



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*C07D 471/18* (2006.01)  
*A61K 31/475* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*C07D 459/00* (2006.01)  
*A61P 9/06* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005131778/04, 13.10.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.10.2005

(45) Опубликовано: 10.04.2007 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ШЕБАТИН Р.В, СЕВБО Д.П. и др. Тез. докл. IX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", М., 2002, с.78. US 4554274 A1, 19.11.1985. RU 2102984 C1, 27.01.1998. SU 1793690 A1, 27.06.1995.

Адрес для переписки:

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова,  
14,, ГОУ ВПО СПХФА, пат.-лиц.отдел

(72) Автор(ы):

Севбо Дмитрий Петрович (RU),  
Громова Лидия Ивановна (RU),  
Шебатин Руслан Владимирович (RU),  
Ермакова Марина Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Санкт-Петербургская государственная химико-  
фармацевтическая академия (ГОУ ВПО СПХФА  
Росздрава) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЛЕЙ N<sub>4</sub>-ПРОПИЛАЙМАЛИНИЯ С КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ, СТАБИЛЬНЫЙ РАСТВОР N<sub>4</sub>-ПРОПИЛАЙМАЛИНИЯ ГИДРОМАЛОНАТА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине, в частности к созданию и использованию биологически активных производных аймалина, обладающих антиаритмическим действием. Способ получения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с карбоновыми кислотами осуществляют посредством нейтрализации N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидроксида эквивалентным количеством карбоновой кислоты в гомофазе. Целевой продукт выделяют отгонкой растворителя, выход солей 97-99%. Получены ацетат, l-лактат, гидрооксалат, гидромалонат, гидросукцинат, гидроглутарат, l-гидротартрат, гидроцитрат, салицилат, n-аминобензоат. Стабильный

раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната в воде для инъекций лекарственного средства включает антиоксидант метабисульфит натрия, 5-30 мг/мл N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, антиоксидант аскорбиновую кислоту в эффективных количествах. Предпочтительно стабильный раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната содержит 10 мг N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната/мл раствора, 0,20% мас. натрия метабисульфита и 0,05% мас. кислоты аскорбиновой в расчете на раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната. Технический результат - создание стабильных водных композиций солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния для инъекций лекарственного средства подбором антиоксидантов. 3 н. и 4 з.п. ф-лы, 5 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 471/18* (2006.01)*A61K 31/475* (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*C07D 459/00* (2006.01)*A61P 9/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005131778/04, 13.10.2005**(24) Effective date for property rights: **13.10.2005**(45) Date of publication: **10.04.2007 Bull. 10**

Mail address:

**197376, Sankt-Peterburg, ul. Prof. Popova,  
14,, GOU VPO SPKhFA, pat.-lits.otdel**

(72) Inventor(s):

**Sevbo Dmitrij Petrovich (RU),  
Gromova Lidija Ivanovna (RU),  
Shebatin Ruslan Vladimirovich (RU),  
Ermakova Marina Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovaniya Sankt-  
Peterburgskaja gosudarstvennaja khimiko-  
farmatsevticheskaja akademija (GOU VPO SPKhFA  
Roszdrava) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREPARING N<sub>4</sub>-PROPYLAJMALINIUM SALTS WITH CARBOXYLIC ACIDS, STABLE SOLUTION OF N<sub>4</sub>-PROPYLAJMALINIUM HYDROMALONATE AND METHOD FOR ITS PREPARING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, chemical-pharmaceutical industry, chemical technology.

SUBSTANCE: invention relates to using biologically active derivatives of ajmaline possessing anti-arrhythmic effect. Method for synthesis of N<sub>4</sub>-propylajmalinium salts with carboxylic acids is carried out by neutralization of N<sub>4</sub>-propylajmalinium hydroxide with equivalent amount of carboxylic acid in homogenous phase. The end substance is isolated by distillation of solvent with the yield of salts 97-99%. Method provides preparing acetate, l-lactate, hydrooxalate, hydromalonate, hydrosuccinate, hydroglutarate, l-hydotartrate, hydrocitate, salicylate and p-aminobenzoate. Stable solution of N<sub>4</sub>-propylajmalinium hydromalonate in water for

injection of a medicinal agent comprises sodium metabisulfite as antioxidant, 5-30 mg/ml of N<sub>4</sub>-propylajmalinium hydromalonate, ascorbic acid as antioxidant taken in the effective amounts. Preferably, stable solution of N<sub>4</sub>-propylajmalinium hydromalonate comprises 10 mg of N<sub>4</sub>-propylajmalinium hydromalonate/ml of solution, 0.20 wt.-% of sodium metabisulfite and 0.05 wt.-% of ascorbic acid as measured for solution of N<sub>4</sub>-propylajmalinium hydromalonate. Invention provides the development stable aqueous compositions of N<sub>4</sub>-propylajmalinium salts for injection of medicinal agent by selection of antioxidants.

