



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

<i>C07C 215/66</i> (2006.01)	<i>C07D 319/16</i> (2006.01)
<i>C07C 215/40</i> (2006.01)	<i>C07D 317/46</i> (2006.01)
<i>C07C 217/68</i> (2006.01)	<i>C07F 9/09</i> (2006.01)
<i>C07C 217/74</i> (2006.01)	<i>A61K 31/135</i> (2006.01)
<i>C07D 275/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/137</i> (2006.01)
<i>C07D 213/63</i> (2006.01)	<i>A61K 31/428</i> (2006.01)
<i>C07D 333/32</i> (2006.01)	<i>A61K 31/426</i> (2006.01)
<i>C07D 277/34</i> (2006.01)	<i>A61K 31/661</i> (2006.01)
<i>C07D 291/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/44</i> (2006.01)
<i>C07D 295/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/381</i> (2006.01)

(см. прод.)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003127396/04, 28.02.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.02.2002(30) Конвенционный приоритет:
28.02.2001 DE 10109763.8

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2005

(45) Опубликовано: 10.11.2007 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 0012067 A1, 09.03.2000. US 4362730
A, 07.12.1982. EP 061654 A1, 11.03.1982. RU
98104277 A1, 27.01.2000. RU 2156129 A,
20.09.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.09.2003(86) Заявка РСТ:
EP 02/02169 (28.02.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/067916 (06.09.2002)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БАРТОЛОМЭУС Иоганнес (DE),
КУГЕЛЬМАНН Генрих (DE)

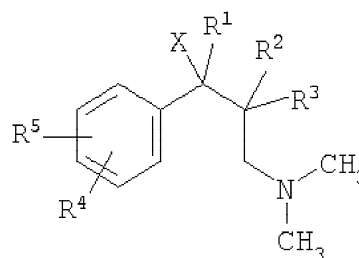
(73) Патентообладатель(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЛИ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым растворимым фармацевтическим солям, образованным из солеобразующего действующего соединения общей формулы (I) или (II) и заменителя сахара, которые могут быть использованы для получения лекарственных средств, пригодных для лечения боли и для лечения недержания мочи. Солеобразующее действующее вещество представляет собой солеобразующее соединение из числа 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений общей формулы I



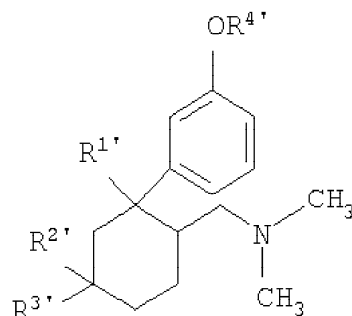
I

в которой

X обозначает OH, F, Cl, H или группу OCOR^6 , R^1
представляет собой C_{1-4} алкильную группу, R^2

представляет собой H или C₁₋₄алкильную группу, а R³ представляет собой H или C₁₋₄алкильную группу с прямой цепью или

R² и R³ вместе образуют C₄₋₇циклоалкильную группу и, если R⁵ обозначает H, то R⁴ представляет собой группу O-Z в мета-положении, где Z обозначает H, C₁₋₃алкил, PO(O-C₁₋₄алкил)₂, CO(OC₁₋₅алкил), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃алкил), CO-C₆H₄-R⁷, при этом R⁷ представляет собой ОСОС₁₋₃алкил в орто-положении или группу СН₂N(R⁸)₂ в мета- либо пара-положении, где R⁸ обозначает C₁₋₄алкил или 4-морфолиногруппу, либо R⁴ представляет собой S-C₁₋₃алкил в мета-положении, мета-Cl, мета-F, группу CR⁹R¹⁰R¹¹ в мета-положении, где R⁹, R¹⁰ и R¹¹ обозначают H или F, OH-группу в орто-положении, O-C₂₋₃алкил в орто-положении, пара-F или группу CR⁹R¹⁰R¹¹ в пара-положении, где R⁹, R¹⁰ и R¹¹ обозначают H или F, или если R⁵ обозначает находящиеся в пара-положении Cl, F, OH-группу или O-C₁₋₃-алкил, то R⁴ представляет собой находящиеся в мета-положении Cl, F, OH-группу или O-C₁₋₃-алкил или R⁴ и R⁵ вместе образуют группу 3,4-ОСН=СН- либо 3,4-ОСН=СНО-, R⁶ обозначает C₁₋₃алкил, или солеобразующее действующее вещество представляет собой солеобразующее соединение из числа 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановых соединений общей формулы II



II

в которой R¹ представляет собой H, OH, Cl или F, R² и R³ имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H, C₁₋₄алкил, бензил, CF₃, OH, ОСН₂-C₆H₅, O-C₁₋₄алкил, Cl или F, при условии, что по меньшей мере один из радикалов R² либо R³ обозначает H, R⁴ представляет собой H, СН₃, PO(OC₁₋₄алкил)₂, CO(OC₁₋₅алкил), CO-NH-C₆H₄-C₁₋₃алкил, CO-C₆H₄-R⁵, CO-C₁₋₅алкил, CO-CHR⁶NHR⁷ или незамещенную либо замещенную пиридинильную, тиенильную, тиазолильную или фенильную группу, R⁵ представляет собой ОС(О)С₁₋₃алкил в орто-положении или СН₂-N(R⁸)₂ в мета- либо пара-положении, где R⁸ обозначает C₁₋₄алкил или оба радикала R⁸ вместе с N образуют 4-морфолиногруппу, и R⁶ и R⁷ имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H или C₁₋₆алкил, при условии, что если оба радикала R² и R³ представляют собой H, то R⁴ не обозначает СН₃, когда дополнительно R¹ представляет собой H, OH или Cl, либо R⁴ не обозначает H, когда дополнительно R¹ представляет собой OH. Изобретение также относится к лекарственному средству на основе указанных солей. 4 н. и 10 з.п.ф-лы, 1 табл.

RU 2309942 C2

(51) МПК

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

RU 2309942 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07C 215/66</i> (2006.01)	<i>C07D 319/16</i> (2006.01)
<i>C07C 215/40</i> (2006.01)	<i>C07D 317/46</i> (2006.01)
<i>C07C 217/68</i> (2006.01)	<i>C07F 9/09</i> (2006.01)
<i>C07C 217/74</i> (2006.01)	<i>A61K 31/135</i> (2006.01)
<i>C07D 275/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/137</i> (2006.01)
<i>C07D 213/63</i> (2006.01)	<i>A61K 31/428</i> (2006.01)
<i>C07D 333/32</i> (2006.01)	<i>A61K 31/426</i> (2006.01)
<i>C07D 277/34</i> (2006.01)	<i>A61K 31/661</i> (2006.01)
<i>C07D 291/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/44</i> (2006.01)
<i>C07D 295/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/381</i> (2006.01)

(to be continued)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003127396/04**, **28.02.2002**(24) Effective date for property rights: **28.02.2002**(30) Priority:
28.02.2001 DE 10109763.8(43) Application published: **20.03.2005**(45) Date of publication: **10.11.2007 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **29.09.2003**(86) PCT application:
EP 02/02169 (28.02.2002)(87) PCT publication:
WO 02/067916 (06.09.2002)

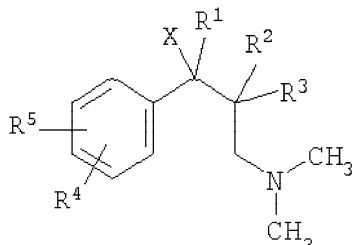
Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):
BARTOLOMEHUS logannes (DE),
KUGEL'MANN Genrikh (DE)(73) Proprietor(s):
GRJuNENTAL' GMBKh (DE)(54) **PHARMACEUTICAL SALTS AND MEDICINAL AGENT**

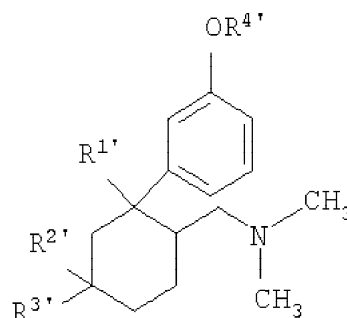
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel soluble pharmaceutical salts formed from salt-forming active compound of the general formula (I) or (II)



I



II

substitute that can be used in preparing medicinal agents useful in pain and enuresis treatment. Salt-forming active substance represents a salt-forming compound among 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compounds of the general formula (I) wherein X means -OH, F, Cl, H or group -OCOR⁶; R¹ represents (C₁-C₄)-alkyl group; R² represents H or (C₁-C₄)-alkyl group; R³ represents H

or (C₁-C₄)-alkyl group with a direct chain, or R² and R³ form in common (C₄-C₇)-cycloalkyl group and if R⁵ means H then R⁴ represents group O-Z in *meta*-position wherein Z means H, (C₁-C₃)-alkyl, -PO-(O-C₁-C₄-alkyl)₂, -CO-(O-C₁-C₅-alkyl), -CONH-C₆H₄-(C₁-C₃-alkyl), -CO-C₆H₄-R⁷ wherein R⁷ represents -OCO-C₁-C₃-alkyl in *ortho*-position or group -CH₂N(R⁸)₂ in *meta*- or *para*-position and wherein R⁸ means (C₁-C₄)-alkyl or 4-morpholino-group, either R⁴ represents S-(C₁-C₃)-alkyl in *meta*-position, *meta*-Cl, *meta*-F, group -CR⁹R¹⁰R¹¹ in *meta*-position wherein R⁹, R¹⁰ and R¹¹ mean H or F, group -OH in *ortho*-position, O-(C₂-C₃)-alkyl in *ortho*-position, *para*-F or group -CR⁹R¹⁰R¹¹ in *para*-position wherein R⁹, R¹⁰ and R¹¹ mean H or F, or if R⁵ means Cl, F, group -OH or O-C₁-C₃-alkyl in *para*-position then R⁴ means Cl, F, group -OH or O-(C₁-C₃)-alkyl in *meta*-position, or R⁴ and R⁵ form in common group 3,4-OCH=CH- or OCH=CHO-; R⁶ means (C₁-C₃)-alkyl, or salt-forming active substance represents a salt-forming compound among 6-dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexane compounds of the general formula (II) wherein R¹

(51) Int. Cl.

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

represents H, -OH, Cl or F; R^{2'} and R^{3'} have similar or different values and represent H, (C₁-C₄)-alkyl, benzyl, -CF₃, -OH, -OCH₂-C₆H₅, O-(C₁-C₄)-alkyl, Cl or F under condition that at least one among radicals R^{2'} either R^{3'} means H; R^{4'} represents H, -CH₃, -PO-(O-C₁-C₄-alkyl)₂, -CO-(O-C₁-C₅-alkyl), -CO-NH-C₆H₄-(C₁-C₃)-alkyl, -CO-C₆H₄-R^{5'}, CO-(C₁-C₅)-alkyl, -CO-CHR^{6'}-NHR^{7'} or unsubstituted either substituted pyridyl, thienyl, thiazolyl or phenyl group; R^{5'} represents -OC(O)-(C₁-C₃)-alkyl in *ortho*-position or -CH₂N(R^{8'})₂ in *meta*- or *para*-position and wherein R^{8'} means (C₁-C₄)-alkyl, or both radicals R^{8'} in common with nitrogen atom (N) form 4-morpholino-group, and R^{6'} and R^{7'} have similar or different values and represent H or (C₁-C₆)-alkyl under condition that if both radicals R^{2'} and R^{3'} represent H then R^{4'} doesn't mean -CH₃ when R^{1'} represents additionally H, -OH or Cl, either R^{4'} doesn't mean H when R^{1'} represents additionally -OH. Also, invention relates to a medicinal agent based on indicated salts.

