

(19)



(10) **LT 5004 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5004**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 017**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 02 11**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 11 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2003 03 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/22081**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 08 11**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 02 11**
- (30) Prioritetas: **148305, 1999 08 11, US**
183127, 2000 02 17, US
215273, 2000 06 30, US
- (72) Išradėjas:
Judith ARONHIME, IL
Marko KORDOVA, IL
Anchel SCHWARTZ, IL
Ben Zion DOLITZKY, IL
David LEONOV, IL
- (73) Patento savininkas:
Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 5, Basel Street, P. O. Box 3190, 49131
Petah Tiqva, IL
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Torsemido polimorfai

(57) Referatas:

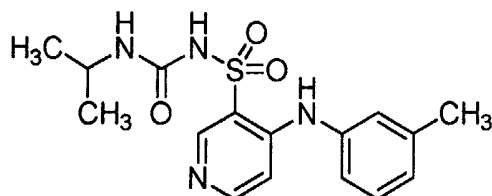
Šis išradimas yra skirtas naujoms torsemido formoms, pavadintoms V forma, amorfiniu torsemidu, Dupont 2 formos aduktu su tirpikliu, Dupont 2 formos aduktu su etanoliu ir Dupont 2 formos aduktu su izopropanoliu. Taip pat aprašyti jų gavimo būdai. Šis išradimas yra susijęs ir su torsemido I modifikacijos pagaminimo būdais. Jame taip pat yra aprašytos farmacinės kompozicijos, kuriose yra naujųjų torsemido formų, ir jų panaudojimo būdai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujomis torsemido polimorfinėmis formomis ir amorfiniu torsemidu. Išradimas taip pat yra susijęs su torsemido polimorfinių formų gavimo būdais. Išradimas taip pat yra susijęs su torsemido aduktų su tirpikliais gavimo būdais.

Išradimo kilmė

JAV Maisto ir Vaistų valdyba priėmė 1-izopropil-3-[(4-m-toluidino-3-piridil)sulfonil]karbamidą, kurio cheminė struktūra:



su prekės ženklu DEMADEx® hipertenzijos ir edemos, susijusių su kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, inkstų liga arba kepenų liga, gydymui. USAN patvirtintas bendrinis šio junginio pavadinimas yra torsemidas, nors šis junginys taip pat specialistų yra vadinamas "torasemidu". Torsemidas yra ciklinis diuretikas, kuris, kaip buvo rasta, yra ypatingai efektyvus gydant su chronišku inkstų veiklos nepakankamumu susijusią edemą.

JAV patente No.Re.30,633 aprašyta torsemido sintezė. Yra žinoma, kad torsemidas gali būti mažiausiai dviejuose skirtingose kristalinėse formose (Acta Cryst. 1978, pp. 2659-2662 ir Acta Cryst., 1978, pp. 1304-1310), kur kristalas, apibūdinamas erdvine grupe P21/c, čia yra vadinamas Dupont 1 forma, o kristalas, apibūdinamas erdvine grupe P2/n, čia yra vadinamas Dupont 2 forma. JAV patente No. 4,822,807, kuris vėl išleistas kaip JAV patentas No.Re.34,672, aprašytos dvi torsemido kristalinės formos, pavadintos I modifikacija ir II modifikacija. Torsemido I modifikacija čia yra

apibūdinta kaip torsemidas, charakterizuojamas fig.1 parodytu Rentgeno spindulių miltelių difrakcijos vaizdu, duotu Dr. Fritz Topfmeier 37 C.F.R § 1.132 deklaracijoje, paduotoje 1987 m. gruodžio 30 d., kuri yra JAV patento 4,822,807 bylos aplanke ("Topfmeier Declaration"). Torsemido II modifikacija čia yra apibūdinta kaip torsemidas, charakterizuojamas fig.2 parodytu Rentgeno spindulių miltelių difrakcijos vaizdu, duotu Topfmeier Declaration. JAV patente No. 5,914,336 aprašoma torsemido kristalinė forma, pavadinta III modifikacija, čia žymima kaip "'336 III modifikacija". PCT publikacijoje WO 00/20395 aprašoma kristalinė torsemido forma, taip pat pavadinta III modifikacija, kuri čia žymima kaip "Pilva III modifikacija".

