



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118587** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 11335**
(22) Дата подання заявки: **09.05.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.02.2019**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2017, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.02.2019, Бюл.№ 3**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/PT2014/000026, 09.05.2014**

(72) Винахідник(и):
**Пардал Філіпі Аугушту Еуженью (PT),
Еуфразью Педросу Педру Філіпі (PT),
Алмейда Пекореллі Сузана Маркеш (PT),
Казіміру Кайшаду Карлуш Алберту
Еуфразью (PT),
Лопеш Ана Софья да Консейсан (PT),
Даміл Жуан Карлуш Рамуш (PT),
Е Олівейра Сантуш Педру Паулу де
Ласерда (PT)**
(73) Власник(и):
**ТЕКНІМЕДІ СОС'ЄДАДІ ТЕКНІКУ-
МЕДІСІНАЛ С.А.,
Rua Tapada Grande, N.º 2, Abrunheira, P-
2710-089 Sintra, Portugal (PT)**
(74) Представник:
Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 5 053 407 A, 01.10.1991
WO 2006/048242 A2, 11.05.2006
PASCAL DE TULLIO ET AL., "Effective resolution of racemic pirlindole at the preparative scale", CHIRALITY (1999-03-29), vol. 11, no. 4, pages 261-266, page 265; table 3
REPTA A. J. ET AL., "Utilization of an enantiomer as a solution to a pharmaceutical problem: Application to solubilization of 1,2-di(4-piperazine-2,6-dione)propane", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (1976-02), vol. 65, no. 2, page 239, column 1, paragraph 3; page 239, column 2, paragraph 2 table II
Gu C.-H., Grant D. J. W., "Physical Properties and Crystal Structures of Chiral Drugs"; "5" In: Michel F. Eichelbaum, Bernard Testa, Andrew Somogyi (Editors), Stereochemical Aspects of Drug Action and Disposition (Handbook of Experimental Pharmacology), Springer (2003-04-10), pages 113-139

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ ЕНАНТІОМЕРІВ ПІРЛІНДОЛУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

(57) Реферат:

UA 118587 C2

Винахід стосується фармацевтично прийнятних солей сполук енантімерно чистого (R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу, які мають підвищений профіль біопридатності для застосування в медицині.

Винахід стосується нових фармацевтично прийнятних солей сполук енантімерно чистого (R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу, корисних в медицині.

Активні фармацевтичні інгредієнти зазвичай постачають пацієнту, наприклад, у твердому стані як частину апробованої форми дозування. Ці активні інгредієнти можуть бути в
5 різноманітних окремих твердих формах, коли кожна з них має унікальні фізикохімічні властивості, які впливають на біонакопичення, наприклад, розчинення та поглинання ліків. Усі ці технічні характеристики є вирішальними для поліпшення кінцевого продукту ліків.

Зокрема, термін для фармацевтичної молекули бути "активною" означає досягати свого місця дії в організмі. Найчастіше молекули не є "біодоступними" безпосередньо та, отже, є
10 безпосередньо абсорбованим в організмі. Щоб бути абсорбованими молекулам слід проявляти достатню розчинність та швидкості розчинення.

Розчинення молекули звичайно відбувається в шлунку (для пероральних форм дозування), тоді як поглинання відбувається в кишках. У шлунку pH є досить низьким (змінюючись від 1 до 5 індивідуально), тобто початкове розчинення відбувається в досить кислому середовищі. багато
15 фармацевтичних продуктів є кислотами або основами, це означає, що їх розчинність/розчинення дуже залежить від pH, отже, оцінювання біодоступності ліків від величин pH розчинення грають вирішальну роль.

Пірліндол, 2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1H-8-метил-піразин [3,2,1-j, k]карбазол, є тетрациклічною сполукою, добре відомою в медицині як оборотний інгібітор моноаміноксидази А, корисний як
20 медикамент у лікуванні депресії.

Крім того, показано корисність пірліндолу для лікування захворювань, для яких властива гіперпроліферація кератиноцитів та/або клітин Т, зокрема, псоріазу та нейродерматиту, як описано в United States Patent Application US 2008/0254106.

Фармацевтично активні форми пірліндолу охоплюють його мезилатні та гідрохлоридні солі.

