

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490969 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.10

(51) Int. Cl. *C07D 295/096* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.19

(54) НОВЫЕ СОЛИ ТРИМЕТАЗИДИНА

(31) 21306465.2

(32) 2021.10.20

(33) EP

(86) PCT/EP2022/079054

(87) WO 2023/066971 2023.04.27

(71) Заявитель:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:
Маё Жюльен, Вийяр Фредерик (FR)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение касается новых солей триметазидина, обеспечивающих уменьшение образования нитрозамина триметазидина в присутствии нитритов.

A1

202490969

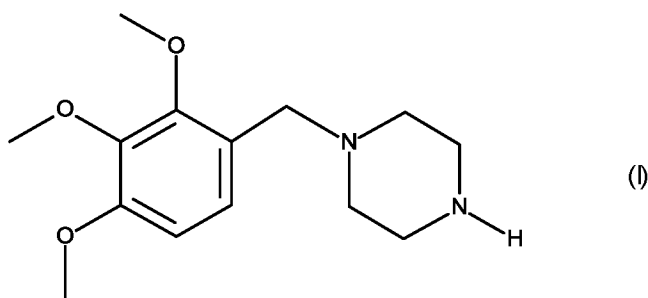
202490969

A1

НОВЫЕ СОЛИ ТРИМЕТАЗИДИНА

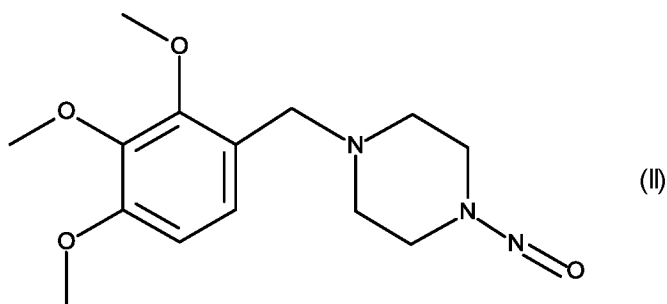
5 Настоящее изобретение касается новых солей триметазидина, их гидратов и их кристаллических форм.

Триметазидин или 1-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин (формула (I)) представляет собой соединение, которое путем поддержания энергетического обмена клетки, подверженной гипоксии или ишемии, позволяет избежать
10 падения внутриклеточного уровня аденозинтрифосфата (АТФ). Таким образом, он обеспечивает функционирование ионных насосов и натриево-кальциевых трансмембранных потоков и поддерживает клеточный гомеостаз.



Дигидрохлорид триметазидина в настоящее время находит терапевтическое
15 применение для профилактического лечения кризиса стенокардии, при хориоретинальных приступах и для лечения головокружения сосудистого происхождения (вертиго Меньера, шума в ушах).

Нитрозамин триметазидина формулы (II) представляет собой примесь, которая может быть образована в процессе синтеза солей триметазидина или в
20 процессе рецептирования таких солей в присутствии нитритов, поступающих из воды, и/или формообразующих.



Заявителем было обнаружено, что соли триметазидина согласно настоящему изобретению позволяют снижать образование нитрозамина триметазидина в присутствии нитритов.

В патентных заявках CN110105307, CN110183398 и CN110054599 соответственно, раскрывается синтез гемиоксалата, оксалата и диоксалата триметазидина с целью преодоления проблем текучести, слабой таблетированности и гигроскопичности соли дигидрохлорида триметазидина.

Настоящее изобретение касается, в частности, солей гемималата, гемиадипата, гемитартрата, гемифосфата, гемисульфата, гемисукцината и гемифумарата триметазидина.

Настоящее изобретение также касается процесса синтеза солей триметазидина, причем триметазидин приводят в реакцию с органической кислотой в растворителе с образованием в результате соответствующей соли, имеющей соотношение триметазидина / органической кислоты 2/1,

причем органическую кислоту выбирают из яблочной кислоты, адипиновой кислоты, винной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, янтарной кислоты и фумаровой кислоты.

В варианте осуществления настоящего изобретения триметазидин приводят в реакцию с 0,5 экв. яблочной кислоты, адипиновой кислоты, винной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, янтарной кислоты или фумаровой кислоты в растворителе, получая в результате соответствующий гемималат, гемиадипат, гемитартрат, гемифосфат, гемисульфат, гемисукцинат или гемифумарат триметазидина, имеющий молярное соотношение триметазидина / яблочной кислоты, триметазидина / адипиновой кислоты, триметазидина / винной кислоты, триметазидина / фосфорной кислоты, триметазидина / триметазидина / серной кислоты, триметазидина / янтарной кислоты или триметазидина / фумаровой кислоты 2/1.

Среди растворителей более конкретно следует упомянуть анизол, метилизобутилкетон, толуол, н-гептан, ацетонитрил, метилэтилкетон, этилацетат, 1,3-диоксалан, тетрагидрофуран, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир, воду, спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, изобутанол или н-бутанол, и их смеси.

Реакцию солеобразования предпочтительно выполняют при температуре от 20 °С до 70 °С.

Соли триметазидина согласно настоящему изобретению позволяют уменьшить образование нитрозамина триметазидина в присутствии нитритов.

В соответствии с осуществлением настоящего изобретения, соли триметазидина согласно настоящему изобретению образуют менее 1 млн⁻¹ нитрозамина триметазидина в растворе, содержащем нитриты, через 22 ч при 40 °С.

Настоящее изобретение также касается фармацевтических композиций, включающих гемималат, гемиадипат, гемитартрат, гемифосфат, гемисульфат, гемисукцинат или гемифумарат триметазидина в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми формообразующими или носителями.

Полезная доза колеблется в зависимости от возраста и массы тела пациента, пути введения, характера и тяжести нарушения и любого сопутствующего лечения и составляет от 15 мг до 200 мг в день в один или несколько приемов.

Среди фармацевтических композиций в соответствии с изобретением более конкретно следует упомянуть те, которые являются подходящими для перорального, парентерального (внутривенного, внутримышечного или подкожного), перкутанного или чрескожного, назального, ректального, перлингвального, глазного или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, мини-гранулы, суппозитории, кремы, мази, кожные гели, инъекционные или питьевые препараты, аэрозоли и глазные или носовые капли.

Фармацевтические композиции возможны в форме композиций с немедленным высвобождением или пролонгированным высвобождением.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, фармацевтической композицией является таблетка для перорального введения с немедленным высвобождением.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения, фармацевтической композицией является матричная таблетка для перорального введения с пролонгированным высвобождением.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения, фармацевтическая композиция предусмотрена в форме мини-гранул с покрытием в капсулах для перорального введения раз в день.

Помимо соли триметазидина, таблетки в соответствии с изобретением включают один или несколько формообразующих или носителей, таких как разбавители, замедлители, лубриканты, связующие вещества, дезинтеграторы, абсорбенты, пластификаторы, красители и подсластители.

5 В качестве примеров формообразующих или носителей могут быть упомянуты следующие вещества:

♦ *для разбавителей*: лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, глицерин, вторичный кислый фосфат кальция дигидрат, карбонат кальция, целлюлоза, эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза,

10 ♦ *для агентов контролируемого высвобождения*: этилцеллюлоза, производные этилцеллюлозы, такие как ацетат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, ацетопропионат целлюлозы, ацетофталаат целлюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы и/или полиметакрилаты,

15 ♦ *для лубрикантов*: кремнезем, тальк, стеариновая кислота и ее магниевые и кальциевые соли, полиэтиленгликоль, глицеринбегенат или бензоат натрия,

20 ♦ *для связующих веществ*: силикат алюминия и магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,

25 ♦ *для пластификаторов*: ацетилтрибутилцитрат, триацетат глицерина, ацетилованный триэтилцитрат, ацетилованный этилцитрат, диэтилсебацинат, дибутилсебацинат, этилфталаат, дибутилфталаат, полиэтиленгликоль, глицерин и/или пропиленгликоль,

♦ *для дезинтеграторов*: агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

Процентное содержание активного ингредиента формулы (I) в таблетке предпочтительно составляет от 5 % до 50 % по массе.

30 В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, соль триметазидина согласно настоящему изобретению вводят в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами.

Введение в сочетании возможно в форме одновременного или последовательного совместного введения двух или более отдельных

фармацевтических композиций, каждая из которых содержит один из активных ингредиентов (свободная ассоциация), или в форме введения фиксированной дозы комбинации, включающей два или более активных ингредиентов, составляющих единую дозированную форму.

