

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017091**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.09.28

(21) Номер заявки
200970532

(22) Дата подачи заявки
2007.12.03

(51) Int. Cl. **C07D 215/22** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(54) **ФУМАРАТНАЯ СОЛЬ (АЛЬФА S, БЕТА R)-6-БРОМ-АЛЬФА-[2-(ДИМЕТИЛАМИНО)ЭТИЛ]-2-МЕТОКСИ-АЛЬФА-1-НАФТАЛЕНИЛ-БЕТА-ФЕНИЛ-3-ХИНОЛИНЭТАНОЛА**

(31) **06125443.9**

(32) **2006.12.05**

(33) **EP**

(43) **2009.10.30**

(86) **PCT/EP2007/063186**

(87) **WO 2008/068231 2008.06.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.
(BE)

(72) Изобретатель:
Эжи Жан Франсуа Александр Люка,
Альтерман Вим Альберт Алекс, Лан
Иоланд Лидия, Стокбрукс Сигрид
Карл Мария, Лейс Карина (BE), Ван
Ремортере Петер Йозеф Мария (US),
Фор Анн (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A-2004011436**
WO-A-2005117875
DATABASE REGISTRY, 14 May 2005
(2005-05-14), XP002433954, accession no.
845533-86-0, abstract

(57) Изобретение относится к фумаратной соли (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанолола, фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента указанную соль, и к способам их получения.

017091
B1

017091
B1

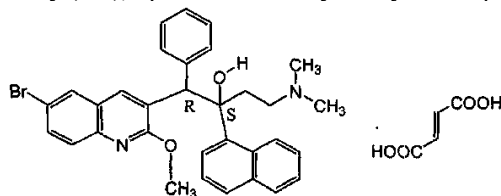
Данное изобретение относится к фумаратной соли (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол, в частности (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанолу (2E)-2-бутендиоату (1:1); к фармацевтическим композициям, содержащим указанную фумаратную соль, к получению этой соли и данных фармацевтических композиций.

6-Бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол и его стереоизомерные формы описаны в WO 2004/011436 как антимикобактериальные средства, применимые для лечения микобактериальных заболеваний, в частности, тех заболеваний, которые вызваны патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* и *M. marinum*.

Энантиомер (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол соответствует соединению 12 (или энантиомеру A1) из WO 2004/011436 и является предпочтительным соединением для лечения микобактериальных заболеваний, в частности туберкулеза.

Обнаружено, что фумаратная соль (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол является негигроскопичной и стабильной. Благодаря ее растворимости в воде и степени ее растворимости может быть получена фармацевтическая композиция, содержащая указанную соль, с приемлемой биодоступностью.

Таким образом, данное изобретение относится к фумаратной соли (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол, в частности к (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанолу (2E)-2-бутендиоату (1:1), представляемому следующей формулой:



Фумаратная соль данного изобретения может быть получена путем взаимодействия соответствующего свободного основания с фумаровой кислотой в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, изопропанол.

Соль данного изобретения проявляет активность в отношении *Mycobacteria*, включая резистентные к лекарствам штаммы, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*, особенно против *Mycobacterium tuberculosis*, включая резистентные к лекарствам штаммы *M. tuberculosis*. Данная соль проявляет активность против активных, быстро реагирующих, чувствительных штаммов *Mycobacteria* и латентных, покоящихся, персистентных штаммов *Mycobacteria*.

Термин "лекарственнорезистентный, устойчивый к лекарствам" в соответствии с описанием является термином, вполне понятным специалисту по микробиологии. Лекарственно резистентная *Mycobacterium* является *Mycobacterium*, которая больше не чувствительна по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству, у которой развилась способность противостоять антибиотическому действию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства.

Лекарственнорезистентный штамм может передавать эту способность противостояния своему потомству. Указанная резистентность может происходить в результате случайных генетических мутаций в бактериальной клетке, которые изменяют чувствительность к единственному лекарственному средству или к разным лекарственным средствам.

ПР туберкулез является специфической формой лекарственнорезистентного туберкулеза, связанного с бактерией, резистентной, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам или при отсутствии такой устойчивости), которые в настоящее время являются двумя наиболее сильными лекарственными средствами против ТВ. Таким образом, всякий раз, когда здесь выше и далее используется термин "лекарственнорезистентный", он включает значение "полирезистентный".

Mycobacterium tuberculosis приводит к более чем 2 млн смертей в год и является ведущей причиной смертности у людей, инфицированных ВИЧ. Несмотря на десятилетия осуществления программ борьбы с туберкулезом (ТВ) примерно 2 млрд человек инфицировано *M. tuberculosis*, хотя и асимптоматически. Примерно 10% этих индивидуумов имеют риск развития активной формы ТВ в течение их жизни. Таким образом, существует высокая потребность в лекарственных средствах для лечения активного ТВ.