Однак, способи терапевтичного лікування пірліндолом показали, що ще існує сфера
25 вдосконалення, яка стосується забезпечення альтернативних форм вихідної сполуки пірліндолу, які демонструють покращену швидкість розчинення та швидкість розчинності адекватну для цілей розробки ліків.

Отже, згідно із заявленим винаходом запропоновано нові, альтернативні та стабільні форми
30 пірліндолу, які демонструють несподівані більш високі швидкості розчинення в кислому середовищі, що призводить до підвищених швидкостей поглинання названого активного інгредієнту, та, отже, є прийнятно стабільними для застосування в медицині.

Винахідники заявленого винаходу виявили, що конкретні солі обох енантімерів, (S)-пірліндолу та (R)-пірліндолу, показують несподівані більш високі швидкості розчинності в
35 кислому середовищі, отже, забезпечуючи несподівані більш високі профілі розчинення активного інгредієнта в шлунку та, як наслідок цього, більш високу абсорбцію в кишках.

Отже, винахід стосується постачання фармацевтично прийнятних солей енантімерів пірліндолу для застосування в медицині.

Отже, по-перше, винахід стосується фармацевтично прийнятних солей енантімерів
40 пірліндолу для застосування в медицині, в яких енантімери пірліндолу є енантімерно чистими (R)-пірліндолом або (S)-пірліндолом.

Крім того, винахід стосується фармацевтично прийнятних солей енантімерів пірліндолу для застосування в медицині, в яких фармацевтично прийнятні солі (R)-пірліндолу або (S)-
45 пірліндолу - це солі органічних, неорганічних або оптично активних кислот.

Також винахід стосується фармацевтично прийнятних солей енантімерів пірліндолу для застосування в медицині, ці солі є солями органічних та неорганічних кислот (R)-пірліндолу або (S)-
50 пірліндолу, де органічні та неорганічні кислоти вибрано з групи, яка складається з соляної кислоти, бромоводневої кислоти (HBr), сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, лимонної кислоти, безводної лимонної кислоти, мигдалевої кислоти, бурштинової кислоти та метансульфо кислоти.

Крім того, винахід стосується фармацевтично прийнятних солей енантімерів пірліндолу для застосування в медицині, де оптично активні кислоти формують фармацевтично прийнятні солі (R)-пірліндолу або (S)-пірліндолу, вибрані з групи, яка складається з (S)-мигдалевої
55 кислоти, (R)-мигдалевої кислоти, (R)-(+)-α-метокси-α-трифлуорофенілоцтової кислоти, (S)-(-)-α-метокси-α-трифлуорофенілоцтової кислоти, (1S, 3R)-(-)-камфорої кислоти, (1R, 3S)-(+)-камфорої кислоти, L-(-)-яблучної кислоти, D-(+)-яблучної кислоти, або аналогічних добре відомих у цій галузі оптично активних кислот.

Також винахід стосується фармацевтично прийнятних солей енантімерів пірліндолу для застосування в медицині, вибрані з групи, яка складається з (S)-пірліндол (R)-манделату, (R)-
60 пірліндол (S)-манделату, (R)-пірліндол гідроброміду, (S)-пірліндол гідроброміду, (S)-пірліндол цитрату, (R)-пірліндол цитрату, (S)-пірліндол мезилату та (R)-пірліндол мезилату.

Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій для застосування в медицині, які містять фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу, які раніше визначено, з фармацевтично з прийнятними носіями, зв'язувачами або наповнювачами.

Винахід, головним чином, стосується фармацевтичних композицій, придатних для перорального застосування у вигляді таблеток, гранул, тонко диспергованих гранул, капсул, порошків та пігулок.

Пірліндол має асиметричний атом карбону, це означає, що молекула може існувати у формі двох енантіомерів, (S)-пірліндолу та (R)-пірліндолу.

До цього часу, однак, нема фармацевтичного продукту для будь-якого із цих енантіомерів, який уже апробовано, або на який очікується схвальний відгук, та відоме в медицині тільки застосування форми рацемату як солі соляної кислоти.

Винахідниками заявленого винаходу виявлено, що конкретні солі обох енантіомерів, (S)-пірліндолу та (R)-пірліндолу показують несподівані більш високі швидкості розчинності в кислому середовищі, отже, забезпечуючи несподівані більш високі профілі розчинення активного інгредієнта в шлунку, більш високу абсорбцію в кишках та, як наслідок цього, несподіваний більш високий профіль біодоступності активного інгредієнту.

