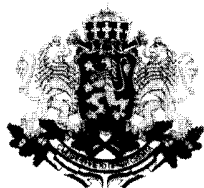


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 99565A

(51) C07C229/48

A61K 31/215

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99565				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 12.04.1995				GOEDECKE AKTIENGESELLSCHAFT , ,	
(24) Начало на действие				BERLIN , BERLIN (DE) ;	
на патента от:				(72) Изобретател(и):	
Приоритетни данни				HERRMANN , WOLFGANG . ,	
(31) 4236074 (32) 26.10.1992 (33)				FREIBURG (DE) ; KNAPP , ARMIN . ,	
				VOERSTETTEN (DE) ; KLAUSMANN , HANS	
				. , MUENSTERTAL (DE) ; WITZKE ,	
				JOACHIM . , TENINGEN-NIMBURG (DE) ;	
				(74) Представител по индустриална	
				собственост:	
(41) Публикувана заявка в				Валентина Великова Нешева , 1408	
бюлетин № 1 31.01.1996				София , ул."Димитър Манов" 20	
(45) Отпечатано на				(86) № на РСТ заявка:	
(46) Публикувано в бюлетин №				PCT/ EP93/0 / 2954 , 25.10.1993	
на				(87) № и дата на РСТ публикация:	
(56) Информационни източници:				94/101 / 29 , 11.05.1994	
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ТИЛИДИН-ДИХИДРОГЕНОРТОФОСФАТ,МЕТОД ЗА НЕГОВОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ ФОРМИ,КОИТО ГО СЪДЪРЖАТ

(57) Изобретението се отнася до нова тилидинова сол, по-специално до тилидиндихидрогенортофосфат. Тя е с повишена стабилност и е подходяща за получаване на твърди лекарствени форми, най-вече със забавено действие, като таблетки, дражета или капсули.

9 претенции , 0

BG 99565A

рег. № 99565/ДТБ

**ТИЛИДИН-ДИХИДРОГЕНОРТОФОСФАТ, МЕТОД ЗА
НЕГОВОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ ФОРМИ,
КОИТО ГО СЪДЪРЖАТ**

Тилидин, [(±)етил-(транс-2-диметиламино-1-фенил-3-цикло-хексен-транс-1-карбоксилат)], е един аналгетик, който ентерално се резорбира бързо и е особено подходящ за лечение на много силни болки. За галенова преработка са подходящи предимно соли на основното активно вещество, тъй като основите като такива не проявяват достатъчна стабилност за по-продължително време. Досега обаче, пак по причини на стабилност, и при използване на соли не са могли да бъдат разработени твърди лекарствени форми, като напр. таблетки или супозитории. Като сол за стабилни

течни лекарствени форми в практиката полезен се оказа за сега хидрохлорид полухидрат (DE-PS 1 518 959 и 1 793 571). В търговската мрежа се среща с марката Valoron N под формата на разтвор, съотв. суспензия в желатинови капсули. Благодарение на своите изключително благоприятни свойства при лечение на болки Valoron N е станал вече водещ аналгетик в Германия. Досега обаче всички усилия за приготвяне на използвана твърда лекарствена форма на активното вещество тилидин са се провалили заради споменатите проблеми на стабилност. Стремещът към използвана твърда галенова форма на тилидин съществува особено поради това, че само чрез една такава твърда форма би могло да се реализира управляемо забавяне на действието на тилидин. Тъй като тилидин действа относително кратко време и равномерното болколечение за един по-продължителен период, напр. през нощта, е затруднено с една единствена доза активно вещество при нормално освобождаване, каквото се предлага най-общо при течните форми, то изготвянето на такава забавяща форма би бил голям напредък в областта на аналгетиците, особено там, където се изисква равномерно високо ниво на активно вещество за дълги периоди от време като при хронични и силни болки при заболяване от рак или при изгаряния.

Задача на настоящето изобретение е получаването на тилидинова сол, която да е стабилна и в твърди и със забавено действие лекарствени форми, особено таблетки, гражета или супозитории, и особено получаването на твърди и със забавено действие лекарствени средства с тази нова сол.

