

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090656 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.17(22) Дата подачи заявки
2018.09.07(51) Int. Cl. C07C 229/60 (2006.01)
C07C 237/04 (2006.01)
C07C 211/63 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61P 11/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АДДУКТЫ НА ОСНОВЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

(31) 10 2017 120 564.0

(32) 2017.09.07

(33) DE

(86) PCT/EP2018/074089

(87) WO 2019/048590 2019.03.14

(71) Заявитель:

ДЖЕНКЛАСТЕР ГМБХ (DE)

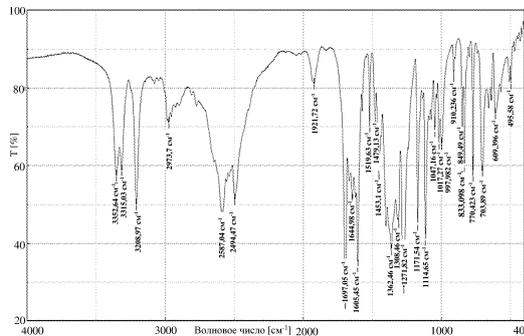
(72) Изобретатель:

Энгерт Беатрис, Фогельсанг Сусанне
(DE)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) Изобретение относится к аддукту на основе угольной кислоты (КА), содержащему угольную кислоту, по меньшей мере один амин и необязательно по меньшей мере одну соль, получаемому с помощью способа, включающего стадии а) обеспечения раствора (А), который содержит растворенный CO₂, необязательно б) растворения основания (ВА), которое является отличным от амина (АМ), в растворе (А) с получением раствора (А1), с) растворения по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В), d) замораживания полученного после завершения стадии с) раствора и е) хранения замороженного на стадии d) раствора при температуре от -100 до 0°C не более 4 дней. При этом содержание CO₂ в растворе, который подвергают стадии с), составляет по меньшей мере 6 г/л. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения аддукта на основе угольной кислоты (КА), к фармацевтическому препарату (PZ), содержащему аддукт на основе угольной кислоты (КА), а также к способу их получения и к применению аддукта на основе угольной кислоты (КА) или фармацевтического препарата (PZ) в лечении при ряде показаний.



202090656 A1

202090656 A1

АДДУКТЫ НА ОСНОВЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

Область техники

[001] Объект настоящего изобретения относится к аддукту на основе угольной кислоты (КА), содержащему угольную кислоту, по меньшей мере один амин и необязательно по меньшей мере одну соль, получаемый с помощью способа, включающего стадии: а) обеспечения раствора (А), который содержит растворенный CO_2 , необязательно б) растворения основания (ВА), которое является отличным от амина (АМ), в растворе (А) с получением раствора (А1), с) растворения по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В), d) замораживания полученного после завершения стадии с) раствора и е) хранения замороженного на стадии d) раствора при температуре от -100 до 0°C в течение не более 4 дней. При этом содержание CO_2 в растворе, который подвергают стадии с), составляет по меньшей мере 6 г/л. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения аддукта на основе угольной кислоты (КА), к фармацевтическому препарату (PZ), содержащему аддукт на основе угольной кислоты (КА), а также к способу их получения и к применению аддукта на основе угольной кислоты (КА) или фармацевтического препарата (PZ) в лечении при ряде показаний.

Технические предпосылки

[002] Как раскрыто в WO2006/007835 A2, аддукты на основе угольной кислоты с аминами, прежде всего, интересны для применений в фармацевтике и медицине. В частности, в случае аддукта на основе угольной кислоты и прокаина из этого раскрытия известно, что, среди прочего, в случае ацидоза также улучшается перенос активного вещества, биодоступность и переносимость. Также наблюдается гемолиз, который отсутствует в случае прокаина. Причиной этого является наличие пары кислота-основание из амина и угольной кислоты, которая обладает высокой буферной емкостью и является хорошо растворимой. Также раскрыто, что для стабильности гидрокарбоната прокаина важно поддерживать концентрацию основных веществ, таких как прокаин или карбонат, в тех же инфузионных растворах примерно на низком уровне. Основность карбоната способствует омылению прокаина. Кроме того, даже

небольшие количества карбоната катализируют распад гидрокарбоната прокаина на прокаин и карбонат дипрокаина. В качестве возможного пути стабилизации гидрокарбоната прокаина или гидрокарбоната лидокаина упоминается включение в минеральные соли, такие как хлорид натрия, и/или декстран, крахмал или целлюлозу с образованием клатратов или кластеров. Кроме того, целесообразно добавление CO_2 , в результате которого снижается показатель pH, и доля гидрокарбоната прокаина достигает почти 100%. Вследствие использования гидрокарбоната прокаина в виде кластера с солью в форме порошка для капсул или таблеток еще больше увеличивается переносимость. Нанесение покрытия на таблетки из-за возможного разложения в желудочно-кишечном тракте не является абсолютно необходимым, поскольку в процессе прессования образуется защитный слой, который преимущественно растворяется в кишечнике. В качестве дополнительных преимуществ кластера гидрокарбоната прокаина и соли описаны, среди прочего, его пригодность для назального применения и его пригодность для системного или местного применения в качестве противовоспалительного средства для замены кортикоидов с меньшим количеством побочных эффектов.

[003] Целью заявки DE 102013015035 A1, в которой приведена непосредственная ссылка на WO2006/007835 A2, является устранение некоторых недостатков кластеров минеральной соли, прокаина и угольной кислоты, описанных выше, путем разработки подходящих составов таким образом, чтобы они были пригодными для лекарственных средств и вместе с тем отвечали более высоким требованиям в отношении стабильности, эффективности и принятия. Для этой цели описан способ получения кластеров минеральной соли, угольной кислоты и прокаина, а также их применение в составах для инъекционных растворов, ингаляционных растворов, мазей и таблеток. Аналогично в WO2006/007835 A2 представлен документ, в котором при получении кластеров минеральной соли, угольной кислоты и прокаина в реакционном растворе присутствуют как соль, так и CO_2 .

[004] Однако аддукты на основе угольной кислоты, содержащие угольную кислоту, по меньшей мере один амин и необязательно по меньшей мере одну соль, которые являются особенно долго стабильными и, в частности, обладают большой стабильностью при хранении, в уровне техники до сих пор не были описаны. Также не рассматривается влияние отдельных параметров на стабильность при хранении. Однако

такие аддукты на основе угольной кислоты были бы желательны для коммерческого применения, поскольку начало разложения аддуктов на их исходные амины во многих случаях делает их непригодными для применения в фармацевтике и медицине. Без достаточной стабильности при хранении соответствующие соединения должны быть получены в сравнительно короткие сроки, что становится еще более трудным, если аддукты на основе угольной кислоты для ввода на рынок медицинских и фармацевтических продуктов должны быть получены в условиях GMP. Кроме того, более чувствительные соединения должны быть отнесены к другой категории стабильности (таблица ICH (Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения)), которая в данном случае предъявляет более высокие требования к условиям хранения и транспортировки и, следовательно, также является более трудоемкой и дорогостоящей с точки зрения GMP (надлежащая производственная практика).

[005] Исходя из этого, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении дополнительного аддукта на основе угольной кислоты, который соответствует более высоким требованиям, а также разработать соответствующие фармацевтические препараты, которые содержат данный аддукт на основе угольной кислоты.

Краткое содержание изобретения

[006] Настоящее изобретение относится к аддукту на основе угольной кислоты (КА), содержащему угольную кислоту, по меньшей мере один амин (АМ) и необязательно по меньшей мере одну соль (S),

получаемый с помощью способа, включающего стадии:

- a) обеспечения раствора (А), который содержит по меньшей мере один растворитель и растворенный в по меньшей мере одном растворителе CO_2 ,
- b) необязательно растворения основания (ВА), отличного от амина (АМ), в растворе (А) с получением раствора (А1),
- c) растворения по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В),
- d) замораживания полученного после завершения стадии c) раствора,

е) хранения замороженного на стадии d) раствора при температуре от -100 до 0°C не более 4 дней,

[007] при этом содержание CO_2 в растворе, который подвергается стадии с), составляет по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 г/л, и при этом также может использоваться амин (AM) в форме соли.

[008] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ получения аддукта на основе угольной кислоты (KA) согласно описанным выше стадиям.

[009] Дополнительно настоящее изобретение предусматривает аддукт на основе угольной кислоты (KA), содержащий по меньшей мере один амин (AM), угольную кислоту и необязательно одну соль (S), получаемый согласно упомянутому выше способу, при этом

i) аддукт на основе угольной кислоты (KA) содержит прокаин, угольную кислоту и соль (S), и при этом температура разложения составляет от 65 до 95°C , предпочтительно от 70 до 90°C , более предпочтительно от 85 до 90°C , или

ii) содержит лидокаин, угольную кислоту и соль (S), и при этом температура разложения составляет от 20 до 45°C , предпочтительно от 25 до 45°C , более предпочтительно от 30 до 45°C , и/или

iii) аддукт на основе угольной кислоты (KA) остается стабильным при хранении при температуре от 2 до 10°C в течение по меньшей мере 12 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 13 месяцев, более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 месяцев, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 23 месяцев, особенно предпочтительно в течение по меньшей мере 27 месяцев.

[0010] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает также фармацевтический препарат (PZ), содержащий аддукт на основе угольной кислоты (KA) согласно одному из представленных выше определений, при этом

a) при получении фармацевтического препарата (PZ) температура необязательно составляет менее 60°C, предпочтительно менее 50°C, более предпочтительно от 0 до 50°C, и/или

b) при применении диспергатора и/или устройства для получения мазей применяется скорость вращения < 2000 об./мин., а также способы и наборы для их получения.

[0011] Помимо этого, настоящее изобретение предусматривает применение аддукта на основе угольной кислоты (КА) или фармацевтического препарата для обеспечения анестезии, обеспечения анальгезии, сопроводительного лечения рака, подавления воспалительного процесса, способствования заживлению ран, в частности при ожогах, открытых ранах и рубцах, лечения нейрогенного воспаления, такого как рассеянный склероз, ММН (мультифокальная двигательная невропатия), лечения синусита, лечения астмы, лечения ревматоидного артрита, лечения болезни Альцгеймера, лечения деменции, поддержки периода восстановления и поддержки замедления старения, лечения синдрома выгорания, лечения артроза, лечения полиартрита, лечения болевого синдрома и боли в целом, до и послеоперационного лечения (также при переломах костей), профилактической и реабилитационной медицины, лечения герпетической невралгии, сопроводительного лечения герпетической невралгии, лечения заболеваний органов брюшной полости, таких как печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, кишечник, лечения заболеваний пищеварительной системы (язвенный колит, болезнь Крона), лечения болезни Бехтерева, лечения хронических болей опорно-двигательного аппарата, лечения диабета (повышенного уровня сахара в крови), снижения отеков, сопутствующего приема в случае применения опиоидов или других болеутоляющих средств.

[0012] Аддукт на основе угольной кислоты (КА) согласно настоящему изобретению характеризуется высокой стабильностью при хранении и более высокими температурами разложения. Таким же образом аддукты на основе угольной кислоты (КА) обладают значительно более высокой скоростью растворения, в частности в воде, чем исходные амины или их соли.

[0013] Кроме того, аддукт на основе угольной кислоты (КА) согласно настоящему изобретению характеризуется амфифильными свойствами, что при использовании в качестве активного вещества делает его особенно подходящим для форм применения,

предпочтительно также для формы фармацевтического препарата (PZ), для которых необходима повышенная мембранная проницаемость. Кроме того, амфифильность аддукта на основе угольной кислоты после того, как он попал в организм, также облегчает его перенос к месту действия и позволяет таким образом сохранить активное вещество.

[0014] Буферное действие, которое обеспечивается вследствие присутствия по меньшей мере одного амина (AM) и угольной кислоты, приводит к более низкой токсичности и лучшей переносимости при применении аддукта на основе угольной кислоты (КА), чем при введении соли амина отдельно.

Краткое описание графических материалов

[0015] Фиг. 1: сравнительный анализ с помощью DSC примеров 2.8 (образец 1), 2.7 (образец 2) и 2.6 (образец 3).

[0016] Фиг. 2: анализ стабильности твердых желатиновых капсул. Твердые желатиновые капсулы с 60 и 100 мг активного вещества согласно таблице 3, как подробно описано в примере 4.1, были подвергнуты анализу стабильности в течение 12 месяцев.

[0017] Фиг. 3: мембранная проницаемость аддукта на основе угольной кислоты (КА), содержащего прокаин в качестве амина (AM) (КА-прокаин), по сравнению с гидрохлоридом прокаина (ProcHCl). Как описано в примере 4.3, на фиг. 3 показана концентрация испытываемого соответствующим образом вещества в растворе после прохождения через кишечник свиньи с течением времени.

[0018] Фиг. 4: сравнение стабильности 0,2%-го инфузионного раствора со стабильностью 2%-ого инъекционного раствора. Как подробно описано в примере 4.4.1, сравнивали стабильность двух растворов для парентерального применения в течение 12 месяцев.

[0019] Фиг. 5: влияние CO₂ и хлорида натрия на стабильность 2%-го инъекционного раствора сравнивали при комнатной температуре в течение 96 часов. Дополнительные подробности описаны в примере 4.4.2.

[0020] Фиг. 6: водорастворимость CO_2 в зависимости от давления при различных температурах.

[0021] Фиг. 7: поглощение CO_2 водой в зависимости от времени, в испытаниях с охлаждением температура составляла 8°C .

[0022] Фиг. 8: инфракрасный спектр прокаина. В данном случае присутствует характерная полоса при 3464 см^{-1} .

[0023] Фиг. 9: инфракрасный спектр для попытки получения аддукта на основе угольной кислоты (КА) из ProcHCl и Na_2CO_3 без добавки CO_2 . Хорошо видна характерная полоса прокаина при 3464 см^{-1} , хотя аддукт на основе угольной кислоты не образуется.

[0024] Фиг. 10: инфракрасный спектр гидрохлорида прокаина.

[0025] Фиг. 11: инфракрасный спектр аддукта на основе угольной кислоты (КА) с прокаином в качестве амина (АМ) и NaHCO_3 в молярном отношении 1:10 в виде смеси твердых веществ. Начало образования прокаина можно увидеть по появлению полосы $3462,56\text{ см}^{-1}$.

[0026] Фиг. 12: инфракрасный спектр аддукта на основе угольной кислоты (КА), полученного согласно примеру осуществления 1. В области $3461\text{-}3467\text{ см}^{-1}$ отсутствует полоса прокаина.

Подробное описание изобретения

[0027] Аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит угольную кислоту, по меньшей мере один амин (АМ) и необязательно по меньшей мере одну соль (S).

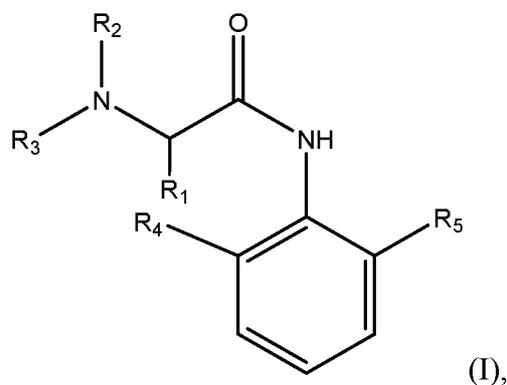
[0028] Под аддуктом в пределах настоящего изобретения понимают молекулу, которая образуется путем соединения меньших молекул, чем аддукт, относительно из их молекулярной массы, посредством образования ковалентных или нековалентных связей, предпочтительно нековалентных связей. Предпочтительно аддукт содержит в качестве нековалентных связей также ионные связи между по меньшей мере частью частиц, которые были объединены с образованием аддукта.

[0029] Также угольная кислота H_2CO_3 может присутствовать в аддукте на основе угольной кислоты (КА) в неионизированной форме, в частично ионизированной форме или также в полностью ионизированной форме. Эти различные степени диссоциации на ионы угольной кислоты могут присутствовать также рядом в аддукте на основе угольной кислоты. Диссоциация на ионы угольной кислоты может происходить посредством переноса одного или обоих протонов угольной кислоты в другую молекулу, предпочтительно по меньшей мере одного протона в амин (АМ).

[0030] Под по меньшей мере одним амином (АМ) понимают молекулу, которая содержит по меньшей мере одну аминогруппу, предпочтительно одну аминогруппу. Аминогруппа может представлять собой первичную, вторичную или третичную аминогруппу.

[0031] По меньшей мере одна аминогруппа амина (АМ) может присутствовать в аддукте на основе угольной кислоты (КА) как в нейтральной форме, так и в протонированной форме. Если амин (АМ) содержит более одной аминогруппы, все аминогруппы могут присутствовать в нейтральной форме, или все аминогруппы могут присутствовать в протонированной форме, или часть аминогрупп может присутствовать в нейтральной форме и часть аминогрупп может присутствовать в протонированной форме. Предпочтительно по меньшей мере одна аминогруппа присутствует в протонированной форме.

[0032] Предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты содержит по меньшей мере один амин (АМ) согласно одной из нижеследующих формул (I) и/или (II).