Глобальная эпидемия ТВ вызвана инфицированием пациентов с ВИЧ ТВ и возникновением полирезистентных штаммов ТВ (ПР-ТВ; MDR-ТВ). Повторная активация латентного ТВ имеет высокий показатель риска развития заболевания и отвечает за 32% смертей у лиц, инфицированных ВИЧ. Для борьбы с эпидемией ТВ существует необходимость найти новые лекарственные средства, которые могут убивать также и покоящиеся или латентные бациллы. Покоящаяся ТВ может снова активироваться, вызывая за-

болевание, с помощью нескольких факторов, подобных подавлению иммунитета организма-хозяина с применением иммуноподавляющих средств, подобных антителам к фактору некроза опухолей α или интерферону- γ . В случае ВИЧ-положительных пациентов единственным доступным профилактическим лечением для латентного ТВ является двух-трехмесячные курсы рифампицина, пиразинамида. Эффективность данного курса лечения еще не ясна, и, кроме того, продолжительность лечения является важным ограничивающим моментом в условиях ограниченных средств. Поэтому существует сильная потребность в открытии новых лекарственных средств, которые могут действовать как химиопрофилактические средства для лиц-носителей латентных бацилл ТВ. Бациллы туберкулеза проникают в организм здоровых лиц путем вдыхания; они фагоцитируются альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к сильному иммунному ответу и образованию гранулем, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. После периода в 6-8 недель иммунный ответ организма-хозяина вызывает гибель инфицированных клеток путем некроза и со скоплением казеозного материала с некоторым количеством экстраклеточных бацилл, окруженных макрофагами, эпителиоидных клеток и слоев лимфоидной ткани по периферии. В случае здоровых индивидуумов большинство микобактерий бывает убито в этой среде, но небольшая часть бацилл все еще жива и, как полагают, существует в гипометаболическом состоянии нерепликации, и они толерантны к бактерицидному действию противотуберкулезных лекарственных средств, подобных изониазиду. Эти бациллы могут сохраняться в измененном физиологическом окружении в покое в течение жизни индивидуума без проявления каких-либо клинических симптомов. Однако в 10% случаев эти латентные бациллы могут снова активироваться с возникновением заболевания. Одной из гипотез о развитии этих персистирующих бактерий является патофизиологическое окружение в поражениях у человека, а именно сниженный кислородный потенциал, ограничение питания и кислый pH. Эти факторы, как было постулировано, делают эти бактерии фенотипически толерантными к главным противомикобактериальным лекарственным средствам.

Антимикобактериальная активность свободного основания описана в WO 2004/011436, который включен сюда в виде ссылки.

Благодаря антимикобактериальной активности настоящее соединение пригодно для лечения микобактериальной инфекции. В основном соединение данного изобретения можно применять при лечении теплокровных животных, инфицированных микобактериями. Поэтому данное соединение можно использовать в медицине. В частности, соединение данного изобретения можно использовать в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики микобактериальной инфекции. Указанное применение в качестве лекарственного средства или способ лечения включают введение пациентам, инфицированным *Mycobacteria*, в частности *Mycobacterium tuberculosis* количества, эффективного для борьбы с микобактериальной инфекцией. В частности, данное соединение можно использовать для производства лекарственного средства для лечения или профилактики микобактериальной инфекции предпочтительно для лечения инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*.

Принимая во внимание практическое применение данного соединения, представлен также способ лечения млекопитающих, включая людей, страдающих микобактериальной инфекцией, или способ профилактики у теплокровных животных, включая людей, которые страдают микобактериальной инфекцией, особенно инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*. Указанный способ включает введение, предпочтительно пероральный прием, эффективного количества соли данного изобретения млекопитающим, включая людей.

Поэтому данное изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и активный ингредиент, терапевтически эффективное количество фумаратной соли (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафтalenил-бета-фенил-3-хинолинэтанол, в частности (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафтalenил-бета-фенил-3-хинолинэтанол (2E)-2-бутендиоата (1:1).

Данное соединение может быть представлено в составе разных фармацевтических композиций для разных целей применения. В качестве подходящих композиций могут быть приведены все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств. Чтобы изготовить фармацевтические композиции данного изобретения, эффективное количество представленной соли в качестве активного ингредиента соединяют в однородной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может быть представлен широким рядом форм, в зависимости от формы препарата, желаемого для применения. Желательно, чтобы эти фармацевтические композиции были представлены в дозированной форме для однократного приема, применимой, в частности, для перорального введения. Например, при изготовлении композиций в дозированной форме для перорального приема можно использовать любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы, или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, улучшающие скольжение вещества, связывающие вещества, дезинтеграторы и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за легкости их приема таблетки и капсулы представляют собой наиболее благоприятные дозированные формы

с элементами для разового перорального приема, в случае которых обычно используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно будет включать стерильную воду, по меньшей мере, большей частью, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, могут быть изготовлены инъекционные растворы, в которых носитель состоит из физиологического раствора, раствора глюкозы или смеси физиологического раствора и раствора глюкозы. Могут быть также изготовлены инъекционные суспензии, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие вещества и т.п. Включены также препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в препараты жидкой формы. В композициях, пригодных для подкожного введения, носитель по выбору включает повышающее проникновение средство и/или подходящее улучшающее смачивание вещество, необязательно в сочетании с подходящими добавками любой природы в незначительных порциях, которые не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать применение на кожу и/или могут помогать в изготовлении желаемых композиций. Эти композиции могут применяться различным образом, например в виде трансдермальных пластырей, в виде препарата для точечного нанесения на кожу (спот-он), в виде мази.