Dupont Acta Crystallographica (1978) B34, 2659-2662 aprašo torsemido polimorfą su vienietinės gardelės dimensijomis (angstremais) $a = 2,446$, $b = 11,615$, $c = 16,877$, $P2/n$ erdvine grupe ir lentelėje pateiktais Rentgeno spindulių kristalų duomenimis, kuri čia žymima "Dupont 2 forma". Straipsnis Acta Crystallographica (1978) B34, 2659-2662 čia yra pridedamas kaip literatūros šaltinis.

Išradimo santrauka

Dabar buvo atrastos naujos torsemido formos. Jos pažymėtos torsemido V forma ir amorfiniu torsemidu. Buvo atrasti nauji torsemido Dupont 2 formos aduktai su tirpikliais, įskaitant aduktą su etanolio ir aduktą su izopropanoliu; abiejų aduktų Rentgeno spindulių miltelių difrakcijos vaizdas atitinka torsemido Dupont 2 formą.

Taip pat buvo atrasti nauji torsemido I modifikacijos gavimo būdai. Naujieji šio išradimo būdai apima torsemido I modifikacijos gavimą iš torsemido II modifikacijos arba iš torsemido I modifikacijos ir II modifikacijos mišinių. Šio išradimo būduose pateikiami efektyvesni ir greitesni grynos torsemido I modifikacijos pagaminimo metodai.

Šis išradimas yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos gavimo būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido suspendavimą vandenyje; (b) (a) stadijos torsemido suspensijos pašarminimą pakankamu bazės kiekiu, kad torsemidas iš esmės ištirptų; (c) pakankamo organinio tirpiklio kiekio pridėjimą į gautą torsemido tirpalą, kad būtų sukeltas torsemido Dupont 2 formos

susidarymas; (d) rūgšties pridėjimą į (c) stadijos torsemido tirpalą, kol pradeda kristi į nuosėdas torsemido Dupont 2 forma, ir (e) torsemido Dupont 2 formos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina torsemido Dupont 2 forma ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su edemos gydymo būdu, į kurį įeina torsemido Dupont 2 formos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo tokio gydymo reikalingam pacientui stadija.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu gavimo būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido suspendavimą vandenyje; (b) (a) stadijos torsemido suspensijos pašarminimą pakankamu bazės kiekiu, kad torsemidas iš esmės ištirptų; (c) organinio tirpiklio pakankamo kiekio pridėjimą į gautą torsemido tirpalą, kad būtų sukliamas torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu susidarymas; (d) rūgšties pridėjimą į (c) stadijos torsemido tirpalą, kol pradeda kristi į nuosėdas torsemido Dupont 2 formos aduktas su tirpikliu, ir (e) torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos aduktais su tirpikliu.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos aduktu su izopropanoliu.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos aduktu su etanoliu.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos aduktu su tirpikliu, kuriame tirpiklio kiekis yra iki maždaug 2,5 % pagal masę.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos aduktu su izopropanoliu, kuris yra charakterizuojamas miltelių Rentgeno spindulių difraktograma, turinčia smailes ties $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ ir $27,5 \pm 0,2$ du-teta laipsnių.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina torsemido Dupont 2 formos aduktas su etanoliu ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina torsemido Dupont 2 formos aduktas su izopropanoliu ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina torsemido Dupont 2 formos aduktas su tirpikliu ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su edemos gydymo būdu, į kurį įeina torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo tokio gydymo reikalingam pacientui stadija.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su edemos gydymo būdu, į kurį įeina torsemido Dupont 2 formos adukto su etanoliu terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo tokio gydymo reikalingam pacientui stadija.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su edemos gydymo būdu, į kurį įeina torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo tokio gydymo reikalingam pacientui stadija.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos adukto su etanoliu gavimo iš amorfinio torsemido būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) amorfinio torsemido suspendavimą etanolyje; (b) suspensijos pašildymą iki 80 °C temperatūros ir (c) torsemido Dupont 2 formos adukto su etanoliu išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos gavimo iš torsemido Dupont 2 formos būdu, apimančiu tokias stadijas: torsemido Dupont 2 formos suspendavimą vandenyje, kurio pH 5, ir torsemido I modifikacijos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido V formos gavimo būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido suspendavimą tirpiklyje; (b) torsemido suspensijos pH padidinimą baze, kad torsemidas iš esmės ištirptų; (c) torsemido V formos nusodinimą iš gauto tirpalo ir (d) torsemido V formos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su nauja torsemido forma: torsemido V forma.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemidu, kuris yra charakterizuojamas miltelių Rentgeno spindulių difraktograma, turinčia

smailės ties $5,9 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,30 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ du-teta laipsnių.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina torsemido V forma ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su edemos gydymo būdu, į kurį įeina torsemido V formos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo tokio gydymo reikalingam pacientui stadija.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su amorfinio torsemido gavimo būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido suspendavimą vandenyje; (b) (a) stadijos torsemido suspensijos veikimą tokiu amonio hidroksido arba dujinio amoniako kiekiu, kad torsemidas visiškai ištirptų; (c) (b) stadijos torsemido tirpalo atšaldymą ir amorfinio torsemido išskyrimą liofilizuojant.