[0033] где в формуле (I)

[0034] R₁ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или C₁₋₄алкил;

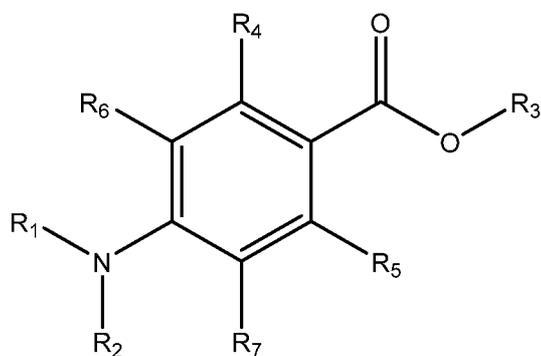
[0035] R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или C₁₋₄алкил;

[0036] R₃ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или C₁₋₄алкил;

[0037] при этом необязательно R₁ и R₃ могут быть соединены друг с другом и вместе с атомом азота, связанным с R₃, и с атомом углерода, связанным с R₁, могут образовывать насыщенное или ненасыщенное, предпочтительно насыщенное кольцо. Предпочтительно кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, более предпочтительно 5- или 6-членное кольцо;

[0038] R₄ представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил, гетероарил, предпочтительно H или метил;

[0039] R₅ представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H, метил или галоген;



[0040] (II),

где в формуле (II)

[0041] R₁ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H;

[0042] R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H;

[0043] R_3 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил, гетероарил или $-(CH_2)_nNR_8R_9$, предпочтительно $-(CH_2)_nNR_8R_9$;

[0044] n равняется 1–5, предпочтительно 1–3, более предпочтительно 1–2;

[0045] R_8 представляет собой C_{1-10} алкил, предпочтительно C_{1-2} алкил;

[0046] R_9 представляет собой C_{1-10} алкил, предпочтительно C_{1-2} алкил;

[0047] R_4 представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил, гетероарил или $-O-C_{1-10}$ алкил, предпочтительно H, галоген, C_{1-10} алкил или $-O-C_{1-10}$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

[0048] R_5 представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил, гетероарил или $-O-C_{1-10}$ алкил, предпочтительно H, галоген, C_{1-10} алкил или $-O-C_{1-10}$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

[0049] R_6 представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил, гетероарил или $-O-C_{1-10}$ алкил, предпочтительно H, галоген, C_{1-10} алкил или $-O-C_{1-10}$ алкил, более предпочтительно H или $-O-C_{1-10}$ алкил;

[0050] R_7 представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил, гетероарил или $-O-C_{1-10}$ алкил, предпочтительно H, галоген, C_{1-10} алкил или $-O-C_{1-10}$ алкил, более предпочтительно H или $-O-C_{1-10}$ алкил.

[0051] В настоящем изобретении такие определения как C_{1-10} алкил, как определено, например, для остатка R_1 формулы (I), означают, что этот заместитель (остаток) представляет собой насыщенный алкильный остаток с числом атомов углерода от 1 до 10. Алкильный остаток может быть как линейным, так и разветвленным, и необязательно цикличным. Алкильные остатки, которые содержат как циклический, так и линейный компонент, входят также в это определение. То же относится и к другим алкильным остаткам, таким как, например, C_{1-2} алкильный остаток. Необязательно алкильные остатки могут быть замещены одной или более функциональными группами, такими как аминогруппа, гидроксигруппа, группа, представляющая собой атом галогена, арильная или гетероарильная группы. Если не указано иное, указанные алкильные остатки предпочтительно не содержат функциональных групп в качестве заместителей. Примерами алкильных остатков являются метил, этил, n -пропил, n -

бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, изопропил (также называемый 2-пропил или 1-метилэтил), изобутил, трет-бутил, втор-пентил, неопентил, 1,2-диметилпропил, изоамил, изогексил, изогептил.

[0052] В настоящем изобретении такие определения как C_{2-10} алкенил, как определено, например, для остатка R_1 формулы (I) означают, что этот заместитель (остаток) представляет собой алкенильный остаток с числом атомов углерода от 2 до 10, который содержит по меньшей мере одну ненасыщенную углерод-углеродную связь. Алкенильный остаток может быть как линейным, так и разветвленным, и необязательно циклическим. Алкенильные остатки, которые содержат как циклический, так и линейный компонент, входят также в это определение. То же относится и к другим алкенильным остаткам, таким как, например, C_{2-4} алкенильный остаток. Необязательно алкенильные остатки могут быть замещены одной или более функциональными группами, такими как аминогруппа, гидроксигруппа, группа, представляющая собой атом галогена, арильная или гетероарильная группы. Если не указано иное, алкенильные остатки предпочтительно не содержат функциональных групп в качестве заместителей. Примерами алкенильных остатков являются винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 5-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил.

[0053] В настоящем изобретении такие определения как C_{2-10} алкенил, как определено, например, для остатка R_1 формулы (I), означают, что этот заместитель (остаток) представляет собой алкенильный остаток с числом атомов углерода от 2 до 10, который содержит по меньшей мере одну ненасыщенную углерод-углеродную связь. Алкенильный остаток может быть как линейным, так и разветвленным, и необязательно циклическим. Алкенильные остатки, которые содержат как циклический, так и линейный компонент, входят также в это определение. То же относится и к другим алкенильным остаткам, таким как, например, C_{2-4} алкенильный остаток. Необязательно алкенильные остатки могут быть замещены одной или более функциональными группами, такими как аминогруппа, гидроксигруппа, группа, представляющая собой атом галогена, арильная или гетероарильная группы. Если не указано иное, алкенильные остатки предпочтительно не содержат функциональных

групп в качестве заместителей. Примерами алкенильных остатков являются винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 5-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил.

[0054] В настоящем изобретении определение «арил» означает, что он представляет собой ароматический или гетероароматический остаток. Ароматический остаток представляет собой ароматический цилиндрический углеводород, который может состоять из кольца или кольцевой системы из нескольких конденсированных колец. Ароматический остаток может представлять собой, например, моноциклический, бициклический или трициклический остаток. Предпочтительно моноциклический ароматический остаток предусматривает 5- или 6-членное кольцо. Предпочтительно бициклическое ароматическое кольцо предусматривает 9- или 10-членное кольцо. Предпочтительно трициклическое ароматическое кольцо предусматривает 13- или 14-членное кольцо. Арильная группа предпочтительно содержит 3–14, более предпочтительно 4–6 атомов углерода. Необязательно арильные остатки могут быть замещены одной или более функциональными группами, такими как алкильная, алкенильная группы, аминогруппа, гидроксигруппа, группа, представляющая собой атом галогена, арильная или гетероарильная группы. Примерами ароматических остатков являются фенил и нафтил.

[0055] В настоящем изобретении определение «гетероарил» означает, что он представляет собой гетероароматический остаток. Гетероароматическое кольцо означает, что в ароматическом остатке, определенном выше, кольцевая система которого образована из атомов углерода, один или более этих атомов углерода замещены гетероатомами, такими как O, N или S. Примерами гетероароматических остатков, которые входят в определение «арил» согласно настоящему изобретению, являются фуранил, тиенил, оксазолил, пиразолил, пиридил и индолил.

[0056] В настоящем изобретении определение «галоген» означает, как определено, например, выше для остатка R₄ для формулы (I), что он представляет собой заместитель, представляющий собой атом хлора, брома, йода или фтора. Предпочтительно он представляет собой заместитель, представляющий собой атом хлора или фтора.

[0057] Более предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит по меньшей мере один амин (АМ), выбранный из группы, состоящей из 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина), этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (бензокаина), 2-(диэтиламино)этил-4-амино-2-хлорбензоата (хлорпрокаина), 2-(диэтиламино)этилового сложного эфира 4-амино-3-бутоксibenзойной кислоты (оксибупрокаина), (2-(диметиламино)этил)-4-(бутиламино)бензоата (тетракаина), *N*-[3-(4-феноксимэтилфенил)пропил]морфолина (фомокаина), 2-диэтиламино-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамида (лидокаина), (*RS*)-*N*-(2,6-диметилфенил)-1-метилпиперидин-2-карбоксамид (мепивакаина), (*RS*)-*N*-(2-метилфенил)-2-(пропиламино)пропанамида (прилокаина), метилового сложного эфира (*RS*)-4-метил-3-[2-(пропиламино)пропанамидо]тиофен-2-карбоновой кислоты (артикаина), (\pm)-1-бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамид (бупивакаина), (*S*)-1-пропил-2',6'-диметил-2-пиперидилкарбоксамид (ропивакаина), 2-(этилпропиламино)-2',6'-бутироксидида (этидокаина) и 1-(4-бутоксифенил)-3-пиперидин-1-илпропан-1-она (диклонина).

[0058] Еще более предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит по меньшей мере один амин, выбранный из группы, состоящей из 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина), 2-диэтиламино-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамида (лидокаина) и (2-(диметиламино)этил)-4-(бутиламино)бензоата (тетракаина).

[0059] Более предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит по меньшей мере один амин (АМ), выбранный из группы, состоящей из 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина) и 2-диэтиламино-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамида (лидокаина).

[0060] Наиболее предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит 2-(*N,N*-диэтиламино)этиловый сложный эфир 4-аминобензойной кислоты (прокаин) в качестве амина (АМ).

[0061] Необязательно аддукт на основе угольной кислоты (АМ) содержит по меньшей мере одну соль (S). Предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты (АМ) содержит по меньшей мере одну соль (S). Предпочтительно аддукт на основе угольной

кислоты (AM) содержит по меньшей мере одну соль (S), если амин (AM) представляет собой прокаин или лидокаин.

[0062] По меньшей мере одна соль (S) представляет собой предпочтительно соль, которая состоит из по меньшей мере одного катиона, выбранного из Na^+ , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} и Mn^{2+} , и по меньшей мере одного аниона, выбранного из Cl^- , Br^- , I^- , F^- , SO_4^{2-} , SO_3^{2-} , HSO_4^- , HSO_3^- , $-\text{HCO}_3^-$, CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- , SiO_4^{4-} , AlO_2^- , SiO_3^- и/или $[\text{AlO}_2]_{12}(\text{SiO}_2)_2]^{2-}$. Более предпочтительно катион выбран из Na^+ , и анион выбран из Cl^- или Br^- . Соль может, например, образовываться в результате реакции «кислоты с основанием» основания (BA) при проведении стадии b) с кислотой, добавленной к амину (AM), если применяется соль присоединения кислоты для амина (AM). Соль (S) может быть также добавлена непосредственно на одном из стадий a), b) и/или c). Непосредственное добавление соли (S) является предпочтительным, если амин (AM) не используется в солевой форме и/или если не проводится стадия b).

[0063] Предпочтительно аддукт на основе угольной кислоты (КА) остается стабильным при хранении при температуре от 2 до 10°C в течение по меньшей мере 12 месяцев, более предпочтительно в течение по меньшей мере 13 месяцев, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 месяцев, особенно предпочтительно в течение по меньшей мере 23 месяцев и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 27 месяцев.

[0064] Аддукт на основе угольной кислоты (КА) не считается больше стабильным, если с помощью ИК-спектроскопии можно обнаружить характеристические полосы по меньшей мере одного амина (AM), в частности для аддукта на основе угольной кислоты (КА) в виде твердого вещества. Характеристические ИК-полосы амина представляют собой такие полосы, которые обнаруживаются также при анализе с помощью ИК-спектроскопии чистого амина (AM). Пока амин (AM) является связанным в стабильном аддукте на основе угольной кислоты (КА), характеристические ИК-полосы амина (AM) не обнаруживаются.

[0065] Потеря стабильности в отдельных вариантах осуществления также может быть достигнута путем увеличения показателя pH или путем измерения двух интервалов температур плавления/разложения, т. е. интервала, соответствующего амину (КА), и интервала, соответствующего аддукту на основе угольной кислоты (КА).

Нестабильность аддукта на основе угольной кислоты вследствие по меньшей мере частичного разложения на амин (AM) и CO_2 и/или воду также может привести к изменению способности к растворению. Аддукт на основе угольной кислоты (KA), который стал нестабильным, может оказаться более труднорастворимым или по меньшей мере частично не полностью растворимым.

[0066] Аддукт на основе угольной кислоты (KA) может быть получен с помощью способа, включающего стадии a), необязательно b), c), d) и e).

[0067] На стадии a) получают раствор (A), который содержит по меньшей мере один растворитель и растворенный в по меньшей мере одном растворителе CO_2 .

[0068] Раствор (A) содержит по меньшей мере один растворитель и CO_2 в растворенной форме. Под CO_2 понимается диоксид углерода в пределах настоящего изобретения. В пределах настоящего изобретения под CO_2 в растворенной форме понимаются все формы CO_2 , которые он образует в случае растворения. Таким образом, например, в случае водных растворов известно, что растворенный CO_2 в растворе может присутствовать в равновесии, среди прочего, в виде CO_2 , в виде угольной кислоты, в виде угольной кислоты с одним удаленным атомом водорода или с двумя удаленными атомами водорода, то есть в виде гидрокарбоната или карбоната.

[0069] Раствор (A) получают путем введения CO_2 в по меньшей мере один растворитель. CO_2 может быть введен в растворитель во всех подходящих формах, известных специалисту в данной области техники. Предпочтительно в растворитель вводится газообразный или замороженный CO_2 в форме сухого льда, более предпочтительно газообразный CO_2 . CO_2 также можно вводить под давлением, в частности, если в раствор вводится газообразный CO_2 . В данном контексте введение под давлением означает, что применяется давление, превышающее атмосферное давление, предпочтительно, превышающее 1,01325 бара. Для этой цели введение CO_2 в растворитель может происходить в емкости, которая изолирует растворитель от окружающей среды так, чтобы в емкости могло быть создано давление, в частности путем подачи CO_2 , которое превышает атмосферное давление, предпочтительно превышает 1,01325 бара. Введение CO_2 в раствор, в частности в газообразной форме, может происходить за одну стадию или с интервалами между стадиями.

[0070] Специалист в данной области техники на стадии а) может применять любой подходящий растворитель. Предпочтительно в качестве растворителя используется полярный протонный растворитель, более предпочтительно растворитель представляет собой воду. В зависимости от предполагаемой цели применения аддукта на основе угольной кислоты (КА) может использоваться растворитель с разной степенью чистоты. Например, может применяться вода со степенью чистоты «вода для инъекций», если аддукт на основе угольной кислоты (КА) необходимо использовать в фармацевтических и медицинских целях.

[0071] Стадия а) может включать подстадию а1), на которой растворитель, предпочтительно перед введением CO_2 , охлаждают до 3–8°C, предпочтительно до 5°C. Охлаждение может происходить с помощью всех способов, известных специалисту в данной области техники и определенных как подходящие. Например, охлаждение может происходить путем хранения растворителя в течение достаточно долгого времени в шкафу-холодильнике до достижения растворителем заданной температуры. Также может применяться, например, внешнее охлаждение.

[0072] Стадия а) может включать подстадию а2), на которой в растворитель вводят CO_2 , предпочтительно до достижения концентрации насыщения от 3 до 10 г/л, более предпочтительно до достижения концентрации насыщения от 4,5 до 7,5 г/л в пересчете на общий объем раствора. Предпочтительно показатель рН раствора после насыщения CO_2 составляет от $\leq 3,0$ до $\leq 6,0$, еще более предпочтительно от $\leq 4,3$ до $\leq 4,8$. Предпочтительно на подстадии а2) под давлением растворяют CO_2 , при этом давление составляет от 1,5 до 10 бар, более предпочтительно от 1,9 до 7 бар, еще более предпочтительно от 2 до 5 бар.

[0073] Стадия а) может включать подстадию а3), на которой предпочтительно полученный на подстадии а2) раствор (А) хранится при температуре от 1 до 10°C предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин., более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин., еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин.; до не более 5 дней (120 ч.). Предпочтительно полученный на подстадии а2) раствор (А) хранится при температуре от 3 до 8°C в течение по меньшей мере 30 мин., более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин., еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин.; до не более 5 дней (120 ч.).

[0074] Предпочтительно стадия а) включает все подстадии а1), а2) и а3).

[0075] Предпочтительно подстадии а1), а2) и а3) выполняются в следующей последовательности: а2) следует за а1), и а3) следует за а2).

[0076] Необязательно может быть выполнена стадия b), на которой основание (ВА), которое является отличным от амина (АМ), растворяют в растворе (А) с получением раствора (А1). Предпочтительно основание (ВА) представляет собой гидрокарбонат или карбонат, более предпочтительно гидрокарбонат, еще более предпочтительно гидрокарбонат натрия.

[0077] На стадии с) растворяют по меньшей мере один амин (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В).

[0078] По меньшей мере один амин (АМ), определенный выше, может использоваться на стадии с) как в нейтральной форме, так и в форме соли. Необязательно по меньшей мере один амин (АМ) может использоваться также в виде смеси амина (АМ) в нейтральной форме с амином (АМ) в солевой форме. Следовательно, по меньшей мере один амин (АМ) может предусматривать нейтральный амин (АМ) и/или солевую форму по меньшей мере одного амина (АМ). Предпочтительно под солевой формой по меньшей мере одного амина (АМ) понимается соль присоединения кислоты, предпочтительно соль присоединения кислоты представляет собой гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидросульфит, гидрофосфат, гидромезилат, гидротозилат, гидроацетат, гидроформиат, гидропропаноат, гидромалонат, гидросукцинат, гидрофумарат, гидроксалат, гидротартрат, гидроцитрат, гидромалеат, более предпочтительно гидрохлорид или гидробромид, еще более предпочтительно гидрохлорид по меньшей мере одного амина (АМ).

[0079] Предпочтительно концентрация амина (АМ) в растворе (В) составляет от 0,01 до 0,25 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,20 г/мл, более предпочтительно от 0,08 до 0,15 г/мл.

[0080] Стадия с) может включать подстадию с2), на которой по меньшей мере один амин (АМ) растворяют в растворе (А) или при проведении стадии b) в растворе (А1) с получением раствора (В).

[0081] В одном возможном варианте осуществления отношение амина (AM) к основанию (BA) при проведении стадии b) в растворе (B) составляет от 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 3:1 до 4:1, еще более предпочтительно от 3,23:1 до 3,26:1 [г/г].

[0082] В еще одном возможном варианте осуществления молярное отношение амина (AM) к основным эквивалентам основания (BA) при проведении стадии b) в растворе (B) составляет от 0,8:1 до 1,5:1, предпочтительно 1,2:1, более предпочтительно 1:1. В данном контексте основные эквиваленты означают, что при применении одновалентного основания, такого как, например, NaHCO_3 , молярное отношение основания (BA) к амину (AM) соответствует отношению, указанному выше. При применении двухвалентного основания (BA), такого как, например, Na_2CO_3 , в пересчете на количество вещества в молях основания (BA) относительно применения одновалентного основания требуется только половина количества основания для введения того же количества основных эквивалентов. Таким образом, например в случае отношения 1:1, при применении 10 ммоль амина (AM) необходимо 10 ммоль NaHCO_3 , но только 5 ммоль Na_2CO_3 .

[0083] В еще одном варианте осуществления осуществляют стадию b), и на подстадии c1) добавляют амин (AM) в форме соли присоединения кислоты, при этом амин (AM) с присоединенной к нему кислотой добавляют в таком количестве, что присоединенная к амину (AM) кислота способна нейтрализовать основание (BA) до такой степени, что раствор (B) достигает показателя pH от 6 до 8.

[0084] Стадия c) может включать подстадию c2), на которой раствор (A) подают в раствор (B) с получением раствора (B1).

[0085] Предпочтительно концентрация амина (AM) в растворе (B1) составляет от 0,01 до 0,25 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,20 г/мл, более предпочтительно от 0,08 до 0,15 г/мл.

