина в деаэрированной воде нейтрализуют разбавленным водным раствором гидроксида натрия в присутствии перекисной присадки в атмосфере азота, pH 11,09. Осадок добутамина основания промывают деаэрированной водой и сушат. Для получения соли добутамина основание смешивают в деаэрированной воде с 26,10 г (-)винной кислоты и 0,8 г бисульфита натрия, pH 3,65. Раствор отфильтровывают и хранят при комнатной температуре в атмосфере азота. При 5°C раствор сохраняет стабильность в течение 12 мес. и более.

При получении основания добутамина предпочтительно использование трис-(оксиметил)-метиламина вместо водного раствора гидроксида натрия. Приготовление осуществляют следующим образом.

500 мл свободной от кислорода воды для инъекции помещают в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 2 л, снабженную отверстием для азота, капельной воронкой, устройством для перемешивания и зондом, ведущим к pH-метру. Процесс проводят в атмосфере азота. После растворения 50 мг NaHSO₃ через Y-трубку добавляют 80,16 г добутамина гидрохлорида, труб-

ку дополнительно промывают 500 мл свободной от кислорода воды, полученный шлам перемешивают в течение 15-20 мин и добавляют по каплям в течение 1-2 ч 250 мл 1М водного трис-(оксиметил)-метиламина (30,3 г в 250 мл свободной от кислорода воды), следя за тем, чтобы pH раствора не превышала 8,5. По завершении добавления нейтрализуемую смесь охлаждают до 0-10°C и фильтруют. Отфильтрованную лепешку, содержащую основание добутамина, промывают 1200 мл воды, свободной от кислорода (трижды порциями по 400 мл), и добавляют к раствору 35,56 г (+)винной кислоты и 1,3 г NaHSO₃ в 1 л свободной от кислорода воды при перемешивании в атмосфере азота. После полного растворения свободного основания добутамина раствор анализируют на добутамин с помощью УФ-спектра и добавлением свободной от кислорода воды доводят концентрацию добутамина в растворе до значения 50 мг/мл.

Удельное вращение (+)-соли добутамина тартрата $(\alpha)_D^{25} = 8,8^\circ$.

Аликвоты полученного раствора в 5 мл переносят в атмосфере азота в комплекс ампул. Ампулы в атмосфере азота могут быть загерметизированы или лиофилизированы, в затем загерметизированы.

Свободное основание добутамина (фильтровальная лепешка) можно хранить и превращать в соль винной кислоты при необходимости. Вместо азота можно использовать аргон, а вместо сульфита натрия и бисульфита натрия другие антиоксиданты, такие как сульфиты щелочных металлов или бисульфиты, тиоглицерол, тиозэритритол и др.

Для осуществления предлагаемого способа применимы также (+)винная и мезовинная кислоты, которые также образуют соли добутамина с высокой растворимостью. Кроме того, из любой указанной кислоты могут использоваться не только их стереоизомеры, но и рацематы.

Содержание добутамина во всех растворах контролируют с помощью УФ-спектров. Типичный препарат для инъекций (in vivo) имеет следующий состав: 250 мг (основной эквивалент) тартрата добутамина; 4 мг бисульфита натрия; вода - до 5 мл.

Такие растворы помещают в стеклянные ампулы емкостью 5 мл, которые герметизируют, при этом поддерживают бескислородсодержащую атмосферу. Можно также использовать стеклянные пузырьки с резиновой пробкой. Ампулы при необходимости могут быть открыты для осуществления инъекции (*in vivo*) раствора для лечения сердечного шока. Раствор может быть лиофилизирован, а перед использованием вновь приготовлен с помощью свободной от кислорода воды.

Сравнение воздействия на сердечно-сосудистую систему добутина гидрохлорида (партия № 6EP04, ампула № 7051, Dobutrex® 250 мг) и добутина тартрата (партия № P-98435-2, 50 мг добутина тартрата/мл) проведено на анестезированных собаках. Определяли сердечное сокращение (СТ), частоту сердцебиения (HR) и среднее значение артериального кровяного давления (МАР) после введения внутривенно дозы 2, 4, 8, 16 мкг/кг каждой соли добутина. Значительной разницы в реакции сердечно-сосудистой системы в результате применения этих двух солей не наблюдалось.

Методика испытаний.