5 Среди дополнительных активных ингредиентов более конкретно следует упомянуть бета-блокаторы.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, соль триметазидина согласно настоящему изобретению вводят в сочетании с бета-блокатором в форме фиксированной дозы комбинации.

10 Среди бета-блокаторов более конкретно следует упомянуть метопролол и бисопролол.

В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения, фиксированная доза комбинации соли триметазидина и бисопролола представляет собой капсулу, содержащую 80 мг мини-гранул соли триметазидина и 5 или 10 мг гранул гемифумарата бисопролола.

В соответствии с еще одним предпочтительным аспектом настоящего изобретения, фиксированная доза комбинации соли триметазидина и метопролола представляет собой капсулу, содержащую 80 мг мини-гранул соли триметазидина и 47,5 или 95 мг гранул сукцината метопролола.

20 Рецептирование гранул гемифумарата бисопролола уже было описано в Примере 4а документа WO2016/071631.

СОКРАЩЕНИЯ

экв. молярный эквивалент

ЯМР Ядерный магнитный резонанс

25 XRPD Рентгеновская порошковая дифракция

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для соединений согласно Примерам 1, 3, 4, 5 и 7 записывали XRPD-рентгенограммы от $3,5^\circ 2\theta$ до $35^\circ 2\theta$ с применением рентгеновского дифрактометра, работающего в режиме передачи с излучением $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$) при 45 кВ и 40 мА и с размером шага $0,013^\circ 2\theta$ в течение 10 минут.

Для соединений согласно Примерам 2 и 6 записывали XRPD-рентгенограммы от $3,5^\circ 2\theta$ до $55^\circ 2\theta$ с применением рентгеновского

дифрактометра работающего в режиме передачи с излучением $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$) при 45 кВ и 40 мА и с размером шага $0,013^\circ 2\theta$ в течение 30 минут.

В таблицах XRPD было упомянуто лишь два пика с относительной интенсивностью более 10 %.

5 Химические сдвиги в млн^{-1} представлены в отношении тетраметилсилана (TMS) с использованием частично дейтерированного диметилсульфоксида или частично дейтерированного метанола в качестве внутреннего стандарта.

10 В растворе в частично дейтерированном диметилсульфоксиде резонанс при $2,5 \text{ млн}^{-1}$ на спектре $1\text{D } 1\text{H}$ ЯМР обусловлен частично дейтерированным диметилсульфоксидом, и резонанс при $3,30 \text{ млн}^{-1}$ обусловлен присутствием воды.

В растворе в частично дейтерированном метаноле резонанс при $3,3 \text{ млн}^{-1}$ на спектре $1\text{D } 1\text{H}$ ЯМР обусловлен частично дейтерированным метанолом, и резонанс при $4,83 \text{ млн}^{-1}$ обусловлен присутствием воды.

15 **ПРИМЕР 1: Гемиадипат триметазидина**

1,0 г триметазидина и 0,28 г (0,5 экв.) адипиновой кислоты помещали в 4 мл изопропанола. Смесь подвергали перемешиванию в течение 22 ч при окружающей температуре. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40°C под вакуумом до следующего дня. Полученный порошок соответствует 20 кристаллическому порошку.

^1H ЯМР: $6,95 \text{ млн}^{-1}$, $6,75 \text{ млн}^{-1}$, $3,77 \text{ млн}^{-1}$, $3,76 \text{ млн}^{-1}$, $3,73 \text{ млн}^{-1}$, $3,33 \text{ млн}^{-1}$, $2,67 \text{ млн}^{-1}$, $2,29 \text{ млн}^{-1}$, $2,18 \text{ млн}^{-1}$, $1,49 \text{ млн}^{-1}$.

Соответствующий спектр ^1H ЯМР представлен на Фигуре 1а.

Таблица XRPD:

	Позиция [$^\circ 2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
1	8,64	31
2	12,17	12
3	12,32	20
4	13,74	15
5	14,64	12
6	15,65	11
7	15,95	27
8	16,81	20
9	17,35	12
10	18,15	100
11	19,33	33
12	19,57	28

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
13	20,54	11
14	21,91	11
15	22,29	12
16	22,99	56
17	23,77	21
18	24,48	19
19	26,15	11
20	27,49	15

Соответствующая XRPD-рентгенограмма представлена на Фигуре 1б.

ПРИМЕР 2: Гемисукцинат триметазида

Процесс А.

5 5,0 г триметазида и 1,11 г янтарной кислоты помещали в 75 мл этанола. Смесь подвергали перемешиванию при 70 °С в течение 2 часов, а затем перемешивали в течение 60 ч при окружающей температуре. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С под вакуумом до следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку.

10 ^1H ЯМР: 6,96 млн⁻¹, 6,75 млн⁻¹, 3,77 млн⁻¹, 3,77 млн⁻¹, 3,73 млн⁻¹, 3,37 млн⁻¹, 2,80 млн⁻¹, 2,37 млн⁻¹, 2,26 млн⁻¹.

Соответствующий спектр ^1H ЯМР представлен на Фигуре 2а.

Таблица XRPD:

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
1	15,50	80
2	15,80	100
3	16,29	19
4	19,03	36
5	19,77	25
6	23,20	19
7	24,34	17
8	24,64	17
9	26,74	21

15 Соответствующая XRPD-рентгенограмма представлена на Фигуре 2б.

Процесс Б.

64 кг триметазида, 14 кг янтарной кислоты, 4,9 кг воды и 569 кг изопропилового спирта помещали в реактор.

Смесь подвергали механическому перемешиванию при 72 °С в течение 30 минут. Этот раствор охлаждали до 63 °С со скоростью 0,3 °С/мин. Через 60 минут при 63 °С и при перемешивании суспензию охлаждали до 5 °С со скоростью 0,25 °С/мин. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С до следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку. Выход составляет приблизительно 91 %.

XRPD-рентгенограмма является такой же, как и для Процесса А.

ПРИМЕР 3: Гемималат триметазидина

1,0 г триметазидина и 0,25 г яблочной кислоты помещали в 4 мл изопропанола. Смесь перемешивали в течение 22 ч при окружающей температуре. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С под вакуумом до следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку.

¹Н ЯМР: 6,96 млн⁻¹, 6,76 млн⁻¹, 3,77 млн⁻¹, 3,77 млн⁻¹, 3,73 млн⁻¹, 3,39 млн⁻¹, 2,85 млн⁻¹, 2,45 млн⁻¹, 2,40 млн⁻¹, 2,30 млн⁻¹.

Соответствующий спектр ¹Н ЯМР представлен на Фигуре 3а.

Таблица XRPD:

	Позиция [°2θ]	Относительная интенсивность [%]
1	10,46	31
2	13,97	14
3	15,28	49
4	15,57	100
5	16,07	43
6	16,72	15
7	19,32	34
8	19,54	44
9	23,22	32
10	23,88	24
11	24,28	18
12	24,97	21
13	26,10	25
14	28,74	10

Соответствующая XRPD-рентгенограмма представлена на Фигуре 3б.

ПРИМЕР 4: Гемисульфат триметазидина

550,0 г триметазидина и 211 г раствора серной кислоты в концентрации 96 % помещали в 2,2 л толуола. Смесь перемешивали в течение 24 ч при 20 °С. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С под вакуумом до

следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку.

Таблица XRPD:

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
1	3,71	38
2	11,19	42
3	13,46	11
4	15,41	40
5	15,74	24
6	16,29	100
7	17,95	12
8	18,39	31
9	19,00	24
10	20,17	15
11	22,44	18
12	22,82	11
13	24,06	35
14	24,91	10
15	26,33	15
16	26,84	14

5 Соответствующий рентгеновский спектр представлен на Фигуре 4.

ПРИМЕР 5: Гемифумарат триметазидина

1,0 г триметазидина и 0,23 г фумаровой кислоты помещали в 4 мл изопропанола. Смесь перемешивали в течение 22 ч при окружающей температуре. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С под вакуумом до следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку.

^1H ЯМР: 7,01 млн $^{-1}$, 6,76 млн $^{-1}$, 6,66 млн $^{-1}$, 3,87 млн $^{-1}$, 3,84 млн $^{-1}$, 3,82 млн $^{-1}$, 3,56 млн $^{-1}$, 3,12 млн $^{-1}$, 2,66 млн $^{-1}$.

Соответствующий спектр ^1H ЯМР представлен на Фигуре 5а.