[0086] Стадия c) может включать подстадию c3), на которой раствор (B) или при проведении подстадии c2) раствор (B1) насыщают CO_2 . Предпочтительно раствор (B) насыщают CO_2 в количестве от 2,5 г/л до 9 г/л, более предпочтительно от 5 до 7,5 г/л.

[0087] Стадию с) может включать подстадию с4), на которой раствор (В) или при проведении подстадии с2) раствор (В1) хранится при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно при температуре от 3 до 8°C в течение по меньшей мере 1 ч., предпочтительно от 24 ч до 120 ч., еще более предпочтительно от 24 до 72 ч.

[0088] Стадия с) может включать подстадию с5), на которой раствор (В) или при проведении подстадии b2) раствор (В1) насыщают CO₂ до общей концентрации по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 г/л. Предпочтительно на подстадии с5) дополнительно от 0,4 до 4,7 г/л, более предпочтительно от 1 до 3,5 г/л CO₂ вводят в раствор (В) или (В1) до достижения необходимой общей концентрации или растворяют.

[0089] Термин «общая концентрация» здесь относится к общей концентрации растворенного CO₂ в растворе (В) или (В1), включая CO₂, который связан в аддукте на основе угольной кислоты (КА). Общая концентрация выводится аддитивно на основе увеличения в весе раствора посредством поданного CO₂ на всех указанных выше стадиях насыщения a2) и/или с3), и, если осуществляется, с5), не принимая во внимание CO₂, который необязательно добавляют в форме гидрокарбоната или карбоната в качестве основания (ВА) в раствор.

[0090] Обогащение раствора (В) или раствора (В1) на подстадии с5) CO₂ до необходимой общей концентрации может быть осуществлено при давлении от 2,5 до 10 бар, предпочтительно от 4 до 10 бар, более предпочтительно от 5 до 10 бар, еще более предпочтительно от 6 до 10 бар, наиболее предпочтительно от 6,5 до 10 бар. Предпочтительно раствор (В) или (В1) при обогащении CO₂ на подстадии с5) характеризуется температурой от 3 до 8°C, более предпочтительно 5°C.

[0091] Обогащение раствора (В) или (В1) на подстадии с3) и с5) может происходить таким образом, как описано для стадии а).

[0092] Предпочтительно показатель pH раствора (В) или при проведении подстадии с2) раствора (В1) после проведения стадии с5) составляет $\leq 7,0$.

[0093] Предпочтительно стадия с) включает все подстадии с1), с2), с3), с4) и с5).

[0094] Предпочтительно подстадии с1), с2), с3), с4) и с5) выполняются в следующей последовательности: с2) следует за с1), с3) следует за с2), с4) следует за с3), с5) следует за с4).

[0095] На стадии d) замораживается полученный после завершения стадии с) раствор. Предпочтительно на стадии d) замораживается раствор В) или при проведении подстадии с2) раствор (В1).

[0096] Раствор, предпочтительно раствор (В) или (В1), который подвергают стадии d), характеризуется содержанием CO₂ по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 г/л.

[0097] Предпочтительно полученный после завершения стадии с) раствор, предпочтительно раствор (В) или (В1), замораживается при температуре от -100°C до -20°C, более предпочтительно при температуре от -90°C до -30°C, еще более предпочтительно при температуре от -80 до -40°C и наиболее предпочтительно при температуре от -70 до -50°C.

[0098] Замораживание полученного после завершения стадии с) раствора, предпочтительно раствора (В) или (В1), может по сути происходить в соответствии со всеми способами, известными специалисту в данной области техники и определенными как подходящие. Например, замораживание можно осуществлять путем переноса полученного на стадии с) раствора в подходящий сосуд, который погружают в охлаждающую среду. Предпочтительно сосуд имеет форму колбы. Предпочтительно сосуд, в котором находится полученный на стадии с) раствор, погружают в охлаждающую среду под углом 40°. Охлаждающая среда может, например, состоять из растворителя, такого как метанол, этанол или ацетон, который доводится до требуемой температуры путем добавления сухого льда или с помощью подходящих охлаждающих устройств, таких как криостаты.

[0099] Предпочтительно замораживание проводят при атмосферном давлении, более предпочтительно при 1,01325 бара.

[00100] Предпочтительно полученный после завершения стадии с) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), замораживается в течение от 0,3 до 60 минут, более предпочтительно в течение от 1 до 30 минут, еще более предпочтительно в течение от 1,1 до 10 минут, особенно предпочтительно в течение от 1,5 до 5 минут.

[00101] Полученный после завершения стадии с) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), замораживается предпочтительно со скоростью охлаждения от 10 до 100 К/мин., более предпочтительно от 20 до 80 К/мин., еще более предпочтительно от 30 до 70 К/мин. и особенно предпочтительно от 40 до 60 К/мин.

[00102] Предпочтительно сосуд, в котором во время процесса замораживания находится полученный после завершения стадии с) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), вращается в охлаждающей среде со скоростью от 10 до 1000 об./мин., более предпочтительно от 50 до 600 об./мин., еще более предпочтительно от 100 до 400 об./мин. и особенно предпочтительно от 200 до 300 об./мин.

[00103] Замораживание можно осуществлять в соответствии со способом поверхностного замораживания.

[00104] На стадии е) замороженный на стадии d) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), хранится при температуре от -100 до 0°C не более 4 дней.

[00105] Предпочтительно на стадии е) замороженный на стадии d) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), хранится в течение от 1,5 до 4 дней, более предпочтительно в течение от 2,5 до 4 дней.

[00106] Предпочтительно на стадии е) замороженный на стадии d) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), хранится при температуре от -50 до 0°C, более предпочтительно при температуре от -30 до -5°C, еще более предпочтительно при температуре от -25 до -10°C, особенно предпочтительно при температуре от -20 до -15°C.

[00107] Хранение может происходить при определенной температуре по сути в любом охлаждающем устройстве, известном специалисту в данной области техники. Например, хранение может быть осуществлено в шкафу для охлаждения до низких температур или холодильной камере.

[00108] Способ, с помощью которого может быть получен аддукт на основе угольной кислоты (КА), может включать дополнительную стадию f), которую проводят после стадии e). При этом на стадии f) подвергнутый хранению на стадии e) раствор, предпочтительно раствор (B) или (B1), высушивают с получением высушенного аддукта на основе угольной кислоты (КА).

[00109] Предпочтительно на стадии f) вода из подвергнутого хранению на стадии e) раствора, предпочтительно раствора (B) или (B1), удаляется до получения остаточного содержания < 0,8 вес. %, более предпочтительно до получения остаточного содержания < 0,1 вес. % в пересчете на общий вес высушенного аддукта на основе угольной кислоты (КА).

[00110] Предпочтительно на стадии f) несвязанный в аддукте на основе угольной кислоты (КА) CO₂ из подвергнутого хранению на стадии e) раствора, предпочтительно (B) или (B1), удаляется до получения остаточного содержания < 0,8 вес. %, более предпочтительно до получения остаточного содержания < 0,1 вес. % в пересчете на общий вес высушенного аддукта на основе угольной кислоты (КА).

[00111] Высушивание может быть выполнено всеми способами, известными специалисту в данной области техники и определенными как подходящие. Предпочтительно высушивание осуществляется с помощью сублимационного высушивания, также называемого лиофилизацией. Стадия d) в случае использования способа сублимационного высушивания представляет собой стадию замораживания, и стадия e) представляет собой стадию созревания.

[00112] Предпочтительно давление во время высушивания составляет от 0,01 до 30 мбар, предпочтительно от 0,02 до 20 мбар, более предпочтительно от 0,03 до 10 мбар, еще более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мбара и наиболее предпочтительно от 0,05 до 0,1 мбара. Предпочтительно давление поддерживается на протяжении всего процесса высушивания. Предпочтительно определенное выше давление во время высушивания достигается с начала вакуумирования в течение 7 ч., более предпочтительно в течение 5 ч. и особенно предпочтительно в течение 4 ч.

[00113] Специалист в данной области техники может определить точку прекращения высушивания на основе записей профиля температуры. Предпочтительно общее время высушивания на стадии f) составляет от 10 до 60 ч., более предпочтительно от 30 до

55 ч., особенно предпочтительно от 41 до 52 ч. Общее время высушивания определяется как период времени между завершением хранения на стадии e) и завершением высушивания на стадии e).

[00114] Предпочтительно температура во время всего процесса высушивания на стадии f) составляет от 0 до 20°C, предпочтительно от 4 до 18°C, более предпочтительно от 8 до 16°C.

[00115] Описанный выше способ получения аддукта на основе угольной кислоты (КА) является дополнительным аспектом настоящего изобретения.

[00116] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит прокаин в качестве амина (AM), угольную кислоту и по меньшей мере одну соль (S), при этом температура разложения составляет от 65 до 95°C, предпочтительно от 70 до 90°C, более предпочтительно от 85 до 90°C, или лидокаин в качестве амина (AM), угольную кислоту и по меньшей мере одну соль (S), при этом температура разложения составляет от 20 до 45°C, предпочтительно от 25 до 45°C, более предпочтительно от 30 до 45°C, и/или аддукт на основе угольной кислоты (КА) содержит по меньшей мере один амин (AM), угольную кислоту и необязательно по меньшей мере одну соль (S), и остается стабильным при хранении при температуре от 2 до 10°C в течение по меньшей мере 12 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 13 месяцев, более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 месяцев, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 23 месяцев, особенно предпочтительно в течение по меньшей мере 27 месяцев.

[00117] Дополнительным аспектом настоящего изобретения является фармацевтический препарат (PZ), содержащий аддукт на основе угольной кислоты (КА).

[00118] Под фармацевтическим препаратом (PZ) в пределах настоящего изобретения по сути понимается композиция, которая содержит аддукт на основе угольной кислоты (КА) и которая, кроме того, может содержать другие вспомогательные вещества или добавки, которые являются подходящими для применения в фармацевтике и медицине.

[00119] Дополнительно фармацевтический препарат (PZ) может содержать дополнительные основания, которые могут являться отличными от амина (AM) и

отличаться от основания (BA). В основном, специалист в данной области техники может выбрать добавки в зависимости от требуемой цели применения. Он примет во внимание требуемую форму применения.

[00120] В основном, фармацевтический препарат (PZ) может находиться в любой подходящей лекарственной форме. Таким образом, фармацевтический препарат (PZ) может, например, находиться в форме капсулы, в виде таблетки, в виде раствора, в виде мази, крема, в виде геля, в виде пасты, пасты для обертывания или пластыря, содержащего активные вещества.

[00121] Фармацевтический препарат (PZ) по сути может применяться в любой подходящей форме применения. Специалист в данной области техники выберет подходящую лекарственную форму в соответствии с предполагаемой формой применения. Например, фармацевтический препарат (PZ) можно вводить перорально, путем ингаляции, путем инъекции, в виде пластыря, на кожу, включая по меньшей мере нанесение на кожу, применение в отношении глаза, назальное применение, ректальное применение и вагинальное применение.

[00122] При получении фармацевтического препарата (PZ) специалист в данной области может в основном использовать способы, известные в уровне техники.

[00123] Предпочтительно температура смеси аддукта на основе угольной кислоты (КА) и применяемых вспомогательных веществ, а также необязательно дополнительных оснований во время получения фармацевтического препарата (PZ) составляет менее 60°C, предпочтительно менее 50°C, более предпочтительно от 0 до 50°C.

[00124] При получении фармацевтического препарата (PZ), предпочтительно в форме мази, также можно использовать диспергирование, предпочтительно с использованием устройства для получения мазей. В данном случае предпочтительно применяют скорость вращения < 2000 об./мин.

[00125] Аддукт на основе угольной кислоты (КА) можно растирать в порошок перед обработкой с получением лекарственных форм для перорального применения, описанных ниже, таких как таблетки, или капсулы, или полутвердые лекарственные формы, отдельно от или в присутствии дополнительных вспомогательных веществ или оснований. По сути специалист в данной области техники может использовать

подходящее и известное техническое средство для соответствующей цели. Таким образом, для стадии растирания в порошок могут использоваться, например, ступки или подобные подходящие устройства. На стадиях растирания предпочтительно используется техническое вспомогательное средство, которое уменьшает механическую нагрузку на аддукт на основе угольной кислоты. Предпочтительно измельчение осуществляют с помощью ступки.

[00126] Порошок, полученный таким образом, может быть затем спрессован, например в таблетки, или им могут быть заполнены традиционные капсулы, или он может быть смешан с подходящими вспомогательными веществами и преобразован в полутвердые лекарственные формы.

[00127] Один вариант осуществления фармацевтического препарата (PZ) относится к фармацевтическому препарату (PZ), который содержит аддукт на основе угольной кислоты (КА) и предназначен для перорального применения. В данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) предпочтительно вводят в капсулах, более предпочтительно в твердых желатиновых или целлюлозных капсулах, особенно предпочтительно в твердых желатиновых капсулах. В данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) также можно применять в форме таблеток.

[00128] В данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) предпочтительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н), предпочтительно выбранное из крахмала, в частности кукурузного крахмала и/или рисового крахмала, декстрана, сложного эфира целлюлозы и SiO_2 .

[00129] Кроме того, в данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) может содержать по меньшей мере одно основание (BA1), которое является отличным от амина (AM) и является идентичным или отличным от основания (BA). Предпочтительно основание (BA1) выбрано из NaHCO_3 или KHCO_3 , более предпочтительно NaHCO_3 .

[00130] Общие характеристики фармацевтического препарата (PZ), приведенные выше, предпочтительно также относятся к данному варианту осуществления, в частности, также к получению фармацевтического препарата (PZ), поскольку они технически применимы для данного варианта осуществления.

[00131] Предпочтительно в данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) содержит:

a) от 1 до 99 вес. %, более предпочтительно от 15 до 95 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (КА),

b) от 0 до 60 вес. %, более предпочтительно от 3 до 50 вес. % основания (BA1) и от 1 до 90 вес. %, более предпочтительно от 2 до 75 вес. % вспомогательного вещества (Н) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата.

[00132] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает способ получения фармацевтического препарата (PZ) для перорального применения в указанном выше варианте осуществления, включающий стадии:

a) обеспечения смеси, содержащей аддукт на основе угольной кислоты (КА) и необязательно по меньшей мере одно основание (BA1) и/или по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н),

b) растирания смеси в порошок,

c) обработки порошка с получением лекарственной формы для перорального применения,

при этом необязательно

i) по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н) выбрано из крахмала, в частности, кукурузного крахмала и/или рисового крахмала, декстрана, сложного эфира целлюлозы и SiO_2 , и/или

ii) основание (BA1) выбрано из NaHCO_3 или KHCO_3 , более предпочтительно NaHCO_3 , и/или

iii) лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку, и/или

iv) лекарственная форма для перорального применения представляет собой капсулу, предпочтительно твердую желатиновую или целлюлозную капсулу, более предпочтительно твердую желатиновую капсулу, и/или

v) используют от 1 до 99 вес. %, предпочтительно от 15 до 95 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (КА) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата (PZ), и/или

vi) используют от 0 до 60 вес. %, предпочтительно от 3 до 50 вес. % основания (BA1) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата (PZ), и/или

vii) используют от 1 до 90 вес. %, предпочтительно от 2 до 75 вес. % вспомогательного вещества (H) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата (PZ).

[00133] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает набор для получения указанного выше варианта осуществления фармацевтического препарата (PZ) для перорального применения, содержащий:

a) аддукт на основе угольной кислоты (КА),

b) необязательно основание (BA1) и

c) вспомогательное вещество (H).

[00134] Еще один вариант осуществления фармацевтического препарата (PZ) относится к полутвердому фармацевтическому препарату (PZ), который содержит аддукт на основе угольной кислоты (КА) и предназначен для кожного применения. Фармацевтический препарат (PZ) в данном варианте осуществления может наноситься, например, в форме мази, в виде крема, в виде геля, в виде пасты, пасты для обертывания или пластыря, содержащего активные вещества.

[00135] Общие характеристики фармацевтического препарата (PZ), приведенные выше, предпочтительно также относятся к данному варианту осуществления, в частности, также к получению фармацевтического препарата (PZ), поскольку они технически применимы для данного варианта осуществления.

[00136] В данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) предпочтительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество (H1), выбранное из парафинов, в частности парафинов с высокой вязкостью и невысокой вязкостью, шерстяного воска, спиртов шерстяного воска, гидрофобного базового геля, растительных масел, жиров животного происхождения, синтетического глицерида,

жидкого полиалкилсилоксана, воска, вазелина и крахмала, в частности кукурузного крахмала, предпочтительно вазелина.

[00137] Под парафинами с высокой вязкостью (*Paraffinum subliquidum*) подразумеваются парафины, которые обладают вязкостью от 110 до 230 мПа•с, тогда как парафины с невысокой вязкостью (*Paraffinum perliquidum*) обладают вязкостью от 25 до 80 мПа•с.

[00138] Предпочтительно в данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) содержит:

a) от 0,1 до 40 вес. %, предпочтительно от 0,4 до 10 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (КА) и

b) от 60 до 99,9 вес. %, предпочтительно от 80 до 96 вес. % вспомогательного вещества (Н1) в пересчете на общее количество фармацевтического препарата (PZ).

[00129] Дополнительно настоящее изобретение относится к способу получения полутвердого фармацевтического препарата (PZ) согласно описанному выше варианту осуществления, включающему стадии:

a) измельчения аддукта на основе угольной кислоты (КА) в порошок,

b) перемешивание аддукта на основе угольной кислоты (КА) в виде порошка из стадии

a) с по меньшей мере одним вспомогательным веществом (Н1),

при этом необязательно

i) по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н1) выбрано из парафина, в частности парафина с высокой вязкостью и невысокой вязкостью, шерстяного воска, спирта шерстяного воска, гидрофобного базового геля, растительного масла, жиров животного происхождения, синтетического глицерида, жидкого полиалкилсилоксана, воска, вазелина, крахмала, в частности кукурузного крахмала, предпочтительно вазелина, и/или

ii) температура на стадии a) и b) составляет менее 60°C, предпочтительно менее 50°C, более предпочтительно от 20 до 50°C, и/или

iii) при применении диспергатора и/или устройства для получения мазей применяют скорость вращения < 2000 об./мин., и/или

iv) используют от 0,1 до 40 вес. %, предпочтительно от 0,4 до 10 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (KA) в пересчете на общее количество фармацевтического препарата, и/или

v) используют от 60 до 99,9 вес. %, предпочтительно от 80 до 96 вес. % вспомогательного вещества (H1) в пересчете на общее количество фармацевтического препарата (PZ).