Ці солі (S)-пірліндолу та (R)-пірліндолу є новими сполуками, які не було розкрито раніше в цій галузі, та згідно з відомим рівнем техніки не існує прийнятного способу для постачання фармацевтично прийнятних солей цих оптично активних сполук.

Стосовно цього взято до уваги публікацію Chirality 11:261-266 (1999), де не досягнуто отримання фармацевтично прийнятних солей енантіомерів пірліндолу селективною кристалізацією з оптично активними кислотами в промисловому масштабі. У документі описано застосування способу дериватизації в поєднанні із препаративною хроматографією.

Однак, щодо винаходу, винахідники були здатні винайти енантіомерно чисті (R)-пірліндол та (S)-пірліндол кристалізацією з оптично активними кислотами у вигляді фармацевтично прийнятних солей.

Отримання фармацевтично прийнятних солей енантіомерів пірліндолу, привело винахідників до винаходів, на яких базовано дану заявку.

Сіль рацемічної суміші пірліндолу, (рац)-пірліндол гідрохлориду, є тільки сіллю, яку тепер застосовано в лікарській формі. Щодо цього, то добре відомо, що названий активний фармацевтичний інгредієнт демонструє деякі труднощі стосовно розчинності, особливо при застосуванні до суб'єкта, у якого висока кислотність у шлунку, рН, приблизно, 1-2, та як наслідок цього, терапевтичні лікування таким активним інгредієнтом поєднано з низьким поглинанням активного інгредієнта та, отже, з низькою біодоступністю терапевтичного агента.

Стосовно цього, біодоступність характеризує фракцію застосованої дози незміненої субстанції ліків, яка досягає кровообігу великого кола після індивідуального курсу застосування. Біодоступність є враженою метаболізмом першого проходу, розчинністю та нестабільністю речовини ліків. Коли речовину ліків застосовано внутрішньовенним вливанням, її біодоступність дорівнює 100 %. Однак, коли речовину ліків застосовано через інші шляхи (як-то перорально), її біодоступність зменшується, що обумовлено неповним поглинанням та метаболізмом першого проходу. Низьку біодоступність зв'язано з низькою присутністю речовини ліків на місці дії (наприклад, – рецептор, фермент, іонний канал), та, отже, фармакологічну активність піддано ризику.

Винахідниками заявленого винаходу також виявлено, що розчинність (рац)-пірліндол гідрохлориду в 0,1 N HCl складає приблизно 1,6 г/л, яка визначає продукт у середовищі розчинника як слабо розчинний та, отже, з низькою біодоступністю.

За винаходом, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей (R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу, котрі є, у межах медичного погляду, придатними для застосування в контакт з тканинами та органами людей та нижчих тварин без демонстрації токсичності, подразнення, алергії та подібного, та є відповідними прийнятній перевазі/коефіцієнту ризику. Крім того, молекула пірліндолу має вторинну групу аміну, котра має базовий характер та, отже, може створювати кислотно-адитивні солі, котрі можуть бути фармацевтично прийнятними кислотами.

Отже, фармацевтично прийнятні солі винаходів за винаходом охоплюють ці фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, сформовані органічними та неорганічними кислотами, та ці фармацевтично прийнятні солі сформовано з оптично активними кислотами.

Типові кислотно-адитивні солі (R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу охоплюють, але без обмеження, ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, фумарат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат (ізотіонат), лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат,

пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, фосфат, глутамат, бікарбонат, п-толуолсульфонат та ундеканат.

Необмежувальні приклади кислот, як можна застосовувати для створення фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей з (R)-пірліндолом та (S)-пірліндолом охоплюють неорганічні кислоти, як-то соляна кислота, бромоводнева кислота (HBr), сірчана кислота та фосфорна кислота, та органічні кислоти, як-то лимонна кислота, безводна лимонна кислота, мигдалева кислота, бурштинова кислота та метансульфо кислота.

