

(19)



(10) **LT 3596 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3596**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 213/74**

(21) Paraiškos numeris: **IP898**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(60) SU duomenys: **SU 4027953, 1986 08 15**

(31, 32, 33) Prioritetas: **35 29 529.5, 1985 08 17, DE**

(72) Išradėjas:

Fritz Topfmeier, DE
Gustav Lettenbauer, DE

(73) Patent savininkas:

Boehringer Mannheim GmbH,
Sandhofer Strasse 116, 6800 Mannheim 31, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kristalinio torasemido gavimo būdas

(57) Referatas:

Siekiant gauti stabilų torasemido (1-izopropil-3[4-m-toluidin-3-piridil)sulfonil]-karbamido) modifikaciją siūlo-
mas kristalinio torasemido chemiškai grynos I modifikacijos (monoklininiai kristalai, erdvinė grupė P21/c,
lydymosi temperatūra 169 °C) gavimo būdas, pasižymintis tuo, kad II modifikacijos torasemidas, kuris krista-
lizuojasi monoklininiais kristalais erdvinėje grupėje p2/n, besilydantis 162 °C temperatūroje bei turintis I modifi-
kacijos priemaišą, suspenduojamas vandenyje, pridedant katalitinį kiekį chemiškai gryno I modifikacijos torase-
mido, esant temperatūrai nuo kambario iki 90 °C ir laikant nuo 6 valandų iki 8 dienų, po to atšaldant ir atskiriant
tikslinį produktą, be to, modifikaciją su I modifikacijos priemaiša naudoja kaip neutralų, druskų turintį tirpalą,
kuris susidaro išskiriant iš šarminio tirpalo torasemidą jo gamybos procese.

5 Šiame išradime aprašomas kristalinio torasemido gavimo būdas.

Torasemidas (1-izopropil-3-[(4-m-toluidin-3-piridil) sulfonil]-karbamidas) yra žinomas junginys, pasižymintis įdomiomis farmakologinėmis savybėmis. Pavyzdžiui, šiam junginiui būdingas stiprus šlapimą varantis poveikis. Pastebėta, kad vandens ir natrio jonų išsiskiria santykinai daugiau negu kalio jonų, todėl šis junginys kelia didelį susidomėjimą kaip
15 šlapimą varanti priemonė.

Žinomu būdu (Structure d'une Seconde Variete de la Torasemide, -Acta crystallographica, 1978, 2659-2662) yra gaunamas abiejų kristalinio torasemido modifikacijų
20 mišinys.

Šio išradimo tikslas yra gauti stabilią ir chemiškai gryną torasemido modifikaciją.

25 Išradimas iliustruojamas tokiais pavyzdžiais:

1 Pavyzdys.

10 kg torasemido, išgryninto nusodinant natrio bikarbonato ir CO₂ tirpale, suspenduojama 10 kartų didesniame kiekyje vandens ir pridedama 100 g I modifikacijos torasemido iš ankstesnės partijos. Suspensija kaitinama iki 90° C, maišoma 6 valandas esant tokiai temperatūrai, atšaldoma iki kambario
35 temperatūros ir maišoma dar 30 minučių. Po to kristalai filtruojami, perplaunami 40 litrų vandens ir

džiovinami vakuuminėje spintoje. Gaunama 9.91 kg I modifikacijos torasemido.

Su užkratui sunaudotu I torasemidu išeiga yra 9.81 kg arba
5 98.1%.

Rentgenostruktūrinė diagrama atitinka švarią I modifikaciją, HPLC duomenys atitinka pradinę medžiagą.

10 I modifikacijos kristalus, esant reikalui, galima gauti pagal anksčiau minėtą metodiką.

2 Pavyzdys .

15 900 g II modifikacijos torasemido ir 10 g I modifikacijos torasemido suspenduojama 10 l vandens ir maišoma esant kambario temperatūrai. Po 8 dienų paimtame mėginyje nėra II modifikacijos torasemido. Produktas filtruojamas ir džiovinamas vakuuminėje spintoje esant 50° C. Gaunama 875
20 g I modifikacijos torasemido. Su užkratui sunaudotu I torasemidu išeiga yra 865 g arba 96.1%.

