

Настоящее изобретение относится к цетилпиридиниевой соли противовоспалительного средства и к фармацевтическим композициям, содержащим ее.

Известно, что многие арилуксусные и арилпропионовые кислоты и их соли присоединения оснований (основно-аддитивные) вместе с фармацевтически приемлемыми органическими и минеральными основаниями широко применяются в качестве нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) как системно, так и локально.

Эффективность НПВС широко известна. Однако также известно, что их терапевтически полезная активность сопровождается вредными побочными эффектами, особенно для слизистой оболочки желудка, в наибольшей степени, когда их вводят системно. Таким образом, в случае локализованных патологий указанные соединения предпочтительно вводят местно.

Для этой цели, так как кислотная форма НПВС фактически нерастворима в воде, исследован ряд основно-аддитивных солей с фармакологически приемлемыми органическими и минеральными основаниями.

Некоторые НПВС относительно легко образуют основно-аддитивные соли, обладающие такой растворимостью в воде, что они становятся пригодными для их включения в фармацевтические формы для местного применения, например, в гели, кремы, мамады, глазные капли, жидкости для полоскания рта, средства для вагинальных орошений (промываний) и т.п.

С другой стороны, растворимость в воде основно-аддитивных солей других НПВС является недостаточной для приготовления фармацевтических форм для локального применения без привлечения средств, повышающих растворимость, таких как спирты, ПАВ (сурфактанты) и т.п.

Одним из таких НПВС является диклофенак (2-(2,6-дихлоранилино)фенилуксусная кислота). Как известно из литературы, единственная соль диклофенака, обладающая растворимостью в воде, достаточной для приготовления фармацевтических форм для локального применения, представляет собой соль холина (EP-A-0521393). Однако указанная соль имеет типичные недостатки холина, заключающиеся в неприятном запахе и вкусе. Данные органолептические свойства являются особенно негативными для фармацевтических форм, предназначенных для локального лечения заболеваний полости ротоглотки, таких как жидкости для полоскания рта и аэрозоли, терапевтическая активность которых тем выше, чем дольше они остаются в контакте со слизистыми оболочками.

Также известно, что локальные воспаления часто поддерживаются или сопровождаются бактериальными инфекциями или являются следствием хирургических операций. В обоих случаях, вместе с противовоспалительным лечением необходимо вводить и антибактериальное средство для терапевтических или профилактических целей.

С учетом сказанного следует приготавливать фармацевтическую форму для локального применения, содержащую комбинацию двух различных соединений: основно-аддитивную соль НПВС, достаточно растворимую в воде, и антибактериальное средство, которое также является достаточно растворимым в воде. Однако нет тривиального способа для того, чтобы найти два соединения, которые в дополнение к вышеупомянутому физико-химическим свойствам также обладают оптимальным активным спектром, являются совместимыми друг с другом и образуют фармацевтические формы, которые остаются стабильными в течение продолжительного времени.

В данной работе установлено, что цетилпиридиниевая (1-гексадецилпиридиниевая) соль диклофенака обладает такими характеристиками.

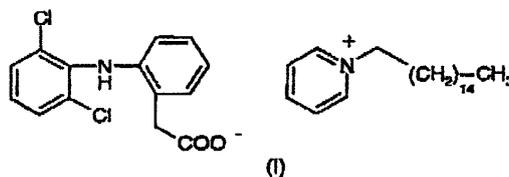
Еще более удивительным представляется тот установленный факт, что соль недостаточно растворима в воде, но, в присутствии воды, она набухает с образованием растворов/суспензий гелеобразной консистенции с тенденцией включения в них значительных количеств воздуха. Данное свойство представляет собой особенное преимущество при приготовлении фармацевтических форм для местного (локального) применения, так как отпадает необходимость в добавлении наполнителей, обеспечивающих вязкость.

Кроме того, данная соль относительно приятна (аппетитна) на вкус.

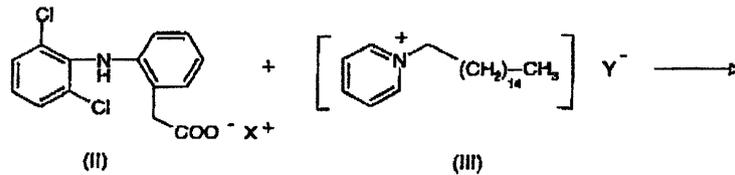
Данная соль представляет собой устойчивое кристаллическое вещество с узким интервалом температуры плавления (52-55°C).

Ее стабильность в присутствии воды является фактически безграничной и, следовательно, достаточной для фармацевтического применения.

В одном из аспектов, настоящее изобретение, таким образом, относится к цетилпиридиниевой соли диклофенака формулы (I)



В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу, который включает получение цетилпиридиниевой соли диклофенака (I) по следующей схеме:



(I) + XY

где

X представляет собой H или минеральный или органический катион, и

Y представляет собой OH или галоген, в подходящем растворителе, и выделение соли (I), полученной таким образом, следуя традиционным методикам.