Необмежувальні приклади "оптично активних кислот", які можна застосовувати для створення фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей з (R)-пірліндолом та (S)-пірліндолом, охоплюють (S)-мигдалеву кислоту, (R)-мигдалеву кислоту, (R)-(+)- α -метокси- α -трифлуорофенілоцтову кислоту, (S)-(-)- α -метокси- α -трифлуорофенілоцтову кислоту, (1S, 3R)-(-)-камфорну кислоту, (1R, 3S)-(+)-камфорну кислоту, L-(-)-яблучну кислоту, D-(+)-яблучну кислоту, або аналогічні добре відомі у цій галузі оптично активні кислоти.

Фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу згідно із винаходом охоплюють:

(S)-пірліндол (R)-манделат, (R)-пірліндол (S)-манделат, (R)-пірліндол гідробромід, (S)-пірліндол гідробромід, (S)-пірліндол цитрат, (R)-пірліндол цитрат, (S)-пірліндол мезилат та (R)-пірліндол мезилат, (S)-пірліндол (R)-(+)- α -метокси- α -трифлуорофенілацетат, (S)-пірліндол бензолсульфонат, (R)-пірліндол п-толуолсульфонат, (S)-пірліндол бісульфат, (R)-пірліндол оксалат, (R)-пірліндол малеат, (S)-пірліндол ацетат, (S)-пірліндол глутамат, (S)-пірліндол лактат, (R)-пірліндол адипат, (R)-пірліндол бензоат та (S)-пірліндол малат.

Як сказано вище, несподівано для винахідників виявлено, що фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу, ((R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу) показують несподівано більш високі швидкості розчинності в досить кислому рН, та, отже, є зокрема стабільними для застосування в медицині.

Наступний аналіз демонструє несподівані більш високі швидкості розчинностей фармацевтично прийнятних солей (R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу згідно із винаходом у порівнянні із сіллю (рац)-пірліндол гідрохлориду, відомою в цій галузі.

Дослідження розчинності, зроблене для демонстрації переваг винаходу, є добре відомим у рівні техніки та базовано на способі "Classical saturation shake-flask method", котрий охоплює: струшування при 37°C протягом 15 год. перенасиченого розчину твердої речовини в HCl (водн.) 0,1N, а потім – фільтрація, розбавлення водою та визначення кількості УФ-вимірюванням при довжині хвилі 267 нм.

Отримані результати показано в наступній Таблиці 1.

Таблиця 1:

Дані розчинності в 0,1 N HCl

Сполука	* Розчинність (г/л)
R-пірліндол-S-манделат	5,8
S-пірліндол-R-манделат	5,4
R-пірліндол гідробромід	4,8
R-пірліндол цитрат	5,9
R-пірліндол мезилат	6,4
S-пірліндол гідробромід	4,7
S-пірліндол мезилат	7,0
S-пірліндол цитрат	6,8
(рац)-пірліндол. HCl	1,6

З даних, наданих у таблиці 1, кожен може легко зробити висновок, що розчинність нових солей енантіомерів пірліндолу є в 3 – 4 рази більшою ніж у (рац)-пірліндол гідрохлориду, цей результат є дуже важливим та неочікуваним.

Спосіб, застосований для отримання фармацевтично прийнятних солей (R)-пірліндолу та (S)-пірліндолу, розглянутий у винаході, полягає в кристалізації (рац)-пірліндолу у формі вільної основи з оптично активними кислотами в органічному розчиннику та, необов'язково в наступному створенні солі для формування фармацевтично прийнятних солей із фармацевтично прийнятними кислотами.

Спосіб полягає в:

i) Розчиненні (рац)-пірліндол гідрохлориду у водному розчиннику, а потім - наступна екстракція хлорованим розчинником та повне видалення розчинника для отримання (рац)-пірліндолу у вигляді вільної основи;

5 ii) Розчиненні (рац)-пірліндолу, отриманого в операції i) в органічному розчиннику, а потім - додаванні оптично активної кислоти для розчинення;

iii) Збовтуванні протягом від 15 хвил. до 2 год. призвело до створення суспензії в ii),

тоді відбувається осаджування діастереоізомерної солі;

10 iv) Фільтруванні отриманої діастереоізомерної солі та очищення її суспензією в органічному розчиннику для отримання енантіомеру (S)-пірліндолу або (R)-пірліндолу у формі фармацевтично прийнятної солі, створеної з оптично активною кислотою;