EFFECT: valuable medicinal properties of salts and drug.

14 cl, 1 tbl, 8 ex

R U 2 3 0 9 9 4 2 C 2

R U 2 3 0 9 9 4 2 C 2

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим солям, получаемым из биологически активного вещества и по меньшей мере одного заменителя сахара, к лекарственным средствам, содержащим эти соли, а также к применению этих солей для получения соответствующих лекарственных средств.

5 Многие фармацевтические действующие вещества, обладающие исключительно высокой эффективностью, при пероральном приеме часто вызывают у пациента самые неприятные ощущения, такие как горечь, приступы тошноты, вплоть до полного неприятия. Подобные отрицательные вкусовые ощущения приводят к тому, что некоторые пациенты не соблюдают точно предписанную дозировку и не относятся с должным пониманием к
10 соответствующим лекарственным средствам, которые высвобождают такое действующее вещество уже при приеме.

При получении лекарственных средств с использованием хорошо растворимых в воде фармацевтических действующих веществ фармацевтике во многих случаях приходится сталкиваться с определенными проблемами. Так, в частности, получение лекарственных
15 форм с контролируемым высвобождением действующих солей часто связано с серьезными трудностями, обусловленными высокой водорастворимостью этих солей. Ретардирование таких действующих веществ хотя и можно в определенной степени обеспечить за счет, например, нанесения на лекарственные формы соответствующего пленочного покрытия, однако, во-первых, такой тип ретардирования связан с относительно высокими
20 материально-техническими затратами, а во-вторых, подобные пленочные покрытия из водных покровных систем часто не представляют собой достаточно надежного диффузионного барьера для обладающих хорошей водорастворимостью действующих веществ. Поэтому для получения таких ретард-композиций действующих веществ требуются относительно дорогостоящие методы нанесения многослойных пленочных
25 покрытий. Если же для ретардирующих покрытий использовать органические растворители, то связанные с этим проблемы экологии и удаления или рециркуляции остатков растворителей дополнительно удорожают получение соответствующих композиций.

Исходя из вышеизложенного, в основу настоящего изобретения была положена задача предложить фармацевтические соединения действующих веществ, не имеющие горького
30 привкуса. Кроме того, предусматривалась возможность получения таких соединений более простым путем и более эффективная их ретардация.

Согласно изобретению указанная задача решается благодаря предлагаемым в нем фармацевтическим, т.е. физиологически совместимым, солям, получаемым из
35 фармацевтического действующего вещества и по меньшей мере одного заменителя сахара.

Объектом изобретения в соответствии с этим являются фармацевтические соли, получаемые из фармацевтического действующего вещества (далее: солеобразующее действующее вещество) и по меньшей мере одного заменителя сахара, за исключением тех фармацевтических солей, которые получают из заменителя сахара и трамадола, (+)-
40 трамадола, (-)-трамадола, (+)-деметилтрамадола, соответственно (-)-деметилтрамадола.

Согласно одному из предпочтительных вариантов осуществления изобретения растворимость предлагаемых в нем фармацевтических солей в воде составляет ≤ 250 мг/мл воды, предпочтительно ≤ 200 мг/мл, особенно предпочтительно ≤ 150 мг/мл и наиболее предпочтительно ≤ 100 мг/мл. Данное преимущество предлагаемых в
45 изобретении фармацевтических солей станет еще более убедительным, если сравнить их водорастворимость с этим показателем обладающей наилучшей способностью растворяться в воде соли соответствующего действующего вещества, указанной в перечне фармацевтических веществ Pharmazeutische Stoffliste, 12-е изд. ABDATA Pharma-Daten-Service, 65735 Eschborn/Taunus, предпочтительно в сравнении с соответствующим
50 гидроклоридом, а именно: водорастворимость солей по изобретению ниже по меньшей мере на 50%, предпочтительно по меньшей мере на 65%, особенно предпочтительно по меньшей мере на 75% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 85%.
Соответствующая публикация включена в этой части в настоящее описание в качестве

ссылки.

В качестве заменителей сахара приемлемы согласно изобретению все заменители сахара, которые с образованием по меньшей мере однократно отрицательно заряженной формы могут образовывать с соответствующим действующим веществом соль. Согласно

5 изобретению имеются в виду также такие фармацевтические соли, в которых наряду с фармацевтическим действующим веществом содержатся два или более различных заменителей сахара. Предпочтительно предлагаемые в изобретении фармацевтические соли содержат в качестве солеобразующих заменителей сахара сахарин, цикламат или ацесульфам, особенно предпочтительно сахарин.

10 В качестве действующих веществ приемлемы согласно изобретению все фармацевтические действующие вещества, которые с образованием по меньшей мере однократно положительно заряженной формы могут образовывать соль с соответствующим(-ми) заменителем(-ями) сахара, присутствующим(-ми) в анионной форме.

15 Согласно еще одному из предпочтительных вариантов осуществления изобретения солеобразующее действующее вещество в составе фармацевтической соли по изобретению выбрано из группы, включающей солеобразующие анальгетики, средства против ожирения, аналептики, противогипоксемические средства, антиревматические средства, антагонисты опиоидов, противоглистные средства, антиаллергены,

20 антиаритмические средства, антибиотики, ноотропные средства, антидиабетические средства, противорвотные средства, средства против головокружения, антиэпилептические средства, гипотензивные средства, антигипотонические средства, противогрибковые средства, противовоспалительные средства, противокашлевые средства, отхаркивающие средства, средства против атеросклероза, блокаторы β -рецепторов, блокаторы

25 кальциевых каналов, бронхолитики, противоастматические средства, антихолинергические средства, диуретики, средства, способствующие кровоснабжению, средства, предназначенные для отвыкания от вредных привычек, гериатрические средства, снотворные средства, седативные средства, иммуномодуляторы, средства для лечения ротовой полости, средства для лечения глотки, средства для лечения коронарного

30 кровообращения, средства, понижающие уровень липидов в крови, местно-анестезирующие средства, средства невралгии, желудочные средства, кишечные средства, средства против мигреней, миорелаксанты, наркотические средства, невропатические препараты, глазные средства, отолгические средства, средства против

35 болезни Паркинсона, психофармацевтические средства, ринологические средства, средства для лечения синусита, спазмолитические средства, средства, подавляющие агрегацию тромбоцитов, противотуберкулезные средства, урологические средства и цитостатики. Особенно предпочтительно солеобразующее действующее вещество, выбранное из группы, включающей солеобразующие анальгетики, аналептики, противогипоксемические средства, антиаллергены, антиаритмические средства,

40 противорвотные средства, средства против головокружения, гипотензивные средства, антигипотонические средства, противокашлевые средства, отхаркивающие средства, блокаторы β -рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, глазные средства, отолгические средства, спазмолитические средства и урологические средства. Наиболее предпочтительным является солеобразующее действующее вещество, выбранное из

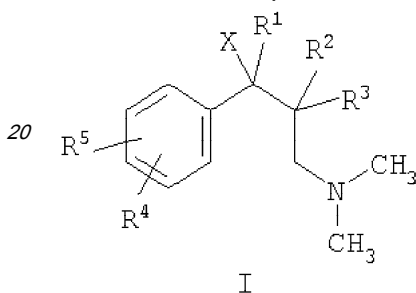
45 группы солеобразующих анальгетиков, за исключением трамадола, (+)-трамадола, (-)-трамадола, (+)-деметилтрамадола, соответственно (-)-деметилтрамадола.

В том случае, когда фармацевтическое действующее вещество представляет собой солеобразующий анальгетик, речь идет предпочтительно о солеобразующем опиоиде либо о солеобразующем аналоге опиоида, описанных у E.Friderichs, T.Christoph, H.Buschmann

50 в "Analgesics and Antipyretics", Ullmann`s Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6-е издание на компакт-диске, изд-во Wiley-VCH, Weinheim (2000) или в Pharmaceuticals, под ред. J.L.McGuire, Analgesics and Antipyretics, том 2, с. 341-434, изд-во Wiley-VCH, Weinheim, или речь идет об эфедрине, хлорохине, лидокаине, этаверине,

преглуметацине или трифлупромазине. Вышеназванные публикации включены в этой части в настоящее описание в качестве ссылки. Особенно предпочтительным является солеобразующий анальгетик, выбранный из группы, включающий морфин, кодеин, этилморфин, диацетилморфин, дигидрокодеин, эторфин, гидрокодон, гидроморфон, леворфанол, оксикодон, оксиморфон, петидин, кетобемидон, фентанил, альфентанил, ремифентанил, суфентанил, левометадон, левометадил, декстроморамида, декстпропоксифен, дифеноксилат, пиритрамид, тилидин, бупренорфин, буторфанол, дезозин, мептазинол, налбуфин, налорфин, пентазоцин, флупиртин и нефопам, или представитель из группы, включающей эфедрин, хлорохин, лидокаин, этаверин, преглуметацин и трифлупромазин. К наиболее предпочтительным в качестве солеобразующего анальгетика относится солеобразующий опиоид или аналог опиоида, выбранный из группы, включающей морфин, кодеин, гидрокодон, гидроморфон, оксикодон, тилидин, фентанил и бупренорфин.

Предпочтительным в качестве солеобразующего действующего вещества является в равной степени солеобразующее соединение из числа 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений общей формулы I



в которой соответственно

X обозначает OH, F, Cl, H или группу OCOR⁶,

R¹ представляет собой алкильную группу,

R² представляет собой H или C₁₋₄алкильную группу, а

R³ представляет собой H или C₁₋₄алкильную группу с прямой цепью или

R² и R³ вместе образуют C₄₋₇циклоалкильную группу и,

если R⁵ обозначает H, то R⁴ представляет собой группу O-Z в мета-положении, где Z обозначает H, C₁₋₃алкил, PO(O-C₁₋₄алкил)₂, CO(OC₁₋₅алкил), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃алкил), CO-C₆H₄-R⁷, при этом R⁷ представляет собой OCOC₁₋₃алкил в орто-положении или группу

CH₂N(R⁸)₂ в мета- либо пара-положении, где R⁸ обозначает C₁₋₄алкил или 4-

морфолиногруппу, либо R⁴ представляет собой S-C₁₋₃алкил в мета-положении, мета-Cl,

мета-F, группу CR⁹R¹⁰R¹¹ в мета-положении, где R⁹, R¹⁰ и R¹¹ обозначают H или F, OH-группу в орто-положении, O-C₂₋₃алкил в орто-положении, пара-F или группу CR⁹R¹⁰R¹¹ в

пара-положении, где R⁹, R¹⁰ и R¹¹ обозначают H или F, или, если R⁵ обозначает

находящиеся в пара-положении Cl, F, OH-группу или O-C₁₋₃алкил, то R⁴ представляет собой находящиеся в мета-положении Cl, F, OH-группу или O-C₁₋₃алкил, или

R⁴ и R⁵ вместе образуют группу 3,4-OCH=CH- либо 3,4-OCH=CHO-,

R⁶ обозначает C₁₋₃алкил,

в виде его возможных стереоизомеров в форме рацематов или диастереомерночистых энантиомеров либо в виде смесей энантиомеров, в которых соответствующие энантиомеры представлены не в эквимольных количествах.