15 Таблица XRPD:

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
1	10,47	16
2	13,99	13
3	15,29	66
4	15,61	100
5	16,14	21
6	20,75	15
7	21,67	73

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
8	24,29	78

Соответствующая XRPD-рентгенограмма представлена на Фигуре 5б.

ПРИМЕР 6: Гемитартрат триметазида

5 5,0 г триметазида и 1,42 г L-винной кислоты помещали в 75 мл анизола. Смесь подвергали перемешиванию при 70 °С в течение 2 часов, а затем перемешивали в течение 60 ч при окружающей температуре. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С под вакуумом до следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку.

10 ^1H ЯМР: 6,96 млн⁻¹, 6,76 млн⁻¹, 3,77 млн⁻¹, 3,73 млн⁻¹, 3,39 млн⁻¹, 2,86 млн⁻¹, 2,41 млн⁻¹.

Соответствующий спектр ^1H ЯМР представлен на Фигуре 6а.

Таблица XRPD:

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
1	10,39	22
2	15,02	58
3	15,43	100
4	16,53	21
5	18,28	16
6	19,58	20
7	20,47	29
8	23,14	29
9	23,43	25
10	24,21	32
11	25,70	23

Соответствующая XRPD-рентгенограмма представлена на Фигуре 6б.

15 **ПРИМЕР 7: Гемифосфат триметазида**

1,0 г триметазида и 0,18 г фосфорной кислоты помещали в 4 мл изопропанола. Смесь перемешивали в течение 22 ч при окружающей температуре. Суспензию фильтровали и порошок высушивали при 40 °С под вакуумом до следующего дня. Полученный порошок соответствует кристаллическому порошку.

20

+Таблица XRPD:

	Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
1	3,58	23
2	10,78	29
3	13,65	11
4	14,56	27
5	15,21	18
6	15,87	35
7	16,01	91
8	16,23	49
9	16,37	31
10	16,90	100
11	17,08	22
12	17,54	15
13	23,67	12

Соответствующая XRPD-рентгенограмма представлена на Фигуре 7.

ПРИМЕР 8: Сравнительный эксперимент: образование нитрозамина триметазидина

5 С целью моделирования образования нитрозамина триметазидина в процессе рецептирования к соли триметазидина добавляли водный раствор нитрита натрия. Нитрит натрия имитирует присутствие нитритов в воде и/или формообразующих во время процесса производства лекарственного продукта.

10 Соль триметазидина в количестве, соответствующем 600 мг триметазидина, помещали в мерную колбу объемом 2 мл. 150 мкл водного раствора нитрита натрия в концентрации 0,12 мг/мл помещали в мерную колбу объемом 2 мл и объем доводили до 2 мл, добавляя воду, для получения раствора в концентрации 300 мг/мл в эквиваленте триметазидина.

15 Раствор перемешивали при 40 °С в течение 22 часов. Дозировку нитрозамина триметазидина выполняли при помощи ЖХ/МС.

20 Из-за низкой растворимости диоксалатной и оксалатной солей триметазидина эксперименты с этими солями соответственно выполняли в концентрации 6 мг/мл и 30 мг/мл вместо 300 мг/мл в эквиваленте триметазидина.

Результаты:

Соединение	Соль триметазидина	Содержание нитрозамина триметазидина (млн ⁻¹)
Пример 1	Гемиадипат	0,7
Пример 2	Гемисукцинат	0,5
Пример 3	Гемималат	0,7
Пример 4	Гемисульфат	0,6
Пример 5	Гемифумарат	0,1
Пример 6	Гемитартрат	0,6
Пример 7	Гемифосфат	0,6
Сравнительный пример А	Дигидрохлорид	126,0
Сравнительный пример Б	Гемиоксалат	1,1
Сравнительный пример В	Оксалат	104,0
Сравнительный пример Г	Диоксалат	83,1
Сравнительный пример Д	Гидрохлорид	22,0
Сравнительный пример Е	Малеат	121,2
Сравнительный пример Ж	Фумарат	31,9

Представленные ниже результаты демонстрируют, что соли триметазидина согласно настоящему изобретению более эффективны, чем соли триметазидина существующего уровня техники.

ПРИМЕР 9: Композиция с немедленным высвобождением, соответствующая композиции, содержащей 20 мг дигидрохлорида триметазидина

Соль триметазидина	от 18,6 до 20,1 мг (см. таблицу ниже)
Кукурузный крахмал	26 мг
Маннит	34 мг
Поливидон	4 мг
Стеарат магния	1 мг
Тальк	5 мг

Переводная таблица

Соединение	Соль триметазидина	М (г/моль)	Количество соли триметазидина в рецептуре таблетки с немедленным высвобождением (мг)
Пример 1	Гемиадипат	339,40	20,0
Пример 2	Гемисукцинат	325,38	19,2
Пример 3	Гемималат	333,38	19,7
Пример 4	Гемисульфат	315,37	18,6
Пример 5	Гемифумарат	324,37	19,1
Пример 6	Гемитартрат	341,38	20,1
Пример 7	Гемифосфат	315,33	18,6

ПРИМЕР 10: Матричная таблетка с модифицированным высвобождением, соответствующая матричной таблетке с модифицированным высвобождением, содержащей 35 мг дигидрохлорида триметазидина

	Соль триметазидина	от 32,5 до 35,2 мг (см. таблицу ниже)
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	74,0 мг
	Повидон	8,7 мг
5	Вторичный кислый фосфат кальция дигидрат	80,9 мг
	Стеарат магния	1,0 мг
10	Безводный коллоидный кремнезем.....	0,4 мг

Переводная таблица

Соединение	Соль триметазидина	М (г/моль)	Количество соли триметазидина в рецептуре таблетки с модифицированным высвобождением (мг)
Пример 1	Гемиадипат	339,40	35,0
Пример 2	Гемисукцинат	325,38	33,6
Пример 3	Гемималат	333,38	34,4
Пример 4	Гемисульфат	315,37	32,5
Пример 5	Гемифумарат	324,37	33,5
Пример 6	Гемитартрат	341,38	35,2
Пример 7	Гемифосфат	315,33	32,5

ПРИМЕР 11: Композиция в форме масляной дисперсии, соответствующая композиции в форме масляной дисперсии, содержащей 80 мг дигидрохлорида триметазидина

	Соль триметазидина	от 74,4 до 80,5 мг (см. таблицу ниже)
	Мини-гранулы нейтральной сахарозы / кукурузного крахмала	36,67 мг

	Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,40 мг
	Ацетилтрибутилцитрат	1,20 мг
	Этилцеллюлоза	8,00 мг
	Тальк	12,00 мг
5	Стеарат магния	0,43 мг

Переводная таблица

Соединение	Соль триметазидина	М (г/моль)	Количество соли триметазидина в композиции в форме масляной дисперсии (мг)
Пример 1	Гемиадипат	339,40	80,0
Пример 2	Гемисукцинат	325,38	76,7
Пример 3	Гемималат	333,38	78,6
Пример 4	Гемисульфат	315,37	74,4
Пример 5	Гемифумарат	324,37	76,5
Пример 6	Гемитартрат	341,38	80,5
Пример 7	Гемифосфат	315,33	74,4

ПРИМЕР 12: Композиция в форме масляной дисперсии – комбинация с гемифумаратом бисопролола

10 Мини-гранулы соли триметазидина, полученные согласно Примеру 11, и гранулы гемифумарата бисопролола, содержащие 5 мг гемифумарата бисопролола, смешивают и помещают в капсулы.

ПРИМЕР 13: Композиция в форме масляной дисперсии – комбинация с сукцинатом метопролола

15 Мини-гранулы соли триметазидина, полученные согласно Примеру 11, и гранулы сукцината метопролола, содержащие 47,5 мг, или 95 мг сукцината метопролола, смешивают и помещают в капсулы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль триметазидина, которую выбирают из гемималата триметазидина, гемиадипата триметазидина, гемитартрата триметазидина, 5 гемифосфата триметазидина, гемисульфата триметазидина, гемисукцината триметазидина и гемифумарата триметазидина, их гидратов и их кристаллических форм.

2. Процесс синтеза соли триметазидина по п. 1, в котором триметазидин 10 приводят в реакцию с органической кислотой, которую выбирают из яблочной кислоты, адипиновой кислоты, винной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, янтарной кислоты и фумаровой кислоты, в растворителе с образованием в результате соответствующей соли, имеющей соотношение триметазидина / органической кислоты 2/1.