Додатково до детальних операцій процесу, та коли продукти енантіомеру (S)-пірліндолу або (R)-пірліндолу отримано як фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль із придатними органічними та неорганічними кислотами, названий спосіб необов'язково етапи полягає в

15 v) Отриманні енантіомерно чистого (S)-пірліндолу та/або (R)-пірліндолу як вільної основи розчиненням продукту, отриманого в операції iv) у водному розчиннику, а потім - екстракція хлорованим розчинником та повне видалення розчинника; та

20 vi) Отриманні S)-пірліндолу або (R)-пірліндолу у формі фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей утворенням солі енантіомерно чистого (S)-пірліндолу та/або (R)-пірліндолу у вигляді вільної основи, отриманої в операції v), з фармацевтично прийнятною кислотою для створення фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі енантіомеру S)-пірліндолу або (R)-пірліндолу.

Згідно із цілями заявленого винаходу термін "водний розчинник" стосується, наприклад, деіонізованої води.

25 Згідно винаходу термін "органічний розчинник" стосується розчинників, звичайно застосованих в органічній хімії, або їх суміші в будь-яких пропорціях.

30 Необмежувальні приклади органічних розчинників, застосованих в операціях ii) та iv) способу винаходу вибрано із групи, яка складається з метанолу, етанолу, пропанолу, 1-бутанолу, 2-бутанолу, трет-бутилового спирту, 2-бутанолу, ацетону, етил-метил-кетону, метил-ізобутил-кетону, диметилсульфоксиду, 1,2-дихлороетану, диетилетеру, диметилетеру, диметилформаміду, метил-трет-бутил-етеру, 2-пропанолу, піридину, толуолу, ксилолу та подібного, та їх сумішей в будь-якій пропорції.

35 Переважними є наступні розчинники: етанол, метанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-ізобутил-бутиловий спирт, ацетон, метил-етил-кетон та ізопропанол, а також їх суміші в будь-яких пропорціях, як-то ізопропанол/ацетон (1:1), етанол/ацетон (1:1), етанол/метил-ізобутил-кетон (1:1) та етанол/1-бутанол (1:4).

Згідно винаходу термін "хлорований розчинник" означає хлороформ, дихлорометан, метиленхлорид, трихлорометан або чотирихлористий карбон, або суміші цього в будь-яких пропорціях.

40 Згідно винаходу він переважно є енантіомерно чистим, коли енантіомерна чистота, розрахована за хіральною хроматографією або конкретною оптичною ротацією, дорівнює або більше 97 %.

45 Згідно із винаходом запропоновано нове дозування фармацевтичної форми, яка містить нові фармацевтично прийнятні солі (R)-пірліндолу та нові фармацевтично прийнятні солі (S)-пірліндолу, згідно із винаходом разом із фармацевтично прийнятними носіями, зв'язувачами та/або придатними наповнювачами.

Термін "фармацевтично прийнятний носій, зв'язувач або наповнювач", які тут застосовано, означає твердий, напівтвердий або інертний рідкий наповнювач, філер, герметизувальний або допоміжний композиційний матеріал будь-якого різновиду, уже відомий спеціалісту в рівні техніки.

50 Фармацевтичні композиції винаходу за винаходом може бути створено для застосування до людей та інших ссавців перорально, (у рідинних або твердих формах) ректально, парентеально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально або у вигляді перорального або назального аерозолу. Термін "парентеально", який тут застосовано, стосується способів застосування, охоплюючи 55 внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтраперитонеальну, інтрастернальну, підшкірну, внутрішньосуглобову ін'єкцію та інфузію.

Фармацевтичні композиції для парентеральної ін'єкції охоплюють водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, фармацевтично прийнятні стерильні або нестерильні, та порошки для перетворення в стерильні, придатні для ін'єкції розчини або дисперсії.

Якщо це потрібно, та для більш ефективного розподілу, сполуки винаходу можна впроваджувати в продовженому контрольованому вивільненні або в спрямованих системах застосування, як-то полімерні матриці, ліпосоми та мікросфери.

5 Фармацевтична композиція винаходу за винаходом є переважно твердою композицією для перорального застосування, та конкретні приклади цього охоплюють таблетки, гранули, гранули тонкої грануляції, капсули, порошки та пігулки.