Предпочтительно в качестве солеобразующего компонента 1-фенил-3-диметиламинопропановое соединение общей формулы I,

в которой

X обозначает OH, F, Cl или H,

R¹ представляет собой C₁₋₄алкильную группу,

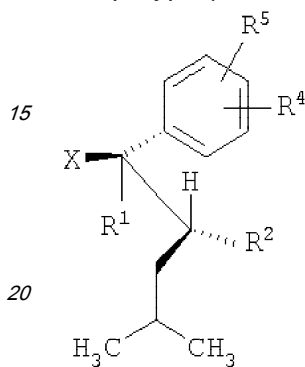
R² представляет собой H или CH₃, а

R^3 представляет собой H или CH_3 и,

если R^5 обозначает H, то R^4 представляет собой O- C_{1-3} алкил в мета-положении, OH-группу в мета-положении, S- C_{1-3} алкил в мета-положении, мета-F, мета-Cl, мета- CH_3 , мета- CF_2H , мета- CF_3 или пара- CF_3 , или,

5 если R^5 обозначает находящийся в пара-положении Cl или F, то R^4 представляет собой находящийся в мета-положении Cl или F, или R^4 и R^5 вместе образуют группу 3,4-OCH=CH-

Особенно предпочтительным является солеобразующее соединение из числа 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений общей формулы I, в которых R^2 и R^3 имеют отличные друг от друга значения и которые представлены в виде их диастереомеров с конфигурацией Ia



Ia

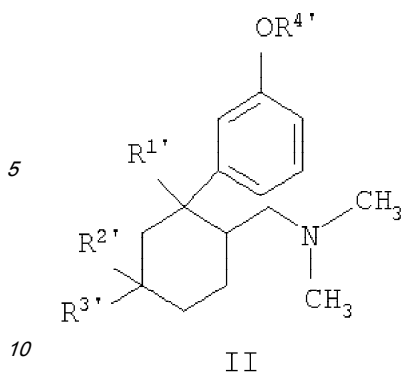
25 Наиболее предпочтительное солеобразующее соединение из числа 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений общей формулы I выбрано из группы, включающей (1RS,2RS)-3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенол, (-)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол, (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол, (2RS,3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол, (-)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-1-фтор-2-метилпропил)фенол, (+)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенол, (+)-(2R,3R)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол и (-)-(2S,3S)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол.

35 Солеобразующие соединения из числа 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений общей формулы I можно получать и разделять их при необходимости на чистые оптические антиподы с помощью обычных, известных специалистам в данной области методов. Предпочтительно подобные процессы получения и при необходимости разделения проводить по методам, описанным в DE-A 4426245 и EP 0693475 B1, каковые публикации включены в этой части в настоящее описание в качестве ссылки.

40 Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления изобретения предлагаемая в нем фармацевтическая соль содержит в качестве солеобразующего действующего вещества солеобразующее соединение из числа 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановых соединений общей формулы II

45

50



в которой соответственно

$R^{1'}$ представляет собой H, OH, Cl или F, предпочтительно H, OH или F,

15 $R^{2'}$ и $R^{3'}$ имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H, C_{1-4} алкил, бензил, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, $O-C_{1-4}$ алкил, Cl или F, при условии, что по меньшей мере один из радикалов $R^{2'}$ либо $R^{3'}$ обозначает H,

$R^{4'}$ представляет собой H, CH_3 , $PO(OC_{1-4}$ алкил) $_2$, $CO(OC_{1-5}$ алкил), $CO-NH-C_6H_4-C_{1-3}$ алкил, $CO-C_6H_4-R^{5'}$, $CO-C_{1-5}$ алкил, $CO-CHR^6-NHR^7$ или незамещенную либо замещенную пиридиньную, тиенильную, тиазолильную или фенильную группу,

20 $R^{5'}$ представляет собой $OC(O)C_{1-3}$ алкил в орто-положении или $CH_2-N(R^8)_2$ мета- либо пара-положении, где R^8 обозначает C_{1-4} алкил или оба радикала

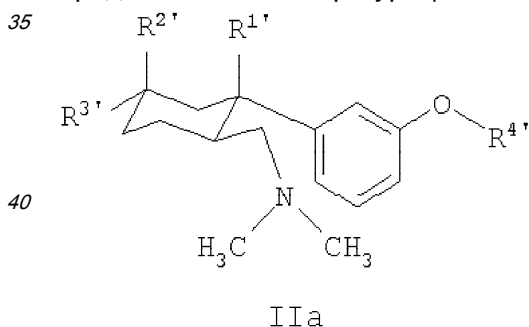
R^8 вместе с N образуют 4-морфолиногруппу, и

25 R^6 и R^7 имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H или C_{1-6} алкил,

при условии, что если оба радикала $R^{2'}$ и $R^{3'}$ представляют собой H, то $R^{4'}$ не обозначает CH_3 , когда дополнительно $R^{1'}$ представляет собой H, OH или Cl, либо $R^{4'}$ не обозначает H, когда дополнительно $R^{1'}$ представляет собой OH,

30 в виде его возможных стереоизомеров в форме рацематов или диастереомерночистых энантиомеров либо в виде смесей энантиомеров, в которых соответствующие энантиомеры представлены не в эквимольных количествах.

K предпочтительным относятся такие солеобразующие соединения из числа 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановых соединений общей формулы II, которые представлены в конфигурации согласно общей формуле IIa



45 где фенильное кольцо и диметиламинометильная группа находятся соответственно в экваториальном положении относительно друг друга.

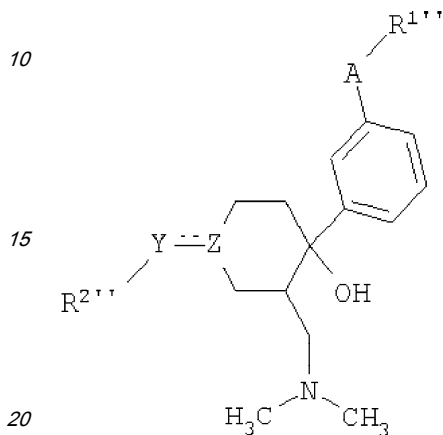
Особенно предпочтительным является солеобразующее соединение из числа 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановых соединений общей формулы II, выбранное из группы, включающей

50 (-)-(1R,2R)-3-(2-диметиламинометилциклогексил)фенол,
 (1RS,3RS,6RS)-6-(диметиламинометил)-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1,3-диол и
 (1RS,3RS,6RS)-6-(диметиламинометил)-1-(3-гидроксифенил)циклогексан-1,3-диол.

Солеобразующие соединения из числа 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановых соединений общей формулы II можно получать и при необходимости разделять их на

оптически чистые антиподы с помощью обычных, известных специалистам в данной области методов. Эти процессы получения и при необходимости разделения предпочтительно проводить по методам, описанным в заявке DE-A 19525137, которая в этой части включена в настоящее описание в качестве ссылки.

5 Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления изобретения предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль в качестве солеобразующего действующего вещества содержит солеобразующее соединение из числа 1-фенил-2-диметиламинометилциклогексан-1-оловых соединений общей формулы III

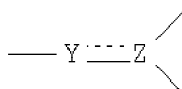


III

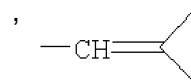
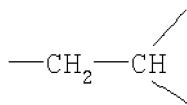
в которой соответственно

A обозначает O или S,

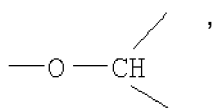
R^{1''} представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₅₋₇циклоалкил или галогенированный C₁₋₆алкил, группу



, группу



или



R^{2''} представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₅₋₇циклоалкилметил, замещенный либо незамещенный фенил или замещенный либо незамещенный бензил, в виде его возможных стереоизомеров в форме рацематов или диастереомерночистых энантиомеров либо в виде смесей энантиомеров, в которых соответствующие энантиомеры представлены не в эквимольных количествах.

Предпочтительными являются солеобразующие соединения из числа 1-фенил-2-диметиламинометилциклогексан-1-оловых соединений общей формулы III, в которой

R^{1''} представляет собой H, C₁₋₄алкил, 2'-метил-2'-пропенил, циклопентил или фторэтил, при условии, что R^{1''} представляет собой C₁₋₄алкил, если A обозначает S,

R^{2''} представляет собой C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, циклопентилметил, фенил, C₁₋₄алкоксифенил, бензил, C₁₋₄алкилбензил, одно- либо двукратно галогенированный фенил или одно- либо двукратно галогенированный бензил.

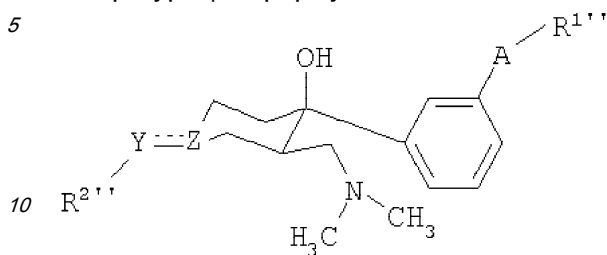
К особенно предпочтительным относятся такие солеобразующие соединения из числа 1-фенил-2-диметиламинометилциклогексан-1-оловых соединений общей формулы III, в которой

R^{1''} представляет собой H, метил, этил, изопропил, 2'-метил-2'-пропенил, циклопентил или фторэтил, при условии, что R^{1''} представляет собой метил, если A обозначает S,

R^{2''} представляет собой метил, пропил, 2'-метилпропил, аллил, 2'-метил-2'-пропенил, циклопентилметил, фенил, 3-метоксифенил, бензил, 4-трет-бутилбензил, 4-хлорбензил, 4-

фторбензил или 3,4-дихлорбензил.

Наиболее предпочтительны такие солеобразующие соединения из числа 1-фенил-2-диметиламинометилциклогексан-1-оловых соединений, которые представлены в конфигурации формулы IIIa



IIIa

15 где фенильное кольцо и диметиламинометильная группа находятся соответственно в экваториальном положении относительно друг друга.

Самым предпочтительным из числа 1-фенил-2-диметиламинометилциклогексан-1-оловых соединений общей формулы III является солеобразующее соединение, выбранное из группы, включающей

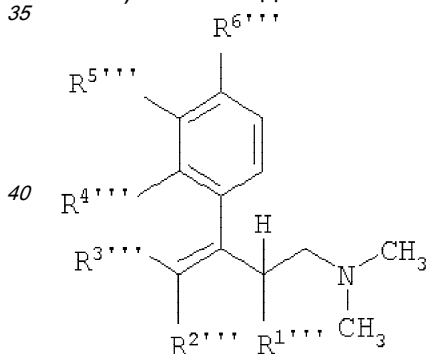
20 (+)-(1R,2R,4S)-2-(диметиламинометил)-4-(4-фторбензилокси)-1-(3-метоксифенил)циклогексанол,

(+)-(1R,2R,4S)-2-диметиламинометил-4-(4-хлорбензилокси)-1-(3-метоксифенил)циклогексанол и

(+)-(1R,2R,4S)-3-[2-диметиламинометил-4-(4-фторбензилокси)-1-гидроксициклогексил] фенол.

25 Солеобразующие соединения из числа 1-фенил-2-диметиламинометилциклогексан-1-оловых соединений общей формулы III можно получать и при необходимости разделять их на оптически чистые антиподы с помощью обычных, известных специалистам в данной области методов. Эти процессы получения и при необходимости разделения предпочтительно проводить по методам, описанным в заявке DE-A 19547766, которая в этой части включена в настоящее описание в качестве ссылки.