Соль данного изобретения можно также применять путем ингаляции или инсуффляции с помощью средств и препаратов, используемых в данной области фармации для применения таким образом. Так в основном соль данного изобретения можно вводить в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка. Любая система, разработанная для доставки растворов, суспензий или сухих порошков путем оральной или назальной ингаляции или инсуффляции, применима для введения данного соединения.

Особенно удобно вырабатывать вышеназванные фармацевтические композиции в дозированной лекарственной форме с элементами на один прием для легкости применения и постоянства дозировки. "Дозированная лекарственная форма" в соответствии с описанием относится к физически дискретным элементам, удобным в качестве однократных доз, причем каждый элемент содержит заранее заданное количество активного ингредиента, предназначенное для получения желаемого терапевтического эффекта, с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких дозированных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с рисками и таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, порошок в пакетиках, лепешки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т.п., и их формы, состоящие из множества отдельных элементов.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного патологического состояния, которое нужно лечить, тяжести патологического состояния, требующего лечения, возраста, веса, пола, степени нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого лекарственного лечения, которое может принимать пациент, что хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или повышено в зависимости от реакции пациента, получающего лечение, и/или по определению врача, прописывающего соединения настоящего изобретения.

Предпочтительно фармацевтические композиции данного изобретения содержат это количество представленной фумаратной соли эквивалентно от примерно 1 до примерно 1000 мг соответствующего свободного основания, более предпочтительно от примерно 10 до примерно 750 мг соответствующего свободного основания, еще предпочтительнее от примерно 50 до примерно 500 мг соответствующего свободного основания, наиболее предпочтительно данные фармацевтические композиции содержат примерно 100 мг соответствующего свободного основания (эквивалента основания).

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от примерно 0,05 до 99 вес.%, более предпочтительно, от 0,1 до 70 вес.%, еще предпочтительнее от 0,1 до 50 вес.% активного ингредиента и от 1 до 99,95 вес.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 вес.%, еще предпочтительнее от 50 до 99,9 вес.% фармацевтически приемлемого носителя; все проценты - от веса композиции в целом.

Интересное воплощение данного изобретения касается пероральной фармацевтической композиции, т.е. фармацевтической композиции, пригодной для перорального введения, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество данной соли. В частности, пероральная фармацевтическая композиция является твердой пероральной фармацевтической композицией, более конкретно таблеткой или капсулой, еще конкретнее таблеткой. Обнаружено, что пероральный прием данной соли в твердой дозированной форме пациентами после еды дает в результате более высокую биодоступность по сравнению с введением пациентам натощак. Биодоступность при пероральном введении из твердой дозированной формы в условиях после приема пищи была сравнима с биодоступностью перорального раствора. Поэтому данную пероральную твердую дозированную форму предпочтительно назначать пациентам для приема после еды.

В соответствии с описанием, выше и далее, термин "примерно" в отношении числового значения x означает, например, $x \pm 10\%$.

Размер частиц представленной фумаратной соли составляет предпочтительно менее 200 мкм.

Фармацевтические композиции данного изобретения предпочтительно содержат улучшающее смачивание вещество.

В качестве повышающего смачивание (увлажняющего) вещества в композициях данного изобретения можно использовать любое из физиологически приемлемых увлажняющих веществ, пригодных для использования в фармацевтической композиции.

Специалистам в данной области хорошо известно, что увлажняющее средство является амфифильным соединением; оно содержит полярные, гидрофильные группы, а также неполярные гидрофобные группы.

Термины "гидрофильный" или "гидрофобный" являются относительными терминами.

Относительная гидрофильность или гидрофобность увлажняющего средства может быть выражена значением его гидрофильно-липофильного баланса ("значение ГЛБ"). Увлажняющие вещества с низким значением ГЛБ относят к "гидрофобным" увлажняющим веществам, тогда как увлажняющие вещества с высоким значением ГЛБ относят к "гидрофильным" увлажняющим веществам. По эмпирическому правилу увлажняющие вещества, имеющие значение ГЛБ более 10, обычно считают гидрофильными увлажняющими веществами; увлажняющие вещества, имеющие значение ГЛБ ниже примерно 10, обычно считают гидрофобными увлажняющими веществами.

Данные композиции предпочтительно содержат гидрофильное увлажняющее вещество. Должно быть понятно, что значение ГЛБ увлажняющего средства является только грубым ориентиром, который показывает гидрофильность/гидрофобность увлажняющего вещества. Значение ГЛБ конкретного увлажняющего вещества может меняться в зависимости от способа, используемого для определения значения ГЛБ; может меняться в зависимости от его коммерческого источника; зависит от вариабельности от партии к партии. Специалист в данной области может легко определить гидрофильные увлажняющие вещества, пригодные для использования в фармацевтических композициях данного изобретения.