Четырех непородистых собак мужской особи весом 10-12,2 кг анестезировали с помощью тиопентала натрия (15 мг/кг, внутривенно). Насосом обеспечивали вентиляцию через эндотрахеальную трубку (18 ударов/мин, 20 мл/кг/удар) и нагревательной подушкой поддерживали температуру тела 37-38°C. Оба блуждающих нерва были рассечены при разрезе на шее. МАР фиксировали датчиком давления Statham, присоединенным к канюле, заполненной физиологическим раствором с гепарином (500 ед/мл) и введенной в аорту через первую бедренную артерию. Канюля, соединенная с 3-позиционным запорным краном, была введена в правую бедренную вену для введения препарата. Сердце раскрыли через пятое межреберье, датчик растяжения Walton Brodie пришили к правому желудочку после удаления перикарда. Датчик отрегулировали на 50 г в систоле, а самописец Berkman RO 12 откалибровали так, что напряжению 50 г соответствовало отклонение пера 10 мм. HR получали электронным способом по сигналу сер-

дечных сокращений при помощи устройства связи с кардиотаксометром.

Оба добутиновых образца разводили в подкисленной воде и вводили в виде инъекций (рН воды 6,0). Добутамин вводили в дозах 2, 4, 8 и 16 мкг основания /кг. Двум животным сначала вводили добутидин HCl, а двум - добутидин тартрат. Реакция, вызванная каждым соединением, восстанавливалась до контрольного уровня перед каждым введением. Для каждого ответа определяли средние значения и среднюю квадратичную ошибку и при появлении существенной зависимости проводили исследование парных данных по критерию Стьюдента.

В таблице представлены средние значения и средние квадратичные ошибки.

Связь доза - ответ была получена для каждого параметра. Величины ответов, вызванных каждым соединением, были почти одинаковы. Статистический анализ парных ответов, вызванных соединением, не вызвал в этом тесте значимых различий ($P > 0,051$) между хлоридом добутина и тартратом добутина.

Пример 2. Способ осуществляются аналогично примеру 1, только берут 8,3 ммоль добутина в виде свободного основания и 8,7 ммоль лактобионовой кислоты.

Оптическое вращение добутина лактобионата (рацемата) определяют в 100 мг/мл водного раствора указанной соли в диапазоне 589 нм (Na-линия) в 10 см ячейке при комнатной температуре ($\sim 25^\circ\text{C}$). Оптическое вращение равно $3,243^\circ$.

Растворимость указанной соли добутина превышает 100 мг/мл.

Сердечно-сосудистая активность.

Изменения сократительной способности сердца (СТ), число ударов сердца в минуту (HR) и среднего артериального кровяного давления (МАР) измеряли у четырех анестезированных собак после введения с лечебной целью каждой соли добутина (внутривенно). Дозировки в виде крупной пилюли (bolus) содержат 2, 4, 8 и 16 мкг основания/кг.

Сравнивали сердечно-сосудистые изменения в результате применения ука-

занной соли и добутамина гидрохлорида. Разницы не наблюдалось.

Методика испытаний.

Четырех самцов собак "Монгрей" весом 11,0-13,5 кг анестезировали с помощью тиопентала натрия (15 мг/кг, внутривенно) и фенобарбитала натрия (100 мг/кг, внутривенно). Насосом обеспечивали вентиляцию положительного давления, вентиляцию через интратрахеальную трубку (18 ударов/мин, 20 мл/кг/удар) и нагревательной подушкой поддерживали температуру тела 37-38°C. Оба блуждающих нерва были рассечены посредством разреза на шее. МАР контролировали датчиком давления Statham, присоединенным к канюлю, заполненной солевым раствором с добавлением гепарина, препятствующего свертыванию крови (100 ед/мл). Канюля введена в аорту через правую бедренную артерию. Канюля, соединенная с 3-позиционным запорным краном, была введена в правую бедренную вену для введения лекарственного препарата. Сердце было экспонировано через пятое правое межреберье. Датчик растяжения Walton Brodie пришили к правому желудочку. Датчик растяжения отрегулировали на напряжение 50 г в систоле и регистрирующий прибор Beckman R. 612 откалибровали так, что усилие, равное 50 г, вызывало отклонение пера на 10 мм, значение HR получают электронным способом по сигналу сердечных сокращений при помощи устройства связи с кардиотометром.

Каждый испытуемый образец добутамина разводили в подкисленной воде и вводили путем инъекций (рН 6,0). Дозировки добутамина составляли 2,4, 8 и 16 мкг основания/кг. Ответная реакция от действия каждого соединения восстанавливалась до контрольного уровня перед каждой дозировкой (bolus).

Средние значение и среднюю квадратичную ошибку определяли для каждой ответной реакции и проводили исследования парных данных по критерию Стьюдента.