30 Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления изобретения предлагаемая в нем фармацевтическая соль в качестве солеобразующего действующего вещества содержит солеобразующее соединение из числа диметил(3-арилбут-3-енил)аминосоединений общей формулы IV



IV

в которой

R^{1'''} представляет собой C₁₋₅алкил, а

R^{2'''} представляет собой H или C₁₋₅алкил или

R^{1'''} и R^{2'''} вместе образуют группу -(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂-CHR^{7'''} или -CH₂-CHR^{7'''}-CH₂-,

R^{3'''} представляет собой H или C₁₋₅алкил,

R^{4'''} представляет собой H, OH, C₁₋₄алкил, O-C₁₋₄алкил, O-бензил, CF₃, O-CF₃, Cl, F

или $OR^{8''}$,

$R^{5''}$ представляет собой H, OH, C_{1-4} алкил, O- C_{1-4} алкил, O-бензил, CHF_2 , CF_3 , O- CF_3 , Cl, F или $OR^{8''}$ и

$R^{6''}$ представляет собой H, OH, C_{1-4} алкил, O- C_{1-4} алкил, O-бензил, CF_3 , O- CF_3 , Cl, F или $OR^{8''}$,

при условии, что два из радикалов $R^{4''}$, $R^{5''}$ и $R^{6''}$ представляют собой H, или $R^{4''}$ и $R^{5''}$ вместе образуют группу $-CH=C(R^{9''})-O-$ либо $-CH=C(R^{9''})-S-$, при условии, что $R^{6''}$ обозначает H, или

$R^{5''}$ и $R^{6''}$ вместе образуют группу $-CH=CH-C(OR^{10''})=CH-$, при условии, что R представляет собой H,

$R^{7''}$ представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, O- C_{1-4} алкил, O-бензил, CF_3 , Cl или F,

$R^{8''}$ представляет собой CO- C_{1-5} алкил, PO(O- C_{1-4} алкил) $_2$, CO- $C_6H_4-R^{11''}$,

CO(O- C_{1-5} алкил), CO-CHR $^{12''}$ -NHR $^{13''}$, CO-NH- $C_6H_3-(R^{14''})_2$ или незамещенную либо замещенную пиридинильную, тиенильную, тиазолильную или фенильную группу,

$R^{9''}$ представляет собой H или C_{1-4} алкил,

$R^{10''}$ представляет собой H или C_{1-3} алкил,

$R^{11''}$ представляет собой OC(O)- C_{1-3} алкил в орто-положении или $CH_2-N-(R^{15''})_2$ в мета- либо пара-положении, где $R^{15''}$ обозначает C_{1-4} алкил или оба радикала $R^{15''}$ вместе с N образуют 4-морфолиногруппу,

$R^{12''}$ и $R^{13''}$ имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил либо $R^{12''}$ и $R^{13''}$ вместе образуют группу $-(CH_2)_{3-8}-$,

$R^{14''}$ представляет собой H, OH, C_{1-7} алкил, O- C_{1-7} алкил, фенил, O-арил, CF_3 , Cl или F, при условии, что оба радикала $R^{14''}$ имеют идентичные либо разные значения,

в виде его возможных стереоизомеров в форме рацематов или диастереомерно чистых энантиомеров либо в виде смесей энантиомеров, в которых соответствующие энантиомеры представлены не в эквимольных количествах.

Предпочтительными являются солеобразующие соединения из числа диметил(3-арилбут-3-енил)аминосоединений общей формулы IV, в которой

$R^{1''}$ представляет собой C_{1-3} алкил, а

$R^{2''}$ представляет собой H или C_{1-3} алкил или

$R^{1''}$ и $R^{2''}$ вместе образуют группу $-(CH_2)_{2-4}-$ или $-(CH_2)_{2-4}-CHR^{7''}$,

$R^{3''}$ представляет собой H или C_{1-3} алкил,

$R^{4''}$ представляет собой H, OH, CF_3 , Cl, F или $OR^{8''}$,

$R^{5''}$ представляет собой H, OH, C_{1-4} алкил, O- C_{1-4} алкил, O-бензил, CHF_3 , CF_3 , Cl, F или OR и

$R^{6''}$ представляет собой H, OH, O- C_{1-4} алкил, O-бензил, CF_3 , Cl, F или $OR^{8''}$, при

условии, что два из радикалов $R^{4''}$, $R^{5''}$ и $R^{6''}$ представляют собой H, или $R^{4''}$ и $R^{5''}$ вместе образуют группу $-CH=C(R^{9''})-O-$ или $-CH=C(R^{9''})-S-$, при условии, что $R^{6''}$ обозначает H, или

$R^{5''}$ и $R^{6''}$ вместе образуют группу $-CH=CH-C(OR^{10''})=CH-$, при условии, что $R^{4''}$ представляет собой H, и

$R^{7''}$ представляет собой C_{1-4} алкил, CF_3 , Cl или F.

К особенно предпочтительным относятся такие солеобразующие соединения из числа диметил(3-арилбут-3-енил)аминосоединений общей формулы IV, в которой

$R^{1''}$ представляет собой CH_3 или C_3H_7 , а

$R^{2''}$ представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 или

$R^{1''}$ и $R^{2''}$ вместе образуют группу $-(CH_2)_{2-3}-$ или $-(CH_2)_{2-3}-CHR^{7''}$,

$R^{3''}$ представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 ,

$R^{4''}$ представляет собой H или OH,

$R^{5''}$ представляет собой H, OH, OCH_3 , CHF_2 или $OR^{8''}$ и

$R^{6''}$ представляет собой H, OH или CF_3 , при условии, что два из радикалов $R^{4''}$, $R^{5''}$ и $R^{6''}$ представляют собой H, или $R^{4''}$ и $R^{5''}$ вместе образуют группу $-CH=C(CH_3)-S-$, при условии, что $R^{6''}$ обозначает H,

или

$R^{5''}$ и $R^{6''}$ вместе образуют группу $-CH=CH-C(OH)=CH-$, при условии, что $R^{4''}$ обозначает H, и

$R^{8''}$ представляет собой группу $CO-C_6H_4-R^{11''}$, где $R^{11''}$ представляет собой $OC(O)-C_{1-3}$ алкил в орто-положении.

Наиболее предпочтительны такие солеобразующие соединения из числа диметил(3-арилбут-3-енил)аминосоединений общей формулы IV, в которой

$R^{1''}$ представляет собой CH_3 , а

$R^{2''}$ представляет собой H или CH_3 или

$R^{1''}$ и $R^{2''}$ вместе образуют группу $-(CH_2)_{2-3}-$ или $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$,

$R^{3''}$ представляет собой H или CH_3 ,

$R^{4''}$ представляет собой H,

$R^{5''}$ представляет собой OH или $OR^{8''}$,

$R^{6''}$ представляет собой H и

$R^{8''}$ представляет собой $CO-C_6H_4-R^{11''}$, где $R^{11''}$ обозначает $OC(O)-CH_3$ в орто-положении.

Самым предпочтительным из числа диметил(3-арилбут-3-енил)аминосоединений общей формулы IV является солеобразующее соединение транс-(-)-(1R)-3-[1-(2-диметиламино-1-метилэтил)пропенил]фенол.

Солеобразующие соединения из числа диметил(3-арилбут-3-енил)аминосоединений общей формулы IV можно получать и при необходимости разделять на оптически чистые антиподы с помощью обычных, известных специалистам в данной области методов. Подобные процессы получения и при необходимости разделения предпочтительно проводить по методам, описанным в заявке EP 0799819 A1, которая в этой части включена в настоящее описание в качестве ссылки.

В качестве солеобразующих средств против ожирения предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать D-норпсевдозэфедрин, фенилпропаноламин, амфепрамон, мефенорекс или эфедрин.

В качестве аналептиков и/или противогипоксемических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать норфенэфрин, гептаминол или амезин, особенно предпочтительно амезин.

В качестве солеобразующих антагонистов опиоидов предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать леваллорфан, налоксон или налтрексон.

В качестве солеобразующего противоглистного средства предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать пирвиний.

В качестве солеобразующих антиаллергенов предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать репротерол, трипролидин, гидроксизин, азеластин, дифенгидрамин, прометазин, фенирамин, дексхлорфенирамин, клемастин, трамазолин, бромфенирамин, диметинден, левокабастин, доксиламин, ципрогептадин, карбиноксамин, меклозин, бамипин, хлорфеноксамин, кетотифен или цетиризин, особенно предпочтительно дифенгидрамин.

В качестве солеобразующих антиаритмических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать орципреналин, априндин, верапамил, метопролол, хинидин, амиодарон, соталол, пропafenон, дилтиазем, дизопирамид, пропанолол, ипатропий, мексилетин, праймалин, прокаинамид, галлопамил, пропafenон, Detajmium, флекайнид, окспренолол или токайнид, особенно предпочтительно верапамил или дилтиазем.

В качестве солеобразующих антибиотиков предлагаемая в изобретении

фармацевтическая соль предпочтительно может содержать ванкомицин, тетрациклин, клиндамицин, миноциклин, линкомицин, бакампициллин, амикацин, хлортетрациклин, неомицин, тобрамицин, нетилмицин, хинин, хлорохин, ципрофлоксацин, клиндамицин, колистин, эритромицин, гентамицин, тобрамицин, цефетаметпивотил, амантадин, галофантрин, саквинавир, мефлохин, фрамицетин, цефепим, бромгексин, 5 цефподоксимпроксетил, окситетрациклин, прогуанил, пефлоксацин, полимиксин-В, гидроксихлорохин, спектиномицин, сультамициллин, валациклоvir или грепафлоксацин.

В качестве солеобразующих ноотропных средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать буталамин, мемантин, 10 пиритинол, донепезил, моксаверин, меклофеноксат, дигидроэрготоксин, виквидил, нафтидрофурил, дигидроэргокомин, дигидроэргокристин, бензиклан, прокаин, деамол, диизопропиламин или 3-пиридилметанол.

В качестве антидиабетического средства предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать метформин.

15 В качестве солеобразующих противорвотных средств и/или средств против головокружения предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать бетагистидин, доласетрон, меклозин, гидроксизин, дифенгидрамин, пиридоксин, гранисетрон, трифлупромазин, триэтилперазин, бетагистин, ализаприд или одансетрон, особенно предпочтительно дифенгидрамин.

20 В качестве солеобразующего антиэпилептического средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать тиагабин.

В качестве солеобразующих гипотензивных средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать дигидралазин, празозин, амилорид, буназозин, никардипин, алпренолол, кандесартанцилексетил, метопролол, 25 верапамил, пропранолол, пенбутолол, доксаэазозин, клонидин, беназеприл, феноксibenзамин, дилтиазем, диизопропиламин, урапид, картеолол, гуанетидин, гуанфацин, теразозин, окспренолол, циклетанин, бетаксоллол, небиволол, ацебутолол, эналаприл или индорамина, особенно предпочтительно верапамил или дилтиазем.

В качестве солеобразующих антигипотонических средств предлагаемая в изобретении 30 фармацевтическая соль предпочтительно может содержать этилэфрин, фоледрин, норфенэфрин, кафедрин, теодреналин, оксилофрин, добутамин, допамин, фенилэфрин, мидодрин, гептаминол, окседрина тартрат, фоледрин или гелефрин, особенно предпочтительно фенилэфрин.

В качестве солеобразующих противогрибковых средств предлагаемая в изобретении 35 фармацевтическая соль предпочтительно может содержать бензалконий, эконазол, миконазол, метилпрозанилиний, тербинафин, аморолфин, фентиконазол, деквалиний, оксиконазол, кроконазол, изоконазол или сертаконазол.

В качестве солеобразующего противовоспалительного средства предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать орфенадрин.

40 В качестве солеобразующих противокашлевых средств и/или отхаркивающих средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать амброксол, доксициклин, бромгексин, декстрометорфан, дифенгидрамин, тербуталин, хлорфенамин, эпразинон, эфедрин, хлорбутинол, пентоксиверин, пипазетат или бенпроперин, особенно предпочтительно дифенгидрамин.