10 Тверді пероральні композиції винаходу можуть мати наповнювач, зв'язувач, змащувач та подібне, додане до цього, як додаток до фармацевтично прийнятної солі (R)-пірліндолу або (S)-пірліндолу, та їх можна рецептувати у відповідних формах. Приклади наповнювачів, які можна застосовувати, охоплюють наступне: лактоза, кукурудзяний крохмаль, кристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, манітол, сорбіт, та кальцій карбонат. Приклади зв'язувачів охоплюють наступне: гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гіпромелоза, гідроксиетилетилцелюлоза, гідроксиетилметилцелюлоза, полівінілпіролідон та полівініловий спирт. Приклади змащувачів охоплюють магній стеарат, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, кальцій стеарат та тальк.

15 Такі композиції детально описано в кількох джерелах, які добре відомі та легко доступні спеціалісту в рівні техніки. Наприклад, у Remington's The Science and Practice of Pharmacy, edited by Allen, Loyd V., Jr, 22nd edition, описано створення композицій, котрі можна застосовувати у винаході.

20 Крім того, не існує виняткових обмежень щодо способу виготовлення твердих фармацевтичних композицій заявленого винаходу, але, наприклад, у випадку таблеток, таблетки можна виготовляти однорідним змішуванням різних описаних вище компонентів, та продукуючи таблетки звичайним способом вологої гранулювальної компресії, способом прямої компресії порошку, або подібним. Отже, крім того, отримані таблетки може бути піддано наступному: покриття плівкою, покриття цукром, покриття вповільненого вивільнення, або подібне, як-то, вкладати в продовжене контрольоване вивільнення, або системи спрямованого застосування, як-то полімерні матриці, ліпосоми та мікросфери. У цьому випадку, приклади можливого засобу покриття охоплюють наступне: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, полівініловий спирт, оксид титану, тальк, поліетиленгліколь, триетилцитрат, стеаринова кислота, гідратований діоксид силіцію та світлий ангідрид силіцію. Приклади цукрового покриття охоплюють наступне: гуміарабік, очищений желатин, желатин, очищена цукроза, цукроза, осаджений кальцій карбонат, тальк та кальцій дигідрофосфат-гідрат. Приклади покриття засобу вповільненого вивільнення охоплюють наступне: співполімер LD метакрилової кислоти, етилцелюлоза, співполімер RS аміноалкіл-метакрилату та гіпромелоза.

35 Дозуванню активних інгредієнтів винаходу, застосованому до індивіду, слід бути залежним від бажаного відгуку та може залежати від суб'єкта, якого лікують, його віку, здоров'я, маси, частоти лікування й так далі. Наприклад, рівні дозування, розглянуті згідно із винаходом, охоплюють 0,1 - 10 мг/кг для перорального застосування, 0,01 - 10 мг/кг для внутрішньовенного застосування.

40 ПРИКЛАДИ

Наведені нижче приклади призначено для ілюстрації винаходу, та їх не слід тлумачити як його обмеження.

ПРИКЛАД 1

(R)-пірліндол (S)-манделат

45 100 г (0,38 мол) (R, S)-пірліндол гідрохлориду розчиняли в 16 л деіонізованої води при кімнатній температурі. До розчину додавали 42,4 г (0,4 мол) безводного натрій карбонату та перемішували протягом 1-2 год.

Вище вказаний розчин екстрагували 3 × 4 л дихлорометану, та комбіновані органічні фази сушили над натрій сульфатом і випаровували під вакуумом до сухого стану.

50 До концентрату додавали 2 л ацетону.

До вказаного вище розчину додавали при помішуванні розчин 27,6 г (0,18 мол) (S)-мигдалевої кислоти в 150 мл ацетону.

Осаджений продукт фільтрували, промивали 2 × 100 мл ацетону та сушили під вакуумом при 35 °C-45 °C.

55 Цей продукт суспендували в етанолі (250 мл) та потім фільтрували й сушили під вакуумом при 35 °C-45 °C, що дало 48,5 г (0,13 мол) (R)-пірліндолу (S)-манделату, (вихід = 68 %). Хіральна РХВТ (енантіомерна чистота = 98,2 %).