Šis išradimas yra taip pat susijęs su amorfiniu torsemidu, kuris yra charakterizuojamas plačiu Rentgeno spindulių difrakcijos maksimumu ties maždaug 14-26 du-teta laipsniais ir IR spektru, kuriame yra juostos ties 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1700 cm^{-1} .

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina amorfinis torsemidas ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su edemos gydymo būdu, į kurį įeina amorfinio torsemido terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo tokio gydymo reikalingam pacientui stadija.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos gavimo iš torsemido būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido pridėjimą į tirpiklių mišinį, kuriame yra acetonitrilo, ir (b) torsemido I modifikacijos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos gavimo būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido pridėjimą į metanolį, (b) torsemido ir metanolio mišinio virinimą su grįžtamuoju šaldytuvu ir (c) torsemido I modifikacijos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido II modifikacijos gavimo iš amorfinio torsemido būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) amorfinio torsemido suspendavimą vandenyje, (b) suspensijos šildymą ir (c) torsemido II modifikacijos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos gavimo iš torsemido V formos būdu, apimančiu tokias stadijas: torsemido V formos suspendavimą vandenyje ir torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos mišinio išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido II modifikacijos gavimo iš amorfinio torsemido būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) amorfinio torsemido pridėjimą į vandenį, (b) torsemido ir vandens mišinio maišymą tokį laiką, kad jo pakaktų sukelti amorfinio torsemido virsmui į torsemido II modifikaciją, ir (c) torsemido II modifikacijos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos gavimo iš torsemido II modifikacijos būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido II modifikacijos pridėjimą į etanolį, (b) torsemido ir etanolio mišinio maišymą tokį laiką, kad jo pakaktų sukelti torsemido II modifikacijos virsmui į torsemido I modifikaciją ir (c) torsemido I modifikacijos išskyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos gavimo iš torsemido II modifikacijos būdu, apimančiu tokias stadijas: (a) torsemido II modifikacijos pridėjimą į dimetilformamidą, (b) torsemido ir dimetilformamido mišinio maišymą tokį laiką, kad jo pakaktų sukelti torsemido II modifikacijos virsmui į torsemido I modifikaciją ir (c) torsemido I modifikacijos išskyrimą.

Trumpas brėžinių aprašymas

Fig.1 yra būdingas torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos spektras.

Fig.2 yra būdingas torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu infraraudonasis (IR) sugerties spektras.

Fig.3 yra būdinga torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu diferencinės skenuojančios kalorimetrijos (DSC) termograma.

Fig.4 yra būdinga torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu TGA.

Fig.5 yra būdingas torsemido V formos miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos spektras.

Fig.6 yra būdingas torsemido V formos infraraudonasis (IR) sugerties spektras.

Fig.7 yra būdingas amorfinio torsemido miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos spektras.

Fig.8 yra būdingas amorfinio torsemido infraraudonasis (IR) sugerties spektras.

Fig.9 yra būdinga amorfinio torsemido diferencinės skanuojančios kalorimetrijos (DSC) termograma.

Smulkus išradimo aprašymas

Torsemido Dupont 2 forma ir torsemido Dupont 2 formos aduktas su tirpikliu

Šis išradimas yra susijęs su naujais torsemido Dupont 2 formos gavimo būdais. Torsemidas, pavadintas torsemido Dupont 2 forma, yra gaunamas taip. Torsemidas suspenduojamas vandenyje ir pridedant bazės padidinamas pH, kad torsemidas ištirptų. Tinkamas galinio taško pH yra nuo maždaug 9,5 iki maždaug 10,5. Tinkamomis bazėmis yra azotinės bazės, tokios kaip amonio hidroksidas, ir šarminių ir žemės šarminių metalų bazės, tokios kaip natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, magnio hidroksidas ir panašios. Tinkamiausia bazė yra natrio hidroksidas.