45 В качестве солеобразующего антисклеротического средства предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать буталамин.

В качестве блокаторов β -рецепторов и/или блокаторов кальциевых каналов предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать ацебутолол, никардипин, алпренолол, метопролол, верапамил, эналаприл, бупранолол, 50 пенбутолол, бисопролол, эсмолол, целипролол, беназеприл, дилтиазем, мепиндоллол, соталол, картеолол, галлопамил или окспренолол, особенно предпочтительно верапамил или дилтиазем.

В качестве солеобразующих бронхолитиков и/или противоастматических средств

предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать кетотифен, репротерол, орципреналин, салбутамол, тербуталин, эфедрин, тулобутерол, ипратропий, фенотерол, тербуталин, салбутамол, формотерол, окситропий или пирбутерол.

5 В качестве солеобразующих антихолинергических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать пиридостигмин, бетанехол или неостигмин.

В качестве солеобразующих диуретиков предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать амилорид или окспренолол.

10 В качестве солеобразующих, способствующих кровоснабжению средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать буталамин, нафтидрофурил, буфломедил, моксаверин, бенциклан или меклофеноксат.

15 В качестве солеобразующего средства, предназначенного для отвыкания от вредных привычек, предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать налтрексон, метадон или бупренорфин.

В качестве солеобразующих гериатрических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать прокаиин или Deanolase.

20 В качестве солеобразующих снотворных средств и/или седативных средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать прометазин, золпидема тартрат, мидазолам, мелпером или флуразепам.

В качестве солеобразующего иммуномодулятора предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать левамизол.

25 В качестве солеобразующих средств для лечения ротовой полости и/или глотки предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать хлоргексидин или цетилпиридиний.

В качестве солеобразующего средства для лечения коронарного кровообращения предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать оксифедрин.

30 В качестве солеобразующего средства, понижающего уровень липидов в крови, предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать колестипол.

35 В качестве солеобразующих местно-анестезирующих средств и/или средств невралной терапии предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать бупивакаин, лидокаин, мепивакаин, ропивакаин, прокаин, артикаин или прилокаин.

В качестве солеобразующих желудочных и/или кишечных средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать пизотифен, пирензефин, роксатидин, ранитидин, бутинолин, метантелиний или метоклопрамид.

40 В качестве солеобразующих средств против мигреней предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать лисурид, метилсергид, дигидроэрготамин, эрготамин, суматриптан, ризатрипан или наратрипан.

45 В качестве солеобразующих миорелаксантов предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать алкуроний, мивакуроний, атракурин, векурмий, панкурмий, суксаметоний, толперисон, придинол, орфенадрин или тизамидин.

В качестве солеобразующих наркотических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать кетамин или мидазолам.

В качестве солеобразующего невропатического препарата предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать тиамин.

50 В качестве солеобразующих глазных средств и/или отологических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать оксибупрокаиин, проксиметакаиин, канамицин, толазолин, тетразолин, трамазолин, фенилэфрин, ксилометазолин, нафазолин, тимолол, метипранолол, бетаксоллол, бифунолол,

левобунолол, бримонидин, клонидин, пилокарпин, дипивефрин, ацеклидин, апраклонидин, неостигмин, дорзоламид, атропин, скополамин, циклопентолат или гоматропин, особенно предпочтительно фенилэфрин.

5 В качестве солеобразующих средств против болезни Паркинсона предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать амантадин, бипериден, селегилин, бромокриптин, тригексифенидил, метриксен, бензасерид, лисурид, бензатропин, ропинирол, перголид, будипин, проциклидин, прамипексол, бомапин или тиаприд.

10 В качестве солеобразующих психофармацевтических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать транилципромин, амитриптилин, доксефин, мапротилин, кломипрамин, опипрамол, имипрамин, тримипрамин, лопрепамин, десипрамин, дибензепин, нортриптилин, миансерин, циталопрам, флувоксамин, флуоксетил, тразодон, пароксетин, нефазодон, сертралин, виллоксацин, венлафаксин, прометазин, хлорпротиксен, цуклопентиксол, пипамперон, флуфеназин, 15 флупентиксол, мелперон, протипендил, тиоридазин, левомепромазин, кветиапин, трифлупромазин, перазин, фенетилин, метилфенидат, гидроксидин, буспирон, Deanolase или мемантин.

В качестве солеобразующих ринологических средств и/или средств для лечения синусита предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может 20 содержать дифенилпиралин, ксилометазолин, оксиметазолин, трамазолин, инданазолин или тетризолин.

В качестве солеобразующих спазмолитических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать атропин, фенамазид, 25 бутилскополамин, пропиверин, мебеверин, пипензолат, оксибутинин, флавоксат, троспий, денаверин или гликопироний.

В качестве солеобразующих средств, подавляющих агрегацию тромбоцитов, предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать тирофибан, тиклопидин или клопидогрел.

30 В качестве солеобразующего противотуберкулезного средства предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать этамбутол.

В качестве солеобразующих урологических средств предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать холин, толтеродин, феноксibenзамин, атропин, пропиверин, дистигмин, эмепроний, тамсулозин, доксазозин, 35 теразозин, алфузозин, баметан, йохимбин или силденафил.

40 В качестве солеобразующих цитостатиков предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль предпочтительно может содержать акларубицин, нимустатин, доксорубицин, блеомицин, винбластин, винкристин, даунорубицин, декарбазин, виндесин, эпирубицин, гемцитабин, прокарбазил, митоксантрон, бедамустин, идарубицин, акларубицин, иринотекан, топотекан, торемифен или тамоксифен.

45 Предлагаемые в изобретении фармацевтические соли можно получать с помощью обычных методов, известных специалистам в данной области. Предпочтительно для получения фармацевтических солей по изобретению в каждом случае отдельно друг от друга в предельно малом количестве растворителя либо смеси растворителей, 50 обязательно при нагревании растворяют по меньшей мере одну соль соответствующего действующего вещества и по меньшей мере одну соль соответствующего заменителя сахара. После этого оба раствора объединяют, при необходимости смешивают и охлаждают. Когда предлагаемая в изобретении фармацевтическая соль, образованная из действующего вещества и заменителя сахара, по меньшей мере частично выпадет из обязательно охлажденного раствора, ее отделяют по обычным методам, предпочтительно вакуум-фильтрацией. Затем отделенную таким образом фармацевтическую соль при необходимости очищают с помощью обычных, известных 50 специалистам в данной области методов, например путем перекристаллизации, промывки или перемешивания в соответствующем растворителе. Если фармацевтическая соль

выпала в осадок не полностью, то в этом случае оставшуюся часть раствора предпочтительно полностью концентрировать в роторном испарителе и фармацевтическую соль экстрагировать из остатка по обычным, известным специалистам в данной области методам, после чего очищать ее описанным выше путем.

5 Выбор пригодного для получения предлагаемых солей растворителя или смеси растворителей, равно как и выбор соответствующих условий реакции, таких, например, как температура или продолжительность реакции, специалисты могут определить сами с помощью простейших предварительных опытов. В тех случаях, когда и соль действующего вещества, и соль заместителя сахара обладают достаточной растворимостью в воде, в
10 качестве растворителя предпочтительно использовать воду. В качестве соли соответствующего действующего вещества предпочтительно использовать гидрохлорид, гидробромид, фосфат, гидрофосфат, гидросульфат, сульфат, нитрат или метилсульфат. В качестве соли соответствующего заместителя сахара предпочтительно использовать его натриевую, калиевую, кальциевую или аммониевую соль.

15 Вместе с тем возможен и иной подход, а именно: соответствующее действующее вещество подвергать как таковое взаимодействию со свободной кислотой заместителя сахара в пригодной для таких целей среде и затем полученную таким путем фармацевтическую соль выделять и при необходимости очищать с помощью обычных методов, известных специалистам в данной области.

20 Еще одним объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одну предлагаемую в изобретении фармацевтическую соль и необязательно используемые физиологически совместимые вспомогательные вещества. Подобные лекарственные средства могут применяться для лечения заболеваний с использованием соответствующих действующих веществ, известных и показанных при
25 таких заболеваниях.

Предпочтительно предлагаемые в изобретении лекарственные средства предназначены для борьбы с болью, при этом имеются в виду лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одну фармацевтическую соль по изобретению, полученную из
30 солеобразующего опиоида, аналога опиоида, эфедрина, хлорохина, лидокаина, этаверина, преглуметацина или трифлупромазина, или солеобразующего соединения одной из вышеприведенных общих формул I, II, III либо IV и из заместителя сахара. Предпочтительно предлагаемые в изобретении лекарственные средства содержат в качестве фармацевтических солей указанных действующих веществ соответствующие сахаринаты.

35 Для лечения недержания мочи предпочтительно применять такие лекарственные средства по изобретению, которые содержат по меньшей мере одну фармацевтическую соль, полученную из солеобразующего соединения одной из вышеприведенных общих формул I, II, III либо IV или из соединения из группы, включающей оксипутимин, толтеродин, пропиверин и троспий, и из заместителя сахара. Предпочтительно
40 предлагаемые в изобретении лекарственные средства содержат в качестве фармацевтических солей указанных действующих веществ соответствующие сахаринаты.

Предлагаемые в изобретении лекарственные средства могут быть представлены в твердой, полутвердой или жидкой форме. Предпочтительно лекарственные средства по изобретению предназначены для перорального применения.

45 Согласно одному из предпочтительных вариантов осуществления изобретения предлагаемое в нем лекарственное средство представлено в виде геля, жевательной резинки, микстуры, спрея, таблеток, жевательных таблеток, драже, порошка, при определенных условиях расфасованного в капсулы, легко восстанавливаемой сухой композиции, предпочтительно в виде геля, в виде микстуры на водной либо масляной
50 основе, в виде сублингвального спрея, таблеток или жевательных таблеток.

Предпочтительно в равной степени лекарственное средство по изобретению может быть представлено также в состоящем из множества частиц виде, предпочтительно в виде микротаблеток, микрокапсул, гранул, кристаллов действующего вещества или сферических

гранул, особенно предпочтительно в виде микрогранул, гранул или сферических гранул, при необходимости в расфасованном в капсулы или в спрессованном в таблетки виде.

Если лекарственное средство по изобретению представлено в виде гранул или сферических гранул, то величина таких гранул может составлять от 0,1 до 3 мм, особенно предпочтительно от 0,5 до 2 мм.

Если лекарственное средство по изобретению представлено в виде микрогранул, то такие микрогранулы могут иметь диаметр от 0,5 до 5 мм, особенно предпочтительно от 1 до 3 мм и наиболее предпочтительно от 1 до 2 мм.

Если лекарственное средство по изобретению представлено в виде кристаллов действующего вещества, микрочастиц, сферических микрогранул или микрокапсул, то эти микроформы лекарственных средств могут иметь диаметр от 10 мкм до 1 мм, особенно предпочтительно от 15 мкм до 0,5 мм и наиболее предпочтительно от 30 мкм до 200 мкм.

В зависимости от того или иного варианта осуществления изобретения предлагаемые в нем лекарственные средства могут содержать, кроме того, в качестве дополнительных компонентов обычные физиологически совместимые вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области.

Если лекарственные средства по изобретению представлены в виде таблеток или микрогранул, то в качестве физиологически совместимых вспомогательных веществ они могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, простые эфиры целлюлозы, лактозу, крахмал, производные крахмала, сахароспирты, гидрофосфат кальция, а также обычные, известные специалистам в данной области связующие, средства, регулирующие текучесть, вещества, придающие скользкость и/или разрыхлители.