С изненада беше открито, че тилидиндихидроген-ортофосфат проявява забележителна стабилност и за сега е единствената сол, подходяща за получаване на твърди лекарствени форми, тъй като практически не се разлага при контакт с твърди добавки. Освен

това новата сол притежава изненадващо фармацевтично-технологични свойства, които надминават свойствата на всички други подобни тилидинови соли, като напр. тилидинхидрогенсулфат или тилидинхидрогенфумарат, така че без специални изисквания по отношение на климатизиране на работните помещения и на защитата от корозия на използваните апаратури и инструменти могат да се получат гранулати, таблетки или супозитории, които както химически така и физически остават стабилни за един много дълъг период от време.

В DE-PS 1 923 619 е споменато общо, че базично замеспени циклохексени могат да образуват соли с редица органични и неорганични киселини, между другото и с фосфорна киселина (колона 4, ред 19), които евентуално могат да се преработват в лекарствени средства, но там не се описва никакъв фосфат и специално тилидиндихидрогенортофосфат не се споменава. Но преди всичко не са описани гореспоменатите проблеми за стабилността специално на тилидин. Досега и в литературата няма указания за трудностите по отношение на стабилността на това активно вещество за по-дълъг период или за техническите проблеми при преработката му в твърда лекарствена форма. Затова специалистът досега не е имал повод да разсъждава върху някакви критерии на избор и особено от известното ниво на техниката няма никакво указание, че точно тилидиндихидрогенортофосфат е особено подходящ за решаване на споменатите проблеми.

Освен това се оказва, че получаването на фосфата е критично и трябва да се извършва при съвсем специални условия, ако трябва да се получи кристалинно вещество с висока чистота. За получаването на солта се изхожда от 80-90 %-на, предимно 85-88 %-на ортофосфорна киселина, която се разтваря в количество

воден изопропанол (съдържание на вода 4-10 тегл.%, предимно 6 тегл.%), достатъчно за пълното разтваряне, и този разтвор се обединява с 0,8-1,2 моларен, предимно 1 моларен разтвор на тилидинова основа в изопропанол с даденото водно съдържание в стехиометрични количества при разбъркване и температура 30-50 °C, предимно 40±5°C и получената суспензия се охлажда бавно (в продължение на няколко часа) при разбъркване. След измиване с изопропанол с горе даденото водно съдържание се получава 99,5 %-ен чист тилидинхидрогенортофосфат с добиви над 90%. Двата параметъра, водно съдържание и реакционна температура, са отолкова важни, доколкото при температури под 35°C и друго водно съдържание на разтворителя се получават онечистени и лошо кристализиращи вещества, които вече не могат да се изсушат напълно и упорито задържат изопропанол.

Затова предмет на изобретението е тилидинхидрогенортофосфат и неговото получаване. Друг предмет на изобретението представляват една твърда и особено със забавено действие твърда галенова лекарствена форма, състоящи се от обикновените твърди спомагателни средства и евентуално от забавящи средства, характеризираща се със съдържание на тилидинхидрогенортофосфат като активно вещество, както и метод за тяхното получаване. Друг предмет на изобретението е използването на тилидинхидрогенортофосфат при получаването на твърди особено със забавено действие лекарствени форми.

За получаване на твърди лекарствени форми на тилидин със забавено действие интерес представляват всички традиционни методи за забавяне, които въз основа на съспява не влияят отрицателно върху стабилността на активното вещество. Особено подходяща се явява таблетка, чието действие е забавено посредством метод на топене съгласно EP-PS 0 043 254. Най-общо,

като забавящи средства се използват трудно разтворими вещества, като напр. липидни или липоидни съединения като стеаринова киселина и особено хидрирано рициново масло (Cutina HR) (DE-A 1 617 657, US-A 4 123 753) или хидрофилни полимери, които като набъбващи средства забавят освобождаването на активното вещество (J.Pharm.Sci. стр. 974, (1966)). За целенасочено управление на освобождаването може да се приложи и методът съгласно EP-PS 0 068 446, при който скоростта на освобождаване на активното вещество от лекарствената форма, забавена посредством трудно разтворими вещества, се регулира чрез вискозитета на прибавения хидрофилен полимер като напр. метилцелулоза или карбоксиметилцелулоза, изхождайки от факта, че с повишаване на вискозитета скоростта на освобождаване се увеличава.