Po to, į torsemido tirpalą, maišant, yra pridedama organinio tirpiklio. Tinkamais tirpikliais yra tirpūs vandenyje arba dalinai tirpūs vandenyje alkoholiai, tokie kaip propanolis, izopropanolis ir etanolis. Tinkamiausi tirpikliai yra izopropanolis arba etanolis. Po to, torsemido tirpalo pH yra sumažinamas pridedant tinkamos rūgšties, kol tirpalas pradeda drumstis ir pradeda kristi torsemido Dupont 2 forma. Torsemidas pradeda kristi į nuosėdas, kai pH yra apie 6. Tinkamomis rūgštimis yra acto rūgštis, hidrochlorido rūgštis, sulfato rūgštis, mineralinės rūgštys ir panašios. Tinkamiausia yra acto rūgštis. Kadangi yra žinoma, kad esant pH 3,0 torsemidas skyla, geriausia palaikyti tirpalo pH apie $6 \pm 0,1$, esant pH minimumui $2 \pm 0,5$ ir pH maksimumui $7,5 \pm 0,5$. Tada torsemido Dupont 2 forma nufiltruojama ir džiovinama tirpikliui pašalinti.

Buvo atrasta, kad torsemido Dupont 2 forma gali egzistuoti kaip aduktas su tirpikliu. Šis išradimas yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos aduktais su tirpikliu ir torsemido Dupont 2 formos aduktų su tirpikliu gavimo būdais. Torsemidas, vadinamas torsemido Dupont 2 formos aduktu su

tirpikliu, yra pagaminamas taip. Torsemidas yra suspenduojamas vandenyje ir pridedant bazės padidinamas pH, kad torsemidas ištirptų. Tinkamas galinio taško pH yra nuo maždaug 9,5 iki maždaug 10,5. Tinkamomis bazėmis yra azotinės bazės, tokios kaip amonio hidroksidas, ir šarminių ir žemės šarminių metalų bazės, tokios kaip natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, magnio hidroksidas ir panašios. Tinkamiausia bazė yra natrio hidroksidas.

Po to į torsemido tirpalą, maišant, yra pridedama organinio tirpiklio. Tinkamais tirpikliais yra tirpūs vandenyje arba dalinai tirpūs vandenyje alkoholiai, tokie kaip propanolis, izopropanolis ir etanolis. Tinkamiausi tirpikliai yra izopropanolis arba etanolis. Po to torsemido tirpalo pH yra sumažinamas pridedant tinkamos rūgšties, kol tirpalas pradeda drumstis ir pradeda kristi torsemido Dupont 2 formos aduktas su tirpikliu. Torsemidas pradeda kristi į nuosėdas, kai pH yra apie 6. Tinkamomis rūgštimis yra acto rūgštis, hidrochlorido rūgštis, sulfato rūgštis, mineralinės rūgštys ir panašios. Tinkamiausia yra acto rūgštis. Kadangi yra žinoma, kad esant pH 2,0 torsemidas skyla, geriausia palaikyti tirpalo pH apie $6 \pm 0,1$, esant pH minimumui $3 \pm 0,5$ ir pH maksimumui $7,5 \pm 0,5$. Tada Dupont 2 formos torsemido aduktas su tirpikliu nufiltruojamas ir džiovinamas. Šio išradimo įgyvendinimo variante organiniu tirpikliu naudojant etanolį, išskiriamas torsemido Dupont 2 formos aduktas su etanolium. Šio išradimo įgyvendinimo variante organiniu tirpikliu naudojant izopropanolį, išskiriamas torsemido Dupont 2 formos aduktas su izopropanoliu.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido Dupont 2 formos adukto su etanolium gavimo iš amorfinio torsemido būdais. Pagal šio išradimo būdus amorfinis torsemidas yra suspenduojamas etanolyje, ir suspensija yra kaitinama nuo maždaug 50 °C iki maždaug 80 °C temperatūroje tokį laiką, kad jo pakaktų amorfinio torsemido virsmui į torsemido Dupont 2 formą sukelti. Geriausia suspensiją šildyti maždaug 80 °C temperatūroje. Virsmo pabaiga yra kontroliuojama IR spektrais. Pageidautina reakcijos mišinį kaitinti nuo maždaug 2 iki maždaug 7 valandų. Geriausia reakcijos mišinį kaitinti apie 7 valandas.