Значения МАР, HR и СТ и ответных реакций, обусловленных добутами лак-

тобионатом и добутами гидрохлоридом, отображены на графике корреляции доза - ответная реакция. Статистические анализы парных ответных реакций для обоих соединений не обнаруживают существенного различия ($P > 0,05$) между ответными реакциями от действия добутамина лактобионата и добутамина гидрохлорида. Таким образом, в опыте с анестезированной собакой лактобионат, будучи введенным внутривенно, имеет такую же сердечно-сосудистую активность, что и добутамин гидрохлорида.

На чертеже дан график изменений МАР, HR и напряжений СТ, обусловленных внутривенным введением bolus добутамина гидрохлорида и добутамина лактобионата, у анестезированной гончей собаки (каждое значение представляет среднюю ответную реакцию, выведенную для четырех собак).

Таким образом, растворимость добутамина тартрата или добутамина лактобионата составляет более 100 мг/кг, в то время как растворимость добутамина гидрохлорида - только 25 мг/мл. При хранении ампул с водным раствором добутамина гидрохлорида при 5°C наблюдается его кристаллизация, в то время как пригодные для инъекций упаковки с водным раствором добутамина тартрата могут храниться в пунктах первой помощи в больницах в течение длительного времени (12 мес.) при 5°C.

Увеличение растворимости добутамина тартрата или добутамина лактобионата не влияет на его воздействие на сердечно-сосудистую систему по сравнению с добутами гидрохлоридом.

45 Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

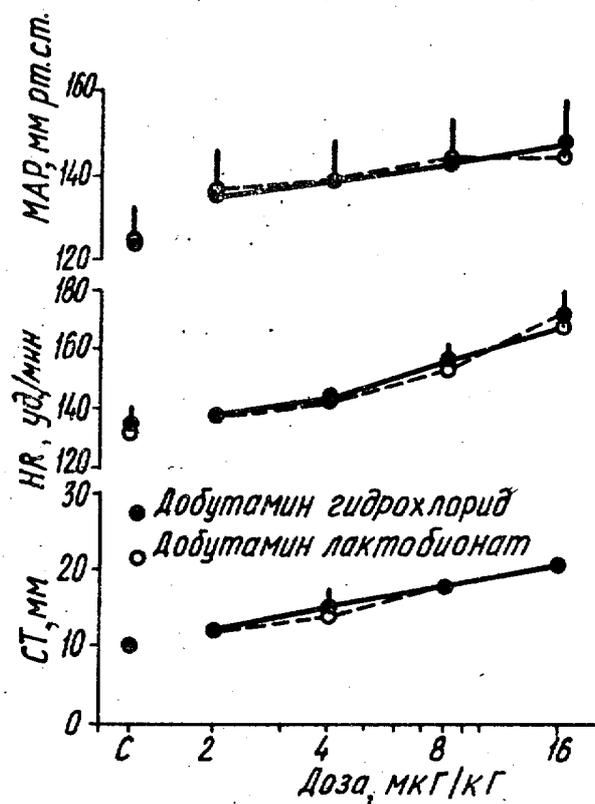
1. Способ получения добутамина тартрата или добутамина лактобионата, отличающийся тем, что добутамин нейтрализуют соответственно винной или лактобионовой кислотой.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют (+)винную кислоту.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему
добутина HCl и добутина тартрата у
анестезированных собак

Препарат	Доза, мкг/кг	МАР, мм.рт.ст	HR, уд/мин	СТ, мм
Добутамин HCl (Lot 6E04)	0	100,8±9,4	139,2±7,3	9,8±0,3
	2	111,8±11,0	139,5±6,0	14,4±1,2
	4	114,2±11,6	143,0±6,4	18,8±1,5
	8	115,8±12,5	150,8±6,8	22,5±1,5
	16	121,0±11,3	165,0±8,0	24,2±1,0
Добутамин тартрат (Lot P-98435-2)	0	103,0±13,1	137,2±6,2	9,9±0,1
	2	113,0±14,1	137,2±5,5	14,6±0,6
	4	115,8±13,8	141,5±5,9	18,1±1,0
	8	119,2±12,6	149,8±5,2	21,8±1,1
	16	125,5±1,0	167,5±4,1	23,9±1,0

Примечание: Представлено среднее значение ±
средняя квадратичная ошибка для
четырёх собак.



Составитель М. Меркулова

Редактор А. Огар

Техред Л. Сердюкова

Корректор А. Козориз

Заказ 2564/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101