Като доказателство за изненадващото превъзходство на дихидрогенортофосфата

- а) тилидинхидрохлорид полухидрат
- б) тилидинхидрогенфумарат
- в) тилидинхидрогенсулфат и
- г) тилидиндихидрогенортофосфат

се стриват по отделно с налоксонхидрохлорид-дихидрат и обикновено използваните фармацевтични помощни вещества. Налоксонхидрохлорид-полухидрат е един активен морфин-антагонист, който се съдържа в тилидиновите лекарствени форми от търговската мрежа. Още след 28 дена съхранение при 60°C се забелязват ясни разлики между четирите соли: докато смесите а) до в) са значително оцветени, нито една от смесите г) не показва никаква промяна на цвета, а с това и някакъв процес на разлагане.

При един друг опит три различни соли на тилидин се преработват по отделно с налоксонхидрохлорид-дихидрат,

хидрирано рициново масло, лактоза, хидроксиетилцелулоза, стеаринова киселина, таблетоза и магнезиев стеарат до таблетки от стопен гранулат. Още при получаването на гранулата с тилидинхидрогенфумарат се появи силно зелено оцветяване. Таблетките с тилидинхидрохлорид-полухидрат показаха оранжево-сиво оцветяване още на втория ден съхранение в кафяво шише при 22°C. Таблетките с тилидинхидрогенортофосфат не показаха никакво оцветяване даже и след шестмесечно съхраняване при същите условия.

При получаването на пробите новият дихидроген-ортофосфат се оказва изключителен добър и по отношение на преработване.

Той не е хигроскопичен, не взаимодейства с метални материали и е инертен спрямо електростатично зареждане. При относителна влажност 63% хидрохлорид-полухидратът поглъща значителни количества вода и действа корозионно върху инструментите, не притежаващи специална корозионна защита. Солта на сярната киселина поема вода още при относителна влажност на въздуха от 58% и превъзхожда хидрохлорид-полухидрата в агресивното си корозионно поведение. Хидрогенфумаратът притежава склонност към електростатично зареждане. Това може да води до неточно претегляне на пробите и до частично разделяне на помощните и активните вещества.

Тилидинхидрогенортофосфат съгласно изобретението се получава, както е описано по-долу:

Пример 1

Получаване на тилидинхидрогенортофосфат

27,091 kg (99,10 мол) тилидинова основа се разтварят в 99 л 94%-ен изопропанол (6% вода) при загряване до около 40°C (±5). При бъркане се прибавя разтвор на 11,54 kg 85-88%-на ортофосфорна

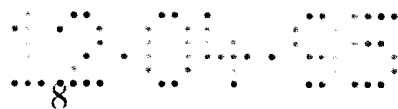
киселина (съответно 9,844 kg = 100,46 мол 100%-на) в 99 л 94%-ен изопропанол в продължение на 3 часа при 40°C. За по-доброто изкрystalизирaне се прибавят непрекъснато кристални зародиши. Суспензията се охлажда при разбъркване за една нощ до стайна температура. Кристалите се центрофугират и измиват 2 пъти с по 10 л 94%-ен изопропанол. Бялата сол се суши при 50-60°C. Добив: 33,89 kg (92,09% от теорет. стойност). Солта е с аналитична чистота (HPLC) 99,5%. Т. т. 137,0°C. Молна маса: 371,37. IR-спектърът е представен на фиг. 1.