Увлажняющее вещество по данному изобретению может быть анионным, катионным, цвиттерионным или неионным увлажняющим веществом, причем последнее является предпочтительным. Увлажняющее вещество по данному изобретению может также быть смесью двух или более из увлажняющих веществ.

Увлажняющие вещества, пригодные для использования в композициях по данному изобретению, перечислены ниже. Нужно особо отметить, что указанный перечень увлажняющих веществ является только иллюстративным, репрезентативным, но не исчерпывающим. Таким образом, данное изобретение не ограничивается увлажняющими средствами, перечисленными ниже. В данных композициях можно также использовать смеси увлажняющих веществ.

Подходящие увлажняющие вещества, которые можно использовать по данному изобретению, включают:

а) моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, содержащие сложные эфиры лауриновой кислоты, олеиновой кислоты, стеариновой кислоты, рициновой кислоты и т.п. с ПЭГ 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 и т.п., например лаурат или стеарат ПЭГ-6, олеат или лаурат ПЭГ-7, лаурат или олеат либо стеарат ПЭГ-8, олеат или стеарат ПЭГ-9, лаурат или олеат либо стеарат ПЭГ-10, лаурат или олеат либо стеарат или рицинолеат ПЭГ-12, стеарат или олеат ПЭГ-15, лаурат или олеат либо стеарат ПЭГ-20, стеарат ПЭГ-25, лаурат или олеат либо стеарат ПЭГ-32, стеарат ПЭГ-30, лаурат или олеат либо стеарат ПЭГ-40, стеарат ПЭГ-45, стеарат ПЭГ-50, стеарат ПЭГ-55, олеат или стеарат ПЭГ-100, олеат ПЭГ-200, олеат ПЭГ-400, олеат ПЭГ-600 (увлажняющие вещества, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul);

б) диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, состоящие из диэфиров лауриновой кислоты, стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, олеиновой кислоты и т.п. с ПЭГ-8, 10, 12, 20, 32, 400 и т.п., например дилаурат или дистеарат ПЭГ-8, дипальмитат ПЭГ-10, дилаурат или дистеарат, или диолеат ПЭГ-12, дилаурат или дистеарат либо диолеат ПЭГ-20, дилаурат или дистеарат либо диолеат ПЭГ-32, диолеат или дистеарат ПЭГ-400; (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol);

в) смеси моно- и диэфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот, такие как, например, моно- и дилаурат ПЭГ-4-150, моно- и диолеат ПЭГ-4-150, моно- и дистеарат ПЭГ-4-150 и т.п. (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Kessco);

г) эфиры полиэтиленгликоля и глицерилжирных кислот, такие как, например, глицериллаурат или глицерилстеарат, или глицерилолеат ПЭГ-20, глицериллаурат или глицерилолеат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-15, глицериллаурат ПЭГ-40 и т.п. (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Tagat, Glycerox L, Capmul);

е) продукты трансэстерификации спиртов-масел, состоящие из эфиров спиртов или полиспиртов, таких как глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пентаэритритол и т.п., с природными и/или гидрированными маслами или растворимыми в масле витаминами, такими как касторовое масло, гидрированное касторовое масло, витамин А, витамин D, витамин Е, витамин К, пищевое растительное масло, например кукурузное масло, оливковое масло, арахисовое масло, косточковое пальмовое масло, абрикосовое косточковое масло, миндальное масло и т.п., такое как ПЭГ-20 касторовое масло или гидрированное касторовое масло либо глицериды кукурузного масла или глицериды миндаль-

ного масла, ПЭГ-23 касторовое масло, ПЭГ-25 гидрированное касторовое масло или триолеат, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-30 касторовое масло или гидрированное касторовое масло, ПЭГ-38 касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло или гидрированное касторовое масло либо пальмовое косточковое масло, ПЭГ-45 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-50 касторовое масло или гидрированное касторовое масло, ПЭГ-56 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло или гидрированное касторовое масло, или глицериды кукурузного масла либо глицериды миндального масла, ПЭГ-80 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-100 касторовое масло или гидрированное касторовое масло, ПЭГ-200 касторовое масло, ПЭГ-8 каприловые/каприновые глицериды, ПЭГ-6 каприловые/каприновые глицериды, глицерид лаурилмакрогол-32, глицеридстеароилмакрогола, токоферил-ПЭГ-1000 сукцинат (ТПГС) (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, витамин E ТПГС);

f) полиглицеризированные жирные кислоты, состоящие из полиглицерольных эфиров жирных кислот, таких как, например, полиглицерил-10-лаурат или олеат, или стеарат, полиглицерил-10-моно- и диолеат, полиглицерилполирицинолеат и т.п. (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Nikkol Decaglyn, Caprol или Polymuls);

g) стерольные производные, состоящие из полиэтиленгликольных производных стерола, таких как холестерольный эфир ПЭГ-24, холестерол ПЭГ-30, фитостерол ПЭГ-30, соевый стерол ПЭГ-30 и т.п. (увлажняющие вещества, принадлежащие к этой группе, известны, например, как Solulan™ или Nikkol BPSH);