15 3. Процесс по п. 2, в котором триметазидин приводят в реакцию с 0,5 экв. яблочной кислоты, адипиновой кислоты, винной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, янтарной кислоты или фумаровой кислоты в растворителе, получая в результате соответствующий гемималат, гемиадипат, 20 гемитартрат, гемифосфат, гемисульфат, гемисукцинат или гемифумарат триметазидина, имеющий молярное соотношение триметазидина / яблочной кислоты, триметазидина / адипиновой кислоты, триметазидина / винной кислоты, триметазидина / фосфорной кислоты, триметазидина / триметазидина / серной кислоты, триметазидина / янтарной кислоты или триметазидина / 25 фумаровой кислоты 2/1.

4. Процесс по одному из пунктов 2 - 3, в котором растворитель 30 выбирают из анизол, метилизобутилкетона, толуола, н-гептана, ацетонитрила, метилэтилкетона, этилацетата, 1,3-диоксалана, тетрагидрофурана, ацетона, метил-трет-бутилового эфира, воды, метанола, этанола, изопропанола, изобутанола или н-бутанола и их смесей.

5. Фармацевтическая композиция, включающая соль триметазидина по п. 1 в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми формообразующими или носителями.

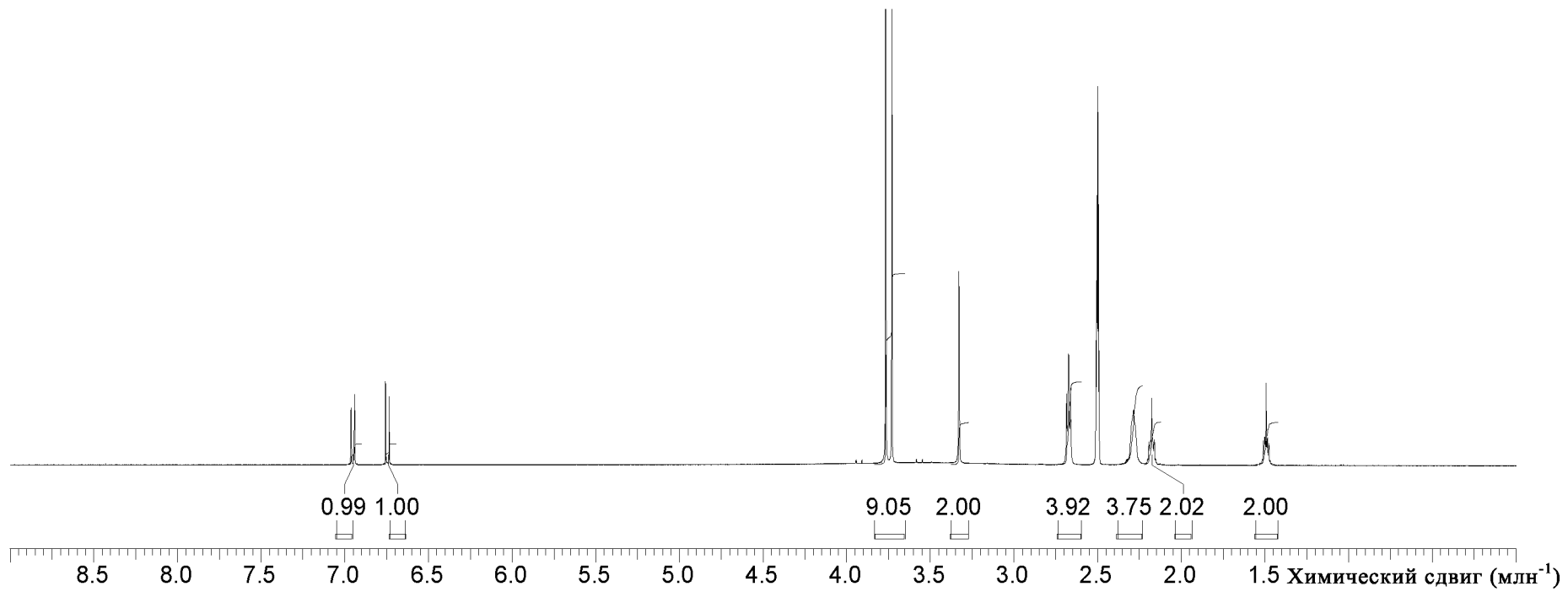
5 6. Фармацевтическая композиция по п. 5, которая выполнена в форме таблетки для перорального введения с немедленным высвобождением, в форме матричной таблетки для перорального введения с пролонгированным высвобождением или в форме мини-гранул с покрытием в капсулах для перорального введения раз в день.

10

7. Фармацевтическая композиция по одному из пунктов 5 или 6, которая дополнительно включает бета-блокатор.

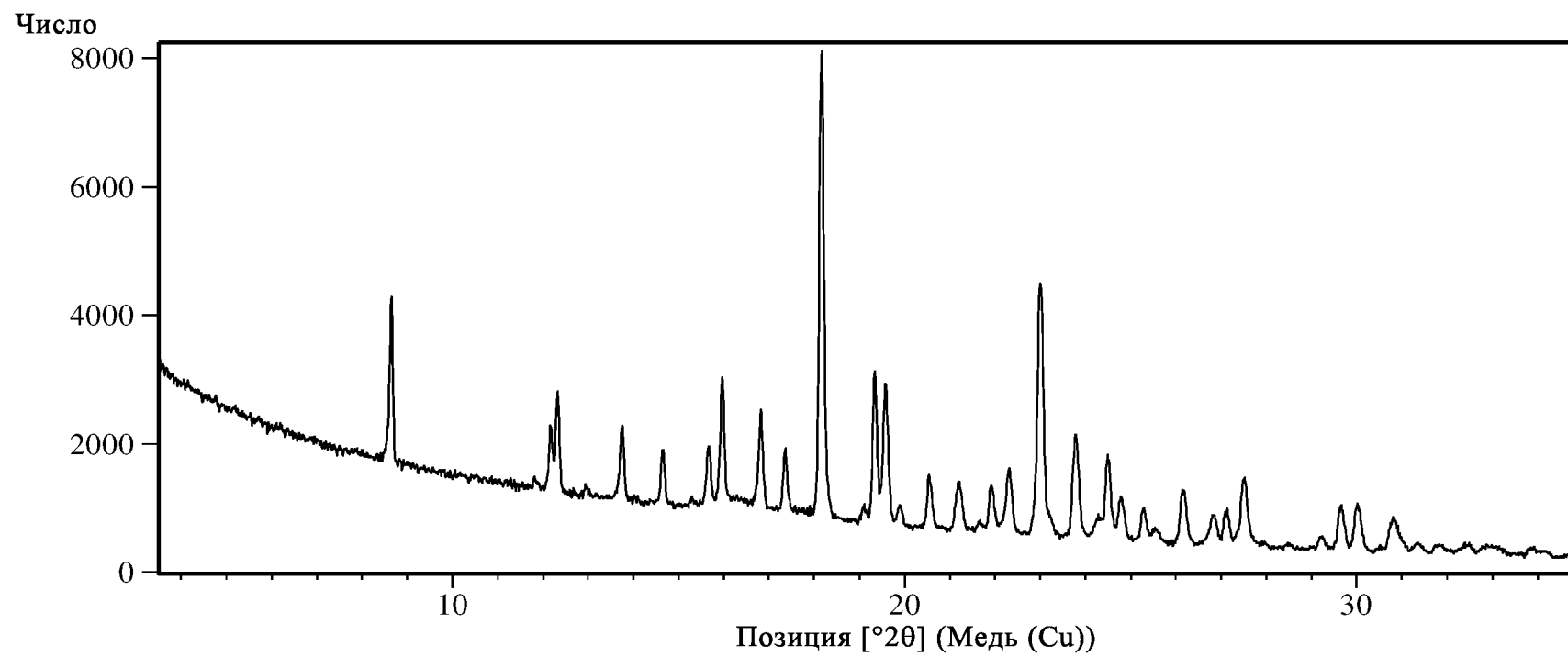
15 8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой бета-блокатор представляет собой метопролол или бисопролол.

20 9. Соль триметазидина по п. 1 или фармацевтическая композиция по одному из пунктов с 5 по 8 для применения в профилактическом лечении стенокардии, при хориоретинальных расстройствах или для лечения головокружения сосудистого происхождения.