EFFECT: improved preparing method.

7 cl, 5 tbl, 5 ex

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицины и касается биологически активных производных алкалоида аймалина.

Известно, что четвертичные производные аймалина обладают высокой антиаритмической и противофибрилляторной активностью и находят применение в медицинской практике для профилактики и борьбы с различными видами сердечных аритмий, купирования фибрилляции желудочков [Neue N(b)-quartare Derivate von Ajmalin und Isoajmalin, Verfahren und Zwischenprodukte zur Herstellung der Derivate, die Derivate enthaltende Arzneimittel und die Verwendung der Derivate // Chem. Abstr. 1981. V.95. R.204255h. Offen 2941529, DBP, CL C 07 D 471/119, A 61 K 31/475. 35 g.].

Установлено, что высокой активностью, значительно превосходящей таковую у предшественника, обладают соединения, имеющие у одного из атомов азота молекулы аймалина н-пропильный радикал [Keck J. // Z.Naturforsch. 1963. 18 (3). S.177-179; Минина С.А., Костин Я.В., Сергеева Е.М. и др. // ХФЖ. 1994. Т.18. №3. С.16-19].

На основе N<sub>4</sub>-пропилаймалиния бромид (НПАБ) в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии разработаны состав и технология перорального антиаритмического препарата промалин, значительно превосходящего исходный аймалин по спектру и выраженности антиаритмического действия. С 1996 г. промалин разрешен к медицинскому применению на территории РФ в виде таблеток по 0,02 г. Однако низкая растворимость N<sub>4</sub>-пропилаймалиния в воде существенно ограничивает возможность создания на его основе инъекционной лекарственной формы.

Известно, что соли N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с поликарбоновыми кислотами обладают высокой антиаритмической активностью [Trompler A.T., Woodcock B.G., Busmann W.D. // Arzneim. - Forsch. 1983. 33(1). S.436-439] и растворимостью в воде [Патент 1196207 ФРГ // Chem. Abstr. 1965. 63. 10009d].

Известен способ получения соли N<sub>4</sub>-пропилаймалиния - бензолсульфоната - из четвертичного производного аймалина N<sub>4</sub>-пропилаймалиния бромид в виде спиртового раствора, включающий замену аниона на ионообменной смоле и выделение целевого продукта с последующим упариванием маточного раствора и кристаллизацией остатка [Патент 2054428 РФ, МПК С 07 D 471/08]. Способ (наиболее близкий аналог) позволяет получить соль N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с растворимостью низкой, но теоретически достаточной для создания инъекционной лекарственной формы. Недостатками способа являются использование смолы как дополнительного источника загрязнения продукта, низкий выход (до 80%) и необходимость усложнения технологии - упаривание маточника и перекристаллизация продукта, а также использование как основного растворителя метилового спирта - яда, действующего на нервную и сосудистую системы.

Известно антиаритмическое средство на основе N<sub>4</sub>-пропилаймалина, позволяющее за счет введения циклодекстрина улучшить растворимость N<sub>4</sub>-пропилаймалина в 40 раз и получить инъекционную форму, содержащую 0,2% действующего вещества [Патент 2102984 РФ, МПК 6 А 61 К 31/475].

Известен способ получения водных композиций действующих начал, чувствительных к окислению [Заявка на патент РФ 2003100090/15, 7 МПК А 61 К 9/08, А 61 К 47/12. Оpubл. 2004.05.10; (86) FR 01/01749 (06.06.2001); (87) WO 01/93830 (13.12.2001); US 20040054012. Method for obtaining aqueous formulations of oxidation-sensitive active principles; A1. Оpubл. March 18, 2004]. В конвенционных заявках предложен способ получения водного раствора, чувствительного к окислению действующего начала фенольной природы, сохраняющегося в течение продолжительного периода времени, отличающийся тем, что осуществляют обескислороживание раствора путем барботажа по меньшей мере одного инертного газа и/или вакуумирования до содержания находящегося в нем кислорода ниже 2 млн<sup>-1</sup>, вышеуказанный водный раствор действующего начала, в случае необходимости, помещают в атмосферу инертного газа и вносят в закрытый сосуд, где давление составляет максимально 65000 Па, содержание кислорода в водном растворе составляет величину ниже или равную 2 млн<sup>-1</sup>, причем в раствор добавляют антиоксидант для усиления эффекта обескислороживания. По одному из зависимых пунктов способ

отличается тем, что водный раствор, содержащий по меньшей мере одно фенольное действующее начало с добавленным, в случае необходимости, антиоксидантом и, в случае необходимости, гидроксиполикарбоневой кислотой, подвергают глубокому обескислороживанию.