h) эфиры полиэтиленгликольсорбита и жирных кислот, такие как, например, ПЭГ-10 сорбитанлаурат, ПЭГ-20 сорбитанмонолаурат или сорбитантристеарат, или сорбитанмоноолеат, или сорбитантриолеат, или сорбитан моноизоостеарат, или сорбитанмонопальмитат, или сорбитанмоностеарат, ПЭГ-4 сорбитанмонолаурат, ПЭГ-5 сорбитанмоноолеат, ПЭГ-6 сорбитанмоноолеат или сорбитанмонолаурат, или сорбитанмоностеарат, ПЭГ-8 сорбитанмоностеарат, ПЭГ-30 сорбитантетраолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат или сорбитантетраолеат, ПЭГ-60 сорбитантетрастеарат, ПЭГ-80 сорбитанмонолаурат, ПЭГ сорбитгексаолеат (Atlas G-1086) и т.п.; увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Enalex, Atlas);

i) алкиловые эфиры полиэтиленгликоля, такие как, например, ПЭГ-10 олеиловый эфир или цетиловый эфир, или стеариловый эфир, ПЭГ-20 олеиловый эфир или цетиловый эфир, или стеариловый эфир, ПЭГ-9 лауриловый эфир, ПЭГ-23 лауриловый эфир (лаурет-23), ПЭГ-100 стеариловый эфир и т.п. (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Volpro, Brij);

j) сложные эфиры сахаров, такие как, например, дистеарат/моностеарат сахарозы, моностеарат или монопальмитат, или монолаурат сахарозы и т.п. (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Sucro ester, Crodesta, монолаурат сахарозы);

k) алкилфенолы полиэтиленгликоля, такие как, например, ПЭГ-10-100 нонилфенол (серии тритон X), ПЭГ-15-100 оцилфеноловый эфир (серии Тритон N) и т.п.;

l) полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые блок-сополимеры (полоксамеры), такие как, например, полочсамер 108, полочсамер 188, полочсамер 237, полочсамер 288 и т.п. (увлажняющими веществами, принадлежащими к этой группе, являются, например, известные как Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac);

m) ионные увлажняющие вещества, включая катионные, анионные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества, такие как соли жирных кислот, например олеат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, мирилат натрия, пальмитат натрия, state натрия, рицинолеат натрия и т.п.; такие как соли желчных кислот, например холат натрия, таурохолат натрия, гликохолат натрия и т.п.; такие как фосфолипиды, например яичный/соевый лецитин, гидроксильированный лецитин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилсерин и т.п.; такие как сложные эфиры фосфорной кислоты, например диэтаноламмонийполиоксиэтилен-10-олеилового эфира фосфат, продукты эстерификации жирных спиртов или этоксилаты жирных спиртов фосфорной кислотой или ангидридом; такие как карбоксилаты, например сукцинилированные моноглицериды, стеарилфумарат натрия, гидросукцинат стеароилпропиленгликоля, сложные эфиры моно/диацетилированной винно-каменной кислоты моно- и диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов, глицериллактоэфиры жирных кислот, лактиловые сложные эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактат кальция/натрия, стеароиллактат кальция/натрия, альгинатные соли, пропиленгликольальгинат, эфиркарбоксилаты и т.п.; такие как сульфаты и сульфонаты, например этоксилированные алкилсульфаты, алкилбензолсульфаты, альфаолефинсульфонаты, ацилизотионаты, ацилтаураты, алкилглицерилэфирсульфонаты, динатрийоктилсульфосукцинат, динатрийундециленамидо-МЭА-сульфосукцинат и т.п.; такие как катионные увлажняющие средства, например гексадецилтриаммония бромид, децилтриметиламмония бромид, цетилтриметиламмония бромид, додециламмония хлорид, алкилбензилдиметиламмониевые соли, диизобутилфеноксидиметилбензил-

аммониевые соли, алкилпиридиниевые соли, алкилпиридиниевые соли, бетаины (лаурилбетаин), этоксилированные амины (полиоксиэтилен-15 кокосовый амин) и т.п.

Когда в приведенном выше перечне увлажняющих веществ перечисляются разные возможности, такие как, например, ПЭГ-20 олеиловый эфир или цетиловый эфир либо стеариловый эфир, это означает, что подразумеваются ПЭГ-20 олеиловый эфир, ПЭГ-20 цетиловый эфир и ПЭГ-20 стеариловый эфир. Так, например, ПЭГ-20 касторовое масло или гидрированное касторовое масло или кукурузные глицериды, или миндальные глицериды нужно читать как ПЭГ-20 касторовое масло и ПЭГ-20 касторовое масло, ПЭГ-20 гидрированное касторовое масло, ПЭГ-20 кукурузные глицериды и ПЭГ-20 миндальные глицериды.

Предпочтительными увлажняющими веществами в данных композициях являются те вещества, которые принадлежат к группе сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликольсорбитана, такие как увлажняющие вещества, известные как твин, например твин 20, 60, 80. Наиболее предпочтительно, когда увлажняющим веществом является твин 20.