Torsemido Dupont 2 formos aduktas su izopropanoliu yra charakterizuojamas miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos smailėmis ties $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$.

20,4±0,2, 22,6±0,2, 23,5±0,2, 25,5±0,2, 27,5±0,2 du-teta laipsnių, kaip parodyta fig.1. Torsemido Dupont 2 forma, torsemido Dupont 2 formos aduktas su tirpikliu ir torsemido Dupont 2 formos aduktas su etanolio turi tokias pačias miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos smailes kaip ir torsemido Dupont 2 formos aduktas su izopropanoliu.

Torsemido Dupont 2 formos aduktas su izopropanoliu yra taip pat charakterizuojamas IR juostomis ties 738, 762, 791, 821, 838, 900, 1078, 1108, 1150, 1260, 1276, 1321, 1606, 1639 $\text{cm}^{-1} \pm 2$, kaip parodyta fig.2.

Torsemido Dupont 2 formos adukto su tirpikliu diferencinės skenuojančios kalorimetrijos (DSC) termograma yra charakterizuojama maža endoterma (apie 10-20 J/g) ties maždaug 120-130 °C ir lydymosi endoterma, kurios smailės temperatūra yra apie 165 °C, o po to vyksta skilimas, kaip parodyta fig.3. Buvo rasta, kad į torsemido Dupont 2 formos aduktą su tirpikliu gali įeiti iki maždaug 2,5 % tirpiklio. Torsemido Dupont 2 formos adukto su etanolio gali būti iki 1 % etanolio. Torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu gali būti iki 2,5 % izopropanolio. Pagal TGA (termogravimetrinę analizę) torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu desolvatacija gali įvykti apie 120 °C temperatūroje, kaip parodyta fig.4.

Torsemidas, naudojamas šiame išradime torsemido Dupont 2 formai gauti, gali būti pagaminamas žinomais būdais, įskaitant JAV patente No.Re.30,633 (kuris yra pridamas kaip literatūros šaltinis) aprašytus būdus.

Torsemido V forma

Šis išradimas taip pat yra susijęs su nauja torsemido kristaline forma, pavadinta V forma, ir torsemido V formos gavimo būdais. Torsemido V formos gavimo būde torsemidas yra ištirpinamas tirpiklyje. Tinkamais tirpikliais yra vanduo ir etanolis. Tirpalo pH padidinamas pridedant bazės. Tinkamomis bazėmis yra dujinis amoniakas arba amoniako tirpalas, toks kaip amonio hidroksidas. pH yra didinamas tol, kol torsemidas ištirpsta. Geriausia pH padidinti iki maždaug $10 \pm 0,5$. Tada tirpalas nufiltruojamas ir filtrato pH sumažinamas pridedant rūgšties. Tinkama rūgštis yra acto rūgštis. pH yra mažinamas tol, kol pradeda kristi torsemido V formos nuosėdos. Geriausia pH sumažinti iki maždaug $9 \pm 0,5$. Torsemido tirpalas yra maišomas maždaug 30 minučių. Tada tirpalas nufiltruojamas ir torsemido V forma išdžiovinama.

Buvo rasta, kad po pirmojo torsemido tirpalo nufiltravimo ir po rūgšties pridėjimo, filtrato kiekį galima sumažinti atsargiai leidžiant inertinių dujų srovę, kas skatina torsemido V formos iškritimą į nuosėdas. Gali būti naudojamos inertinės dujos, tokios kaip azotas, argonas ir panašios. Geriausia tirpiklio kiekį mažinti apie 10 minučių. Tirpalas nufiltruojamas ir išdžiovinus gaunama torsemido V forma.

Torsemido V forma yra charakterizuojama miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos smailėmis ties $5,9 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ du-teta laipsniais, kaip parodyta fig.5.

Torsemido V forma yra charakterizuojama infraraudonųjų (IR) spindulių spektro smailėmis ties maždaug 834, 846, 862, 1111, 1230, 1246, 1328, 1352, 1420, 1523, 1583, $1514 \text{ cm}^{-1} \pm 2$, kaip parodyta fig.6.

Amorfinis torsemidas

Taip pat buvo atrastas amorfinis torsemidas ir amorfinio torsemido pagaminimo būdai.