5 Способ касается стабилизации водных композиций, чувствительных к окислению действующих начал фенольной природы. Введенное в формулу словосочетание «в случае необходимости» подтверждает большую вероятность возникновения синергетических эффектов в случае каждого нового варианта технического решения.

10 Наибольшая активность и терапевтическая широта из солей  $N_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами при растворимости, позволяющей получить водные растворы с концентрацией до 6%, обнаружены у  $N_4$ -пропилаймалиния гидромалоната. Однако водные растворы  $N_4$ -пропилаймалиния гидромалоната не стабильны. Предварительными исследованиями найдены состав и способ его получения, когда 1%-ный водный  
15 раствор  $N_4$ -пропилаймалиния гидромалоната в ампулах как при проведении тепловой стерилизации, так и при последующем «ускоренном старении», эквивалентном 2 годам хранения при нормальных условиях, не меняет антиаритмической активности [Шебатин Р.В., Севбо Д.П., Лесиовская Е.Е. К вопросу о создании инъекционного аналога препарата промалин // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докл. - М., 2002. С.78]. Препарат дополнительно содержит 0,2% натрия  
20 метабисульфита, запайку ампул производят в токе двуокиси углерода (наиболее близкий аналог). Недостатком решений является то, что дальнейшая проверка с целью определения срока годности при хранении при комнатной температуре не подтвердила стабильности состава, полученного предложенным способом.

25 Задачей группы изобретений является разработка технологичного способа получения обладающих высокой растворимостью, пригодных без дополнительной очистки для приготовления стабильных растворов солей  $N_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами; разработка и оптимизация состава, пригодного для инъекций, удовлетворяющего требованиям ГФ XI, на основе гидромалоната  $N_4$ -пропилаймалиния - соли, обладающей наибольшей активностью и терапевтической широтой, а также способа  
30 получения указанного состава.

Задача группы изобретений решается осуществлением способа получения солей  $N_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами из четвертичного производного аймалина, включающего солеобразование и выделение целевого продукта, отличающегося тем, что процесс солеобразования ведут в гомофазе в среде этанола путем нейтрализации  
35  $N_4$ -пропилаймалиния гидроксида эквивалентным количеством карбоновой кислоты, выделение целевого продукта осуществляют путем отгонки растворителя, а солями  $N_4$ -пропилаймалиния являются, по крайней мере: ацетат, l-лактат, гидрооксалат, гидромалонат, гидросукцинат, гидроглутарат, l-гидротартрат, гидроцитрат, салицилат, n-аминобензоат, предпочтительно гидромалонат.

40 Задача группы изобретений решается разработкой способа получения солей  $N_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами, отличающегося тем, что дополнительно осуществляют потенциометрический контроль процесса солеобразования, а эквивалентному количеству карбоновой кислоты при нейтрализации  $N_4$ -пропилаймалиния гидроксида соответствует максимальный скачок потенциала.

45 Задача изобретения решается разработкой способа получения солей  $N_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами, отличающегося тем, что дополнительно осуществляют кондуктометрический контроль процесса солеобразования, а эквивалентному количеству карбоновой кислоты при нейтрализации  $N_4$ -пропилаймалиния гидроксида соответствует резкое изменение электропроводности системы.

50 Задача группы изобретений решается созданием стабильного раствора  $N_4$ -пропилаймалиния гидромалоната в воде для инъекций, включающего антиоксидант метабисульфит натрия, отличающегося тем, что содержит 5-30 мг/мл  $N_4$ -пропилаймалиния гидромалоната, дополнительно включает антиоксидант

аскорбиновую кислоту в эффективных количествах, и предназначен для получения пригодного для инъекций лекарственного средства, применяемого в кардиологии.