В композициях данного изобретения увлажняющее вещество предпочтительно присутствует в концентрации от примерно 0,01 до примерно 5 вес.% от веса композиции в целом, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 3 вес.%, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 1 вес.%. Количество увлажняющего вещества, используемого в данных композициях, может зависеть от количества соединения, присутствующего в данной композиции или от размера частиц соединения. При более высоком количестве или меньшем размере частиц может потребоваться больше улучшающего увлажнение вещества.

В случае твердой пероральной фармацевтической композиции по данному изобретению, такой как таблетка или капсула, композиция может также дополнительно содержать органический полимер.

Органический полимер может использоваться в качестве связывающего вещества при производстве данной композиции.

Органический полимер, используемый по данному изобретению, может быть любым из физиологически приемлемых водорастворимых синтетических, полусинтетических или несинтетических органических полимеров.

Так, например, данный полимер может быть природным полимером, таким как полисахарид или полипептид, или их производные, или синтетическим полимером, таким как полиалкиленоксид (например, ПЭГ), полиакрилат, поливинилпирролидон и т.д. Разумеется, можно использовать смешанные полимеры, например блок-сополимеры и гликопептиды.

Этот полимер обычно имеет молекулярный вес в интервале от 500 Д до 2 МД и обычно имеет кажущуюся вязкость от 1 до 15000 мП, при определении у 2% водного раствора при 20°C. Например, водорастворимый полимер может быть выбран из группы, включающей

- алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза;
- гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксибутилцеллюлоза;
- гидроксиалкилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза;
- соли карбоксиалкилцеллюлоз со щелочными металлами, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза;
- карбоксиалкилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилэтилцеллюлоза;
- сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлоз;
- разные виды крахмала;
- пектины, такие как натрийкарбоксиметиламилопектин;
- производные хитина, такие как хитозан;
- гепарин и гепариноиды;
- полисахариды, такие как альгиновая кислота, их соли со щелочными металлами и соли аммония;
- карагинаны, галактоманнаны, трагакант, агар-агар, аравийскую камедь, гуаровую камедь и ксантановую камедь;
- полиакриловые кислоты и их соли, полиметакриловые кислоты и их соли, метакрилатные сополимеры;
- поливиниловый спирт;
- поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона с винилацетатом, полиалкеноксидами, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид, и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например полоксамеры и полоксамины.

Не перечисленные полимеры, которые фармацевтически приемлемы и имеют соответствующие физико-химические свойства, которые определены здесь ранее, также пригодны для изготовления композиций по данному изобретению.

Предпочтительно органическим полимером является крахмал, поливинилпирролидон или простой эфир целлюлозы, например ПВП К29-32, ПВП К90, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).

Указанная ГПМЦ содержит достаточно гидроксипропильных и метоксигрупп для придания ей растворимости в воде. ГПМЦ, имеющая степень замещения метокси от примерно 0,8 до примерно 2,5 и молярное замещение от примерно 0,05 до примерно 3,0, обычно растворимы в воде. Степень замещения метокси относится к среднему числу метильных эфирных групп на ангидроглюкозную единицу молекулы целлюлозы. Гидроксипропильное молярное замещение относится к среднему числу молей пропиленоксида, которое может реагировать с каждой ангидроглюкозной единицей молекулы целлюлозы. Предпочтительной ГПМЦ является гипромеллоза 2910 15 мП или гипромеллоза 2910 5 мП, особенно гипромеллоза 2910 15 мП. Гидроксипропилметилцеллюлоза является принятым в Соединенных Штатах названием гипромеллозы (см., Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29th edition, с. 1435). В четырехразрядном числе "2910" первые две цифры представляют примерный процент метоксильных групп, а третья и четвертая цифры - примерный процент в составе гидроксипропоксильных групп; 15 или 5 мП являются значением, показывающим кажущуюся вязкость 2% водного раствора при 20°C.

В композициях данного изобретения органический полимер может обычно присутствовать в количестве до примерно 10 вес.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5%, более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 3 вес.% (от веса композиции в целом).

В случае твердой пероральной фармацевтической композиции по данному изобретению, такой как таблетка или капсула, композиция может также дополнительно содержать разбавитель и/или улучшающее скольжение вещество.

Фармацевтически приемлемые разбавители включают карбонат кальция, двухзамещенный фосфат кальция, дигидрат двухзамещенного фосфата кальция, трехзамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, включая силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, декстрин, декстрозный наполнитель, фруктозу, каолин, лактитол, безводную лактозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит, крахмал, пептизированный крахмал, хлорид натрия, сахарозу, сахар кусковой, сахарную пудру, высушенную распылительной сушкой смесь моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы (75:25), доступную для приобретения как Microcelac®, совместно переработанную высушенную распылительной сушкой смесь микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния (98:2), доступную для приобретения как Prosolv®. Предпочтительными являются моногидрат лактозы, особенно 200 меш, микрокристаллическая целлюлоза или кукурузный крахмал.

Фармацевтически приемлемые улучшающие скольжение вещества включают тальк, коллоидную двуокись кремния, крахмал, стеарат магния. Предпочтительным является коллоидный диоксид кремния.