Если лекарственные средства по изобретению представлены в виде гелей или жевательной резинки, то в качестве физиологически совместимых вспомогательных веществ такие формы лекарственных средств предпочтительно могут содержать метилпарабен, пропилпарабен, ксилит и/или ксантановую камедь.

Если лекарственные средства по изобретению представлены в виде сферических гранул, гранул или микрогранул, то в качестве физиологически совместимых вспомогательных веществ эти формы лекарственных средств предпочтительно могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, простые эфиры целлюлозы, лактозу, крахмал и производные крахмала, сахароспирты, гидрофосфат кальция, жирные спирты, сложные эфиры глицерина или эфиры жирных кислот.

Если лекарственные средства по изобретению представлены в виде микрокапсул или микрочастиц, то в зависимости от типа используемого для их получения метода эти формы лекарственных средств могут содержать обычные физиологически совместимые вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области.

Вышеописанные формы лекарственных средств по изобретению можно изготавливать с помощью обычных, известных специалистам в данной области методов.

Если лекарственные средства по изобретению представлены в виде таблеток, то в этих случаях предпочтительно предлагаемую в изобретении фармацевтическую соль и физиологически совместимые вспомогательные вещества, если таковые используют, смешивают друг с другом, предпочтительно до достижения гомогенности, затем методом влажной грануляции, сухой грануляции или грануляции из расплава перерабатывают в гранулы и в завершение прессуют таблетки или же таблетки изготавливают непосредственным таблетированием фармацевтической соли совместно с дополнительными вспомогательными веществами. Кроме того, таблетки можно изготавливать прессованием необязательно имеющих покрытие сферических гранул, кристаллов действующих веществ, микрочастиц или микрокапсул.

Лекарственные средства по изобретению в виде сферических гранул можно получать предпочтительно путем смешения фармацевтической соли и физиологически совместимых вспомогательных веществ, путем экструзии и сферонизации, путем гранулирования наращиванием либо непосредственного гранулирования в высокоскоростном смесителе или в роторном псевдооживленном слое. Особенно предпочтительно получать сферические

гранулы путем экструзии влажной массы и последующей сферонизацией.

Микрокапсулы получают с помощью обычных методов микрокапсулирования, таких, например, как сушка распылением, отверждение распылением или коацервация.

Предлагаемые в изобретении лекарственные средства в полутвердом виде, например в виде гелей или жевательной резинки, предназначены предпочтительно для применения фармацевтической соли по изобретению через слизистую оболочку ротовой полости, тогда как предлагаемые в изобретении лекарственные средства в твердом или в жидком виде, например микстуры на масляной либо водной основе, таблетки или состоящие из множества частиц формы, пригодны преимущественно для введения фармацевтической соли по изобретению через желудочно-кишечный тракт.

Поскольку высвобождение действующего вещества из лекарственного средства по изобретению в твердом виде происходит лишь при прохождении через кишечный тракт, такие лекарственные средства должны иметь по меньшей мере покрытие (оболочку), устойчивую к действию желудочного сока. Благодаря этому устойчивому к действию желудочного сока покрытию лекарственное средство проходит через желудочный тракт не растворяясь, и фармацевтическая соль высвобождается лишь попадая в кишечник. Предпочтительно устойчивое к действию желудочного сока покрытие растворяется при значении pH от 5 до 7,5.

Лекарственное средство по изобретению может содержать предлагаемую в нем фармацевтическую соль также частично либо полностью в ретардированной форме, т.е. обладать пролонгированным действием.

Постепенное высвобождение действующего вещества (ретардацию) можно обеспечить за счет нанесения соответствующего (ретардирующего) покрытия (оболочки), заделывания в соответствующую (ретардирующую) матрицу, связывания с ионообменной смолой либо за счет сочетания этих методов ретардации.

Предпочтительно основой ретардирующего покрытия является водонерастворимый, при необходимости модифицированный природный либо синтетический полимер или природный, полусинтетический либо синтетический воск или жир, или же жирный спирт либо смесь из по меньшей мере двух вышеназванных компонентов.

В качестве водонерастворимых полимеров для получения ретардирующего покрытия предпочтительно применять поли(мет)акрилаты, особенно предпочтительно поли(C₁₋₄)алкил(мет)акрилаты, поли(C₁₋₄)диалкиламино-(C₁₋₄)алкил(мет)акрилаты и/или их сополимеры, наиболее предпочтительно сополимеры этилакрилата и метилметакрилата при молярном соотношении мономеров 2:1, сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и хлорида метилметакрилата триметиламмония при молярном соотношении мономеров 1:2:0,1, сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и хлорида метилметакрилата триметиламмония при молярном соотношении мономеров 1:2:0,2 либо смесь из по меньшей мере двух вышеназванных полимеров.

Указанные покровные материалы в виде 30 мас.%-ных водных латексных дисперсий являются коммерчески доступными продуктами под торговыми наименованиями Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® и Eudragit RL30D® и как таковые также предпочтительно применяются для нанесения покрытия.

В равной степени предпочтительны для использования в качестве водонерастворимых полимеров при получении ретардирующего покрытия для лекарственных средств по изобретению поливинилацетаты, применяемые в определенных случаях в комбинации с другими вспомогательными веществами. Эти материалы для покрытий также являются коммерчески доступными продуктами в виде водной дисперсии, содержащей 27 мас.% поливинилацетата, 2,5 мас.% повидона и 0,3 мас.% лаурилсульфата натрия (Kollicoat SR30D®).

Согласно еще одному предпочтительному варианту основу ретардирующих покрытий для лекарственных средств по изобретению образуют производные целлюлозы, предпочтительно алкилцеллюлоза, например этилцеллюлоза, или сложные эфиры целлюлозы, такие, например, как ацетат целлюлозы, которые применяют в качестве

покровного материала. Покрытия из этилцеллюлозы или ацетата целлюлозы предпочтительно наносить из водной псевдолатексной дисперсии. Водные псевдолатексные дисперсии этилцеллюлозы являются коммерчески доступными продуктами, предлагаемыми в виде 30 мас. %-ных дисперсий (торговое название 5 Aquacoat®) или в виде 25 мас. %-ных дисперсий (торговое название Surelease®), и как таковые также предпочтительно применяются для нанесения покрытий.

В качестве природных, полусинтетических или синтетических восков, жиров, соответственно жирных спиртов ретардирующее покрытие для лекарственных средств по изобретению может содержать предпочтительно карнаубский воск, пчелиный воск, 10 моностеарат глицерина, монобегенат глицерина (Compritol ATO888®), дитрипальмитостеарат глицерина (Precirol ATO5®), микрокристаллический воск, цетиловый спирт, цетилстеариловый спирт либо смесь из по меньшей мере двух вышеназванных компонентов.

Если основой ретардирующего покрытия является водонерастворимый, при 15 необходимости модифицированный природный и/или синтетический полимер, то покровная дисперсия или раствор с целью снизить требуемую минимальную температуру получаемой пленки может содержать наряду с соответствующим полимером также обычный, известный специалистам в данной области, физиологически совместимый пластификатор. Пригодны в качестве таких пластификаторов, например, липофильные диэфиры, получаемые из 20 алифатической или ароматической C₆-C₄₀дикарбоновой кислоты и алифатического C₁-C₈спирта, такие как дибутилфталат, диэтилфталат, дибутилсебакат или диэтилсебакат, гидрофильные или липофильные эфиры лимонной кислоты, такие, например, как триэтилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат или ацетилтриэтилцитрат, полиалкиленгликоли, такие, например, как полиэтиленгликоли или 25 полипропиленгликоли, сложные эфиры глицерина, такие, например, как триацетин, Myvacet® (ацетилованные моно- и диглицериды, C₂₃H₄₄O₅ - C₂₅H₄₇O₇), триглицериды со средней длиной цепи (Miglyol®), олеиновая кислота либо смеси из по меньшей мере двух вышеназванных пластификаторов. Предпочтительно водные дисперсии покровных материалов Eudragit RS® и Eudragit RL® (в случае использования последнего) содержат в 30 качестве пластификатора триэтилцитрат. Предпочтительно ретардирующее покрытие содержит пластификатор(-ы) в количестве от 5 до 50 мас. %, особенно предпочтительно от 10 до 40 мас. % и наиболее предпочтительно от 10 до 30 мас. %, в пересчете на количество применяемого полимера. В некоторых случаях, например при использовании ацетата целлюлозы, возможно наличие и больших количеств пластификаторов, 35 предпочтительно вплоть до 110 мас. %, в пересчете на количество ацетата целлюлозы.

В состав ретардирующего покрытия могут входить, кроме того, еще и другие обычные, известные специалистам в данной области вспомогательные вещества, такие, например, как вещества, придающие скользкость, предпочтительно тальк или моностеарат глицерина, красящие пигменты, предпочтительно оксиды железа или диоксид титана, или 40 поверхностно-активные вещества, такие, например, Tween 80®.

Механизм высвобождения ретардированной доли действующего вещества можно регулировать с помощью обычных, известных специалистам в данной области методов, таких, например, как подбор соответствующей толщины покрытия или применение 45 дополнительных вспомогательных веществ в качестве компонентов покрытия. Пригодными для подобных целей вспомогательными веществами являются среди прочих гидрофильные или зависящие от значения pH порообразователи, такие, например, как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, лактоза, полиэтиленгликоль или маннит, или водорастворимые полимеры, такие, например, как поливинилпирролидон, или 50 водорастворимые типы целлюлозы, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

Состав ретардирующего покрытия с целью повысить степень пролонгирования может включать также нерастворимые, соответственно липофильные вспомогательные вещества,

такие, например, как алкилированный диоксид кремния, коммерчески доступный продукт, известный под торговым наименованием Aerosil R972®, или стеарат магния.

Помимо ретардирующей оболочки, если таковая предусмотрена, предлагаемое в изобретении лекарственное средство может иметь также по меньшей мере еще одно
5 покрытие, предназначенное, например, для улучшения вкуса или обеспечивающее устойчивость к действию желудочного сока.

Основой устойчивого к действию желудочного сока покрытия предпочтительно являются сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата при молярном соотношении соответствующих мономеров 1:1 (Eudragit L®), сополимеры метакриловой кислоты и
10 метилметакрилата при молярном соотношении соответствующих мономеров 1:2 (Eudragit S®), сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата при молярном соотношении соответствующих мономеров 1:1 (Eudragit L30D-55®), сополимеры метакриловой кислоты, метилакрилата и метилметакрилата при молярном соотношении соответствующих мономеров 7:3:1 (Eudragit FS®), шеллак, ацетосукцинат
15 гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетофталат целлюлозы либо смесь из по меньшей мере двух вышеназванных компонентов, которые при необходимости могут применяться также в комбинации с вышеуказанными водонерастворимыми поли(мет)акрилатами, предпочтительно в комбинации с Eudragit NE30D® и/или Eudragit RL® и/или Eudragit RS®.

Покрытия на лекарственные средства можно наносить с помощью обычных, пригодных в
20 каждом конкретном случае методов, известных специалистам в данной области, таких, например, как напыление растворов, дисперсий или суспензий, нанесение из расплава или нанесение порошковых материалов. Растворы, дисперсии или суспензии могут применяться при этом в виде водных и/или органических растворов или дисперсий. Предпочтительно применение водных дисперсий. В качестве органических растворителей
25 предпочтительно могут использоваться спирты, например этанол или изопропанол, кетоны, такие, например, как ацетон, сложные эфиры, например этилацетат, хлорированные углеводороды, такие, например, как дихлорметан, особенно предпочтительно применять из них спирты или кетоны. Вместе с тем можно использовать также смеси из по меньшей мере двух вышеназванных растворителей.