[00130] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает набор для получения указанного выше варианта осуществления, содержащий:

a) аддукт на основе угольной кислоты (KA) и

b) вспомогательное вещество (H1).

[00131] Еще один вариант осуществления фармацевтического препарата (PZ), который содержит аддукт на основе угольной кислоты (KA), относится к фармацевтическому препарату, который предназначен для парентерального, назального и/или ингаляционного применения.

[00132] Общие характеристики фармацевтического препарата (PZ), приведенные выше, предпочтительно также относятся к данному варианту осуществления, в частности, также к получению фармацевтического препарата (PZ), поскольку они технически применимы для данного варианта осуществления.

[00133] В данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ) предпочтительно представлен в виде раствора (A2), содержащего аддукт на основе угольной кислоты (KA), растворенный CO_2 и по меньшей мере одно вспомогательное вещество (H2).

[00134] Вспомогательное вещество (H2) предпочтительно выбрано из галогенида щелочного металла или галогенида щелочноземельного металла, более предпочтительно NaCl и MgCl_2 , еще более предпочтительно NaCl. Вспомогательное вещество (H2) может являться идентичным соли (S). В пределах настоящего

изобретения в отдельных вариантах осуществления указания количества, приведенные на основе вспомогательного вещества (H2), вследствие его идентичности с солью (S) относятся к дополнительным количествам вспомогательного вещества (H2), которые вводили в фармацевтический препарат (PZ) как часть аддукта на основе угольной кислоты (КА) не в форме соли (S).

[00135] Предпочтительно раствор (A2) получают с помощью введения CO₂ в растворитель. Предпочтительно растворитель представляет собой воду. Предпочтительно в растворитель вводится CO₂ с получением раствора (A2) при температуре от 0 до 8°C, более предпочтительно при температуре от 0 до 5°C. CO₂ можно вводить в растворитель в форме газа, также в твердой форме, например, в виде сухого льда. Предпочтительно CO₂ вводится в растворитель в форме газа. CO₂ может также вводиться в раствор под давлением до достижения требуемой концентрации, как описано выше, например, для подстадии a2).

[00136] Предпочтительно в растворитель вводится CO₂ с получением раствора (A2) до достижения концентрации по меньшей мере 3 г/л, более предпочтительно до 4 г/л, еще более предпочтительно от 4 г/л до 8 г/л.

[00137] В данном варианте осуществления фармацевтический препарат (PZ), вследствие того, что его получают путем растворения аддукта на основе угольной кислоты (КА) в растворе (A2), предпочтительно содержит:

a) от 0,05 до 100 мг/мл, более предпочтительно от 0,08 до 50 мг/мл аддукта на основе угольной кислоты (КА), и

b) от 0 до 20 мг/мл, более предпочтительно от 3 до 10 мг/мл вспомогательного вещества (H2),

в каждом случае в пересчете на общий объем фармацевтического препарата (PZ).

[00138] Настоящее изобретение также относится к способу получения описанного выше варианта осуществления фармацевтического препарата для парентерального, назального и/или ингаляционного применения, включающему стадии:

a) обеспечения раствора (A2),

b) растворения аддукта на основе угольной кислоты (КА) в растворе (A2),

при этом необязательно

i) раствор (A2) предпочтительно получают путем введения CO₂ в растворитель, и/или

ii) растворитель в растворе (A2) представляет собой воду, и/или

iii) в растворитель вводят CO₂ с получением раствора (A2) при температуре от 0 до 8°C, более предпочтительно при температуре от 0 до 5°C, и/или

iv) CO₂ вводят в растворитель в растворе (A2) до достижения концентрации по меньшей мере 3 г/л, предпочтительно по меньшей мере 4 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере от 4 г/л до 8 г/л, и/или

v) способ включает дополнительную стадию с) растворения вспомогательного вещества (H2) в растворе (A2), и/или

vi) при проведении стадии с) вспомогательное вещество (H2) выбрано из галогенида щелочного металла или галогенида щелочноземельного металла, более предпочтительно из NaCl и MgCl₂, еще более предпочтительно из NaCl, и/или

vii) при проведении стадии с) в растворе (A2) растворяют от 0 до 20 мг/мл, предпочтительно от 3 до 10 мг/мл вспомогательного вещества (H2) в пересчете на общий объем фармацевтического препарата на стадии с), и/или

viii) температура раствора (A2) на стадии b) и/или стадии с) составляет от 0 до 8°C, более предпочтительно от 0 до 5°C, и/или

ix) на стадии b) в растворе (A2) растворяют от 0,05 до 100 мг/мл, предпочтительно от 0,08 до 50 мг/мл аддукта на основе угольной кислоты (КА).

[00139] Дополнительным аспектом настоящего изобретения является набор для получения описанного выше фармацевтического препарата, содержащий:

a) аддукт на основе угольной кислоты (КА),

b) раствор (A2), содержащий воду в качестве растворителя и CO₂, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 3 г/л, предпочтительно по меньшей мере 4 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере от 4 г/л до 8 г/л, и

c) вспомогательное вещество (H2), предпочтительно выбранное из галогенида щелочного металла или галогенида щелочноземельного металла, более предпочтительно из NaCl и MgCl₂, еще более предпочтительно из NaCl.

[00140] Кроме того, настоящее изобретение также предусматривает получение фармацевтического препарата (PZ), в частности также варианта осуществления фармацевтического препарата (PZ), описанного выше.

[00141] Дополнительным аспектом настоящего изобретения является применение аддукта на основе угольной кислоты (КА) и фармацевтического препарата (PZ), а также описанных выше отдельно вариантов осуществления фармацевтического препарата (PZ) в способе обеспечения анестезии, обеспечения анальгезии, сопроводительного лечения рака, подавления воспалительного процесса, способствования заживлению ран, в частности при ожогах, открытых ранах и рубцах, лечения нейрогенного воспаления, такого как рассеянный склероз, MMN (мультифокальная двигательная невропатия), лечения синусита, лечения астмы, лечения ревматоидного артрита, лечения болезни Альцгеймера, лечения деменции, поддержки периода восстановления и поддержки замедления старения, лечения синдрома выгорания, лечения артроза, лечения полиартрита, лечения болевого синдрома и боли в целом, до и послеоперационного лечения (также при переломах костей), профилактической и реабилитационной медицины, лечения герпетической невралгии, сопроводительного лечения герпетической невралгии, лечения заболеваний органов брюшной полости, таких как печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, кишечник, лечения заболеваний пищеварительной системы (язвенный колит, болезнь Крона), лечения болезни Бехтерева, лечения хронических болей опорно-двигательного аппарата, лечения диабета (повышенного уровня сахара в крови), лечения отеков, сопутствующего приема в случае применения опиоидов или других болеутоляющих средств.

[00142] Настоящее изобретение объясняется ниже с помощью примеров. Каждый из них представляет собой только один из многих возможных вариантов осуществления настоящего изобретения.

[00143] 1. Пример осуществления 1, получение аддукта на основе угольной кислоты (КА)

1.1 Материалы:

- амин (AM): от 68,8 до 110,1 г гидрохлорида прокаина (например, ультрачистого, для применения в качестве фармацевтического активного вещества; в соответствии с Ph. Eug. или в качестве, которое подходит для данной цели),
- основание (BA): от 22,2 до 33,9 г гидрокарбоната натрия (например, ультрачистого или в качестве, которое подходит для данной цели),
- растворитель: от 630 до 900 мл воды (вода для инъекций),
- CO₂: по меньшей мере 12,0 г/л диоксида углерода из баллона с газом под давлением (CO₂ в подходящем качестве),
- сухой лед для получения охлаждающих смесей и для охлаждения,
- метанол, технический для получения охлаждающих смесей.

[00144] 1.2 Стадия а)

Воду (например, воду для инъекций) выливали в подходящий пластиковый баллон для работ под давлением до отметки (приблизительно 800 до 900 мл) и предварительно охлаждали в течение по меньшей мере 1 ч. в шкафу-холодильнике (от 3 до 8°C) или с помощью внешнего охлаждения при 5°C.

Получали раствор угольной кислоты, насыщенный диоксидом углерода. Для этого в предварительно охлажденную воду под давлением (от 1,6 до 8 бар) с интервалами вводили CO₂. Шипение (выходящий газ через клапан избыточного давления) указывало на насыщение раствора CO₂. Насыщение контролировали по весу до растворения от 4,0 до 6,0 г CO₂ (что соответствует от 4,5 до 7,5 г/л). Насыщенный раствор характеризовался показателем pH от ≤ 4,3 до 4,8. Данную воду, содержащую угольную

кислоту, непосредственно закрывали, а также оставляли на хранение по меньшей мере в течение 1 ч. в шкафу-холодильнике.

[00145] 1.3 Стадия b)

Во второй пластиковый баллон для работ под давлением помещали 21,2 г гидрокарбоната натрия, смешивали с 320 мл охлажденной содержащей CO₂ водой и при вращении растворяли.

[00146] 1.4 Стадия c)

К данному раствору добавляли эквивалентное количество твердого гидрохлорида прокаина при постоянной температуре, при этом образовывался почти нейтральный раствор, который после добавления дополнительных 320 мл холодной содержащей угольную кислоты воды обеспечивал прозрачный слабокислый раствор. Раствор насыщен CO₂. Полученный таким образом раствор хранили в течение по меньшей мере 1 ч. в шкафу-холодильнике.

Затем раствор еще раз обрабатывали CO₂ до достижения в растворе концентрации CO₂ 12 г/л. Показатель pH контролировали с помощью индикаторной палочки. Показатель pH составлял $\leq 6,6$.

[00147] 1.5 Стадия d)

Предварительно охлаждали круглодонную колбу. Для замораживания реакционный раствор отмеряли в предварительно охлажденном мерном цилиндре, порционно переносили в круглодонные колбы и с помощью погружения в охлаждающую смесь из сухого льда/метанола ($< -60^{\circ}\text{C}$) в соответствии со способом поверхностного замораживания каждую колбу охлаждали в течение 1,5–3,5 мин. (~200 об./мин.). Угол погружения колбы в ротационном испарителе устанавливали на приблизительно 40°.

[00148] 1.6 Стадия e)

Колбы с замороженным таким образом материалом закрывали притертой пробкой и временно хранили в шкафу для охлаждения при температуре от -15 до -20°C в течение 2–4 дней.

[00149] 1.7 Стадия f)

Колбы с установленной заданной температурой заключали в емкость из пенопласта, которые предварительно охлаждали и незамедлительно по отдельности закрепляли на вакуумированной ($0,060 \pm 0,01$ мбара, приблизительно -46°C , испытание на герметичность) установке для сублимационного высушивания с помощью гибкого резинового конуса. Клапанные краны осторожно открывали, и отдельные колбы находились под вакуумом. Затем все колбы необходимо было вакуумировать.

Для регулирования процесса датчики температуры, которые фиксировали всю температурную кривую в течение всего высушивания, помещали в кожух из пенопласта. Перед началом лиофилизации датчики температуры показывали температуру $< -5^{\circ}\text{C}$.

Во время лиофилизации давление составляло $0,07 \pm 0,02$ мбара. Этого давления сублимации достигали в течение 4 ч. и поддерживали в течение всего времени лиофилизации. В камере охлаждения во время всего высушивания поддерживали температуру от 9 до 15°C . Точку прекращения лиофилизации определяли графически на основе записей профиля температуры. Общее время высушивания составило максимум 52 ч. Сухой лиофилизат переносили в сосуд из коричневого стекла с отвинчивающейся крышкой, оснащенный пакетом с осушителем, и хранили в шкафу-холодильнике при температуре от 0 до 15°C .

[00150] 2. Влияние концентрации CO_2 в растворе, который подвергали стадии d), и длительности временного хранения на стадии e) на стабильность при хранении и температуру разложения аддукта на основе угольной кислоты (КА)

Как кратко представлено в таблице 1, в каждом из примеров осуществления от 2.2 до 2.8 по сравнению с примером осуществления 1 общее количество CO_2 в растворе, который подвергали стадии d), и/или длительность временного хранения на стадии e) изменялись.

Таблица 1. Общее количество CO_2 в растворе со стадии d) и длительность хранения на стадии e) в примерах осуществления от 2 до 8, а также полученные температуры разложения и стабильность хранения соответствующих аддуктов на основе угольной кислоты (КА)

Пример	Общее количество CO ₂ в растворе со стадии d) в г/л	Длительность хранения на стадии e) в днях	Температура разложения аддукта на основе угольной кислоты (КА) в °C	Стабильность при хранении ⁴ при температуре от 3 до 8°C в месяцах
2.2 ²	приблизительно ⁵ 5	приблизительно 4	71-77	3
2.3 ²	приблизительно 4	<1	69-76	9
2.4 ¹	приблизительно 6,5	приблизительно 3	70-82	12
2.5 ²	приблизительно 7,5	приблизительно 5	69-81	3
2.6 ¹	приблизительно 15,5	приблизительно 4	85-90	>25 ³
2.7 ¹	приблизительно 14,5	приблизительно 2,75	73-94	>21 ³
2.8 ¹	приблизительно 14,5	<1	70-80	13

¹ пример осуществления; ² сравнительный пример, не соответствующий изобретению;

³ испытание на хранение еще не закончено, образец является стабильным; ⁴ хранение в закрытом сосуде, многократное открывание после нагревания до комнатной температуры для взятия образца; ⁵ термин «приблизительно» в контексте этой таблицы 1 обозначает диапазон допуска $\pm 5\%$.

[00151] Пары примеров 2.2 и 2.6, 2.4 и 2.7, а также примеры 2.3 и 2.8, которые характеризуются приблизительно одинаковой длительностью хранения на стадии e), показывают, что если общее количество CO₂ в растворе, который подвергали стадии d), удваивается или утраивается, присутствует очень значительное увеличение и непропорциональное увеличение стабильности при хранении. Таким образом, например, утроение общего количества CO₂ в растворе, который подвергали стадии d), в примере 2.6 по сравнению с примером 2.2 приводит к увеличению стабильности при хранении по меньшей мере в восемь раз. Но также при сравнении примера 2.5 с примером 2.4 показано, что увеличение длительности хранения на стадии e) на 4 дней, несмотря на более высокое общее количество CO₂, приводит снова к снижению стабильности при хранении.

[00152] Образец больше не считается стабильным, если с помощью ИК-спектроскопии можно обнаружить характеристические полосы свободного амина (AM), в данном случае прокаина.

[00153] Увеличенная стабильность при хранении также коррелирует с повышением температуры разложения. Если сравнить друг с другом приведенные выше 3 пары примеров, становится ясно, что длительность временного хранения в сочетании с

общим количеством CO₂ в растворе, который подвергали стадии d), оказывает значительное влияние на стабильность при хранении. В частности, примеры 2.6 и 2.7 демонстрируют особенно заметное увеличение стабильности при хранении и увеличение температуры разложения.

[00154] 3. Сравнительные анализы с помощью DSC примеров 2.8, 2.7 и 2.6

Сравнительные анализы с помощью DSC (DSC = дифференциальная сканирующая калориметрия) проводили в отношении аддуктов на основе угольной кислоты (КА) примеров 2.8 (образец 1 на фиг. 1), 2.7 (образец 2 на фиг. 1) и 2.6 (образец 3 на фиг. 1).

Таблица 2. Сравнительный анализ с помощью DSC

	Образец 1	Образец 2	Образец 3
1. Определение температуры начала пика T _e [°C]	61	69	75
2. Определение температуры начала пика T _e [°C]	61	69	77
1. Определение температуры смещения пика T _c [°C]	74	80	83
2. Определение температуры смещения пика T _c [°C]	74	81	83
1. Определение температуры максимума пика T _p [°C]	70	74	79
2. Определение температуры максимума пика T _p [°C]	70	74	80

Из фигуры 1 и таблицы 1 видно смещение температуры разложения к более высоким температурам от образца 1 (пример 2.8), затем к образцу 2 (пример 2.7) до образца 3 (пример 2.6). Таким образом, температура разложения увеличивается с увеличением общего количества CO₂ на стадии d) в сочетании с более долгой длительностью хранения на стадии e).

Чем выше температура начала пика и чем уже пик, тем выше степень упорядоченности в аддукте на основе угольной кислоты (КА) и тем стабильнее продукт. В данном случае из измеренных данных видно, что стабильность аддукта на основе угольной кислоты (КА) увеличивается от примера 2.8, затем к примеру 2.7 до примера 2.6.

[00155] 4. Примеры для фармацевтических препаратов (PZ)

[00156] 4.1 Капсулы и таблетки

Ниже в качестве примера описан состав фармацевтического препарата (PZ) согласно настоящему изобретению в варианте осуществления в виде капсулы или таблетки для прокаина в качестве амина (AM). Для получения капсул могут быть использованы традиционные капсулы из двух частей, входящих одна в другую, с традиционными размерами (от 5 до 000), которые заполнены порошком с аддуктом на основе угольной кислоты (КА), содержащим прокаин в виде амина (AM) (растирание аддукта на основе угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, содержащего прокаин в качестве амина (AM), при необходимости с добавками, наполнителями и веществами, способствующими скольжению). Аддукт на основе угольной кислоты (КА) получали согласно примеру 1. Было показано, что твердые желатиновые капсулы являются более подходящими, чем целлюлозные капсулы, с точки зрения стабильности. Таким образом, заполненные твердые желатиновые капсулы, например твердые желатиновые капсулы с 60 и 100 мг активного вещества согласно таблице 3, не продемонстрировали изменений даже после 12 месяцев хранения в шкафу-холодильнике и, следовательно, являются стабильными (фигура 2). Стабильность исследовали с помощью ИК-спектроскопии. Таким образом, в случае твердых желатиновых капсул в течение 12 месяцев в ходе ИК-спектроскопии не было обнаружено прокаина, тогда как в случае целлюлозных капсул в ИК-спектре была зафиксирована полоса прокаина уже через несколько дней. Определение содержания происходило при комнатной температуре с использованием спектроскопии в УФ- и видимой области света. Для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, предписан диапазон допуска $\pm 15\%$ согласно пункту 2.9.6 Европейской фармакопеи в пересчете на общее содержание, включая побочные продукты. Таким образом, колебания содержания, представленные на фиг. 2, являются колебаниями, возникающими в результате процедуры получения капсул.