Задача группы изобретений решается созданием стабильного раствора N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, отличающегося тем, что содержит предпочтительно 10 мг N<sub>4</sub>-пропилаймалтния гидромалоната/мл раствора, 0,20% мас. натрия метабисульфита и 0,05% мас. кислоты аскорбиновой.

Задача группы изобретений решается разработкой способа получения стабильного раствора N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, отличающегося тем, что натрия метабисульфит и кислоту аскорбиновую в эффективных количествах растворяют в половинном количестве воды для инъекций, обедненной кислородом, вводят при перемешивании N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалонат и доводят водой до конечного объема с содержанием 5-30 мг N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната/мл раствора, вытесняют из раствора кислород и хранят готовый раствор в среде инертного газа.

Задача группы изобретений решается разработкой способа получения стабильного раствора N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, отличающегося тем, что готовый раствор содержит 10 мг N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната/мл раствора, 0,20% мас. натрия метабисульфита и 0,05% мас. кислоты аскорбиновой.

Примеры конкретного осуществления группы изобретений

Пример 1. Способ получения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с карбоновыми кислотами методом эквивалентного смешивания в гомофазе

В 20 мл спирта этилового 96% растворяют 1 г (2,71 ммоль) высушенного до постоянной массы НПАГ (рабочий раствор А). В 50 мл спирта этилового 96% растворяют 1 г I-винной кислоты (рабочий раствор В). К рабочему раствору А в герметичной емкости при постоянном перемешивании частями по 0,5 мл прибавляют эквивалентное количество (2,71 ммоль, 21 мл) свежеприготовленного рабочего раствора В. Полученный спиртовой раствор в течение 3 часов перемешивают с активированным углем, фильтруют через мелкопористый фильтр, растворитель отгоняют в вакууме (10 мм рт.ст.), остатки влаги удаляют вакуумной отгонкой с абсолютным этанолом. Твердый продукт высушивают в вакууме (20 мм рт.ст.) над оксидом фосфора (V) до постоянной массы. Выход 1,38 г (97,4%). Т.пл. 120-122°C. Rf ("Silufol UV-254", система А) 0,76 (N<sub>4</sub>-пропилаймалиния I-гидротартрат, катион); 0,41 (специфическая примесь); Rf ("Silufol UV-254", система В) 0,46 (N<sub>4</sub>-пропилаймалиния I-гидротартрат, анион). УФ-спектр (0,005% раствор в воде), λ<sub>max</sub>, нм (lgε): 246 (3,87), 290 (3,38). ИК-спектр (диск с калия бромидом), ν, см<sup>-1</sup>: 750-730, 1115-1020, 1482, 1610 (бензольное кольцо индола), 1355 (COO<sup>-</sup>, s), 1597 (COO<sup>-</sup>, as), 1739 (C=O карбоксильной группы), 2775 (N-CH<sub>3</sub>), 3390 (ОН). ЯМР <sup>1</sup>H спектр (в DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,75 (N-CH<sub>3</sub>, c); 6,64-7,60 (4H, ароматика); 11,46 (протон свободной карбоксильной группы, c).

Аналогичным образом получали следующие соли N<sub>4</sub>-пропилаймалиния (НПА): НПА гидрооксалат, НПА гидромалонат, НПА гидросукцинат, НПА дигидроцитрат.

Пример 2. Методом эквивалентного смешивания в гомофазе с потенциометрическим контролем процесса солеобразования

В 100 мл спирта этилового 96% растворяют 3 г (8,13 ммоль) высушенного до постоянной массы НПАГ (рабочий раствор А). В 100 мл спирта этилового 96% растворяют 5 г малоновой кислоты (рабочий раствор В). К рабочему раствору А в герметичной емкости при постоянном перемешивании частями по 0,5 мл, а вблизи точки конца солеобразования по 0,1 мл добавляют свежеприготовленный рабочий раствор В. После добавления каждой порции рабочего раствора В фиксируют значение ЭДС системы. Нейтрализацию завершают в точке, соответствующей максимальному скачку потенциала, который наблюдался после добавления 16,9 мл рабочего раствора В. Из полученного спиртового раствора выделяют N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалонат, как указано в примере 1. Выход 3,82 г (99,2%). Т.пл. 99-101°C. Rf ("Silufol UV-254", система А) 0,75 (N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалонат, катион); 0,42 (специфическая примесь); Rf (система В) 0,58

(N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалонат, анион). УФ-спектр (0,005% раствор в воде),  $\lambda_{\max}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 246 (3,91), 290 (3,42). ИК-спектр (диск с калия бромидом),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 750-730, 1115-1020, 1485, 1608 (бензольное кольцо индола), 1365 (COO<sup>-</sup>, s), 1590 (COO<sup>-</sup>, as), 1735 (C=O карбоксильной группы), 2775 (N-CH<sub>3</sub>), 3385 (OH). ЯМР <sup>1</sup>H спектр (в DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2,75 (N-CH<sub>3</sub>, c); 6,60-7,55 (4H, ароматика); 11,50 (протон свободной карбоксильной группы, c).