Если лекарственное средство представлено в состоящем из множества частиц виде и если при этом предусматривается высвобождение действующего вещества по меньшей мере с частичным замедлением (частичная ретардация), то ретардирующее покрытие целесообразно наносить таким образом, чтобы состоящие из множества частиц и
30 содержащие соль действующего вещества формы после их получения можно было покрывать соответствующими полимерами и другим действующим веществом в случае его использования и/или той же самой солью действующего вещества и необязательно используемыми дополнительными, физиологически совместимыми вспомогательными
35 веществами из водной и/или органической среды, предпочтительно из водной среды, методом псевдооживленного слоя и затем сформированное покрытие предпочтительно
40 одновременно при обычных температурах сушить в псевдооживленном слое и при необходимости подвергать термообработке.

Сушку поли(мет)акрилатных покрытий предпочтительно проводить при температуре приточного воздуха в интервале от 30 до 50°C, особенно предпочтительно в интервале от 35 до 45°C.

Сушку покрытий на основе целлюлозы, например этилцеллюлозы или ацетата
45 целлюлозы, предпочтительно проводить при температуре в интервале от 50 до 80°C, особенно предпочтительно в интервале от 55 до 65°C.

Восковые покрытия можно наносить из расплава в псевдооживленном слое и после их формирования охлаждать с целью полного отверждения при температурах ниже
50 температуры соответствующего расплава. Для нанесения восковых покрытий возможен и иной подход, а именно: напыление их растворов в органических растворителях.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения высвобождение действующего вещества можно обеспечить благодаря тому, что лекарственное средство по

изобретению содержит ретардируемую фармацевтическую соль в соответствующей (ретардирующей) матрице, предпочтительно в равномерно распределенном виде.

Для получения такой матрицы могут использоваться физиологически совместимые, гидрофильные материалы, известные специалистам в данной области. В качестве гидрофильных материалов для матрицы предпочтительно использовать полимеры, особенно предпочтительно простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы и/или акриловые смолы. Наиболее предпочтительно использоваться в качестве материалов для матрицы этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, поли(мет)акриловую кислоту и/или ее производные, такие, например, как ее соли, амиды или эфиры.

В качестве материалов для матрицы предпочтительны также гидрофобные материалы, такие как гидрофобные полимеры, воски, жиры, жирные кислоты с длинной цепью, жирные спирты или соответствующие простые либо сложные эфиры или смеси из по меньшей мере двух вышеназванных материалов. Особенно предпочтительно применять в качестве гидрофобных материалов моно- или диглицериды C₁₂-C₃₀жирных кислот и/или C₁₂-C₃₀жирные спирты и/или воски либо смеси из по меньшей мере двух вышеназванных материалов.

В равной мере возможно также применение в качестве ретардирующего материала для матрицы смесей из указанных выше гидрофильных и гидрофобных материалов.

Ретардирующую матрицу можно получать с помощью обычных методов, известных специалистам в данной области.

Еще одним объектом изобретения является применение по меньшей мере одной предлагаемой в нем фармацевтической соли и используемых при необходимости физиологически совместимых вспомогательных веществ для получения соответствующего лекарственного средства. Подобные лекарственные средства могут применяться для лечения заболеваний с использованием соответствующих действующих веществ, известных и показанных при таких заболеваниях.

Предпочтительным является применение по меньшей мере одной фармацевтической соли, полученной из солеобразующего опиоида, аналога опиоида, эфедрина, хлорохина, лидокаина, этаверина, преглуметацина, трифлупромазина или из солеобразующего соединения одной из вышеприведенных общих формул I, II, III либо IV, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения боли, при этом в качестве солей этих действующих веществ предпочтительно применять сахаринаты.

Предпочтительным является также применение по меньшей мере одной фармацевтической соли, полученной из солеобразующего соединения одной из вышеприведенных общих формул I, II, III или IV, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения недержания мочи, при этом в качестве солей этих действующих веществ предпочтительно применять сахаринаты.

Назначаемое пациенту общее количество соответствующей фармацевтической соли варьируется, например, в зависимости от веса пациента, от показания, а также от степени тяжести боли, соответственно степени тяжести заболевания. Специалист с учетом известных ему свойств соответствующих действующих веществ сам определяет их дозировку, необходимую для достижения требуемого эффекта.

Предлагаемые в изобретении фармацевтические соли, полученные из фармацевтического действующего вещества и заменителя сахара, в основном отличаются по сравнению с обычно используемыми солями этих действующих веществ меньшей растворимостью в воде. Предпочтительно речь идет при этом о сахаринатах соответствующих действующих веществ, водорастворимость которых в большинстве случаев составляет ≤ 250 мг/мл воды, тогда как этот показатель обычных солей действующих веществ, как правило, выше по меньшей мере на 50%. Благодаря этому удается упростить технологию получения лекарственных средств из таких фармацевтических солей, например формирование гранул путем экструзии. Кроме того, в отличие от обычно используемых фармацевтических солей фармацевтические соли по

изобретению благодаря существенно сниженной растворимости позволяют более эффективно ретардировать действующее вещество с помощью традиционных методов ретардации. В результате создана возможность получать лекарственные средства пролонгированного действия, содержащие предлагаемые фармацевтические соли, более

5 простым и экономичным путем. Сказанное относится также к другим модификациям лекарственных средств по изобретению, таких, например, которые имеют покрытие (оболочку), устойчивое к действию желудочного сока.

Помимо этого следует отметить и такой положительный фактор:

10 практически контролируемое высвобождение соответствующего действующего вещества из лекарственных средств по изобретению, предназначенных для введения через слизистую оболочку ротовой полости или через кишечный тракт, достигается без применения ретардирующей матрицы и/или ретардирующего покрытия, за исключением лишь тех случаев, когда предусматривается покрытие, устойчивое к действию желудочного сока.

15 Еще одно преимущество лекарственных средств по изобретению, предназначенных для перорального применения и высвобождающих соответствующее действующее вещество уже во время либо непосредственно после приема, состоит в том, что их крайне горький или вызывающий неприятные ощущения привкус компенсируется одновременным высвобождением заменителя сахара. Благодаря этому удается более точно соблюдать

20 предписанную дозировку со стороны пациентов, и лекарственные средства, содержащие соответствующее действующее вещество в виде соли, пользуется у них большей востребованностью. К преимуществам предлагаемых в изобретении лекарственных средств следует отнести и возможность их применения для диабетиков.

Для многих вышеуказанных действующих веществ водорастворимость обычных солей

25 таких действующих веществ известна, например из перечня фармацевтических веществ Pharmazeutische Stoffliste, 12-е издание ABDATA Pharma-Daten-Service, 65735 Eschborn/Taunus. Данная публикация включена в этой части в настоящее описание в качестве ссылки. Если же водорастворимость той или иной соли действующего вещества не известна, то ее можно определить по описанному ниже методу, с помощью которого

30 определяли также водорастворимость фармацевтических солей по изобретению.

В сосуд из бесцветного прозрачного материала, например из стекла или пластмассы, при температуре 20°C предварительно помещали 1 мл деионизированной воды или некоторое меньшее количество (количество А в мл). Затем при перемешивании магнитной мешалкой порциями добавляли исследуемую обычную соль действующего вещества,

35 соответственно фармацевтическую соль по изобретению. После полного растворения добавленного количества соли В (в мг) медленно добавляли еще определенные количества соответствующей соли. Каждую из последующих добавок протоколировали и наблюдали за происходящими в растворе процессами. При появлении первых признаков обусловленного нерастворившейся солью помутнения, которое визуально определяли по

40 потере прозрачности на соответствующем фоне, перемешивание продолжали еще в течение 10 минут. Если после этого часть компонентов оставалась нерастворимой, определяли сумму С (в мг) использованного количества вещества. Если же при перемешивании снова образовывался прозрачный раствор, то продолжали добавлять небольшие количества соответствующей соли и повторно перемешивать в течение 10

45 минут, повторяя эти операции до момента появления первых признаков помутнения, обусловленного нерастворившейся солью. Затем за счет добавления при перемешивании некоторых количеств воды избыточное количество нерастворившейся соли растворяли. После получения прозрачного раствора определяли сумму D (в мл) использованного количества воды. Растворимость соответствующей соли в пересчете на 1 мл воды

50 рассчитывали по следующей формуле:

водорастворимость соли действующего вещества в мг/мл воды =
$$\frac{(C/A)+(C/D)}{2}$$

Если добавленное количество В (в мг) соответствующей соли растворялось не сразу и

появлялось помутнение, то после добавления соли перемешивали в течение последующих 10 минут. Если и после этого какая-то часть соли оставалась нерастворенной, эту нерастворившуюся долю при перемешивании за счет добавления некоторых количеств воды растворяли. После образования прозрачного раствора определяли сумму E (в мл) использованных количеств воды. Растворимость соответствующей соли в пересчете на 1 мл воды рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{водорастворимость соли действующего вещества в мг/мл воды} = \frac{B}{E}$$

Ниже изобретение более подробно поясняется на примерах, которые служат лишь целям иллюстрации и не ограничивают объем изобретения.

Примеры

Пример 1

Оптически чистое соединение (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол получали и затем выделяли по методике, описанной в заявке DE-A 4426245, которая в этой части включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Для получения сахарината (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола в каждом случае при нагревании в предельном малом количестве воды полностью растворяли 2,58 г (10 ммоль) гидрохлорида (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола и 2,42 (10 ммоль) дигидрата сахариннатрия. Затем оба раствора при перемешивании смешивали друг с другом, после чего оставляли на ночь для охлаждения. Выпавший в осадок сахаринат (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола отделяли от надосадочного маточного раствора, очищали этанолом и выделяли с помощью обычных методов.

Пример 2

Для получения сахарината дифенгидрамина 5,0 г (17,1 ммоль) гидрохлорида дифенгидрамина и 4,13 г (17,1 ммоль) дигидрата сахариннатрия в каждом случае при нагревании полностью растворяли в предельно малом количестве воды. Затем оба раствора при перемешивании смешивали друг с другом, после чего оставляли на ночь для охлаждения. Выпавший в осадок сахаринат дифенгидрамина отделяли от надосадочного маточного раствора, очищали этанолом и выделяли с помощью обычных методов.

Пример 3

Для получения сахарината верапамила 415 мг (0,845 ммоль) гидрохлорида верапамила и 204 мг (0,845 ммоль) дигидрата сахариннатрия в каждом случае при нагревании полностью растворяли в предельно малом количестве воды. Затем оба раствора при перемешивании смешивали друг с другом, после чего оставляли на ночь для охлаждения. Выпавший в осадок сахаринат верапамила отделяли от надосадочного маточного раствора, очищали этанолом и выделяли с помощью обычных методов.

Пример 4

Для получения сахарината морфина 285 мг (0,76 ммоль) тригидрата гидрохлорида морфина и 183 мг (0,76 ммоль) дигидрата сахариннатрия в каждом случае при нагревании полностью растворяли в предельно малом количестве воды. Затем оба раствора при перемешивании смешивали друг с другом, после чего оставляли на ночь для охлаждения. Выпавший в осадок сахаринат морфина отделяли от надосадочного маточного раствора, очищали этанолом и выделяли с помощью обычных методов.