Используются действующие и общепринятые фармацевтические правила для получения (отпускаемых по рецепту) лекарственных средств (например, Европейская фармакопея, немецкий кодекс лекарственных средств).

Таблица 3. Иллюстративный состав капсул с добавкой NaHCO_3 и аддуктом на основе угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученным согласно примеру осуществления 1.

Количество активного вещества [мг]	30	60	100	120
------------------------------------	----	----	-----	-----

Добавка, напр. NaHCO ₃	21	42	71	84
Наполнитель, напр. кукурузный крахмал, включая SiO ₂	120	90	120	90
Размер капсул	1	1	0	0

Таблица 4. Иллюстративный состав таблеток с добавкой NaHCO₃ и аддуктом на основе угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученным согласно примеру осуществления 1.

Количество активного вещества [мг]	30	60	100	120
Добавка, напр. NaHCO ₃	21	42	71	84
Наполнитель, напр. кукурузный крахмал, включая SiO ₂	2,5	5	8,5	10

[00157] 4.2 Мази

Ниже приведен в качестве примера состав фармацевтического препарата (PZ) согласно настоящему изобретению в варианте осуществления в качестве мази, например, с прокаином в качестве амина (AM) в аддукте на основе угольной кислоты (КА). При получении мази использовались действующие и общепринятые фармацевтические правила для получения (отпускаемых по рецепту) лекарственных средств (например, Европейская фармакопея, немецкий кодекс лекарственных средств). При получении мази применение больших сдвиговых усилий исключалось. Дополнительно температуру препарата также поддерживали локально ниже 60°C. Таким образом, аддукт на основе угольной кислоты (КА), содержащий прокаин в качестве амина (AM), измельченный в ступке или пластиковой ступке, температуру которой поддерживали с помощью водяной бани при температуре от 40 до 45°C, вводили в основу для мази, например, вазелин. Альтернативно также можно применять электрические системы перемешивания, такие как системы, которые используются в ходе обычных операций в фармацевтике.

Таблица 5. Иллюстративный состав мази и аддукта на основе угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученного согласно примеру осуществления 1.

Содержание [%]	0,5	1,0	1,25	2	4
Количество активного вещества [мг]	25	50	62,5	100	200
Основа для мази [г], напр. вазелин	5	5	5	5	5

[00158] 4.3 Мембранная проницаемость

В испытании с применением свиной кишкой была продемонстрирована мембранная проницаемость аддукта на основе угольной кислоты (КА), содержащего прокаин в качестве амина (АМ), по сравнению с гидрохлоридом прокаина. Результаты кратко представлены на фигуре 3.

[00159] Испытание проводили в растворе Тироде в отношении свиной кишки (только что привезенной с бойни). Для этого кишку промывали раствором Тироде и натягивали на воронку. Внутреннюю часть кишки погружали в сосуд, в котором находился раствор Тироде с аддуктом на основе угольной кислоты (КА) с прокаином в качестве амина, полученным с помощью способа, описанного в примере 1, или гидрохлоридом прокаина (эквимолекулярный). Раствор Тироде без вещества также добавляли на наружную часть кишки, чтобы сохранить кишку «свежей» и обеспечить ее питательными веществами. Образцы брали из верхнего раствора (наружная часть кишки) и исследовали с помощью спектроскопии в УФ- и видимой области света. Все исследование выполняли на водяной бане с температурой 35–38°C.

[00160] 4.4 Растворы для парентерального применения

Для получения раствора для парентерального применения, который содержит аддукт на основе угольной кислоты (КА), содержащий прокаин в качестве амина (АМ), требуемое количество воды (воды для инъекций) охлаждают приблизительно на $5 \pm 3^\circ\text{C}$ в подходящем сосуде с якорем мешалки или тому подобным и выдерживают при этой температуре. Воду насыщали газообразным диоксидом углерода требуемого качества до достижения приблизительно 3,2 г/л. Соответствующее количество аддукта на основе угольной кислоты (КА), содержащего прокаин в качестве амина (АМ) и хлорид натрия, растворяли в данной воде, содержащей CO_2 , для обеспечения изотонического содержания.

[00161] Альтернативно воду, доведенную до температуры приблизительно $5 \pm 3^\circ\text{C}$, насыщали под давлением в закрытой системе с CO_2 таким образом, чтобы присутствовал значительный избыток (от 4,5 до 7,5 г/л). Соответствующие количества аддукта на основе угольной кислоты (КА), содержащего прокаин в качестве амина (АМ) и хлорид натрия, также добавляли в эту содержащую угольную кислоту воду.

[00162] Данный холодный раствор, содержащий аддукт на основе угольной кислоты (КА), содержащий прокаин в качестве амина (АМ) и хлорид натрия, стерильно фильтровали в подходящих пространственных условиях и помещали в соответствующие пробирки. Использовались действующие и общепринятые фармацевтические правила для получения (отпускаемых по рецепту) лекарственных средств (например, Европейская фармакопея).

Таблица 6. Иллюстративный состав для препаратов для парентерального применения с добавкой NaCl и аддуктом на основе угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученным согласно примеру осуществления 1.

Содержание [%]	Инфузия			Иньекция		
	0,1	0,2	0,3	1	2	3
Количество активного вещества [мг]	50	100	150	50	100	150
Добавка (NaCl) [мг]	440	430	425	37	29	25
Общий объем [мл]	50	50	50	5	5	5

[00163] 4.4.1 Стабильность растворов для парентерального применения

В испытании в реальном времени стабильность 0,2%-ного инфузионного раствора с содержанием изотонического NaCl сравнивали с 2%-ным инъекционным раствором без дополнительных добавок. Как представлено на фигуре 4, предел допуска $\pm 15\%$ для общего содержания не изменялся в течение всего периода 12 месяцев. В отличие от 0,2%-ного инфузионного раствора, в котором продукт разложения прокаина, п-аминобензойная кислота (рАВА), не может быть обнаружен в течение всех 12 месяцев, в случае 2%-ного инфузионного раствора от 6 месяцев до 12 месяцев в пределах допуска наблюдалось увеличенное образование аминокислоты (рАВА).

[00164] Чтобы определить соответствующие ИК-данные, растворы без дополнительного добавления CO₂ перед замораживанием, чтобы не исказить результат, замораживали и лиофилизировали, как описано в примере осуществления 1. Соответствующие ИК-спектры, на которых отсутствовали полосы прокаина в течение рассматриваемого периода, были измерены для твердого вещества, полученного таким способом. Общее содержание определяли в каждом случае дважды для раствора и лиофилизата с помощью спектрометрии в УФ- и видимой области света.

[00165] 4.4.2 Влияние хлорида натрия и CO₂ на стабильность растворов для парентерального применения

Исследовали влияние хлорида натрия и растворенного CO₂ на стабильность при хранении инъекционных растворов. Для этого 2%-ные инъекционные растворы, описанные в качестве примеров в 4.4., хранили при комнатной температуре, с добавлением и без добавления хлорида натрия, в каждом случае в открытых и закрытых сосудах. Образцы отбирали с интервалами и определяли содержание п-аминобензойной кислоты, продукта разложения прокаина. Как видно из фиг. 5, испытания ясно показывают, что изотонический физиологический раствор оказывает благоприятное влияние на стабильность растворов. Таким образом, значительное количество п-аминобензойной кислоты не было обнаружено в образцах из закрытых пробирок, которые содержали изотонический раствор хлорида натрия, даже через 4 дня при комнатной температуре. Без добавления хлорида натрия п-аминокислота была явно обнаружена.

[00166] Однако в открытых образцах данный эффект также был обнаружен через гораздо более короткое время. Все образцы в открытых сосудах значительно разлагаются через 4 дня. Это, вместе с данными закрытых пробирок, указывает на то, что обе добавки, как CO₂, так и NaCl (изотонический), оказывают положительное влияние на стабильность инъекционных растворов. Влияние CO₂ значительно более выражено, чем влияние содержания изотонического NaCl.

Формула изобретения

1. Аддукт на основе угольной кислоты (КА), содержащий угольную кислоту, по меньшей мере один амин (АМ) и необязательно по меньшей мере одну соль (S),

получаемый с помощью способа, включающего стадии:

а) обеспечения раствора (А), который содержит по меньшей мере один растворитель и растворенный в по меньшей мере одном растворителе CO_2 ,

необязательно б) растворения основания (ВА), которое является отличным от амина (АМ), в растворе (А) с получением раствора (А1),

с) растворения по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В),

д) замораживания полученного после завершения стадии с) раствора,

е) хранения замороженного на стадии д) раствора при температуре от -100 до 0°C не более 4 дней,

при этом содержание CO_2 в растворе, который подвергается стадии д), составляет по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 г/л, и также может использоваться амин (АМ) в форме соли.

2. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по п. 1, где стадия а) включает по меньшей мере одну из следующих подстадий:

а1) охлаждение растворителя, предпочтительно воды, до $3-8^\circ\text{C}$, предпочтительно 5°C , и/или

а2) введение CO_2 в растворитель, предпочтительно до достижения концентрации насыщения от 3 до 10 г/л, более предпочтительно до достижения концентрации насыщения от 4,5 до 7,5 г/л, при этом предпочтительно показатель рН раствора после насыщения CO_2 составляет от $\leq 3,0$ до 6,0, еще более предпочтительно от $\leq 4,3$ до 4,8, и/или

а3) хранение раствора (А) при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин., более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин., еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин.; до не более 5 дней (120 ч.); предпочтительно хранение осуществляется при температуре от 3 до 8°C предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин., более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин., еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин.; до не более 5 дней (120 ч.);

предпочтительно стадия а) включает все подстадии а1), а2) и а3),

предпочтительно подстадии а1), а2) и а3) выполняются в следующей последовательности: а2) следует за а1), и а3) следует за а2).

3. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из п. 1 или п. 2, где основание (ВА) на стадии б) представляет собой гидрокарбонат или карбонат, более предпочтительно гидрокарбонат, еще более предпочтительно гидрокарбонат натрия.

4. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–3, где стадия с) включает по меньшей мере одну из следующих подстадий:

с1) растворение по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В), и/или

с2) добавление раствора (А) в раствор (В) с получением раствора (В1), и/или

с3) насыщение раствора (В) или (В1) CO₂, и/или

с4) хранение раствора (В) или (В1) при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно от 3 до 8°C, в течение по меньшей мере 1 ч., предпочтительно от 24 ч. до 120 ч., еще более предпочтительно от 24 до 72 ч., и/или

с5) насыщение раствора (В) или (В1) CO₂ до достижения концентрации по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15 г/л;

при этом необязательно

i) концентрация амина (AM) в растворе (B) или при осуществлении подстадии с2) в растворе (B1) составляет от 0,01 до 0,25 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,20 г/мл, более предпочтительно от 0,08 до 0,15 г/мл, и/или

ii) показатель pH раствора (B) или (B1) после проведения стадии с5) составляет $\leq 7,0$, и/или

iii) отношение амина (AM) к основанию (BA) при проведении стадии b) в растворе (B) составляет от 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 3:1 до 4:1, еще более предпочтительно от 3,23:1 до 3,26:1 [г/г], и/или

iv) молярное отношение амина (AM) к основным эквивалентам основания (BA) при проведении стадии b) в растворе (B) составляет от 0,8:1 до 1,5:1, предпочтительно 1,2:1, более предпочтительно 1:1, и/или

v) на стадии с1) по меньшей мере один амин (AM) предусматривает по меньшей мере один амин (AM) в виде соли присоединения кислоты, предпочтительно в виде галогенводородной соли, гидросульфата, гидросульфита, гидрофосфата, гидромезилата, гидротозилата, гидроацетата, гидроформиата, гидропропаноата, гидромалоната, гидросукцината, гидрофумарата, гидроксалата, гидротартрата, гидроцитрата, гидромалеата, более предпочтительно в виде гидрохлорида или гидробромида;

предпочтительно стадия с) включает все подстадии с1), с2), с3), с4) и с5);

предпочтительно подстадии с1), с2), с3), с4) и с5) выполняются в следующей последовательности: с2) следует за с1), с3) следует за с2), с4) следует за с3), с5) следует за с4).

5. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–4, где на стадии d):

i) раствор (B) или (B1) замораживается при температуре от -100°C до -20°C , предпочтительно при температуре от -90°C до -30°C , еще более предпочтительно при температуре от -80 до -40°C и наиболее предпочтительно при температуре от -70 до -50°C , и/или

ii) раствор (B) или (B1) замораживается в течение от 0,3 до 60 минут, предпочтительно в течение от 1 до 30 минут, более предпочтительно в течение от 1,1 до 10 минут, еще более предпочтительно в течение от 1,5 до 5 минут, и/или

iii) сосуд, в котором во время процесса замораживания находится раствор (B) или (B1), вращается предпочтительно в охлаждающей среде со скоростью от 10 до 1000 об./мин., предпочтительно от 50 до 600 об./мин., более предпочтительно от 100 до 400 об./мин. и еще более предпочтительно от 200 до 300 об./мин., и/или

iv) раствор (B) или (B1) замораживается со скоростью охлаждения от 10 до 100 К/мин., предпочтительно от 20 до 80 К/мин., более предпочтительно от 30 до 70 К/мин. и особенно предпочтительно от 40 до 60 К/мин.

6. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–5, где на стадии e):

i) замороженный раствор (B) или (B1) хранится в течение от 1,5 до 4 дней, предпочтительно в течение от 2,5 до 4 дней, и/или

ii) замороженный раствор (B) или (B1) хранится предпочтительно при температуре от -50 до 0°C, более предпочтительно при температуре от -30 до -5°C, еще более предпочтительно при температуре от -25 до -10°C, особенно предпочтительно при температуре от -20 до -15°C.

7. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–6, где способ включает дополнительную стадию f), которая выполняется после стадии e),

f) высушивания подвергнутого хранению на стадии e) раствора с получением высушенного аддукта на основе угольной кислоты (КА),

при этом на стадии f) необязательно

i) вода из раствора (B) или (B1) удаляется до получения остаточного содержания < 0,8 вес. %, предпочтительно < 0,1 вес. % в пересчете на общий вес высушенного продукта (C), и/или

ii) несвязанный в аддукте на основе угольной кислоты (КА) CO₂ из раствора (B) или (B1) удаляется до получения остаточного содержания < 0,8 вес. %, предпочтительно < 0,1 вес. % в пересчете на общий вес высушенного продукта (C), и/или

iii) высушивание осуществляется с помощью лиофилизации, и/или

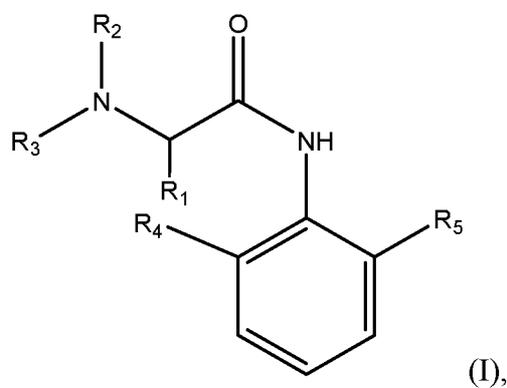
iv) во время высушивания давление составляет от 0,01 до 30 мбар, предпочтительно от 0,02 до 20 мбар, более предпочтительно от 0,03 до 10 мбар, еще более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мбара и наиболее предпочтительно от 0,05 до 0,1 мбара, и предпочтительно поддерживается во время всего процесса высушивания, и/или

v) давления во время высушивания согласно iv) достигают с начала вакуумирования в течение 10 ч., предпочтительно в течение 7 ч., более предпочтительно в течение 5 ч. и особенно предпочтительно в течение 4 ч., и/или

vi) температура во время всего высушивания на стадии f) составляет от 0 до 20°C, предпочтительно от 4 до 18°C, более предпочтительно от 8 до 16°C, и/или

vii) общее время высушивания составляет от 10 до 60 ч., предпочтительно от 30 до 55 ч., более предпочтительно от 41 до 52 ч.

8. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–7, где используется по меньшей мере один амин (АМ) согласно одной из нижеследующих формул (I) или (II),



где в формуле (I)

R₁ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или C₁₋₄алкил;

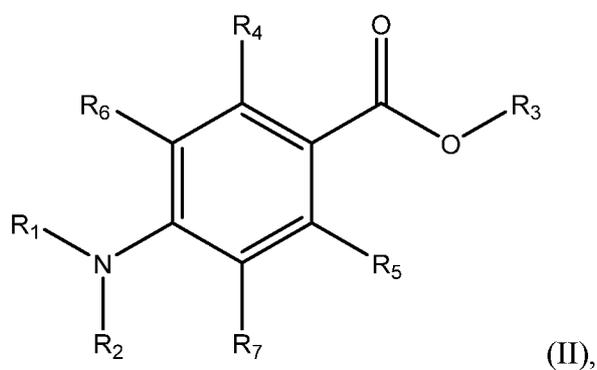
R₂ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или C₁₋₄алкил;

R₃ представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или C₁₋₄алкил;

при этом необязательно R_1 и R_3 могут быть соединены друг с другом вместе с атомом азота, связанным с R_3 , и атомом углерода, связанным с R_1 , могут образовывать насыщенное или ненасыщенное, предпочтительно насыщенное кольцо, при этом предпочтительно кольцо представляет собой 4-, 5- или 6-членное, более предпочтительно 5- или 6-членное кольцо,

R_4 представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или метил;

R_5 представляет собой H, галоген, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H, метил или галоген;



где в формуле (II)

R_1 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C_{1-10} алкил, более предпочтительно H;

R_2 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил или гетероарил, предпочтительно H или C_{1-10} алкил, более предпочтительно H;

R_3 представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, арил, гетероарил или $-(CH_2)_nNR_8R_9$, предпочтительно $-(CH_2)_nNR_8R_9$;

n составляет 1–5, предпочтительно 1–3, более предпочтительно 1–2;

R_8 представляет собой C_{1-10} алкил, предпочтительно C_{1-2} алкил;

R_9 представляет собой C_{1-10} алкил, предпочтительно C_{1-2} алкил;

R₄ представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил, гетероарил или -O-C₁₋₁₀алкил, предпочтительно H, галоген, C₁₋₁₀алкил или -O-C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или галоген;

R₅ представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил, гетероарил или -O-C₁₋₁₀алкил, предпочтительно H, галоген, C₁₋₁₀алкил или -O-C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или галоген;

R₆ представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил, гетероарил или -O-C₁₋₁₀алкил, предпочтительно H, галоген, C₁₋₁₀алкил или -O-C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или -O-C₁₋₁₀алкил;

R₇ представляет собой H, галоген, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, арил, гетероарил или -O-C₁₋₁₀алкил, предпочтительно H, галоген, C₁₋₁₀алкил или -O-C₁₋₁₀алкил, более предпочтительно H или -O-C₁₋₁₀алкил;

при этом по меньшей мере один амин согласно формуле (I) и (II) необязательно также может использоваться в форме соли.

9. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–8, где используется по меньшей мере один амин (АМ), выбранный из группы, состоящей из 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина), этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (бензокаина), 2-(диэтиламино)этил-4-амино-2-хлорбензоата (хлорпрокаина), 2-(диэтиламино)этилового сложного эфира 4-амино-3-бутоксibenзойной кислоты (оксibупрокаина), 2-(диметиламино)этил-4-(бутиламино)бензоата (тетракаина), *N*-[3-(4-феноксимэтилфенил)пропил]морфолина (фомокаина), 2-диэтиламино-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамида (лидокаина), (*RS*)-*N*-(2,6-диметилфенил)-1-метилпиперидин-2-карбоксамид (мепивакаина), (*RS*)-*N*-(2-метилфенил)-2-(пропиламино)пропанамид (прилокаина), метилового сложного эфира (*RS*)-4-метил-3-[2-(пропиламино)пропанамидо]тиофен-2-карбоновой кислоты (артикаина), (±)-1-бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамид (бупивакаина), (*S*)-1-пропил-2',6'-диметил-2-пиперидилкарбоксамид (ропивакаина), 2-(этилпропиламино)-2',6'-бутироксидида (этидокаина), 1-(4-бутоксифенил)-3-пиперидин-1-ил-пропан-1-она (диклонина), предпочтительно 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового сложного эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина) и 2-диэтиламино-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамида

(лидокаина), (2-(диметиламино)этил)-4-(бутиламино)бензоата (тетракаина) и/или солей данных соединений.

10. Способ получения аддукта на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–9, включающий стадии, указанные в любом из пп. 1–9.

11. Аддукт на основе угольной кислоты (КА), содержащий по меньшей мере один амин (АМ), угольную кислоту и необязательно по меньшей мере одну соль (S), получаемый с помощью способа по п. 10, где

i) аддукт на основе угольной кислоты (КА)

содержит прокаин, угольную кислоту и по меньшей мере одну соль (S), и при этом температура разложения составляет от 65 до 95°C, предпочтительно от 70 до 90°C, более предпочтительно от 85 до 90°C, или

содержит лидокаин, угольную кислоту и по меньшей мере одну соль (S), и при этом температура разложения составляет от 20 до 45°C, предпочтительно от 25 до 45°C, более предпочтительно от 30 до 45°C, и/или

ii) аддукт на основе угольной кислоты (КА) остается стабильным при хранении при температуре от 2 до 10°C в течение по меньшей мере 12 месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере 13 месяцев, более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 месяцев, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 23 месяцев, особенно предпочтительно в течение по меньшей мере 27 месяцев.

12. Фармацевтический препарат (PZ), содержащий аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–9 и п. 11, где необязательно

i) при получении фармацевтического препарата (PZ)

a) температура составляет менее 60°C, предпочтительно менее 50°C, более предпочтительно от 0°C до 50°C, и/или

b) при применении диспергатора и/или устройства для получения мазей применяется скорость вращения < 2000 об./мин.

13. Фармацевтический препарат (PZ) по п. 12, где фармацевтический препарат (PZ) предназначен для перорального применения и фармацевтический препарат (PZ) необязательно

i) вводится в форме капсул, предпочтительно в твердых желатиновых или целлюлозных капсул, более предпочтительно в твердых желатиновых капсул, и/или

ii) вводится в форме таблеток, и/или

iii) содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество (H), предпочтительно выбранное из крахмала, в частности, кукурузного крахмала и/или рисового крахмала, декстрана, сложного эфира целлюлозы и SiO_2 , и/или

iv) содержит по меньшей мере одно основание (BA1), отличное от амина (AM) и идентичное основанию (BA) или отличное от него, при этом предпочтительно основание (BA1) выбрано из NaHCO_3 или KHCO_3 , более предпочтительно NaHCO_3 , и/или

v)

a) содержит от 1 до 99 вес. %, предпочтительно от 15 до 95 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (KA),

b) от 0 до 60 вес. %, предпочтительно от 3 до 50 вес. % основания (BA1) и

c) от 1 до 90 вес. %, предпочтительно от 2 до 75 вес. % вспомогательного вещества (H)

в пересчете на общий вес фармацевтического препарата.

14. Способ получения фармацевтического препарата (PZ) по п. 13, включающий стадии:

a) обеспечения смеси, содержащей аддукт на основе угольной кислоты (KA) и необязательно по меньшей мере одно основание (BA1) и/или по меньшей мере одно вспомогательное вещество (H),

b) измельчения смеси в порошок,

с) обработки порошка с получением лекарственной формы для перорального применения, при этом необязательно

i) по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н) выбрано из крахмала, в частности, кукурузного крахмала и/или рисового крахмала, декстрана, сложного эфира целлюлозы и SiO_2 , и/или

ii) основание (ВА1) выбрано из NaHCO_3 или KHCO_3 , более предпочтительно NaHCO_3 , и/или

iii) лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку, и/или

iv) лекарственная форма для перорального применения представляет собой капсулу, предпочтительно твердую желатиновую или целлюлозную капсулу, более предпочтительно твердую желатиновую капсулу, и/или

v) используют от 1 до 99 вес. %, предпочтительно от 15 до 95 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (КА) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата (PZ), и/или

vi) используют от 0 до 60 вес. %, предпочтительно от 3 до 50 вес. % основания (ВА1) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата (PZ), и/или

vii) используют от 1 до 90 вес. %, предпочтительно от 2 до 75 вес. % вспомогательного вещества (Н) в пересчете на общий вес фармацевтического препарата (PZ).

15. Фармацевтический препарат (PZ) по п. 12, где фармацевтический препарат (PZ) необязательно представляет собой полутвердый препарат и предназначен для кожного применения, и при этом фармацевтический препарат (PZ) необязательно

i) применяется в форме мази, в виде крема, в виде геля, в виде пасты, пасты для обертывания или пластыря, содержащего активные вещества, и/или

ii) содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н1), выбранное из парафина, в частности парафина с высокой вязкостью и невысокой вязкостью, шерстяного воска, спирта шерстяного воска, гидрофобного базового геля, растительного масла, жиров животного происхождения, синтетического глицерида,

жидкого полиалкилсилоксана, воска, вазелина, крахмала, в частности кукурузного крахмала, предпочтительно вазелина, и/или

iii)

a) содержит от 0,1 до 40 вес. %, предпочтительно от 0,4 до 10 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (КА) и

b) от 60 до 99,9 вес. %, предпочтительно от 80 до 96 вес. % вспомогательного вещества (Н1) в пересчете на общее количество фармацевтического препарата (PZ).

16. Способ получения фармацевтического препарата (PZ) по п. 15, включающий стадии:

a) измельчения аддукта на основе угольной кислоты (КА) в порошок,

b) перемешивания аддукта на основе угольной кислоты (КА) в виде порошка из стадии

a) с по меньшей мере одним вспомогательным веществом (Н1), при этом необязательно

i) по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Н1) выбрано из парафина, в частности парафина с высокой вязкостью и невысокой вязкостью, шерстяного воска, спирта шерстяного воска, гидрофобного базового геля, растительного масла, жиров животного происхождения, синтетического глицерида, жидкого полиалкилсилоксана, воска, вазелина, крахмала, в частности кукурузного крахмала, предпочтительно вазелина, и/или

ii) температура на стадии a) и b) составляет менее 60°C, предпочтительно менее 50°C, более предпочтительно от 5 до 50°C, и/или

iii) при применении диспергатора и/или устройства для получения мазей применяют скорость вращения < 2000 об./мин., и/или

iv) используют от 0,1 до 40 вес. %, предпочтительно от 0,4 до 10 вес. % аддукта на основе угольной кислоты (КА) в пересчете на общее количество фармацевтического препарата, и/или

v) используют от 60 до 99,9 вес. %, предпочтительно от 80 до 96 вес. % вспомогательного вещества (H1) в пересчете на общее количество фармацевтического препарата (PZ).

17. Фармацевтический препарат (PZ) по п. 12, где фармацевтический препарат (PZ) предназначен для парентерального, назального и/или ингаляционного применения и фармацевтический препарат (PZ) необязательно

I) содержит вспомогательное вещество (H2), предпочтительно выбранное из галогенида щелочного металла или галогенида щелочноземельного металла, более предпочтительно из NaCl и MgCl₂, еще более предпочтительно из NaCl, и/или

II)

a) содержит от 0,05 до 100 мг/мл, предпочтительно от 0,08 до 50 мг/мл аддукта на основе угольной кислоты (KA), и

b) от 0 до 20 мг/мл, предпочтительно от 3 до 10 мг/мл вспомогательного вещества (H2), в каждом случае в пересчете на общий объем фармацевтического препарата (PZ).

18. Способ получения фармацевтического препарата по п. 17, включающий стадии:

a) обеспечения раствора (A2),

b) растворения аддукта на основе угольной кислоты (KA) в растворе (A2),

при этом необязательно

i) раствор (A2) предпочтительно получают путем введения CO₂ в растворитель, и/или

ii) растворитель в растворе (A2) представляет собой воду, и/или

iii) в растворитель вводят CO₂ с получением раствора (A2) при температуре от 0 до 8°C, более предпочтительно при температуре от 0 до 5°C, и/или

iv) CO₂ вводят в растворитель в растворе (A2) до достижения концентрации по меньшей мере 3 г/л, предпочтительно по меньшей мере 4 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере от 4 г/л до 8 г/л, и/или

v) способ включает дополнительную стадию с) растворения по меньшей мере одного вспомогательного вещества (H2) в растворе (A2), и/или

vi) при проведении стадии с) по меньшей мере одно вспомогательное вещество (H2) выбрано из галогенида щелочного металла или галогенида щелочноземельного металла, более предпочтительно из NaCl и MgCl₂, еще более предпочтительно из NaCl, и/или

vii) при проведении стадии с) в растворе (A2) растворяют от 0 до 20 мг/мл, предпочтительно от 3 до 10 мг/мл вспомогательного вещества (H2) в пересчете на общий объем фармацевтического препарата на стадии с), и/или

viii) температура раствора (A2) на стадии b) и/или стадии с) составляет от 0 до 8°C, более предпочтительно от 0 до 5°C, и/или

ix) на стадии b) в растворе (A2) растворяют от 0,05 до 100 мг/мл, предпочтительно от 0,08 до 50 мг/мл аддукта на основе угольной кислоты (KA).

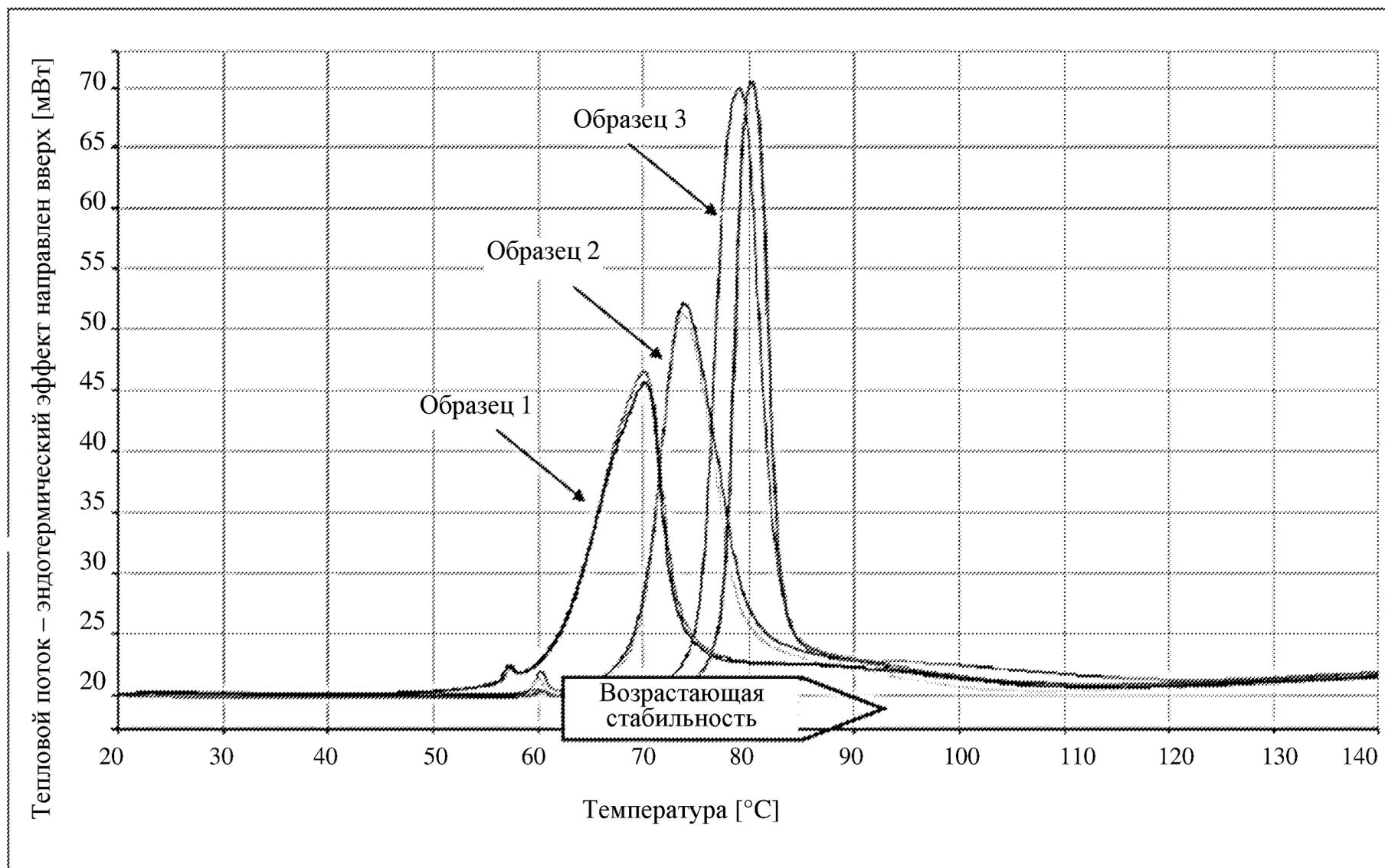
19. Аддукт на основе угольной кислоты (KA) по любому из пп. 1–9 и п. 11 или фармацевтический препарат по любому из пп. 12, 13, 15 и п. 17 для применения в способе обеспечения анестезии, обеспечения анальгезии, сопроводительного лечения рака, подавления воспалительного процесса, способствования заживлению ран, в частности при ожогах, открытых ранах и рубцах, лечения нейрогенного воспаления, такого как рассеянный склероз, MMN (мультифокальная двигательная невропатия), лечения синусита, лечения астмы, лечения ревматоидного артрита, лечения болезни Альцгеймера, лечения деменции, поддержки периода восстановления и поддержки замедления старения, лечения синдрома выгорания, лечения артроза, лечения полиартрита, лечения болевого синдрома и боли в целом, до и послеоперационного лечения (также при переломах костей), профилактической и реабилитационной медицины, лечения герпетической невралгии, сопроводительного лечения герпетической невралгии, лечения заболеваний органов брюшной полости, таких как печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, кишечник, лечения заболеваний пищеварительной системы (язвенный колит, болезнь Крона), лечения болезни Бехтерева, лечения хронических болей опорно-двигательного аппарата, лечения диабета (повышенного уровня сахара в крови), снижения отеков, сопутствующего приема в случае применения опиоидов или других болеутоляющих средств.