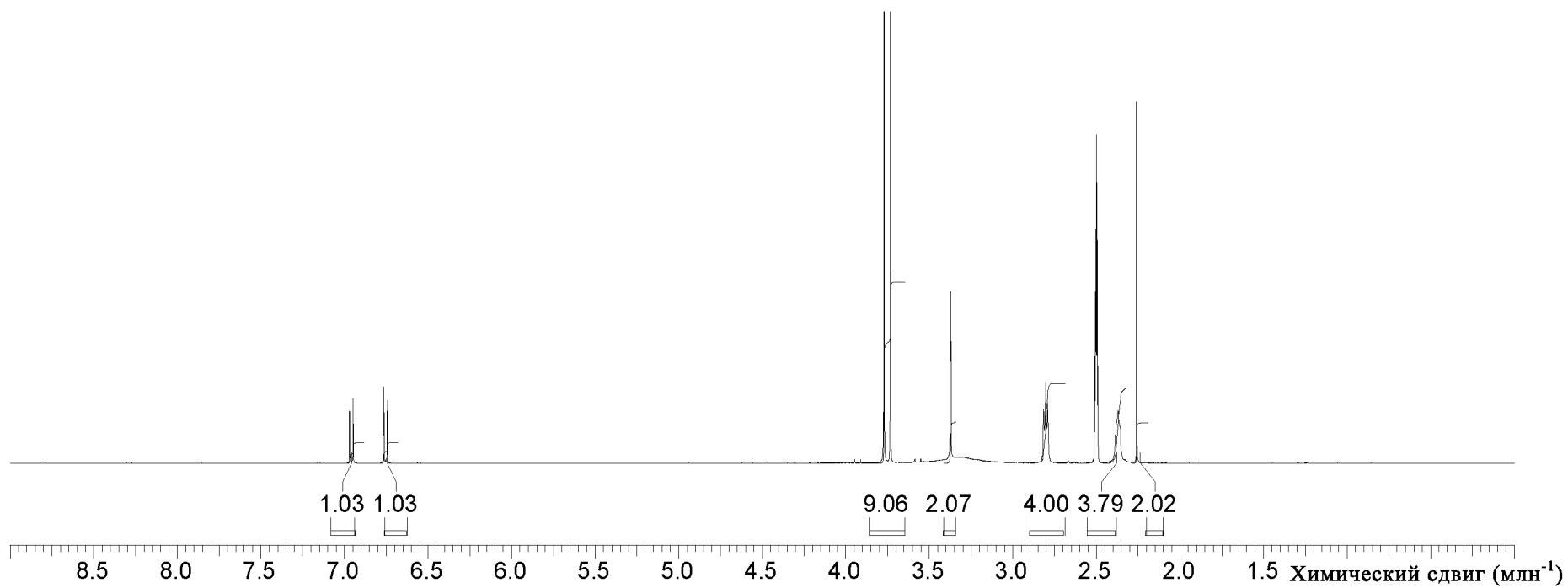
Фигура 1а – Спектр ^1H ЯМР соли гемиадипата триметазидина, полученной в Примере 1

2/12



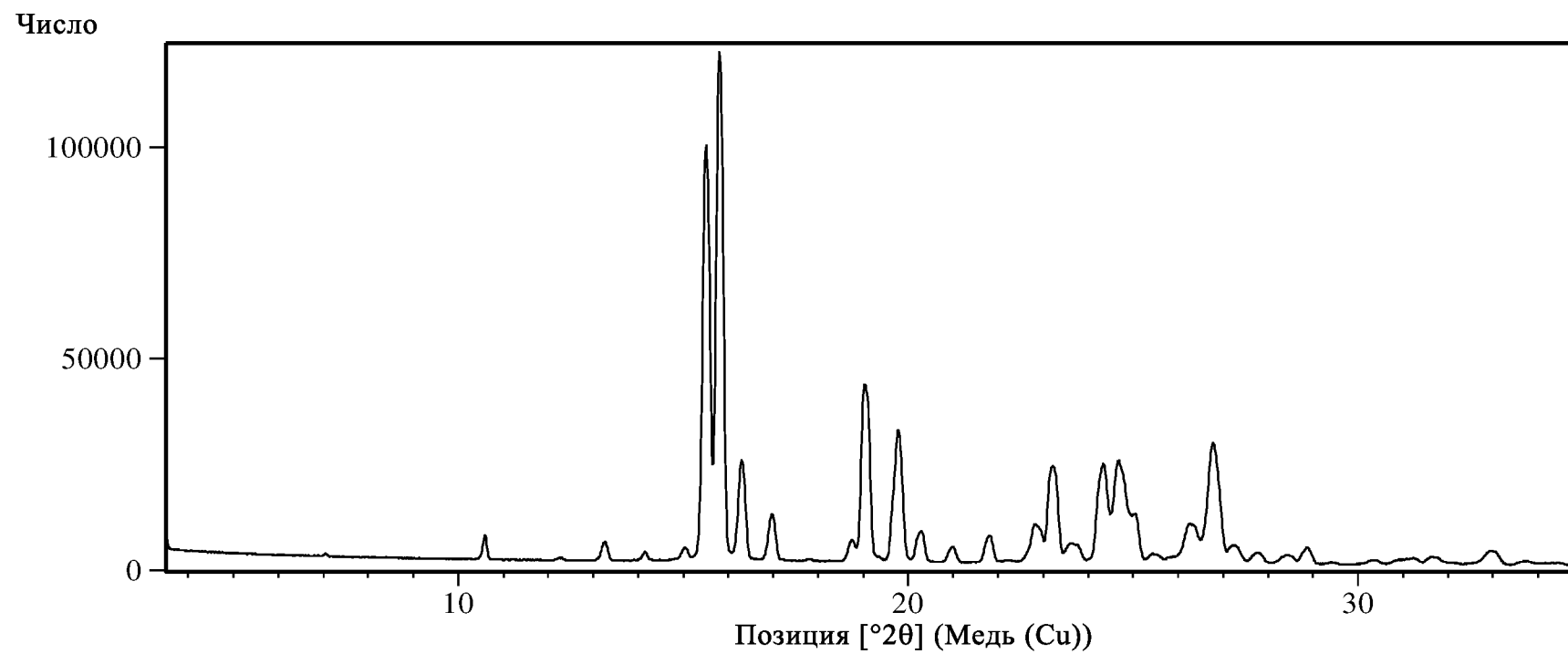
Фигура 1б – XRPD-рентгенограмма соли гемиадипата триметазидина, полученной в Примере 1

3/12



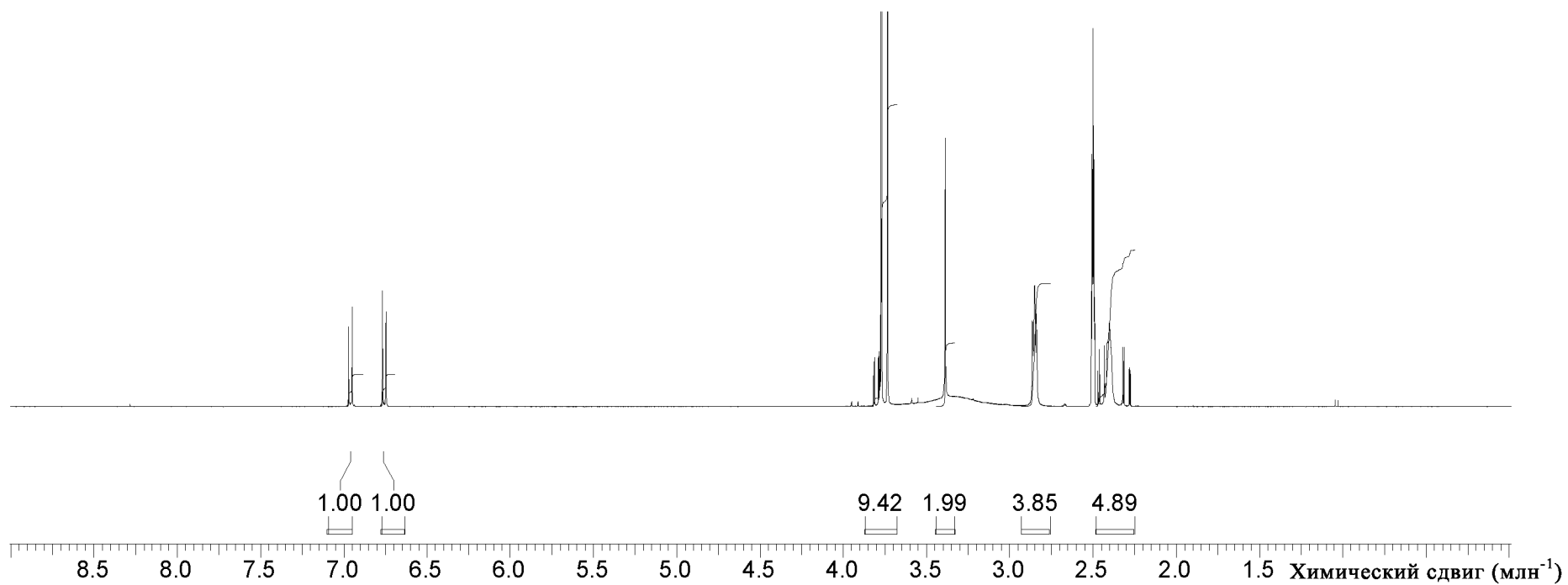
Фигура 2а – Спектр ^1H ЯМР соли гемисукцината триметазидина, полученной в Примере 2