Amorfinis torsemidas yra pagaminamas suspenduojant torsemidą vandenyje, padidinant pH dujiniu amoniaku arba amonio hidroksidu, kad torsemidas ištirptų. Tinkamesnis yra amonio hidroksidas. Tada tirpalas atšaldomas iki temperatūros, kurioje vyksta liofilizacija. Tinkamomis temperatūromis yra nuo maždaug -50°C iki maždaug -80°C . Po to amorfinis torsemidas išskiriamas tirpalą liofilizuojant arba išdžiovinant šaltyje. Geriausia liofilizuoti esant mažiau nei 0,1 toro slėgiui 80 valandų. Pagal šio išradimo būdus torsemidas yra pilnai ištirpinamas, ir todėl bet kokia polimorfinė torsemido forma, kuri ištirpsta vandenyje didinant pH yra tinkama šiems amorfinio torsemido gavimo būdams. Išskirtas amorfinis torsemidas turi privalumą, nes jis yra labiau tirpus nei kristalinės torsemido formos, įskaitant, bet neapsiribojant, kristalines torsemido formas, aprašytas JAV patente No. 5,914,336, JAV patente No.Re.34,672 ir PCT publikacijoje WO 00/20395.

Amorfinio torsemido miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos spektras yra parodytas fig.7. Jam būdinga tai, kad jame nėra difrakcijos smailių ir jis yra charakterizuojamas plačiu difrakcijos maksimumu maždaug 14-24 du-teta laipsnių ribose.

Amorfinio torsemido IR spektrui yra būdingos tipiškos juostos ties 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1694 $\text{cm}^{-1} \pm 2$, kaip parodyta fig.8.

Amorfinio torsemido DCS termogramoje yra plačios endotermos ir egzotermos, būdingos amorfinei būsenai, kaip parodyta fig.9.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante amorfinis torsemidas yra tinkama tarpinė medžiaga gaminant torsemido Dupont 2 formos aduktą su etanolio. Pagal šio išradimo būdus amorfinis torsemidas įdedamas į etanolį, ir mišinys kaitinamas tokį laiką, kad jo pakaktų amorfinio torsemido virsmui į torsemido Dupont 2 formą sukelti. Mišinys yra kaitinamas nuo maždaug 50 °C iki maždaug 80 °C temperatūroje, kad amorfinis torsemidas sugertų etanolį ir kad nugaruotų etanolio perteklius, tokiu būdu susidarant torsemido Dupont 2 formai. Geriausia mišinį šildyti maždaug 80 °C temperatūroje apie 7 valandas.

Amorfinis torsemidas yra tinkama tarpinė medžiaga gaminant torsemido I modifikaciją ir torsemido II modifikaciją, kas aptariama toliau.

Torsemido I modifikacija

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido I modifikacijos gavimo būdais iš torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos mišinio arba iš torsemido II modifikacijos. Kaip aprašyta aukščiau, torsemido I modifikacija čia yra laikomas tokia, kuriai yra būdingas Topfmeier Declaration fig.1 parodytas miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas. Torsemido II modifikacija čia yra laikomas tokia, kuriai yra būdingas Topfmeier Declaration fig.2 parodytas miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas.

Pagal šio išradimo būdus torsemido I modifikacija yra pagaminama iš torsemido, pridėdant jo į tirpiklių mišinį, kuriame yra acetonoitrilo. Geriausia torsemido I modifikaciją gaminti iš torsemido II modifikacijos arba iš torsemido I ir II modifikacijų mišinio. Tada torsemido ir tirpiklio mišinys yra virinamas su grįžtamuju šaldytuvu maišant tinkamą laiką, kad jo pakaktų torsemido II modifikacijos arba torsemido I ir II modifikacijų mišinio virsmui į torsemido I modifikaciją sukelti. Šio išradimo įgyvendinimo variante mišinys yra kaitinamas nuo maždaug 60 °C iki maždaug 70 °C temperatūroje. Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante mišinys yra kaitinamas iki maždaug $65 \pm 0,5$ °C. Reakcijos eiga yra kontroliuojama IR spektrometrijos metodu. Geriausia

reakcijos mišinį maišyti maždaug 15-30 minučių. Torsemido I modifikacija išskiriama nufiltruojant karštą mišinį, po to džiovinant giliame vakuume. Geriausia džiovinti esant mažesniai nei maždaug 1 mm Hg slėgiui maždaug 40-60 °C temperatūroje pakankamą laiką. Džiovinimas baigiamas pasiekus pastovų svorį. Geriausia kristalus džiovinti apie 4-6 valandas.