20. Набор для получения фармацевтического препарата по п. 17, содержащий:

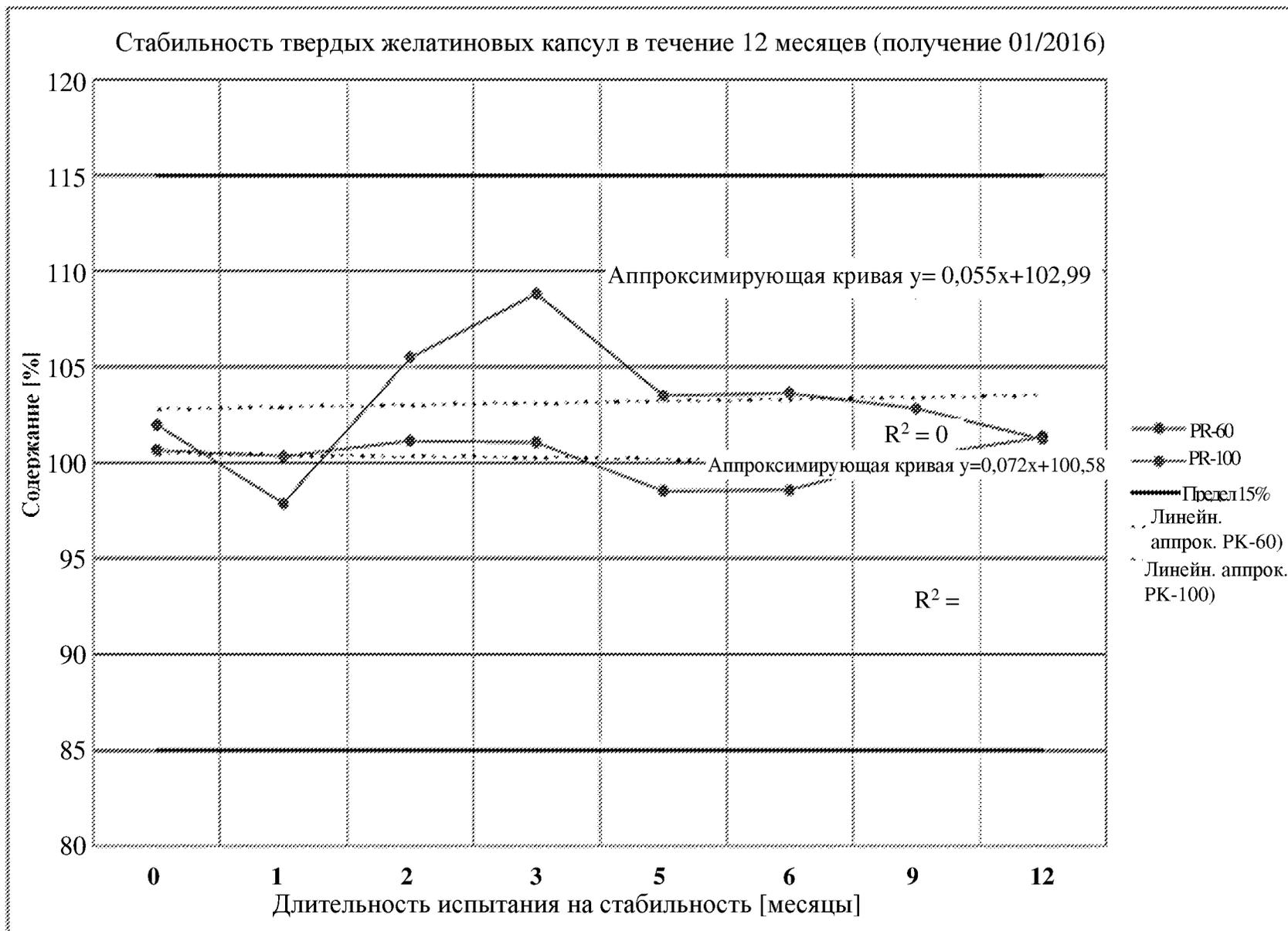
a) аддукт на основе угольной кислоты (КА) по любому из пп. 1–9 и п. 11,

b) раствор (A2), содержащий воду в качестве растворителя и CO₂, предпочтительно в концентрации по меньшей мере 3 г/л, предпочтительно по меньшей мере 4 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере от 4 г/л до 8 г/л, и

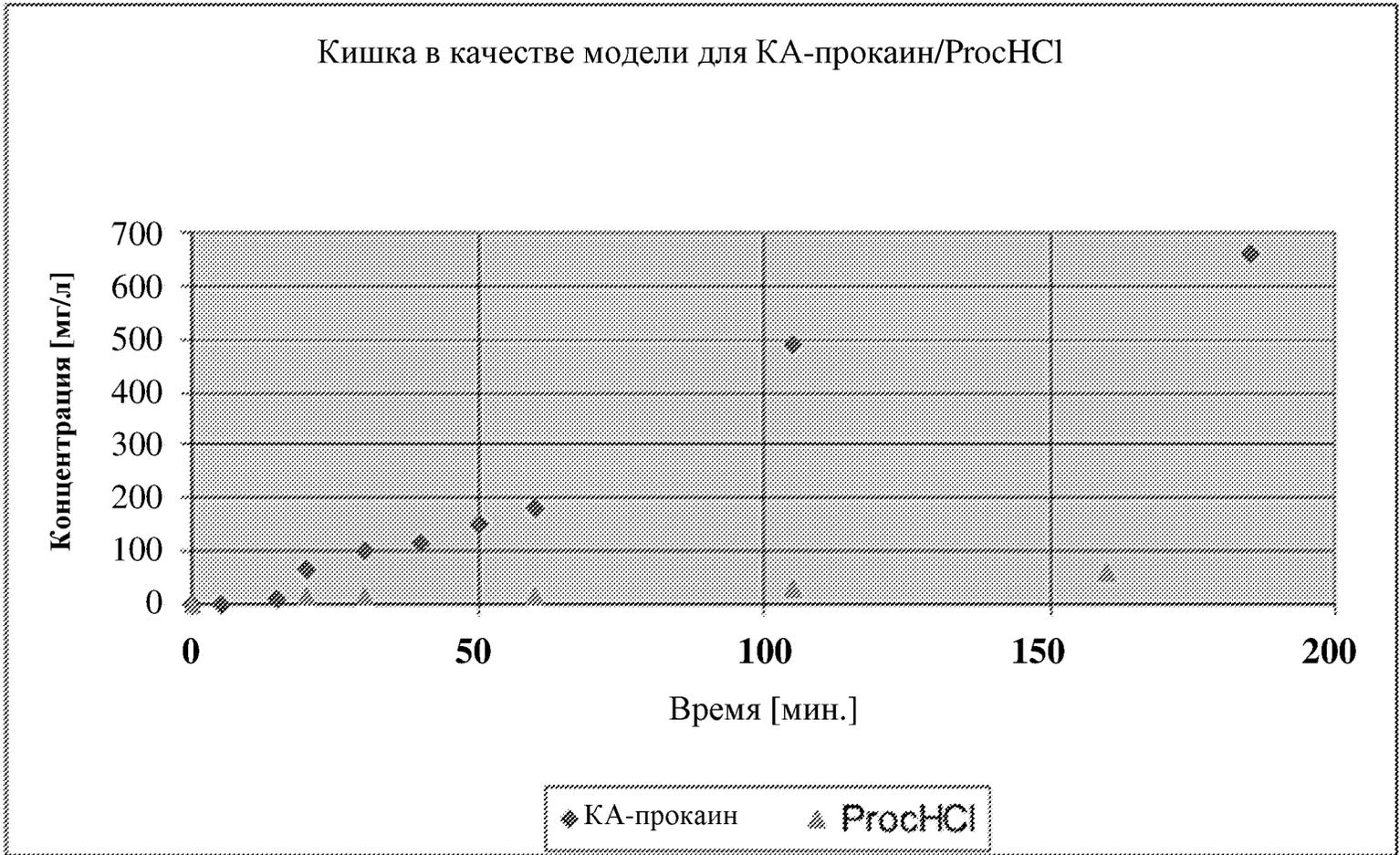
c) вспомогательное вещество (H2), предпочтительно выбранное из галогенида щелочного металла или галогенида щелочноземельного металла, более предпочтительно из NaCl и MgCl₂, еще более предпочтительно из NaCl.



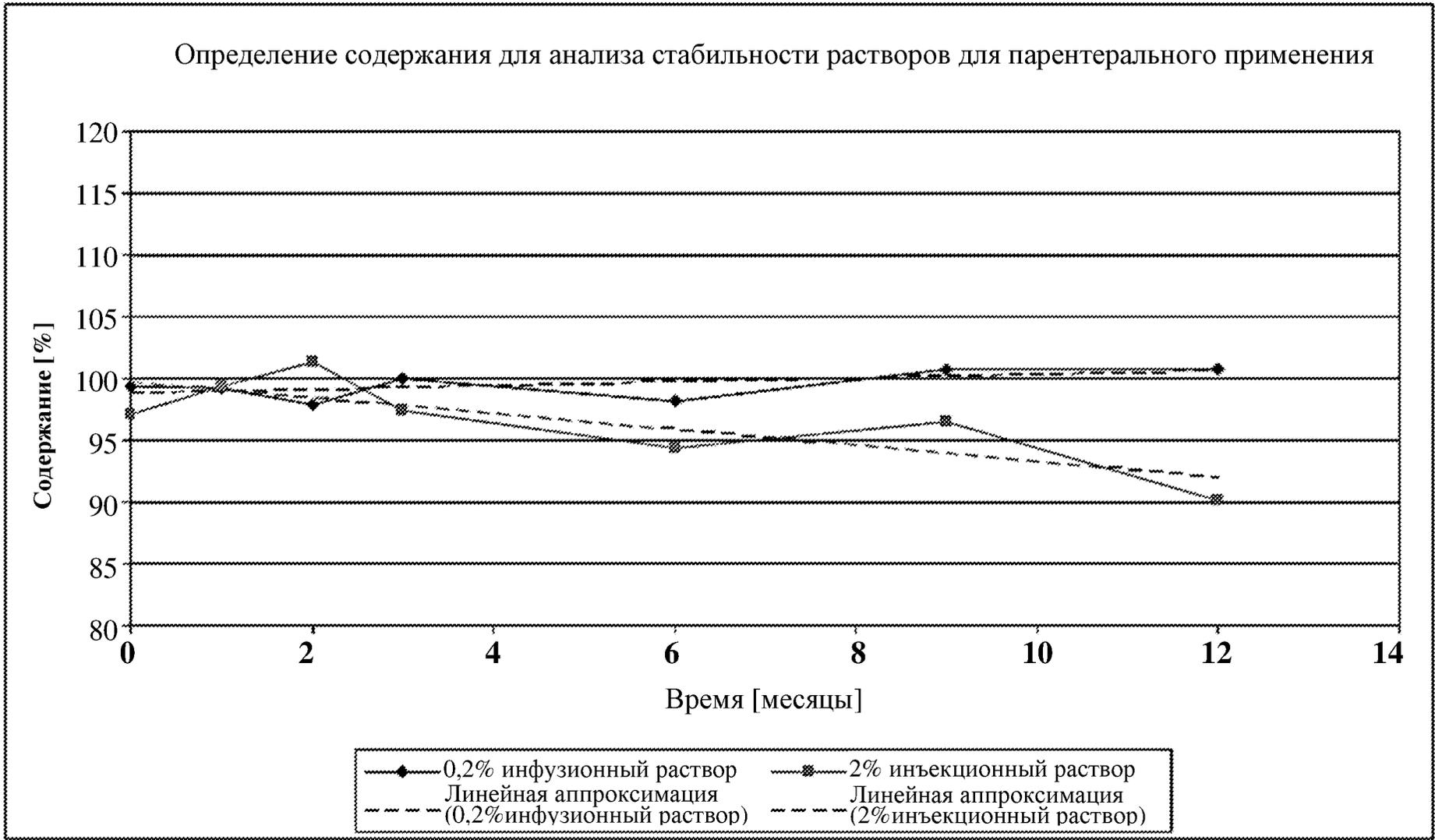
Фиг. 1. Сравнительный анализ с помощью DSC примеров 2.8 (образец 1), 2.7 (образец 2) и 2.6 (образец 3)



Фиг. 2. Анализ стабильности твердых желатиновых капсул



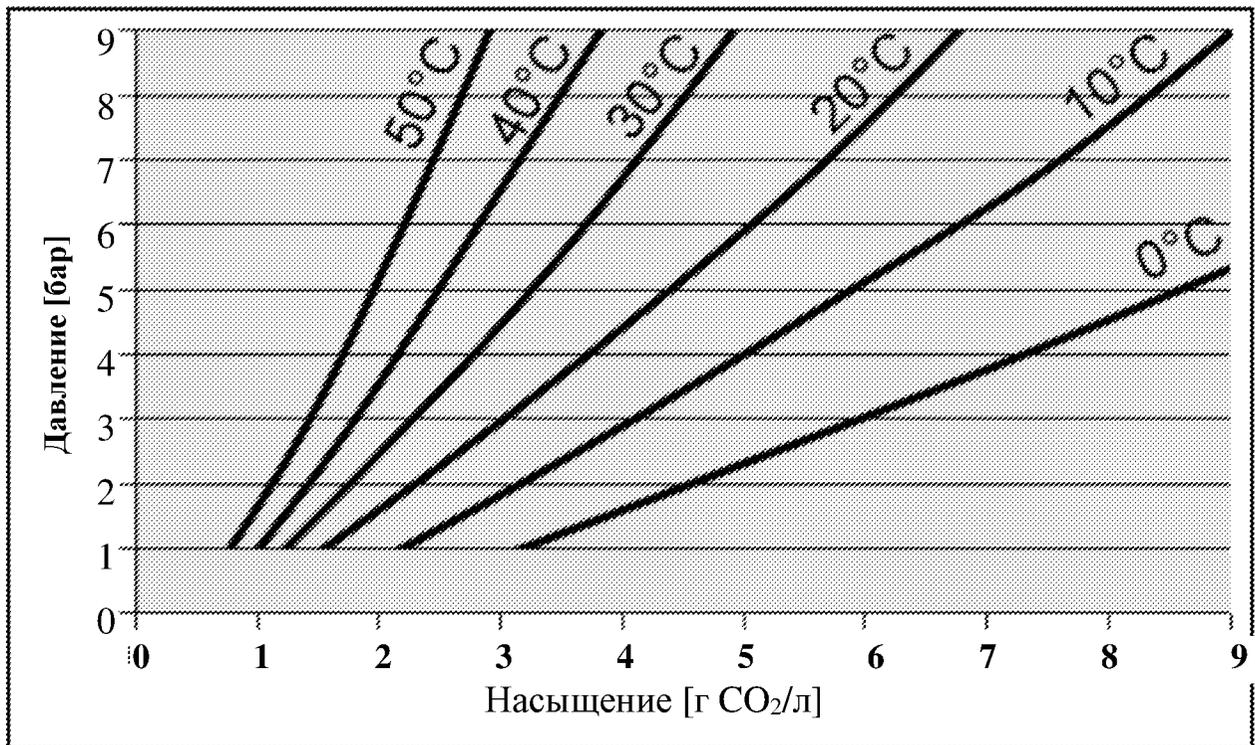
Фиг. 3. Мембранная проницаемость аддукта на основе угольной кислоты (КА), содержащего прокаин в качестве амина (АМ) (КА-прокаин), по сравнению с гидрохлоридом прокаина (ProcHCl)



Фиг. 4. Сравнение стабильности 0,2%-го инфузионного раствора со стабильностью 2%-го инъекционного раствора

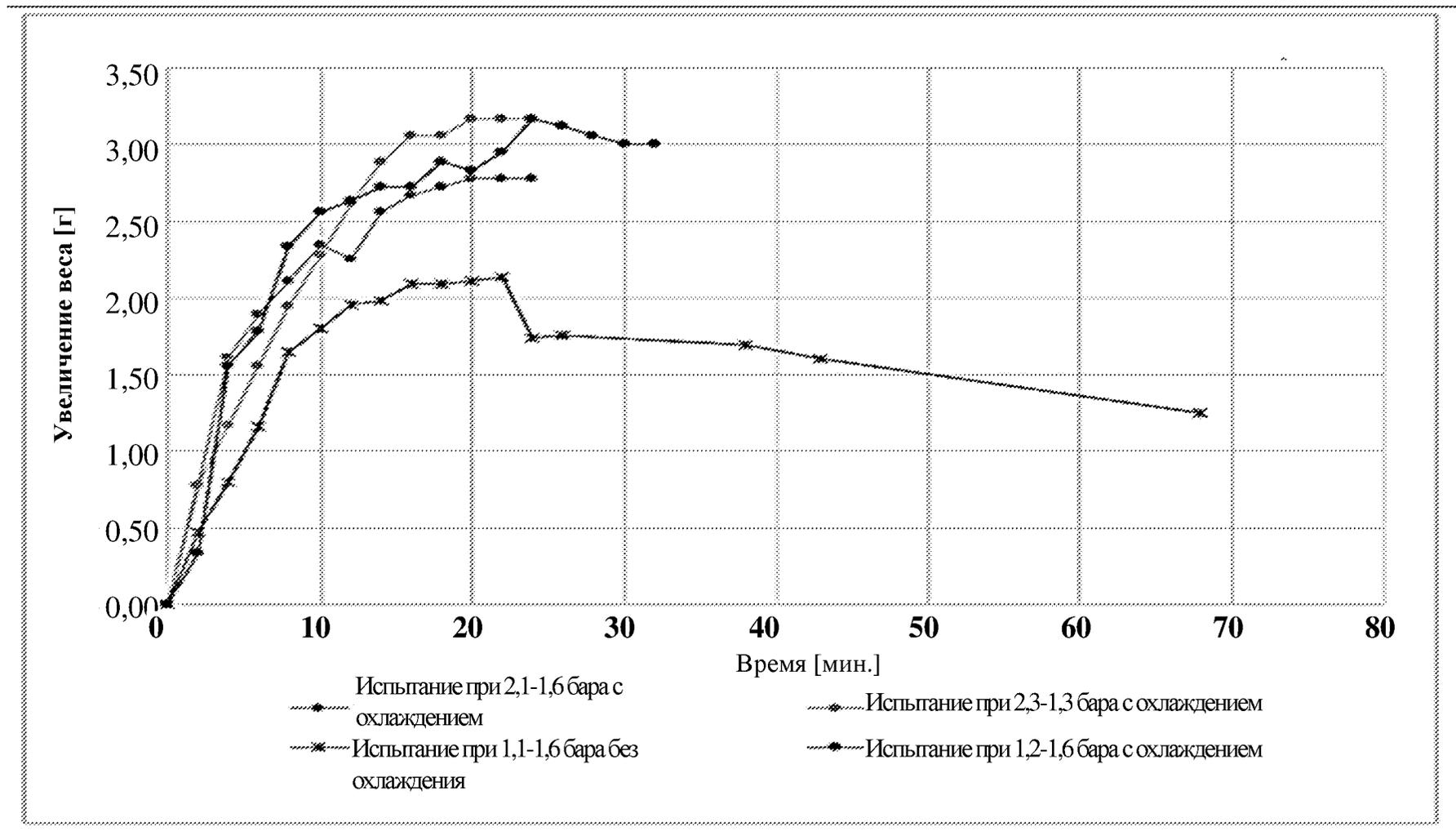


Фиг. 5. Влияние CO₂ и хлорида натрия на стабильность 2%-го инъекционного раствора