Пример 3. Методом эквивалентного смешивания в гомофазе с кондуктометрическим контролем процесса солеобразования

В 100 мл спирта этилового 96% растворяют 10 г (27,1 ммоль) высушенного до постоянной массы НПАГ (рабочий раствор А). В 100 мл спирта этилового 96% растворяют 10 г I-винной кислоты (рабочий раствор В). К рабочему раствору А в герметичной емкости при постоянном перемешивании частями по 1 мл, а вблизи точки конца солеобразования по 0,1 мл добавляют свежеприготовленный рабочий раствор В. После добавления каждой порции рабочего раствора В фиксируют значение электропроводности системы. Нейтрализацию завершают в точке, соответствующей резкому изменению электрометрического параметра (излом кондуктограммы), которое наблюдалось после добавления 40,1 мл рабочего раствора В. Из полученного раствора выделяют N<sub>4</sub>-пропилаймалиния I-гидротартрат, как указано в примере 1. Выход 14,0 г (99,5%). Т.пл. 120-122°C. Rf ("Silufol UV-254", система А) 0,76 (N<sub>4</sub>-пропилаймалиния I-гидротартрат, катион); 0,41 (специфическая примесь); Rf (система В) 0,46 (N<sub>4</sub>-пропилаймалиния I-гидротартрат, анион). Спектральные характеристики выделенного продукта идентичны приведенным в примере 1.

С использованием кондуктометрического способа контроля солеобразования (нейтрализация НПАГ до излома кондуктограммы) было получено 10 солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния (НПА) с карбоновыми кислотами различной структуры и основности: НПА ацетат, НПА I-лактат, НПА гидрооксалат, НПА гидромалонат, НПА гидросукцинат, НПА гидроглутарат, НПА I-гидротартрат, НПА дигидроцитрат, НПА салицилат, НПА n-аминобензоат. Выход солей после отгона растворителя составил 97-99%. Особо следует отметить, что в ИК-спектрах всех синтезированных СПА соотношение "свободная карбоксильная группа-карбоксилат - анион" соответствовало расчетному значению для заданной формулы соли (табл.1).

Для подтверждения строения синтезированных солей использовали: электронную спектроскопию, ИК-спектроскопию, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопию, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопию.

Удаление остатков влаги вакуумной отгонкой с абсолютным этанолом и последующие, приведенные в примере 1 необходимые для получения сухой субстанции операции не обязательны в случае организации одновременного производства в заводских условиях соли (НПА гидромалоната) и ее инъекционной лекарственной формы. Соль может храниться в герметичной емкости не менее недели, и более - под инертным газом.

Результаты изучения физико-химических свойств и строения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с карбоновыми кислотами приведены в табл.2.

Пример 4. Составы (стабильный раствор)

Ингредиенты	Состав		
	№1	№2	№3
N <sub>4</sub> -пропилаймалиния гидромалоната	30,0 г	5,0 г	20,0 г
натрия метабисульфита (ФС(т) 42-0107-03)	3,0 г	0,5 г	1,0 г
кислоты аскорбиновой (ФС 42-2668-95)	1,0 г	0,5 г	0,8 г
воды для инъекций (ФС 42-2620-97)	до 1 л	до 1 л	до 1 л

Пример 5. Способ получения стабильного раствора

Для приготовления раствора используют воду для инъекций, через которую предварительно барботируют аргон в течение 15 мин, 2 г натрия метабисульфита и 0,5 г кислоты аскорбиновой растворяют в 500 мл воды для инъекций в аппарате с мешалкой, вносят 10 г N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, перемешивают при комнатной температуре до полного растворения. Доводят объем раствора до 1 л водой для инъекций,

перемешивают в течение 5 мин. Дополнительно барботируют аргон через раствор в течение 15 мин. Раствор фильтруют последовательно через мембранные фильтры с диаметром пор 1 мкм и 0,22 мкм на установке фирмы "Millipore" под давлением аргона. Ампулы заполняют раствором автоматически шприцевым способом и запаивают способом