4/12

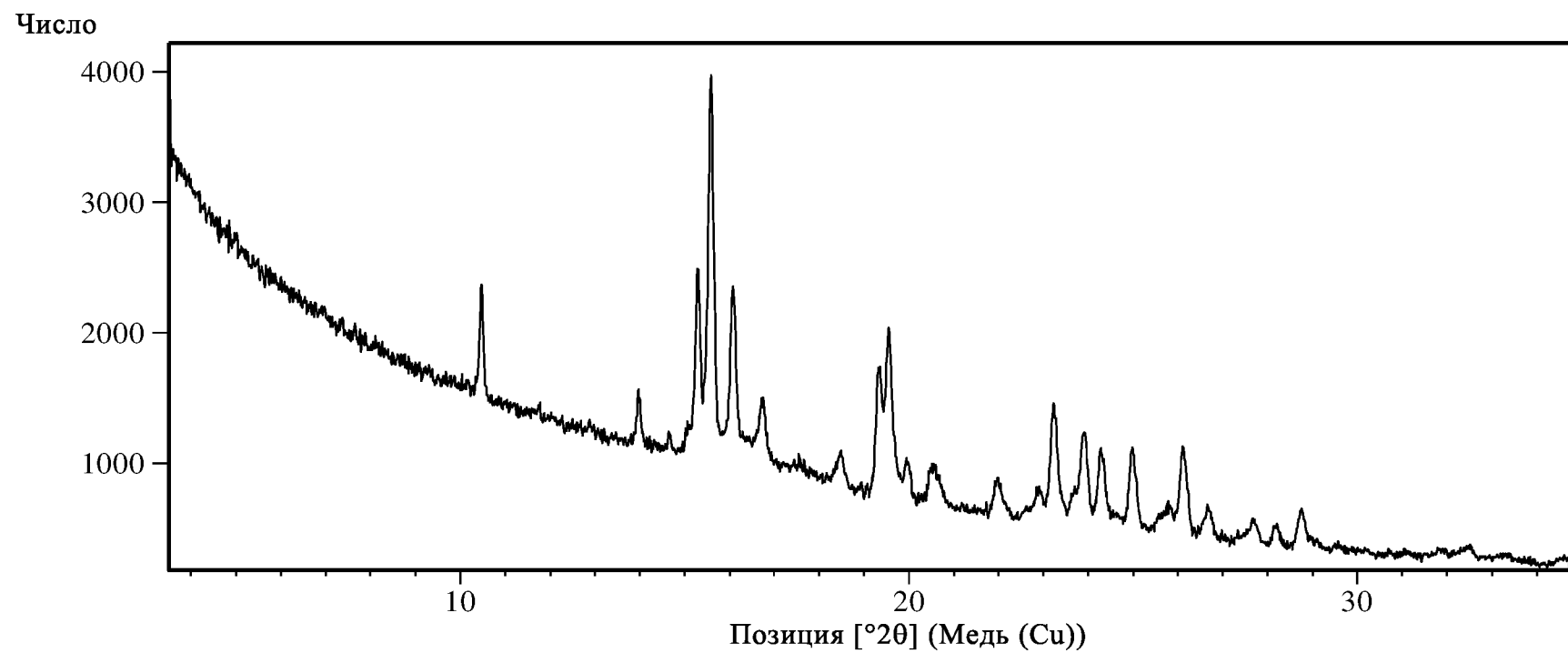


Фигура 2б – XRPD-рентгенограмма соли гемисукцината триметазидина, полученной в Примере 2