Пример 5

Для получения орального геля сначала при температуре 80°C в очищенной воде растворяли 0,33 г метилпарабена, 0,05 г пропилпарабена и 75,0 г ксилита, после чего смесь охлаждали до 40°C. Далее при перемешивании добавляли сначала 0,94 г полученного согласно примеру 2 сахарината дифенгидрамина, а затем 2 г ксантановой камеди, смесь в течение 1 ч перемешивали и недостаток испарившейся воды пополняли ее соответствующим количеством. После охлаждения до температуры 20-25°C к смеси при перемешивании добавляли 0,625 г ароматизатора Tutti Frutti 9/008897 (Dragoco Gerberding & Co. AG, 37603 Hoizminden).

Пример 6

5 г измельченной массы для жевательной резинки (Popeye Amural Confections, Yorkville, Illinois, USA) нагревали в чаше до температуры 30-40°C. Затем в эту вязкотекучую массу растиранием с помощью пестика добавляли 187,9 г полученного согласно примеру 2 сахарината дифенгидрамина. Затем гомогенную массу распределяли порциями по 1 г соответственно в формы с тефлоновым покрытием. Дегустация проб жевательной резинки, содержавших сахаринат дифенгидрамина, подтвердила, что они, обладая вначале прекрасными вкусовыми качествами, сохраняли их и в течение всего времени "жевания".

Пример 7

Для получения микстуры на водной основе 0,33 г метилпарабена, 0,05 г пропилпарабена и 75,0 г ксилита при температуре 80°C растворяли в 199,22 г очищенной воды. Далее смесь охлаждали до 40°C и при перемешивании к ней добавляли 78,5 мг полученного согласно примеру 1 сахарината (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола. Затем добавляли 0,25 г ксантановой камеди, перемешивали в течение 1 ч и недостаток испарившейся воды пополняли ее соответствующим количеством. После охлаждения до температуры 20-25°C к смеси при перемешивании добавляли 0,075 г ароматизатора Orange-Mandarine Flavor 10888-56 (Givaudan Roure Flavors Ltd. CH 8600 Dübendorf).

Пример 8

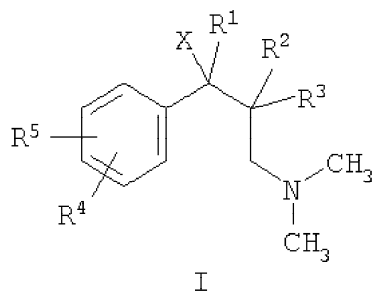
В этом примере по описанному выше методу определяли водорастворимость некоторых фармацевтических солей по изобретению и обычных солей соответствующих действующих веществ. Полученные таким путем показатели растворимости представлены в ниже следующей таблице 1:

Таблица 1
Сравнение водорастворимости некоторых из предлагаемых в изобретении фармацевтических солей с водорастворимостью соответствующих обычных солей этих действующих веществ. Используемая в каждом случае обычная соль указана в скобках.

Действующее вещество	Растворимость соли действующего вещества в мг/мл воды	Растворимость сахарината действующего вещества в мг/мл воды
(-)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол	261 (гидрохлорид)	31
(1RS,3RS,6RS)-6-диметиламинометил-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1,3-диол	500 (гидрохлорид)	71
(+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол	650 (гидрохлорид)	55
(-)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-1-фтор-2-метилпропил)фенол	568 (гидрохлорид)	130
(-)-(2S,3S)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол	2000 (гидрохлорид)	90
(+)-(1R,2R,4S)-2-диметиламинометил-4-(4-фторбензилокси)-1-(3-метоксифенил)циклогексанол	33 (гидрохлорид)	10

Формула изобретения

1. Растворимая фармацевтическая соль, получаемая из фармацевтического действующего вещества и заменителя сахара, отличающаяся тем, что солеобразующее действующее вещество представляет собой солеобразующее соединение из числа 1-фенил-3-диметиламинопропановых соединений общей формулы I



в которой X обозначает OH, F, Cl, H или группу OCOR⁶,
R¹ представляет собой C₁₋₄алкильную группу,
R² представляет собой H или C₁₋₄алкильную группу, а

R^3 представляет собой H или C_{1-4} алкильную группу с прямой цепью или

R^2 и R^3 вместе образуют C_{4-7} циклоалкильную группу и,

если R^5 обозначает H, то R^4 представляет собой группу O-Z в мета-положении, где Z обозначает H, C_{1-3} алкил, $PO(O-C_{1-4}алкил)_2$, $CO(OC_{1-5}алкил)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}алкил)$, $CO-C_6H_4-R^7$, при этом R^7 представляет собой $OCOC_{1-3}алкил$ в ортоположении или группу $CH_2N(R^8)_2$ в мета- либо параположении, где R^8 обозначает C_{1-4} алкил или 4-морфолиногруппу, либо R^4 представляет собой S- C_{1-3} алкил в метаположении, мета-Cl, мета-F, группу $CR^9R^{10}R^{11}$ в метаположении, где R^9 , R^{10} и R^{11} обозначают H или F, OH-группу в ортоположении, O- C_{2-3} алкил в ортоположении, пара-F или группу $CR^9R^{10}R^{11}$ в параположении, где R^9 , R^{10} и R^{11} обозначают H или F, или

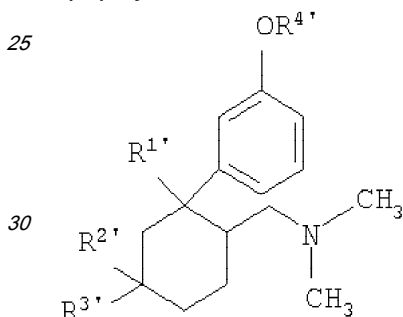
если R^5 обозначает находящиеся в параположении Cl, F, OH-группу или O- C_{1-3} -алкил, то R^4 представляет собой находящиеся в метаположении Cl, F, OH-группу или O- C_{1-3} -алкил

или R^4 и R^5 вместе образуют группу 3,4-OCH=CH- либо 3,4-OCH=CHO-,

R^6 обозначает C_{1-3} алкил,

в виде его возможных стереоизомеров в форме рацематов или диастереомерночистых энантиомеров либо в виде смесей энантиомеров, в которых соответствующие энантиомеры представлены не в эквимолекулярных количествах,

или солеобразующее действующее вещество представляет собой солеобразующее соединение из числа 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановых соединений общей формулы II



II

в которой R^1 представляет собой H, OH, Cl или F,

R^2 и R^3 имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H, C_{1-4} алкил, бензил, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, O- C_{1-4} алкил, Cl или F, при условии, что по меньшей мере один из радикалов R^2 либо R^3 обозначает H,

R^4 представляет собой H, CH_3 , $PO(OC_{1-4}алкил)_2$, $CO(OC_{1-5}алкил)$, CO-NH- $C_6H_4-C_{1-3}алкил$, CO- $C_6H_4-R^5$, CO- $C_{1-4}алкил$, CO-CHR⁶ -NHR⁷ или незамещенную либо замещенную пиридиньную, тиенильную, тиазолильную или фенильную группу,

R^5 представляет собой $OC(O)C_{1-3}алкил$ в ортоположении или $CH_2-N(R^8)_2$ в мета- либо параположении, где R^8 обозначает C_{1-4} алкил или оба радикала R^8 вместе с N образуют 4-морфолиногруппу, и

R^6 и R^7 имеют идентичные либо разные значения и представляют собой H или C_{1-6} алкил,

при условии, что если оба радикала R^2 и R^3 представляют собой H, то R^4 не обозначает CH_3 , когда дополнительно R^1 представляет собой H, OH или Cl, либо R^4 не обозначает H, когда дополнительно R^1 представляет собой OH,

в виде его возможных стереоизомеров в форме рацематов или диастереомерночистых энантиомеров либо в виде смесей энантиомеров, в которых соответствующие энантиомеры представлены не в эквимолекулярных количествах.

2. Фармацевтическая соль по п.1, отличающаяся тем, что растворимость соли в воде составляет ≤ 250 мг/мл воды, предпочтительно ≤ 200 мг/мл, особенно предпочтительно ≤ 150 мг/мл и наиболее предпочтительно ≤ 100 мг/мл.

3. Фармацевтическая соль по п.1 или 2, отличающаяся тем, что солеобразующим заменителем сахара служит сахарин, цикламат или ацесульфам, предпочтительно сахарин.

4. Фармацевтическая соль по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что соль содержит фармацевтическое действующее вещество общей формулы I, где X обозначает OH, F, Cl или H,

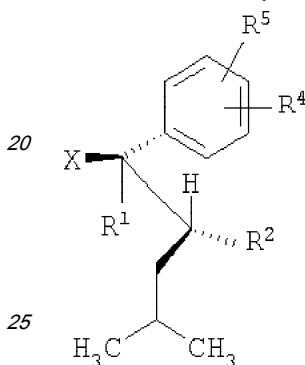
R^1 представляет собой C_{1-4} алкильную группу,

R^2 представляет собой H или CH_3 , а

R^3 также представляет собой H или CH_3 , и

R^4 и R^5 вместе образуют группу 3,4- $OCH=CH$ -.

5. Фармацевтическая соль по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что R^2 и R^3 имеют отличные друг от друга значения, а соединения общей формулы I по п.4 представлены в виде их диастереомеров с конфигурацией Ia



Ia

6. Фармацевтическая соль по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что солеобразующее 1-фенил-3-диметиламинопропановое соединение выбрано из группы, включающей (1RS,2RS)-3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенол, (-)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол, (+)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол, (2RS,3RS)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол, (-)-(1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-1-фтор-2-метилпропил)фенол, (+)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-гидрокси-1,2-диметилпропил)фенол, (+)-(2R,3R)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол и (-)-(2S,3S)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол.

7. Фармацевтическая соль по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что соль содержит фармацевтическое действующее вещество общей формулы II, где $R^{1'}$ представляет собой H, OH или F.

8. Фармацевтическая соль по любому из пп.1-3 или 7, отличающаяся тем, что соединения общей формулы II представлены в конфигурации, в которой фенильное кольцо и диметиламинометильная группа находятся в одной плоскости.

9. Фармацевтическая соль по любому из пп.1-3, 7 или 8, отличающаяся тем, что солеобразующее 6-диметиламинометил-1-фенилциклогексановое соединение выбрано из группы, включающей

(-)-(1R,2R)-3-(2-диметиламинометилпиклогексил)фенол,

(1RS,3RS,6RS)-6-(диметиламинометил)-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1,3-диол и

(1RS,3RS,6RS)-6-(диметиламинометил)-1-(3-гидроксифенил)циклогексан-1,3-диол.

10. Лекарственное средство для борьбы с болью или лечения недержания мочи, содержащее по меньшей мере одну растворимую фармацевтическую соль по любому из пп.1-9 и при необходимости физиологически совместимые вспомогательные вещества.

11. Лекарственное средство по п.10, отличающееся тем, что оно представлено в виде геля, жевательной резинки, микстуры, спрея, таблеток, жевательных таблеток, драже, порошка, расфасованного при необходимости в капсулы, легко восстанавливаемой сухой композиции, предпочтительно в виде геля, микстуры на водной либо масляной основе, сублингвального спрея, таблеток или жевательных таблеток.

12. Лекарственное средство по п.10, отличающееся тем, что оно представлено в составе из множества частиц виде, предпочтительно в виде микроtabletок, микрокапсул, гранул, кристаллов действующего вещества или сферических гранул, особенно предпочтительно в виде микроtabletок, гранул или сферических гранул, при необходимости в расфасованном в капсулы или в спрессованном в таблетки виде.

13. Применение растворимых фармацевтических солей по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства, предназначенного для борьбы с болью.

14. Применение растворимых фармацевтических солей по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения недержания мочи.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50