5 оттяжки капилляра на установке "Rota" тип R910/41 (Германия). При этом в каждую ампулу из боросиликатного стекла первого гидролитического класса (тип D, ISO 9187), вместимостью 1 мл, перед наполнением и после него подают аргон. Запаиваемые ампулы с раствором стерилизуют насыщенным паром при температуре  $(121 \pm 1)^\circ\text{C}$  и избыточном давлении  $(0,11 \pm 0,02)$  МПа в течение 8 мин в стерилизаторе паровом типа ГК-100-2

10 (Россия). Ампулы проверяют на герметичность погружением в раствор метиленового синего. Контроль на механические включения осуществляют визуально на установке УК-2 (Россия) согласно РД 42-501-98 (Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств). Затем ампулы этикетировывают и упаковывают. Технологический процесс проводят в соответствии с ГОСТ 52249-2004 "Правила

15 производства и контроля качества лекарственных средств".

В табл.3 приведены сравнительные данные антиаритмического действия субстанции и инъекционного препарата  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния гидромалоната.

Таким образом разработана технология получения солей  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами, характеризующаяся высоким выходом и качеством целевых

20 продуктов и не требующая больших материальных и временных затрат, что свидетельствует о возможности ее успешного использования в промышленных условиях. Электриметрический контроль процесса солеобразования позволяет выделять соли  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами необходимого состава.

Реализация инъекционного состава осуществлена для раствора  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния гидромалоната, позволяющего получать водные растворы с концентрацией до 6%,

25 показывающие наибольшую активность и терапевтическую широту.

Соотношение ингредиентов стабильных растворов  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния гидромалоната подобрано экспериментально, не очевидно и обеспечивает синергетический эффект. В прототипе при проверке стабильности растворов методом «ускоренного старения» было

30 обнаружено, что разложение действующего вещества можно уменьшить снижением pH раствора путем запайки ампул в токе диоксида углерода. Хранение растворов в течение 2 лет при комнатной температуре показало, что понижение pH отрицательно влияет на стабильность тех же растворов. Примеры сравнительного изучения использования в качестве инертного газа двуокиси углерода и аргона представлены в табл.4.

35 Сочетание выбранных антиоксидантов в предложенном соотношении дает больший эффект, чем каждый из антиоксидантов в вариациях концентраций. Стабилизация инъекционных растворов только системой антиоксидантов без запайки ампул и хранения в среде инертного газа или только «газовой защитой» также не позволяют получить препарат, удовлетворяющий требованиям ГФ XI.

40 В табл.5 приведены результаты анализа партий препарата по разработанному авторами проекту ФСП.

Несоблюдение способа получения солей  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами, соотношения ингредиентов или технологии стабильного

45 раствора  $\text{N}_4$ -пропилаймалиния гидромалоната не позволяют добиться необходимого качества инъекционного препарата при получении и хранении.

Таблица 1 Соотношение "свободная карбоксильная группа - карбоксилат анион" в составе солей $\text{N}_4$ -пропилаймалиния с карбоновыми кислотами (по данным ИК-спектра)			
Соль	Соотношение "свободная карбоксильная группа - карбоксилатанион", %	Соль	Соотношение "свободная карбоксильная группа - карбоксилат-анион", %
НПА ацетат	2:98	НПА гидроглутарат	51:49
НПА l-лактат	1:99	НПА l-гидротартрат	50:50
НПА гидрооксалат	51:49	НПА дигидроцитрат	68:32

НПА гидромалонат	50:50	НПА салицилат	0:100
НПА гидросукцинат	51:59	НПА п-аминобензоат	0:100

Таблица 2

Результаты изучения физико-химических свойств и строения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалония с карбоновыми кислотами