Пример 2

Таблетка със забавено действие, съдържаща 120 мг тилидиндихидрогенортофосфат

960 гр. тилидиндихидрогенортофосфат, получен съгласно пример 1, се смесват с 70,4 гр. налоксонхидрохлорид-дихидрат, 740 гр. лактоза и 700 гр. хидрирано рициново масло и след това бавно и при непрекъснато разбъркване се загряват до температура от 83° C. Получената топена маса се изсипва и се пасира през сито с 2,5 мм отвори. След охлаждане до стайна температура се пасира през второ сито (1 мм размер на отворите). След това се пресяват 273,6 гр. съполимер амониометакрилат, 32 гр. магнезиев стеарат и 24 гр. силициев двуоксид и равномерно се смесват с гранулата. После с помощта на ексцентрична преса сместа се пресова на кръгли, леко заоблени таблетки с диаметър 10 мм, радиус на заобляне 11 мм и 350 мг зададено тегло. Получените таблетки притежават следния състав:

тилидиндихидрогенортофосфат	120,0 мг
налоксонхидрохлорид-дихидрат USP	8,8 мг
лактоза	92,5 мг
хидрирано рициново масло	87,5 мг
амониометакрилат съполимер	34,2 мг



магнезиев стеарат	4,0 мг
силициев двуоксид	3,0 мг

За получените таблетки бяха определени следните характеристики:

маса: средна стойност 351 мг, минимум 340 мг, максимум 362 мг.

S_{rel} 1,8%

якост на разрушаване: средна стойност 82 N, минимум 64 N, максимум 90 N, S_{rel} 8,4%

трошливост: 0,23%

разпадане: над 3 часа.

Пример 3

Супозитории, съдържащи 59,93 мг

тилидиндихидрогенортофосфат

9700 гр. твърда мазнина с хидроксилно число 40-50 (Witepsol W 35®), съотв. алтернативно твърда мазнина с хидроксилно число до 2 (Massa Estarinum R 299) се стопява в загряваем казан с бъркалка при 45°C. След охлаждане до 36 - 38°C в разтопената мазнина се диспергират 300 гр. тилидиндихидрогенортофосфат с помощта на смесител Ultra-Turrax®. При това температурата на веществото се поддържа на 36 до 38°C евентуално чрез охлаждане на кожуха на казана. След това готовата за леење стопилка се излива в супозиторийни опаковки от трислойно фолио с помощта на машина за формоване, пълнене и затваряне. Температурата на изливане при дозирането се поддържа на 37°C. По време на леењето температурата на казана е 37°C. Дозираното количество възлиза на 2,0 гр. $\pm$ 5%. По време на придвижването свещичките се охлаждат през охлаждателен тунел, в който температурата е от 20 до 22°C, и по този начин се втвърдяват. След това опаковките се запечатват на горещо и се щанцоват. По този начин могат да се

10.04.19

приготвят до 9000 свещички на час. С настоящето зареждане се получиха 4850 свещички, съдържащи по 59,93 мг тилидиндихидрогенортофосфат (съответно 50 мг тилидинхидрохлорид).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Тилидиндихидрогенортофосфат
2. Метод за получаване на тилидиндихидрогенортофосфат, характеризиращ се с това, че тилидинова основа взаимодейства по познат начин с ортофосфорна киселина и солта се изолира.
3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че реакцията се провежда с 80-90%-на фосфорна киселина в изопропанол със съдържание на вода 4-10 тегл. % при температура от 30-50°C, предимно 40±5°C.
4. Лекарствено средство, което освен обикновените помощни вещества съдържа тилидинова сол като активно вещество, характеризиращо се с това, че тилидиновата сол е дихидрогенортофосфат.
5. Лекарствено средство съгласно претенция 4, характеризиращо се с това, че то е в твърда форма.
6. Лекарствено средство съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че съдържа допълнително забавящо средство.
7. Лекарствено средство съгласно претенция 5 или 6 под формата на таблетки, дражета, капсули, супозитории или гранулат.
8. Приложение на тилидиндихидрогенортофосфат за получаване на твърди лекарствени форми.
9. Приложение на тилидиндихидрогенортофосфат съгласно претенция 8 за получаване на лекарствени форми със забавено действие.