В случае таблетки композиция может также дополнительно включать дезинтегратор и смазывающее вещество.

Фармацевтически приемлемые дезинтеграторы включают крахмал, ионообменные смолы, например амберлит (Amberlite), структурированный поливинилпирролидон, смолу из модифицированной целлюлозы, например натрийкроскармеллозу (например, Ac-di-Sol®), крахмалгликолят натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, додецилсульфат натрия, модифицированный кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, алюмосиликат магния, альгиновую кислоту, альгинат, порошковую целлюлозу.

Фармацевтически приемлемые смазывающие вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, тальк, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния.

Таблетки данного изобретения могут, кроме того, необязательно включать другие вспомогательные вещества, такие как, например, улучшающие вкус и запах вещества, подсластители и красители.

Твердые фармацевтические композиции по данному изобретению могут включать по весу от общего веса композиции:

- (a) от 5 до 50% представленной фумаратной соли;
- (b) от 0,01 до 5% увлажняющего вещества;
- (c) от 40 до 92% разбавителя;
- (d) от 0,1 до 5% улучшающего скольжение вещества.

Таблетки по данному изобретению могут содержать по весу общего от веса ядра таблетки:

- (a) от 5 до 50% представленной фумаратной соли;
- (b) от 0,01 до 5% увлажняющего вещества;
- (c) от 40 до 92% разбавителя;
- (d) от 0 до 10% полимера;
- (e) от 2 до 10% дезинтегратора;
- (f) от 0,1 до 5% улучшающего скольжение вещества;
- (g) от 0,1 до 1,5% смазывающего вещества.

Таблетки данного изобретения могут быть, необязательно, покрытыми пленкой по известным специалистам методам нанесения покрытия. Покрытые пленкой таблетки легче проглатываются, чем таблеточные ядра без покрытия, их легче отличить от других таблеток, в частности, когда пленочное покрытие содержит краситель или пигмент, могут иметь сниженную липкость и, кроме того, могут иметь улучшенную стабильность (повышенным сроком хранения), например, благодаря тому, что покрытие может

защищать активный ингредиент от воздействия света. Предпочтительно пленочное покрытие является покрытием для быстрого высвобождения. Пленочные покрытия могут включать образующий пленку полимер и, необязательно, пластификатор или пигмент. Примером подходящего образующего пленку полимера является гидроксипропилметилцеллюлоза и примером подходящего пластификатора является полиэтиленгликоль, например макрогол 3000 или 6000 или триацетин. Доступные для приобретения подходящие покрытия для фармацевтических таблеток хорошо известны специалисту в данной области. Предпочтительно пленочное покрытие является непрозрачным пленочным покрытием. Примером подходящего покрытия является Opadry®, в частности покрывающий порошок Opadry® II, белый.

Таблетки данного изобретения могут быть получены прямым прессованием или влажной грануляцией.

Поэтому данное изобретение относится также к способу получения таблетки, содержащей представленную фумаратную соль, включающему стадии:

(i) сухого смешивания активного ингредиента, дезинтегратора и, необязательно, вещества, улучшающего скольжение с разбавителем;

(ii) необязательно, смешивания смазывающего вещества со смесью, полученной на стадии (i);

(iii) прессования смеси, полученной на стадии (i) или стадии (ii) в сухом состоянии в таблетки; и

(iv) необязательно, нанесение пленочного покрытия на таблетки, полученные на стадии (iii).

Данное изобретение относится также к способу получения таблетки, содержащей представленную фумаратную соль, включающему стадии:

(i) сухого смешивания активного ингредиента и части разбавителя;

(ii) получения гранулирующего раствора, необязательно содержащего связывающее вещество и увлажняющее средство;

(iii) распыления гранулирующего раствора, полученного на стадии (ii), на смесь, полученную на стадии (i);

(iv) сушки влажного гранулята, полученного на стадии (iii), с последующим просеиванием и, необязательно, перемешиванием;

(v) смешивания остальной части разбавителя, дезинтегратора, необязательно, улучшающего скольжение вещества, и, необязательно, связывающего вещества и увлажняющего вещества со смесью, полученной на стадии (iv);

(vi) необязательно, добавления смазывающего вещества к смеси, полученной на стадии (v);

(vii) прессования смеси, полученной на стадии (vi) в таблетки;

(viii) необязательно, нанесения покрытия на таблетки, полученные на стадии (vii).

Данное изобретение относится также к способу получения таблеток, содержащих представленную фумаратную соль, включающему стадии:

(i) сухого смешивания активного ингредиента и части разбавителя;

(ii) получения связывающего раствора путем растворения связывающего вещества и увлажняющего вещества в растворителе связывающего раствора;

(iii) распыления связывающего раствора, полученного на стадии (ii), на смесь, полученную на стадии (i);

(iv) сушки влажного гранулята, полученного на стадии (iii), с последующим просеиванием и, необязательно, перемешиванием;

(v) смешивания остальной части разбавителя, дезинтегратора, необязательно, улучшающего скольжение вещества со смесью, полученной на стадии (iv);

(vi) необязательно, добавления смазывающего вещества к смеси, полученной на стадии (v);

(vii) прессования смеси, полученной на стадии (vi) в таблетки;

(viii) необязательно, нанесения покрытия на таблетки, полученные на стадии (vii).