Соединение	Описание	Т пл., С <sup>0</sup>	Rf *± 0,02	Растворимость в воде, мг/мл	Характеристики 1%-го водного раствора		УФ-спектр (в воде) λ max, нм (lgε)	ИК-спектр** ν, см <sup>-1</sup>
					pH	[α] <sup>20</sup> D <sup>20</sup>		
НПА ацетат	Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок	92-94	0,71	32±1	от 4,20 до 4,65	от +80° до +85°	1,336	ν <sub>COO</sub> (-COO) 1590 as, 1355 s
НПА L-лактат	Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок	96-98	0,31	40±1	от 4,45 до 4,90	от +76° до +80°	1,338	ν <sub>COO</sub> (-COO) 1595 as, 1360 s
НПА гидрооксалаг	Белый мелкокристаллический порошок	118-20	0,76	52±1	от 3,90 до 4,25	от +82° до +86°	1,337	ν <sub>CO</sub> (-COOH) 1740; ν <sub>COO</sub> (-COO) 1610 as, 1360 s
НПА гидромалонат	Белый мелкокристаллический порошок	98-100	0,58	63±1	от 4,15 до 4,60	от +82° до +86°	1,338	ν <sub>CO</sub> (-COOH) 1735; ν <sub>COO</sub> (-COO) 1590 as, 1365 s
НПА гидросукцинат	Белый мелкокристаллический порошок	124-26	0,64	61±1	от 4,20 до 4,70	от +81° до +86°	1,339	ν <sub>CO</sub> (-COOH) 1730; ν <sub>COO</sub> (-COO) 1575 as, 1375 s
НПА гидроглутарат	Белый мелкокристаллический порошок	136-39	0,67	55±1	от 4,20 до 4,50	от +81° до +86°	1,338	ν <sub>CO</sub> (-COOH) 1730; ν <sub>COO</sub> (-COO) 1575 as, 1375 s
НПА L-гидротартрат	Белый мелкокристаллический порошок	120-22	0,46	101±1	от 3,95 до 4,30	от +68° до +73°	1,339	ν <sub>CO</sub> (-COOH) 1740; ν <sub>COO</sub> (-COO) 1600 as, 1355 s
НПА дигидроцитрат	Белый мелкокристаллический порошок	103-05	0,50	128±1	от 3,90 до 4,20	от +80° до +85°	1,340	ν <sub>CO</sub> (-COOH) 1745; ν <sub>COO</sub> (-COO) 1590 as, 1365 s
НПА салицилат	Белый мелкокристаллический порошок	132-34	0,84	5±1	-	-	-	ν <sub>COO</sub> (-COO) 1585 as, 1355 s
НПА п-аминобензоат	Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок	127-29	0,79	8±1	-	-	-	ν <sub>COO</sub> (-COO) 1595 as, 1355 s ν <sub>NH</sub> (Ar-NH <sub>2</sub> ) 3385 s, 3460 as

\* - "Sorbfil UF-254", метанол – вода – 25% раствор аммиака (100:12:13)

\*\* - приведены значения только наиболее характерных полос поглощения



Таблица 3  
Профилактическое антиаритмическое действие инъекционного препарата и субстанции ПАГМ при хлоридкальциевой аритмии у крыс (n - количество животных)

Препарат	Доза, мг/кг	n	Исход эксперимента после введения аритмогена в дозе 250 мг/кг					Максимальная переносимая доза аритмогена, мг/кг	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг
			Гибель		Восстановление ритма				
			Абс.	%	Абс.	%	Мин., М±м		
Контроль	-	6	6	100	0	0	-	-	-
Субстанция ПАГМ	0,25	5	5	100	0	0	-	-	0,79 (0,54±1,14)
	0,50	5	4	80	1	20	6,5	500	
	0,75	5	3	60	2	40	4,5; 7,0	500	
	1,00	5	2	40	3	60	3,0±0,8	750	
	1,50	5	0	0	5	100	1,5±0,5	1000	
Инъекционный препарат ПАГМ	0,25	5	5	100	0	0	-	-	0,74 (0,54±1,02)
	0,50	5	4	80	1	20	7,5	500	
	0,75	5	4	80	1	20	5,0	750	
	1,00	5	1	20	4	80	1,5±0,6	750	
	1,50	5	0	0	5	100	2,0±0,8	1000	

Таблица 4  
Изменение относительного количественного содержания ПАГМ в 1% растворах ПАГМ, заполнение и запайка ампул проводилась в тече углерода диоксида (партия 1) и аргона (партия 2) в процессе хранения, %

Срок хранения, мес.	№ партии	
	1	2
исходный	принято равным 100	
после стерилизации	98,60±1,10	98,85±1,00
6	95,95±1,00	97,80±1,60
12	84,72±0,90	87,90±1,20
18	80,10±1,10	82,51±1,20
24	74,05±1,30	77,87±1,00

Таблица 5  
Результаты анализа по проекту ФСП партий препарата N<sub>4</sub>-пропилаймалина гидромалоната раствор для внутривенного введения 10 мг/мл при изготовлении и в процессе хранения