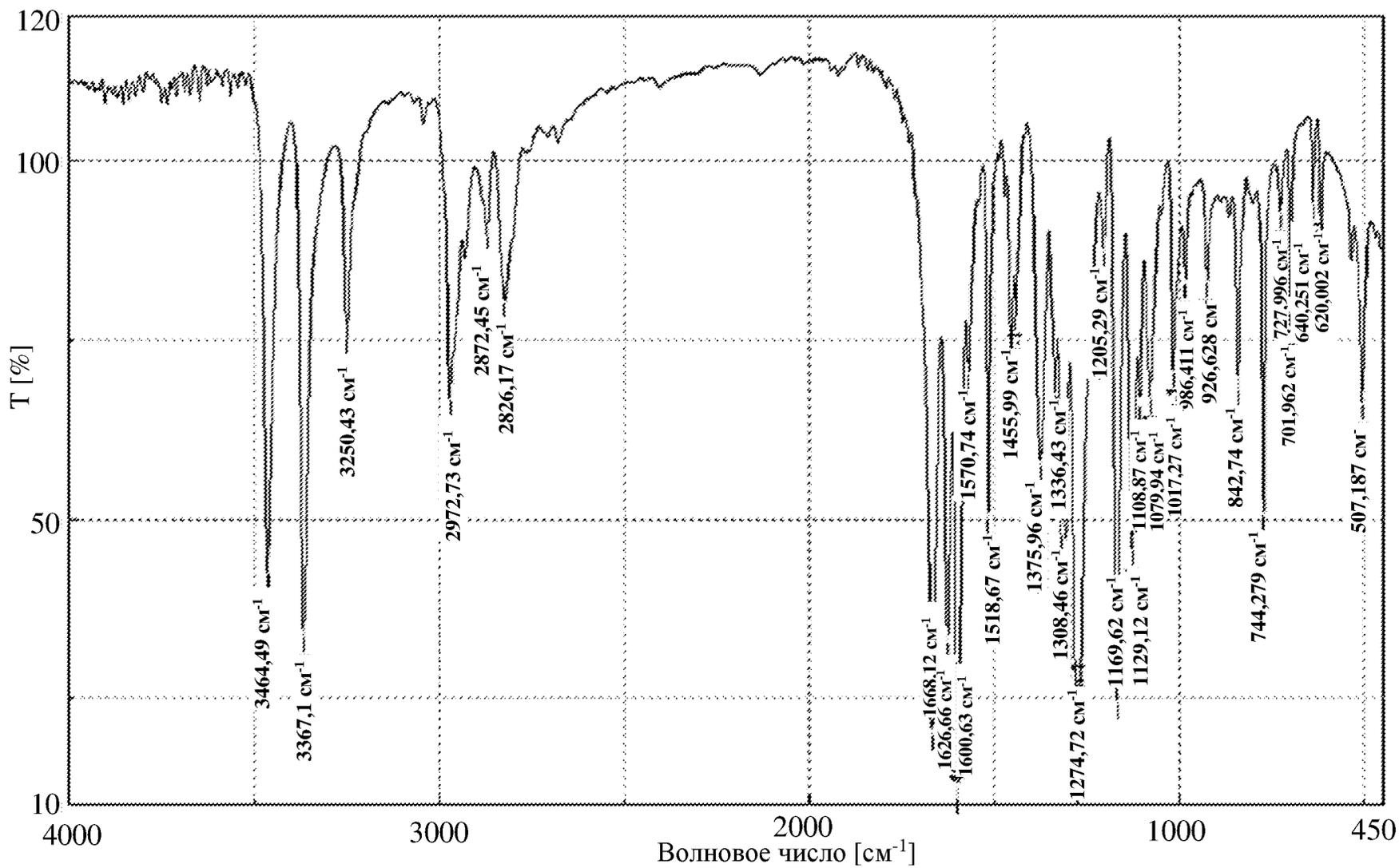


Фиг. 6. Водорастворимость CO₂ в зависимости от давления при различных температурах

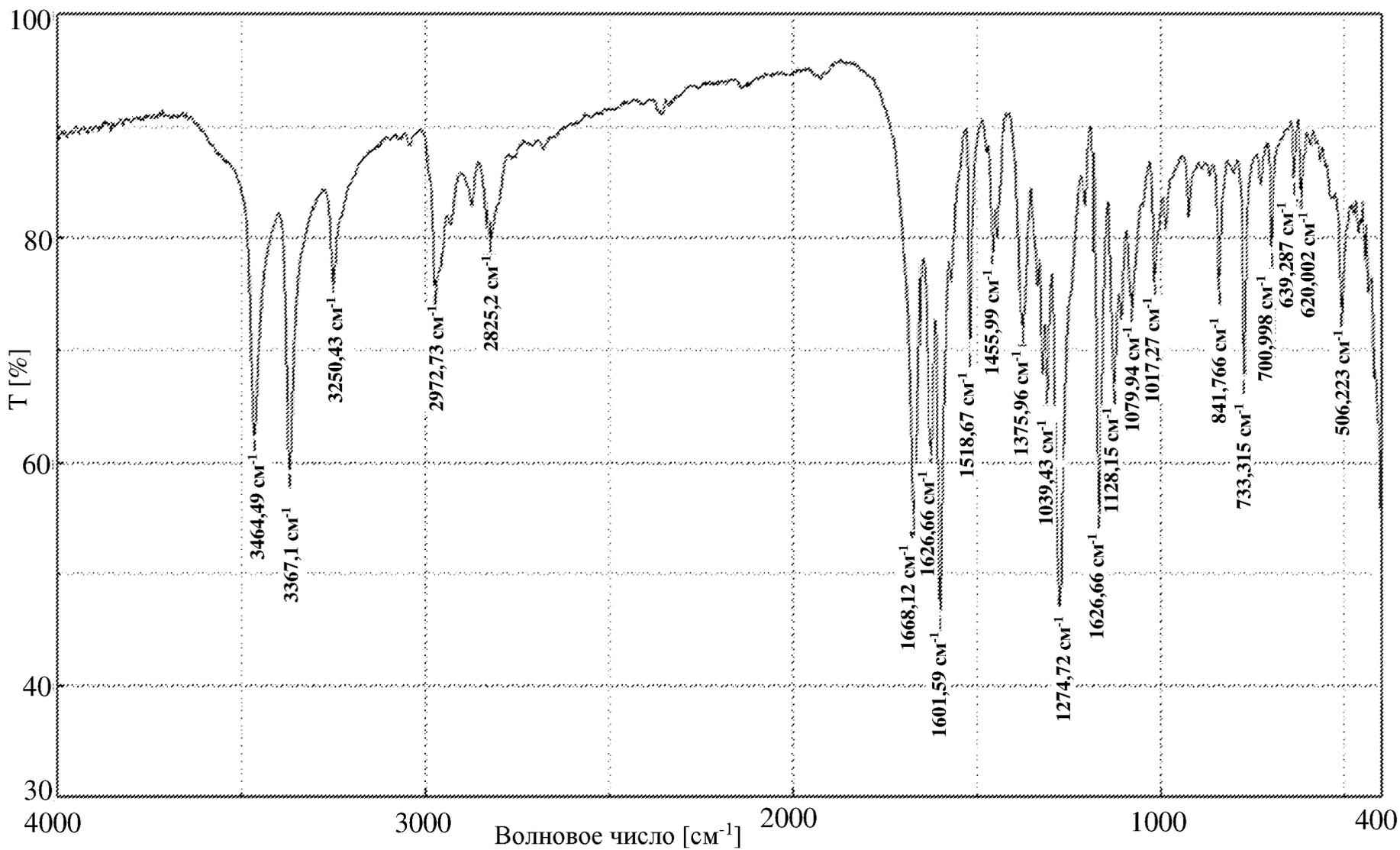
Источник: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Co2pctrp.png>



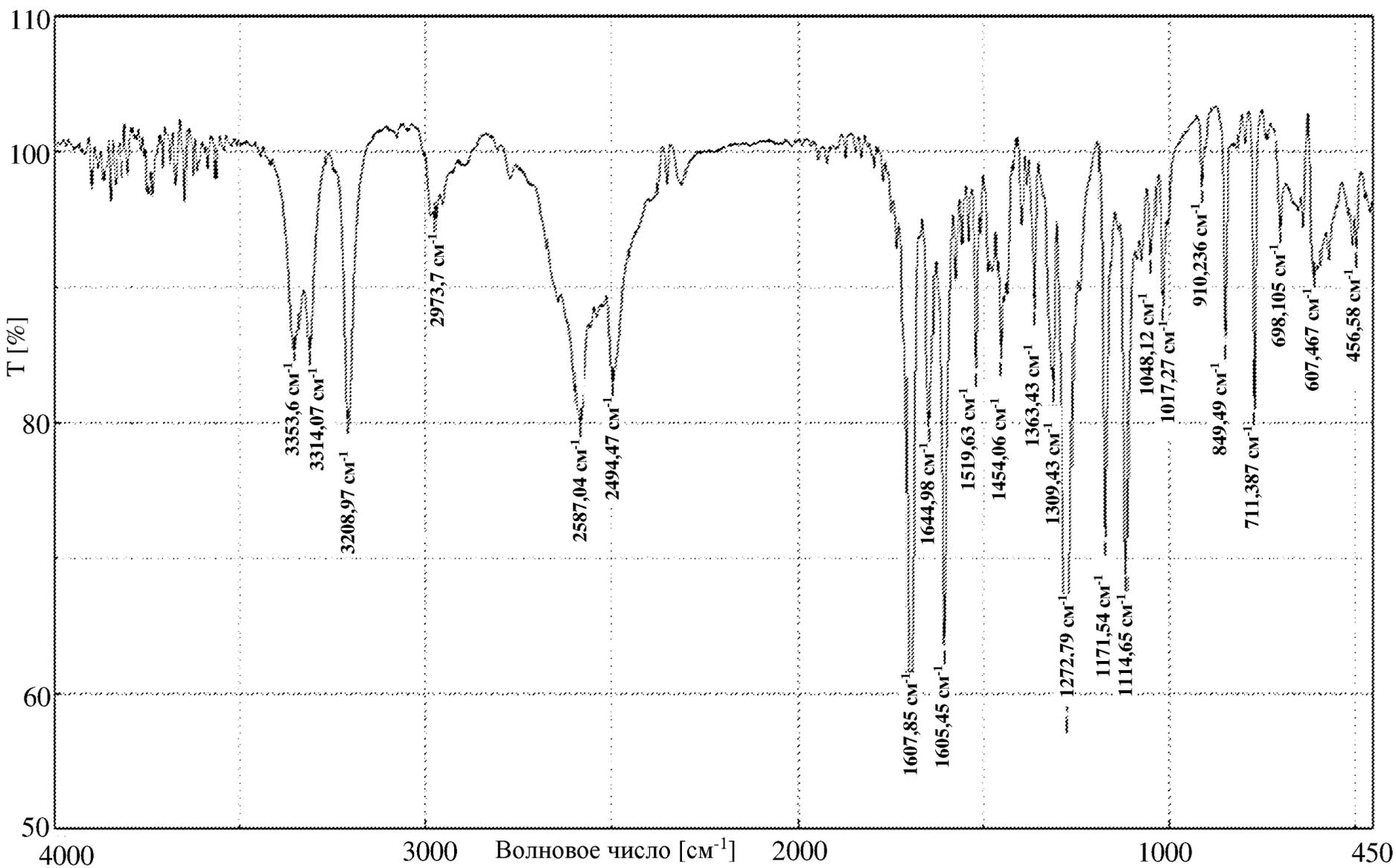
Фиг. 7. Поглощение CO₂ водой в зависимости от времени



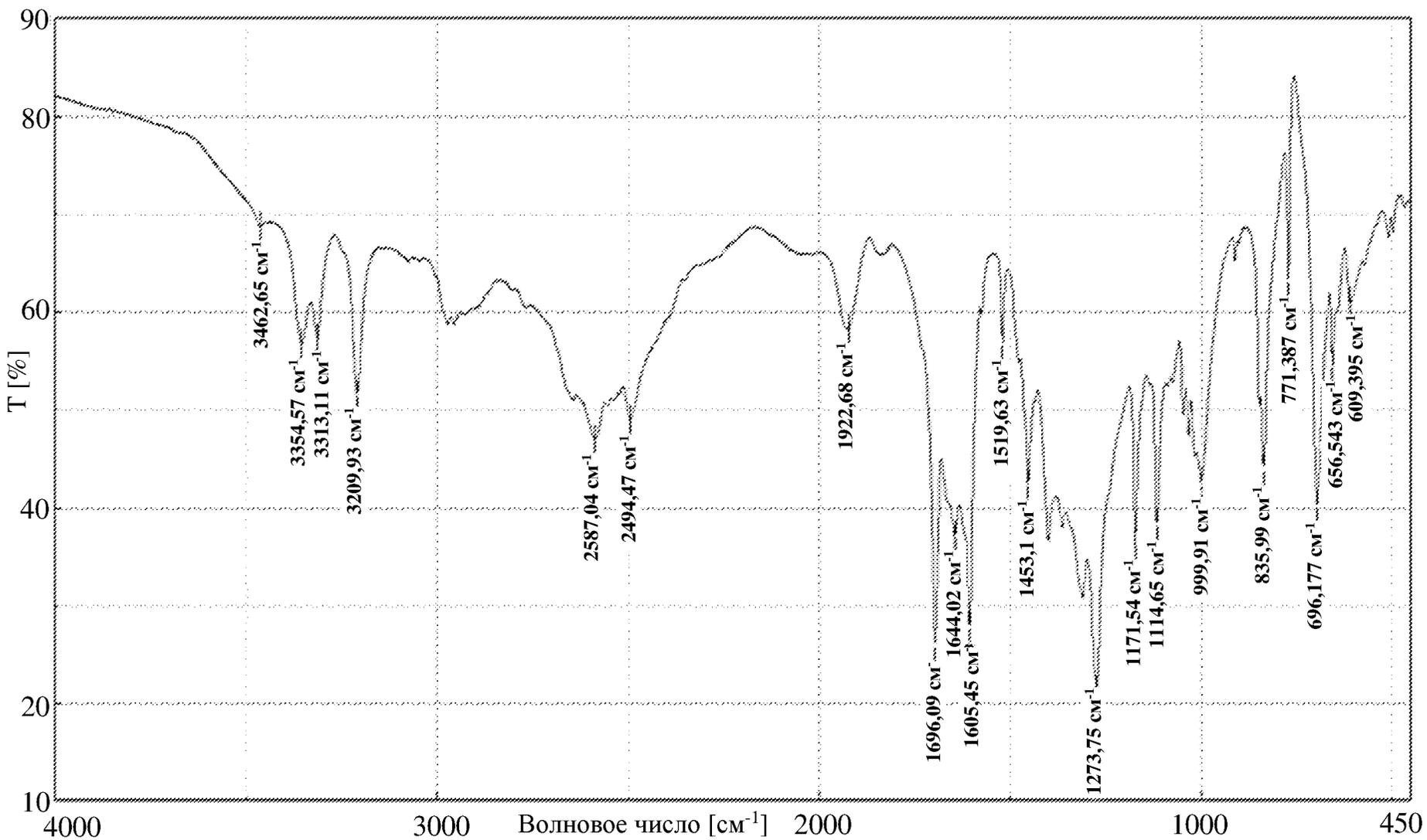
Фиг. 8. Инфракрасный спектр прокаина



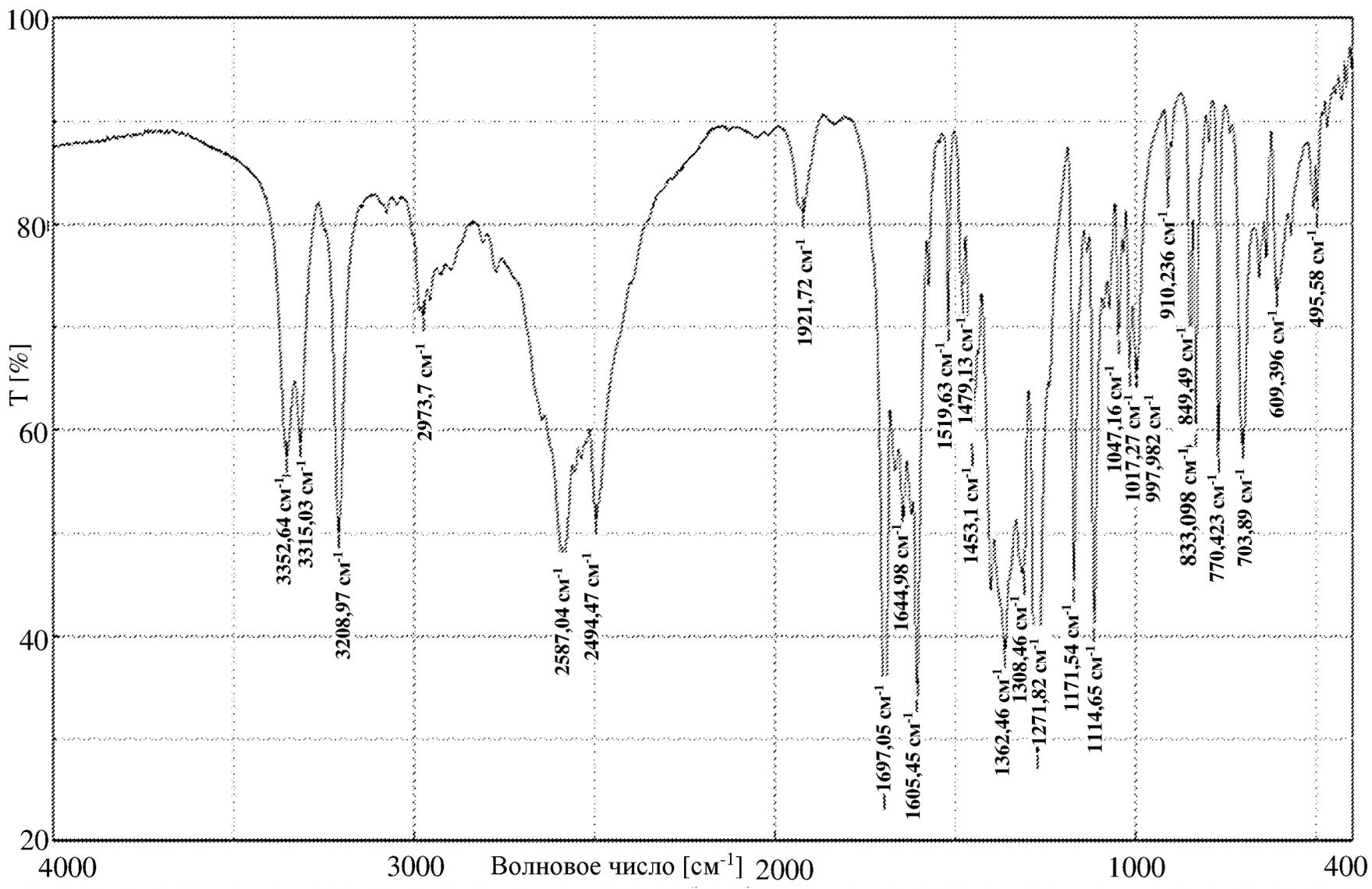
Фиг. 9. Инфракрасный спектр для попытки получения аддукта на основе угольной кислоты (КА) из ProcHCl и Na_2CO_3 без добавки CO_2



Фиг. 10. Инфракрасный спектр гидрохлорида прокаина (ProcHCL)



Фиг. 11. Аддукт на основе угольной кислоты (КА) с прокаинам в качестве амина (АМ) и NaHCO_3 в молярном отношении 1:10 в виде смеси



Фиг. 12. Инфракрасный спектр аддукта на основе угольной кислоты (КА), полученного согласно примеру осуществления 1