Palyginimui tas pats mišinys, tik be I modifikacijos torasemido, buvo maišomas 10 dienų esant kambario
25 temperatūrai, tačiau persigrupavimas į I modifikaciją nevyko.

3 Pavyzdys.

30 10 kg nevalyto torasemido suspenduojama 100 l vandens ir sumaišoma su 30 litrų 1N natrio šarmo. Apdorojus mišinį 500g aktyvuotos anglies ir nufiltravus, gaunamas skaidrus geltonas tirpalas, iš kurio pridėjus 1N sieros rūgšties (maždaug 29 l) esant kambario temperatūrai ir pH 7.5 vėl
35 gaunamas torasemidas. Į šią suspensiją pridedama 100 g I modifikacijos torasemido ir 6 valandas šildoma iki 90°C. Per tą laiką įvyksta I-os modifikacijos persigrupavimas į

II-ą modifikaciją. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir kristalai centrifuguojami. Kristalai perplaunami 50 l vandens ir džiovinami vakuuminėje spintoje esant 50°C. Išeiga - 9.82 kg švaraus I
5 modifikacijos torasemido. Su užkratui sunaudotu torasemidu išeiga yra 97,2%.

Šiuo pavyzdžiu parodoma, kad persigrupavimas taip pat vyksta esant pašalinėms druskoms torasemido nusodinimo
10 metu.

Teoriškai persigrupavimas iš I modifikacijos į II modifikaciją vyksta kiekybiškai. Motininiai tirpalai nėra papildomai apdorojami, todėl aprašytuose pavyzdžiuose 1-3
15 pastebėti torasemido nuostoliai atsiranda dėl jo tirpumo vandenyje. Suprantama, kad gaminant torasemidą pramoniniu būdu, papildomai apdorojamas motininis tirpalas, arba nuostolių išvengiama pakartotinai naudojant motininį tirpalą.

20

4 Pavyzdys.

Pastebėta, kad farmacinėje tabletėje smulkiai disperguotas I modifikacijos torasemidas gana greitai persigrupuoja į
25 II modifikacijos torasemidą. Dėl to, tabletę idėjus į vandenį, smarkiai pakinta kristalų dydis ir veikliosios medžiagos tirpimo vandenyje greitis. Žinoma, kad tirpimo greitis yra vienas iš svarbiausių farmacijoje taikomų formų parametrų ir neturėtų skirtis įvairiose tabletėse,
30 nes dozavimas turi atsikartoti. Pasirodė, kad ką tik pagamintų II modifikacijos torasemido tablečių didesnis tirpumas per 6 savaites sumažėja beveik 30%, o I modifikacijos torasemido tirpumo kreivė visai nekinta.

35 Todėl reikia turėti omenyje, kad iš tam tikrą laiką išlaikytų II modifikacijos tablečių išsiskiria tik dalis biologiškai aktyvios medžiagos per tą fiziologinį laiką,

kuri tabletė išbūna skrandyje ir priešakinėje žarnyno dalyje, ir rezorbuotis gali tik nedidelė dalis biologiškai aktyvios medžiagos. Kadangi nei gydytojas, nei pacientas nežino tablečių senumo, atsiranda galimybių suklysti
5 dozuoiant.

Torasemido tabletės, kuriose yra 20 mg torasemido, gamina iš tokio mišinio: 0.25 kg torasemido, 6.05 kg laktozės, 1.6 kg kukurūzų krakmolo, 60 g silicio dioksido ir 40 g
10 magnio stearato, drėgnai granuliuoja ir iš sauso granuliato presuojamos tabletės, sveriančios 630 mg.