Примеры предпочтительных катионов представляют собой катионы щелочных металлов.

В первом предпочтительном варианте осуществления натриевую соль диклофенака подвергают взаимодействию с цетилпиридиний хлоридом.

Во втором предпочтительном варианте осуществления диклофенак-кислоту (X=H) подвергают взаимодействию с цетилпиридиний гидроксидом.

Предпочтительный растворитель представляет собой воду. Примеры других подходящих растворителей представляют собой алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, кетоны и галогенуглеводороды с низкой молекулярной массой.

Предпочтительно, алифатический галогенуглеводород с низкой молекулярной массой содержит от 1 до 3 атомов углерода. Более предпочтительно, его выбирают из группы, включающей метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, трихлорэтан, тетрахлорэтан, трихлорэтилен и трихлорпропан.

Образовавшуюся таким образом соль (I) изобретения выделяют с помощью традиционных процедур, таких как разделение фаз или выпаривание растворителя.

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективную дозу цетилпиридиниевой соли диклофенака (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный ингредиент.

Предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения приготовлены в виде подходящих лекарственных форм.

Примеры подходящих лекарственных форм представляют собой таблетки, капсулы, таблетки с покрытием, гранулы, растворы и сиропы для перорального введения; кремы, гели, мази, мази, медицинские зубные пасты, медицинские пластыри, глазные капли, жидкости для полоскания рта, средства для вагинальных промываний при локальном применении; суппозитории для ректального введения, стерильные растворы для введения инъекцией и аэрозоли.

Лекарственные формы для локального применения являются предпочтительными.

Лекарственные формы могут также содержать другие обычные ингредиенты, которые хорошо известны в данной области, например консервирующие средства, стабилизаторы, буферы, соли для регулирования осмотического давления, подсластители, эмульгаторы, красящие вещества, ароматизаторы и т.п.

Особенно предпочтительны фармацевтические формы в виде растворов или суспензий гелеобразной консистенции. Они могут быть легко приготовлены простым добавлением воды. Обычно, массовое отношение соли настоящего изобретения к воде изменяется от 1:1 до 1:15. Предпочтительно, могут быть также добавлены консервирующие средства и ароматизаторы. Одно из свойств суспензий гелеобразной консистенции данного изобретения заключается в том, что для них не требуется добавка полимеров, обеспечивающих вязкость, таких как полисилоксаны, полочкамеры, карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилвиноловые полимеры и т.п., которые обычно необходимы для получения геля.

Если требуется для конкретных видов лечения, то фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать другие фармакологически активные ингредиенты, введение которых осуществляется одновременно.

В фармацевтической композиции настоящего изобретения доза цетилпиридиниевой соли диклофенака (I) может меняться в широком диапазоне в зависимости от известных факторов, например от типа заболевания, подлежащего лечению, тяжести заболевания, массы тела пациента, лекарственной формы, назначенного пути введения и числа введений в сутки.

Однако оптимальное количество может быть определено легко и в соответствии с установившейся практикой специалистом в данной области на основе известной активности диклофенака и цетилпиридиния в процессе лечения.

Лекарственные формы фармацевтической композиции настоящего изобретения могут быть приготовлены по методикам, хорошо известным фармацевтам-химикам, которые включают смешивание, гранулирование, прессование, растворение, стерилизацию и т.п.

Преимущественно, фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть применена в травматологии, флебологии, одонто stomатологии, ларингологии, отологии, ринологии, офтальмологии, урологии, гинекологии, проктологии, дерматологии и т.п.

Примеры, которые следуют, служат для иллюстрации изобретения, никоим образом не ограничивая его.

Пример 1. Приготовление цетилпиридиниевой соли диклофенака (способ А).

Раствор моногидрата цетилпиридинийхлорида (5,35 г; 14,94 ммоль) в воде (60 мл), предварительно нагретый до 60°C, быстро добавляли по каплям к раствору натрия диклофенака (5,0 г; 15,72 ммоль) в воде (50 мл) при 60°C при перемешивании.

После перемешивания при 60°C в течение 3 ч раствор охлаждали. Образовывались две фазы. Нижнюю маслянистую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (70 мл).

Маслянистую фазу обрабатывали дихлорметаном (20 мл), что приводило к появлению водной фазы, которую отбрасывали.

Две органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха в вакууме. Маслянистый остаток (8,87 г) переводили в твердое состояние растиранием в холодном изопропиловом эфире (25 мл) и получали кристаллическое белое вещество с температурой плавления 52-55°C.

H<sub>2</sub>O (К.Ф.); 3,1%; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (т, 3Н, J=6, 4 Гц), 1,10-1,40 (м, 26Н), 1,79-1,97 (м, 2Н), 3,05 (с, 2Н, H<sub>2</sub>O), 3,66 (с, 2Н), 4,69 (т, 2Н, J=7,2 Гц), 6,44 (д, 1Н, J=7,4 Гц), 6,74-7,01 (м, 3Н), 7,18 (д, 1Н, J=6,2 Гц), 7,29 (д, 2Н, J=9,0 Гц), 7,78-7,87 (м, 2Н), 8,12-8,22 (м, 1Н), 8,96 (д, 2Н, J=5,6 Гц), 9,62 (уш.с, 1Н).