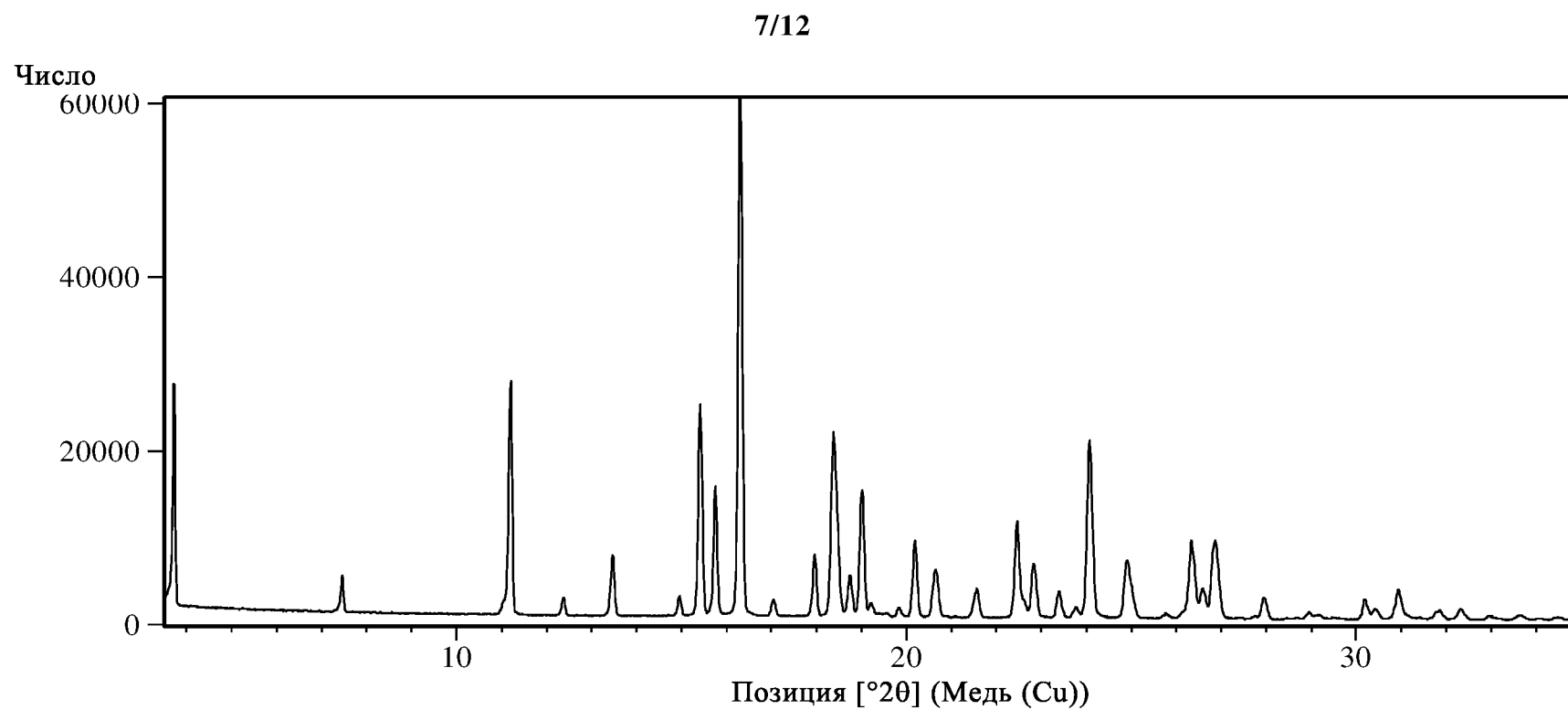
5/12



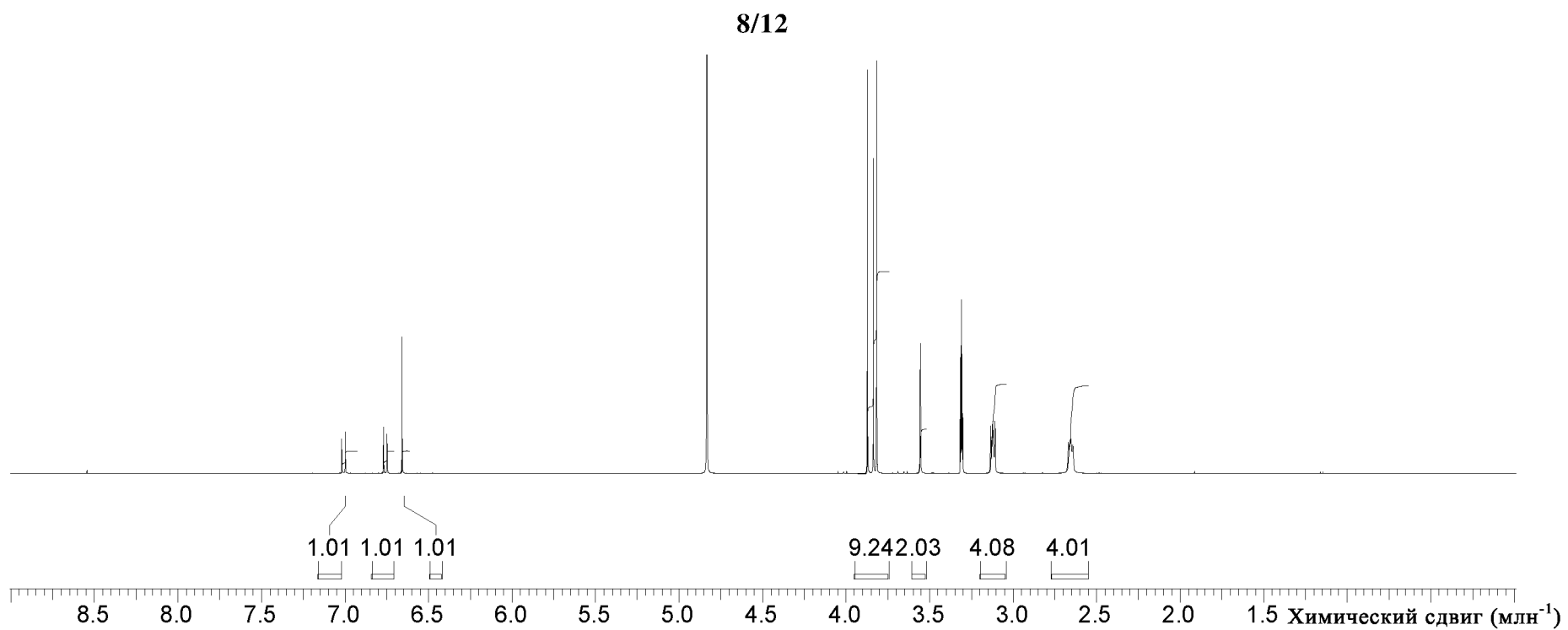
Фигура 3а – Спектр ^1H ЯМР соли гемималата триметазидина, полученной в Примере 3



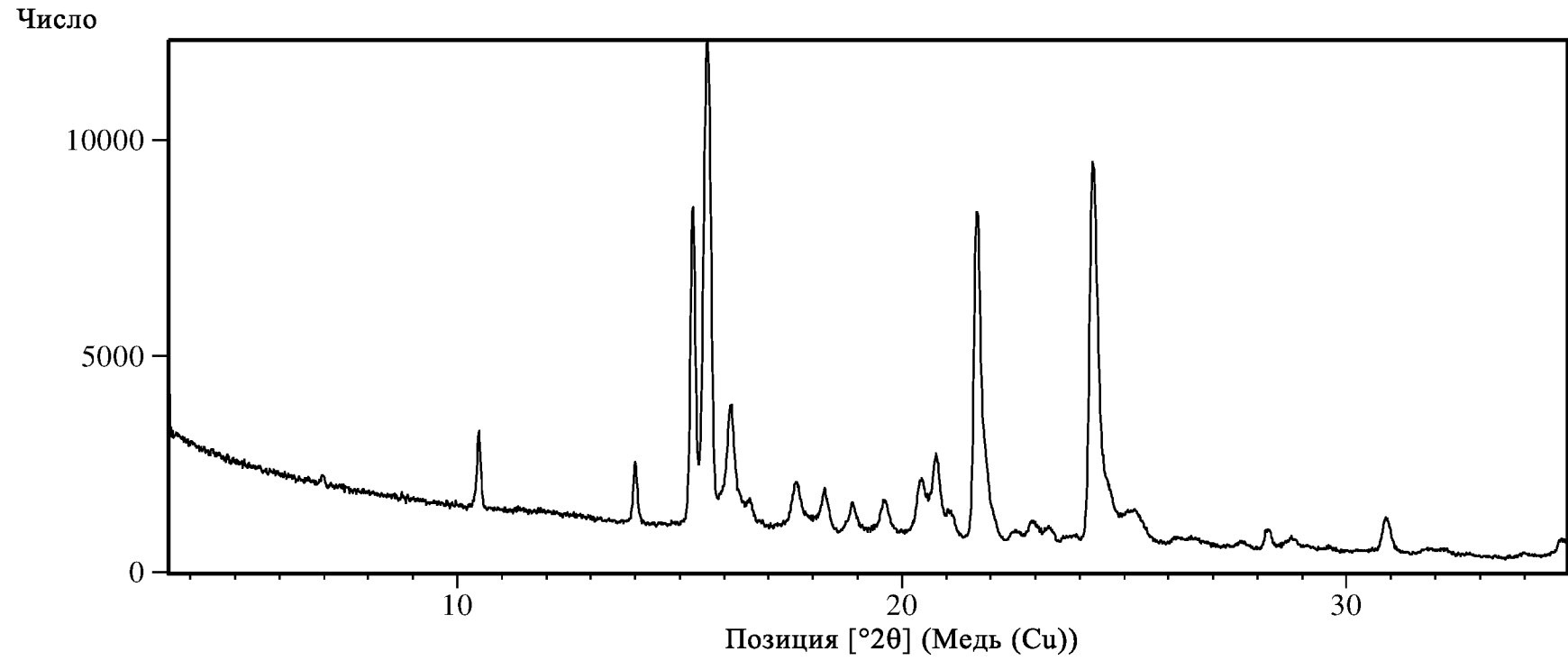
Фигура 3б – XRPD-рентгенограмма соли гемисукцината триметазидина, полученной в Примере 3



Фигура 4 – XRPD-рентгенограмма соли гемисульфата триметазидина, полученной в Примере 4