Vienas užpildas gaminamas iš I modifikacijos torasemido, kurio dalelių pasiskirstymas pagal dydį yra toks:

15	100%	<	150 μm
	95%	<	96 μm
	70%	<	48 μm
	5%	<	10 μm ,

20 o kitas užpildas gaminamas iš II modifikacijos torasemido, kurio dalelių pasiskirstymas pagal dydį yra toks:

	100%	<	150 μm
25	95%	<	96 μm
	65%	<	48 μm
	49%	<	10 μm ,

Paprastai 6 tabletės tirpinamos 1 l vandens (pH 0.5) pagal
30 Paddle metodą JAV XXI Farmakopėjoje (USP XXI). Kreivė 1 paveiksle demonstruoja abiejų užpildų tirpimo greitį: tuoj pat po pagaminimo ir praėjus 6 savaitėms esant 30°C temperatūrai bei 84% santykiniam drėgnumui.

35 Abi I modifikacijos torasemido tirpimo kreivės identiškos ir atitinka tiesę, kurią sudaro apskritimai.

II modifikacijos torasemido, analizuoto tuoj pat po pagaminimo, tirpimo kreivė atitinka tiesę, o išlaikyto preparato tirpimo kreivė pažymėta štrichine linija. Šiuo bandymu parodyta, kad geriau tirpstanti II-a modifikacija
5 laikant virsta kita modifikacija, kuri žymiai lėčiau tirpsta ir todėl netinka farmacijai. Tabletės, kurių sudėtyje yra I modifikacijos torasemidas, išlieka nepakitusios - tai leidžia naudoti biologiškai aktyvią medžiagą ir gauti atsikartojančius rezultatus.

Išradimo apibrėžtis

5 1. Kristalinio torasemido chemiškai grynos I
modifikacijos (monoklininiai kristalai, erdvinė grupė
P21/c, lydymosi temperatūra 169°C) gamybos būdas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad II
modifikacijos torasemidas, kuris kristalinasi
10 monoklininiais kristalais erdvinėje grupėje p2₁/n,
besilydantis 162°C temperatūroje bei turintis I
modifikacijos priemaišą, suspenduojamas vandenyje,
pridedant katalitinį kiekį chemiškai gryno I
modifikacijos torasemido, esant temperatūrai nuo
15 kambario iki 90°C ir laikant nuo 6 valandų iki 8
dienų, po to atšaldant ir atskiriant tikslinį
produktą.

20 2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad torasemido II modifikaciją su I modifikacijos
priemaiša naudoja kaip neutralų, druskų turintį
tirpalą, kuris susidaro išskiriant iš šarminio
tirpalo torasemidą jo gamybos procese.

25

*Tirpimo
laipsnis*

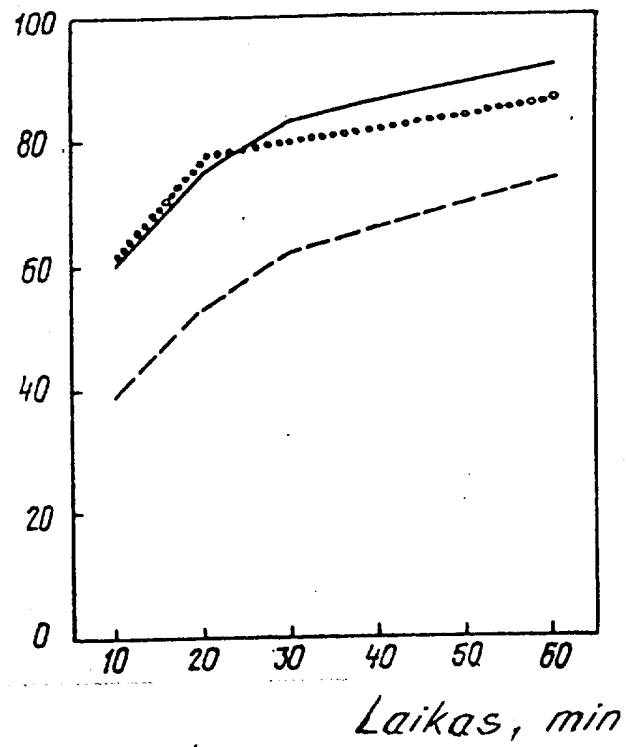


Fig. 1