Пример 2. Приготовление цетилпиридиниевой соли диклофенака (способ В).

Натрий диклофенак (3,18 г; 10 ммоль) и цетилпиридинийхлорид (3,40 г; 10 ммоль) в метилхлориде (40 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре и перемешивании до полного завершения реакции обмена (примерно 30 мин).

После удаления хлорида натрия фильтрованием при пониженном давлении органический раствор промывали водой (5 мл). Воду отделяли от эмульсии и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия.

Растворитель удаляли, к остатку добавляли изопропиловый эфир и выдерживали в течение ночи на холоду.

Образовавшийся твердый продукт отделяли фильтрованием и сушили при пониженном давлении.

Таким образом получали белое твердое вещество (5,4 г); т. пл. 52-55°C со спектроскопическими характеристиками, идентичными характеристикам, приведенным в примере 1.

Пример 3. Гель/суспензия для локального применения.

Цетилпиридиниевая соль диклофенака	1,00 г
Очищенная вода	4,00 г

Пример 4. Жидкость для полоскания рта.

Раствор состава, приведенного ниже, готовили по обычным методикам.

Цетилпиридиниевая соль диклофенака	0,20 г
Ксилит	10,00 г
Бензоат натрия	1,00 г
Природные ароматизаторы	0,30 г
Краситель Е114	0,20 г
Очищенная вода, qs (сколько требуется) до	100,00 г

Пример 5. Медицинская зубная паста.

Зубную пасту состава, приведенного ниже, готовили по обычным методикам.

Цетилпиридиниевая соль диклофенака	0,10 г
Ксилит	5,00 г
Монофторборат натрия	0,15 г
Природные ароматизаторы	0,45 г
Лаурилсульфат натрия	0,10 г
Ксантановая камедь	10,0 г
Краситель Е131	0,20 г
Очищенная вода, сколько требуется до	100,00 г

Пример 6. Гель для десен.

Гель состава, приведенного ниже, готовили по обычным методикам.

Цетилпиридиниевая соль диклофенака	1,00 г
Катон™	0,65 г
Динатрий ЭДТА (EDTA)	0,10 г
Полиэтоксильрованное гидрированное касторовое масло	6,00 г
Полоксамер™ 407	22,00 г
Полисорбат	6,00 г
Хлорид натрия	0,50 г
Стерильная очищенная вода, сколько требуется до	100,00 г

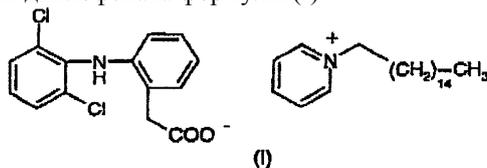
Пример 7. Проктологическая мазь.

Мазь состава, приведенного ниже, готовили по обычным методикам.

Цетилпиридиниевая соль диклофенака	0,50 г
Бензокаин	1,00 г
Жидкий парафин	3,00 г
Полиэтиленгликоль (смесь)	50,00 г
Белый вазелин	10,00 г
Пропиленгликоль	10,00 г
Тальк	5,00 г
Стерильная очищенная вода, сколько требуется до	100,00 г

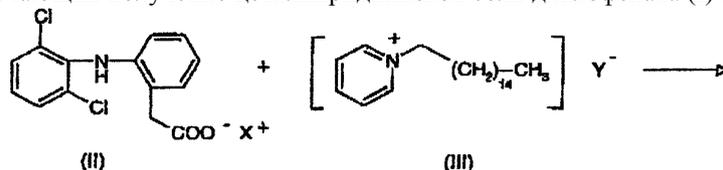
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Цетилпиридиниевая соль диклофенака формулы (I)



2. Цетилпиридиниевая соль диклофенака (I) по п.1, отличающаяся тем, что она плавится при 52-55°C.

3. Способ, включающий получение цетилпиридиниевой соли диклофенака (I) по следующей схеме:



(I) + XY

где

X представляет собой H или минеральный или органический катион и

Y представляет собой OH или галоген,

в подходящем растворителе и отделение соли (I), полученной таким образом, по традиционным методикам.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что X представляет собой щелочной металл.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что Y представляет собой Cl.

6. Способ по п.3, отличающийся тем, что растворитель представляет собой воду.

7. Способ по п.3, отличающийся тем, что растворитель представляет собой галогенуглеводород с низкой молекулярной массой.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что галогенуглеводород содержит от 1 до 3 атомов углерода.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что галогенуглеводород выбран из группы, включающей метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, трихлорэтан, тетрахлорэтан, трихлорэтилен и трихлорпропан.

10. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит эффективную дозу цетилпиридиниевой соли диклофенака (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный ингредиент.

11. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что цетилпиридиниевая соль диклофенака (I) плавится при 52-55°C.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6