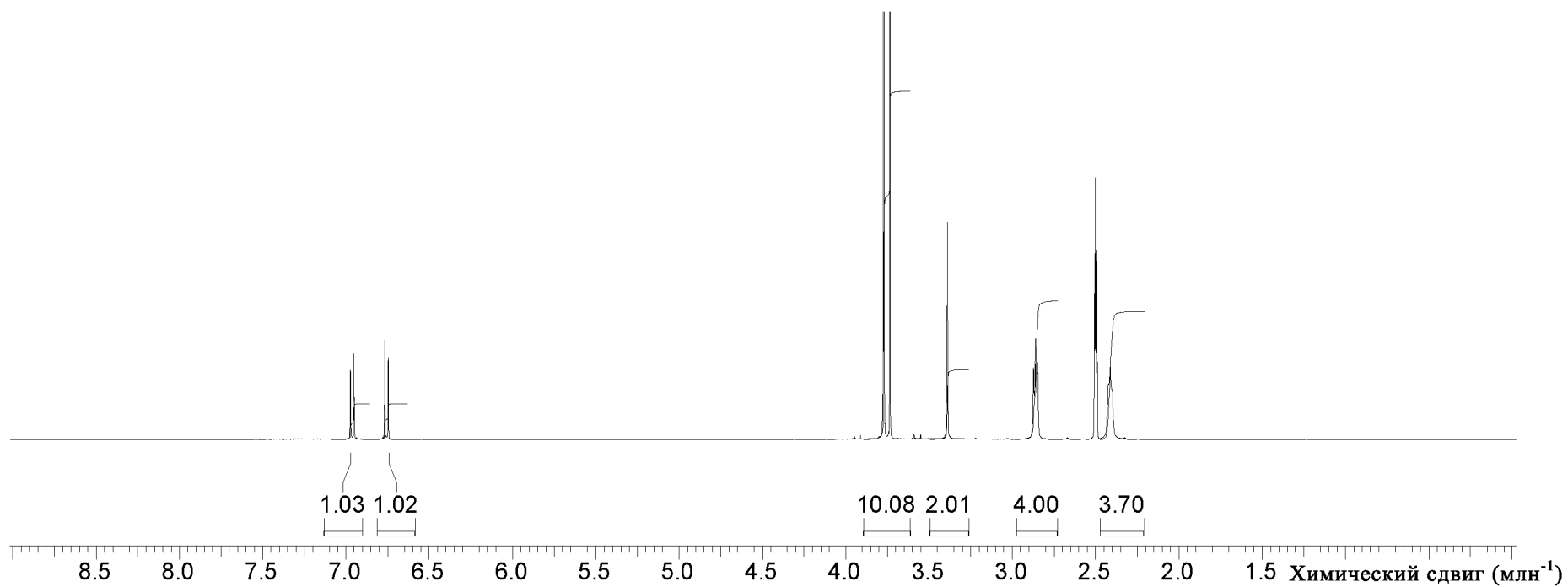


Фигура 5а – Спектр ¹H ЯМР соли гемифумарата триметазидина, полученной в Примере 5

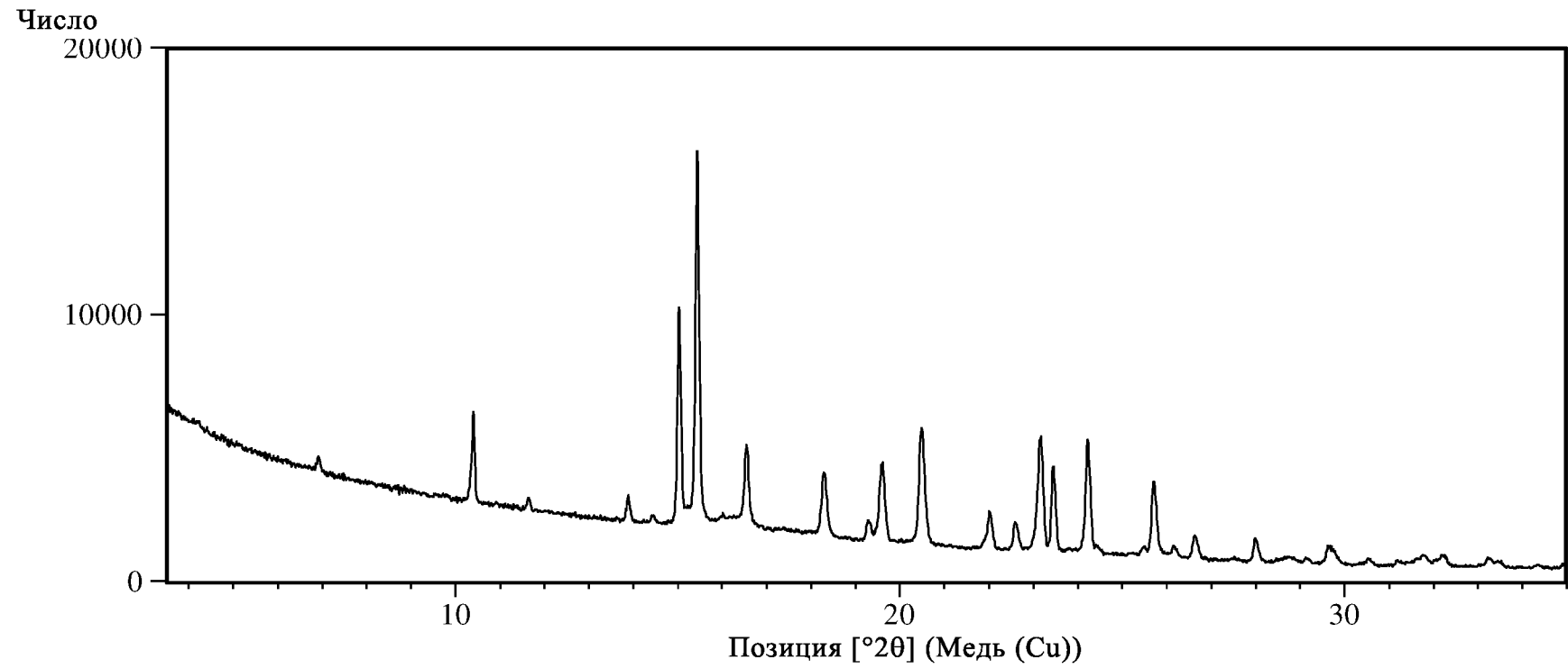


Фигура 5б – XRPD-рентгенограмма соли гемифумарата триметазидина, полученной в Примере 5

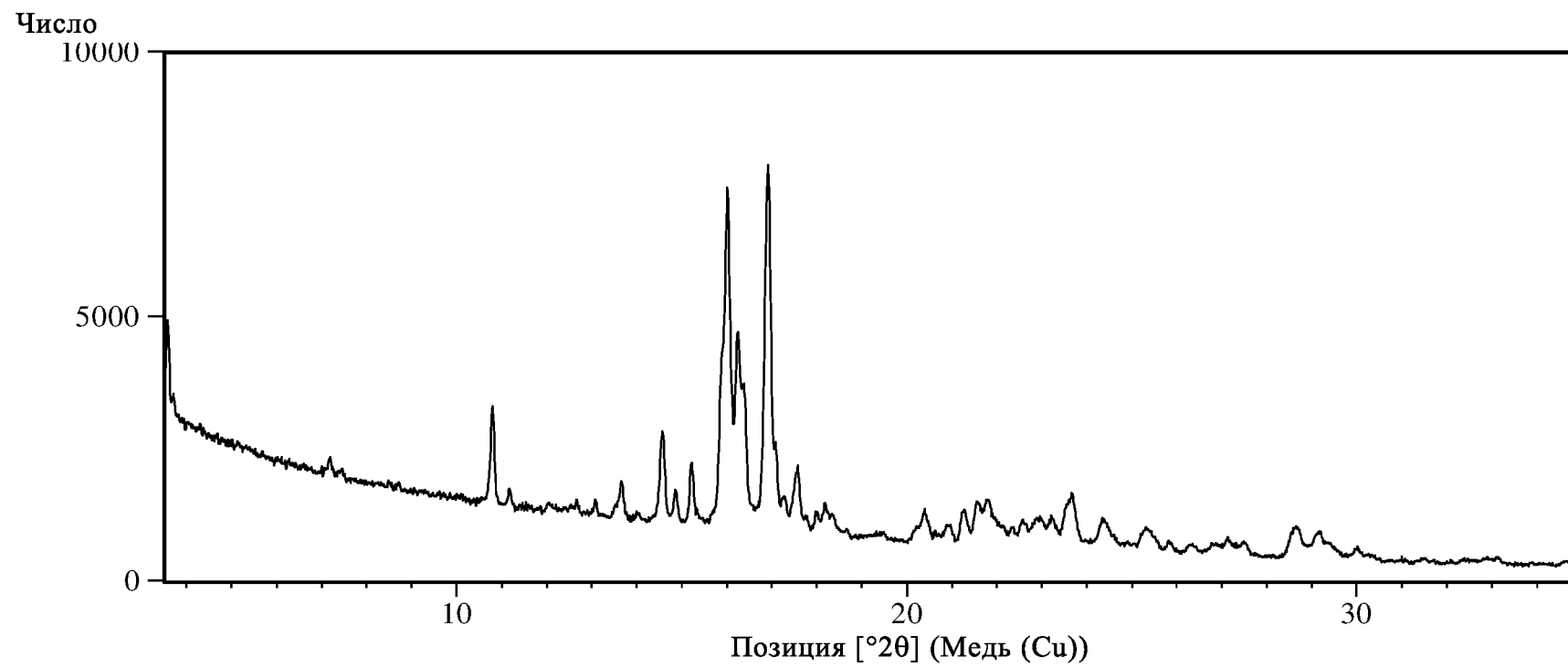
10/12



Фигура 6а – Спектр ^1H ЯМР соли гемитартрата триметазидина, полученной в Примере 6



Фигура 6б – XRPD-рентгенограмма соли гемитартрата триметазидина, полученной в Примере 6



Фигура 7 – XRPD-рентгенограмма соли гемифосфата триметазидина, полученной в Примере 7