№ партии	Описание	Требования проекта ФСП, результаты анализа										
		Подлинность				Прозр.	Цветн.	pH	Механ. включения	Постор. примеси	Стер-ть	Колич. опред. (в 1 мл препарата)
ВЭЖХ (ПАГМ)	ТСХ (анион)	Кач. р-ия (метабисульфит)	Кач. реакция (к-та аскорб.)									
В момент приготовления (24.01.03)												
10103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	Бесцв	3,8	Соотв.	0,2	Стер.	0,0101
20103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	Бесцв	3,7	Соотв.	0,3	Стер.	0,0099
30103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	Бесцв	3,7	Соотв.	0,2	Стер.	0,0100
6 мес. хранения (23.07.03)												
10103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	Бесцв	3,7	Соотв	0,5	Стер.	0,0100
20103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	Бесцв	3,6	Соотв	0,5	Стер.	0,0099
30103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	Бесцв	3,6	Соотв	0,4	Стер.	0,0099
12 мес. хранения (24.01.04)												
10103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,7	Соотв.	0,6	Стер.	0,0099
20103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,6	Соотв.	0,5	Стер.	0,0098
30103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,7	Соотв.	0,5	Стер.	0,0099
18 мес. хранения (24.07.04)												
10103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,8	Соотв.	0,8	Стер.	0,0099
20103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,7	Соотв.	1,2	Стер.	0,0097
30103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,7	Соотв.	0,9	Стер.	0,0098
24 мес. хранения (25.01.05)												
10103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,9	Соотв.	1,3	Стер.	0,0097
20103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,9	Соотв.	1,6	Стер.	0,0096
30103	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв	76	3,8	Соотв.	1,2	Стер.	0,0096

Формула изобретения

1. Способ получения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с карбоновыми кислотами из четвертичного производного аймалина, включающий солеобразование и выделение

целевого продукта, отличающийся тем, что процесс солеобразования ведут в гомогенной фазе в среде этанола посредством нейтрализации N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидроксида эквивалентным количеством карбоновой кислоты, выделение целевого продукта осуществляют путем отгонки растворителя, а солями N<sub>4</sub>-пропилаймалиния являются, по  
5 крайней мере, ацетат, l-лактат, гидрооксалат, гидромалонат, гидросукцинат, гидроглутарат, l-гидротартрат, гидроцитрат, салицилат, n-аминобензоат, предпочтительно гидромалонат.

2. Способ получения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с карбоновыми кислотами по п.1, отличающийся тем, что дополнительно осуществляют потенциометрический контроль  
10 процесса солеобразования, а эквивалентному количеству карбоновой кислоты при нейтрализации N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидроксида соответствует максимальный скачок потенциала.

3. Способ получения солей N<sub>4</sub>-пропилаймалиния с карбоновыми кислотами по п.1, отличающийся тем, что дополнительно осуществляют кондуктометрический контроль  
15 процесса солеобразования, а эквивалентному количеству карбоновой кислоты при нейтрализации N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидроксида соответствует резкое изменение электропроводности системы.

4. Стабильный раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната в воде для инъекций, включающий антиоксидант метабисульфит натрия, отличающийся тем, что содержит 5-30  
20 мг/мл N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, дополнительно включает антиоксидант аскорбиновую кислоту в эффективных количествах и предназначен для получения пригодного для инъекций лекарственного средства, применяемого в кардиологии.

5. Стабильный раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната по п.4, отличающийся тем, что содержит предпочтительно 10 мг N<sub>4</sub>-пропил-аймалиния гидромалоната/мл раствора,  
25 0,20 мас.% натрия метабисульфита и 0,05 мас.% кислоты аскорбиновой в расчете на раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната.

6. Способ получения стабильного раствора N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната по п.4 или 5, отличающийся тем, что натрия метабисульфит и кислоту аскорбиновую в  
30 эффективных количествах растворяют в половинном количестве воды для инъекций, обедненной кислородом, вводят при перемешивании N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалонат и доводят водой до конечного объема с содержанием 5-30 мг/мл N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната, вытесняют из раствора кислород и хранят готовый раствор в среде инертного газа.

7. Способ получения стабильного раствора N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната по п.6,  
35 отличающийся тем, что готовый раствор содержит 10 мг N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната/мл раствора, 0,20 мас.% натрия метабисульфита и 0,05 мас.% кислоты аскорбиновой в расчете на раствор N<sub>4</sub>-пропилаймалиния гидромалоната.

40

45

50