Pagal kitą šio išradimo būdą, torsemido I modifikacija yra pagaminama iš torsemido, pridedant jo į tirpiklių mišinį, kuriame yra acetonitrilo, kuriame torsemido ir tirpiklio mišinys tada yra maišomas nuo maždaug 20 °C iki maždaug 30 °C temperatūroje tinkamą laiką, kad jo pakaktų torsemido virsmui į torsemido I modifikaciją sukelti. Geriausia torsemido I modifikaciją gaminti iš torsemido II modifikacijos arba iš torsemido I ir II modifikacijų mišinio. Geriausia reakcijos mišinį maišyti kambario temperatūroje, kol reakcija pasibaigs. Reakcijos eiga yra kontroliuojama IR spektrometrijos metodu. Jeigu tirpikliu yra naudojamas acetonitrilo ir dimetilsulfoksido mišinys, geriausia reakcijos mišinį maišyti nuo maždaug 30 iki maždaug 45 minučių. Jeigu tirpikliu yra naudojamas acetonitrilo ir vandens mišinys, geriausia reakcijos mišinį maišyti daugiau nei 45 minutes. Torsemido I modifikacija yra išskiriama nufiltruojant ir išdžiovinant. Filtruoti galima temperatūrų intervale, apimančiame nuo maždaug 0 °C iki maždaug kambario temperatūros.

Šio išradimo įgyvendinimo variante acetonitrilo turintis tirpiklių mišinys yra: acetonitrilas ir vanduo, kurių tūrių santykis yra tarp maždaug 1:15 ir 15:1. Geriausias acetonitrilo:vandens santykis yra maždaug 5:1. Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante acetonitrilo turintis tirpiklių mišinys yra: acetonitrilas ir dimetilsulfoksidas (DMSO), kurių tūrių santykis yra tarp maždaug 1:15 ir 15:1. Geriausias acetonitrilo:DMSO santykis yra maždaug 4:1.

Torsemido I modifikacijai pagaminti tinkantis torsemidas pagal šio išradimo būdus apima torsemido II modifikaciją. Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante torsemido I modifikacijai pagaminti tinkantis torsemidas apima torsemido I ir II modifikacijų mišinius. Šio išradimo įgyvendinimo variantui tinkantys torsemido I ir II modifikacijų mišiniai apima mišinius, turinčius tarp maždaug 5 % ir 95 % I modifikacijos ir tarp maždaug 95 % ir 5 % II modifikacijos. Be to, šio išradimo įgyvendinimo variantui tinkantys torsemido I ir II modifikacijų mišiniai taip pat apima mišinius, turinčius tarp

maždaug 10 % ir 90 % I modifikacijos ir tarp maždaug 90 % ir 10 % II modifikacijos. Be to, šio išradimo įgyvendinimo variantui tinkantys torsemido I ir II modifikacijų mišiniai taip pat apima mišinius, turinčius tarp maždaug 20 % ir 80 % I modifikacijos ir tarp maždaug 80 % ir 20 % II modifikacijos. Be to, šio išradimo įgyvendinimo variantui tinkantys torsemido I ir II modifikacijų mišiniai taip pat apima mišinius, turinčius tarp maždaug 30 % ir 70 % I modifikacijos ir tarp maždaug 70 % ir 30 % II modifikacijos. Be to, šio išradimo įgyvendinimo variantui tinkantys torsemido I ir II modifikacijų mišiniai taip pat apima mišinius, turinčius tarp maždaug 40 % ir 60 % I modifikacijos ir tarp maždaug 60 % ir 40 % II modifikacijos. Be to, šio išradimo įgyvendinimo variantui tinkantys torsemido I ir II modifikacijų mišiniai taip pat apima mišinius, turinčius maždaug 50 % I modifikacijos ir maždaug 50 % II modifikacijos.