ПРИКЛАД 2

(S)-пірліндол (R)-манделат

Застосовуючи ті самі процедури як у прикладі 1, виходячи з 100 г (0,38 мол) (R, S)-пірліндол гідрохлориду та застосовуючи 27,6 г (0,18 мол) (R)-мигдалевої кислоти, отримували вихід 45,6 г (0,12 мол) (S)-пірліндол (R)-манделату (вихід = 63 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 98,7 %).

5 ПРИКЛАД 3

(S)-пірліндол (R)-манделат

Застосовуючи ті самі процедури як у прикладі 1, за винятком того, що суміш ізопропанолу/ацетону (1:1) застосовували як органічний розчинник, виходячи з 10 г (0,038 мол) (R, S)-пірліндол гідрохлориду, та застосовуючи 2,8 г (0,018 мол) (R)-мигдалевої кислоти, отримували вихід 4,1 г (0,011 мол) (S)-пірліндол (R)-манделату (вихід = 57,9 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 98,1 %).

10 ПРИКЛАД 4

(S)-пірліндол (R)-(+)- α -метокси- α -трифлуорофеніл ацетат

Застосовуючи ті самі процедури як у прикладі 1, за винятком того, що суміш етанолу/ацетону (1:1) застосовували як органічний розчинник, та як оптично активну кислоту, (R)-(+)- α -метокси- α -трифлуорофенілоцтову кислоту (8,3 г) (0,018 мол) застосовували, виходячи з 10 г (0,038 мол) (R, S)-пірліндол гідрохлориду, отримували 4,8 г (0,010 мол) (S)-пірліндол (R)-(+)- α -метокси- α -трифлуорофенілацетату (вихід = 52,6 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 97,7 %).

20 ПРИКЛАД 5

(R)-Пірліндол гідробромід

Продукт, отриманий у прикладі 1 (10 г, 0,027 мол), розчиняли в 550 мл деіонізованої води. Водну фазу екстрагували 3 \times 300 мл хлороформу. Комбіновані органічні фази сушили через натрій сульфат, випаровували до сухого стану під вакуумом та додавали 200 мл ацетону.

25 До вказаного вище розчину додавали при помішуванні розчин 6 мл HBr (48 % водний розчин) (0,04 мол).

Сухий осаджений продукт фільтрували, промивали 2 \times 10 мл ацетону та сушили під вакуумом при 35 °C-45 °C.

30 Цей продукт суспендували в етанолі/метил-ізобутил-кетоні (1:1) (250 мл) та потім фільтрували та сушили під вакуумом при 35 °C-45 °C, що дало 6,5 г (0,021 мол) (R)-пірліндол гідроброміду (вихід = 77,8 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 97,9 %).

ПРИКЛАД 6

(R)-Пірліндол цитрат

35 Продукт, отриманий у прикладі 1 (10 г, 0,027 мол), розчиняли в 550 мл деіонізованої води. Водну фазу екстрагували 3 \times 300 мл трихлороетану. Комбіновані органічні фази сушили через натрій сульфат, випаровували до сухого стану під вакуумом, та додавали 200 мл ацетону.

До вказаного вище розчину, при помішуванні додавали 7,7 г безводної лимонної кислоти (0,04 мол).

40 Осаджений продукт сушили, фільтрували, промивали 2 \times 10 мл ацетону та сушили під вакуумом при 35 °C-45 °C.

Цей продукт суспендували в етанолі/1-бутанолі (1:4) (250 мл), потім фільтрували та сушили під вакуумом при 35 °C-45 °C, що дало 9,2 г (0,020 мол) (R)-пірліндол цитрату (вихід = 74,1 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 97,6 %).

ПРИКЛАД 7

45 (R)-Пірліндол мезилат

Виходячи з 10 г (R)-пірліндол (S)-манделату, отриманого в прикладі 1, та наступної процедури, описаної в прикладі 5, застосовуючи метансульфо кислоту як фармацевтично прийнятну кислоту, отримували 7,4 г (0,023 мол) (R)-пірліндол мезилату, (вихід = 85,2 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 98,0 %).