Специалист в данной области поймет, какое наиболее подходящее оборудование нужно использовать для представленных выше процессов.

Представленный выше общий путь получения таблеток данного изобретения может быть модифицирован специалистом в данной области, например, путем добавления некоторых ингредиентов на других стадиях, чем указанные выше.

Экспериментальная часть.

А. Синтез фумаратной соли (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол.

10 г (0,018 моль) (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол и 2,13 г (0,018 моль) фумаровой кислоты суспендировали в 185 мл изопропанола. К суспензии добавляли дикалит (0,25 г) и древесный уголь (0,25 г). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, реакционную смесь охлаждали до 70°C и фильтровали при обогревании. Осадок на фильтре промывали 10 мл изопропанола. Маточную жидкость медленно охлаждали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Реакционную смесь дополнительно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Кристаллы отфильтровывали и

промывали 20 мл изопропанола. Влажный осадок сушили при 50°C в течение 16 ч.

Выход: 10 г (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол (2E)-2-бутендиоата (1:1) (белое твердое вещество (82%)).

В. Изготовление таблетки.

Композиция таблетки, иллюстрирующая данное изобретение.

Представленная	фумаратная	120,89 мг (т.е. эквивалент
соль		100 мг основания)
Моногидрат лактозы (200 меш)		152,91 мг
Кукурузный крахмал		66 мг
Гипромеллоза 2910 15 мПэ		8 мг
Полисорбат		1 мг
Микрокристаллическая		82,2 мг
целлюлоза		
Натрийкроскармеллоза		23 мг
Коллоидный диоксид кремния		1,4 мг
Стеарат магния		4,6 мг

Представленные выше таблетки получали путем растворения гипромеллозы и полисорбата 20 в очищенной воде (q.s.) с последующим распылением указанного раствора на псевдооживленный порошок, состоящий из смеси фумаратной соли, моногидрата лактозы и кукурузного крахмала. Полученный гранулят сушили, просеивали и смешивали с микрокристаллической целлюлозой, натрийкроскармеллозой и коллоидным диоксидом кремния. После добавления стеарата магния порошковую смесь прессовали в таблетки.

Указанные таблетки могут быть далее покрыты оболочкой с помощью суспензии порошкового покрытия Opadry® II, белого в очищенной воде.

С. Изготовление капсул.

Представленная	фумаратная	60,445 мг
соль		
Моногидрат лактозы (200 меш)		298,555 мг
Полисорбат 20		1 мг
Очищенная вода		9 мкл*
Капсулы размером 0,	красная	1 РС
крышка,	красный корпус	

* - Растворитель, используемый во время производства порошковой смеси, но удаляемый в конце процесса, поэтому не присутствующий в капсулах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество фумаратной соли (альфа S, бета R)-6-бром-альфа-[2-(диметиламино)этил]-2-метокси-альфа-1-нафталенил-бета-фенил-3-хинолинэтанол.

2. Фармацевтическая композиция по п.1 для перорального приема.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, дополнительно содержащая увлажняющее вещество.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где увлажняющее вещество представляет собой сложный эфир полиэтиленгликольсорбитана и жирной кислоты.

5. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-4, содержащая по весу от общего веса композиции:

(a) от 5 до 50% активного ингредиента;

(b) от 0,01 до 5% увлажняющего вещества;

(c) от 40 до 92% разбавителя;

(d) от 0,1 до 5% улучшающего скольжение вещества.

6. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-5 в форме таблетки.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая по весу от общего веса таблеточного ядра:

(a) от 5 до 50% активного ингредиента;

(b) от 0,01 до 5% увлажняющего вещества;

(c) от 40 до 92% разбавителя;

(d) от 0 до 10% полимера;

(e) от 2 до 10% дезинтегратора;

(f) от 0,1 до 5% повышающего скольжение вещества;

(g) от 0,1 до 1,5% смазывающего вещества.

8. Фармацевтическая композиция по п.6 или 7, содержащая следующий состав:

Активный ингредиент	120,89 мг (эквивалент 100 мг основания)
Моногидрат лактозы (200 меш)	152,91 мг
Кукурузный крахмал	66 мг
Гипромеллоза 2910 15 мПа	8 мг
Полисорбат	1 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	82,2 мг
Натрийкроскармеллоза	23 мг
Коллоидный диоксид кремния	1,4 мг
Стеарат магния	4,6 мг

9. Фармацевтическая композиция по одному из пп.6-8, где таблетка покрыта пленкой.

10. Применение фармацевтической композиции по любому одному из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики микобактериальной инфекции.

11. Применение по п.10 для получения лекарственного средства для лечения микобактериальной инфекции.

12. Применение по п.10 или 11 для получения лекарственного средства для лечения микобактериальной инфекции, где лекарственное средство пациент должен получать после еды.

13. Применение по любому одному из пп.10-12, где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*.