50 ПРИКЛАД 8

(S)-пірліндол гідробромід

Виходячи з 10 г (S)-пірліндол (R)-манделату, отриманого в прикладі 2, застосовуючи бромоводневу кислоту як фармацевтично прийнятну кислоту, та наступну процедуру, описану в прикладі 6, отримували 7,4 г (0,024 мол) (S)-пірліндол гідроброміду (вихід = 88,9 %). Хіральна PXBT (енантіомерна чистота = 98,2 %).

ПРИКЛАД 9

(S)-пірліндол мезилат

Виходячи з 10 г (S)-пірліндол (R)-манделату, отриманого в прикладі 2, та наступної процедури, описаної в прикладі 6, застосовуючи метансульфо кислоту як фармацевтично

прийнятну кислоту, отримували 6,8 г (0,021 мол) (S)-пірліндол мезилату (вихід = 77,8 %). Хіральна РХВТ (енантіомерна чистота = 98,0 %).

ПРИКЛАД 10

(S)-Пірліндол цитрат

- 5 Виходячи з 10 г (R)-манделат (S)-пірліндолу, отриманого в прикладі 2, та наступної процедури, описаної в прикладі 6, застосовуючи лимонну кислоту як фармацевтично прийнятну кислоту, отримували 9,5 г (0,021 мол) (R)-пірліндол цитрату (вихід = 77,8 %). Хіральна РХВТ (енантіомерна чистота = 98,5 %).

ПРИКЛАД 11

- 10 Фармацевтичні композиції

Пакети-саше (S)-пірліндол мезилату (кількості надано в мас. % стосовно всієї композиції)

(S)-Пірліндол мезилат 1 - 99 %

Лактоза моногідрат..... 99 - 1 %

- 15 Виробництво пакетів-саше стосується змішування всіх компонентів, пропускання їх через сито та наповнення й пакування в пакет-саше.

Пакети-саше (R)-пірліндол мезилату (кількості надано в мас. % стосовно всієї композиції)

(R)-Пірліндол мезилат 1,5 - 98,5 %

Лактоза моногідрат 98,5 - 1,5 %

- 20 Виробництво пакетів-саше стосується змішування всіх компонентів, пропускання їх через сито та наповнення й пакування в пакет-саше.

Пакети-саше (S)-пірліндол (R)-манделату (кількості надано в мас. % стосовно всієї композиції)

(S)-Пірліндол (R)-манделат 1 - 99 %

Лактоза моногідрат 99 - 1 %

- 25 Виробництво пакетів-саше стосується змішування всіх компонентів, пропускання їх через сито та заповнення й пакування в пакет-саше.

Пакети-саше (R)-пірліндол (S)-манделату (кількості надано в мас. % стосовно всієї композиції)

(R)-Пірліндол (S)-манделат 2 - 98 %

- 30 Лактоза моногідрат 98 - 2 %

Виробництво пакетів-саше охоплює змішування всіх компонентів, пропускання їх через сито та, заповнення й пакування в пакет-саше.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

35

1. Фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу для застосування в медицині, які **відрізняються** тим, що кислота, що формує фармацевтично прийнятну сіль є метансульфоокислотою.

- 40 2. Фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу для застосування в медицині за п. 1, які **відрізняються** тим, що енантіомери пірліндолу є енантіомерно чистим (R)-пірліндолом або (S)-пірліндолом.

3. Фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу для застосування в медицині за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що солі вибрано із групи, яка складається з (S)-пірліндолу мезилату та (R)-пірліндолу мезилату.

- 45 4. Фармацевтична композиція для застосування в медицині, яка містить фармацевтично прийнятні солі енантіомерів пірліндолу за будь-яким із попередніх пунктів разом із фармацевтично прийнятними носіями, зв'язуючими або наповнювачами.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, придатна для перорального застосування у формі таблеток, гранул, гранул тонкої грануляції, капсул, порошків та пігулок.

- 50 6. Фармацевтична композиція за п. 5, у формі пакета-саше, що включає:

- від 1 до 99 мас. % стосовно всієї композиції (S)-пірліндолу мезилату, і
- від 99 до 1 мас. % стосовно всієї композиції моногідрату лактози.

7. Фармацевтична композиція за п. 5, у формі пакета-саше, що включає:

- 55 - від 1,5 до 98,5 мас. % стосовно всієї композиції (R)-пірліндолу мезилату, і
- від 98,5 до 1,5 мас. % стосовно всієї композиції моногідрату лактози.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601