Pagal kitą šio išradimo būdą, torsemido I modifikacija yra pagaminama iš torsemido, įdedant jį į metanolį. Tada torsemido ir metanolio mišinys yra maišomas virinant su grįžtamuoju šaldytuvu, kol torsemidas visiškai ištirpsta. Po to tirpalas gali būti atšaldomas iki maždaug 0-5 °C temperatūros ir maišomas dar 1-2 valandas. Torsemido I modifikacija išskiriama nufiltruojant ir po to išdžiovinant. Pagal šio išradimo būdus torsemidas yra pilnai ištirpinamas metanolyje, ir todėl bet kokios torsemido polimorfinės formos, kurios pilnai ištirpsta metanolyje jo virimo temperatūroje yra tinkamos gauti torsemido I modifikacijai šio išradimo būdu. Taigi, torsemidas, tinkantis torsemido I modifikacijai gaminti naudojant tirpiklius tik metanolį, apima torsemido I modifikaciją, torsemido II modifikaciją, torsemido V formą, amorfinį torsemidą, torsemido Dupont 2 formą, torsemido Dupont 2 formos aduktus su tirpikliu ir torsemido aduktus su tirpikliais, bei jų mišinius. Geriausia torsemido I modifikaciją gaminti iš torsemido II modifikacijos arba iš torsemido I ir II modifikacijų mišinių.

Pagal kitą šio išradimo būdą torsemido I modifikacija gali būti pagaminama iš torsemido Dupont 2 formos. Pagal šio išradimo būdą torsemido Dupont 2 forma yra maišoma vandenyje, kurio pH 5, laiką, kurio pakanka torsemido Dupont 2 formos virsmui į torsemido I modifikaciją sukelti. Geriausia mišinį maišyti 3 valandas. Torsemido I modifikacija yra išskiriama nufiltruojant, po to džiovinant giliame vakuume maždaug 40-60 °C

temperatūrų intervale tokį laiką, kad jo pakaktų visiškai išdžiūti. Visiškai išdžiūsta tada, kai pasiekiamas pastovus svoris.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante torsemido I modifikacija gali būti pagaminama iš torsemido II modifikacijos, vėl padarant jos suspensiją etanolyje. Pagal šio išradimo būdą torsemido II modifikacija yra maišoma etanolyje kambario temperatūroje laiką, kurio pakanka torsemido II modifikacijos virsmui į torsemido I modifikaciją sukelti. Geriausia mišinį maišyti 2 valandas. Torsemido I modifikacija yra išskiriama nufiltruojant, po to džiovinant giliame vakuume maždaug 40-60 °C temperatūrų intervale tokį laiką, kad jo pakaktų visiškai išdžiūti. Visiškai išdžiūsta tada, kai pasiekiamas pastovus svoris. Buvo pastebėta, kad torsemido I modifikacija yra stabili etanolio suspensijoje mažiausiai 65 valandas.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante torsemido I modifikacija gali būti pagaminama iš torsemido II modifikacijos, vėl pagaminant jos suspensiją dimetilformamide (DMF). Pagal šio išradimo būdą torsemido II modifikacija yra maišoma DMF kambario temperatūroje laiką, kurio pakanka torsemido II modifikacijos virsmui į torsemido I modifikaciją sukelti. Torsemido I modifikacija yra išskiriama nufiltruojant, po to džiovinant giliame vakuume maždaug 40-60 °C temperatūrų intervale tokį laiką, kad jo pakaktų visiškai išdžiūti. Visiškai išdžiūsta tada, kai pasiekiamas pastovus svoris. Buvo pastebėta, kad torsemido I modifikacija yra stabili etanolio suspensijoje mažiausiai 65 valandas.

Torsemido I ir II modifikacijų mišiniai

Pagal kitą šio išradimo įgyvendinimo variantą, torsemido V forma yra tinkamas tarpinis junginys torsemido I ir II modifikacijų mišiniui pagaminti. Pagal šio išradimo būdus torsemido V forma yra įdedama į vandenį, kurio pH 5. Mišinys maišomas apie vieną valandą ir torsemido I ir II modifikacijos yra išskiriamos nufiltruojant ir po to išdžiovinant.

Torsemido II modifikacija

Šis išradimas taip pat yra susijęs su torsemido II modifikacijos gavimo būdais iš amorfinio torsemido, vėl pagaminant suspensiją vandenyje. Pagal šio išradimo būdus amorfinis torsemidas yra maišomas kambario

temperatūroje vandenyje tokį laiką, kad jo pakaktų amorfinio torsemido virsmui į torsemido II modifikaciją sukelti. Šio virsmo eiga yra kontroliuojama IR spektrometrijos metodu. Geriausia reakcijos mišinį maišyti maždaug 3 valandas. Pasibaigus virsmui, torsemido II modifikacija yra išskiriama mišinį nufiltruojant ir po to džiovinant giliame vakuume maždaug 40-60 °C temperatūrų intervale pakankamą laiką. Džiovinimas baigiamas pasiekus pastovų svorį.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, torsemido II modifikacija yra pagaminama iš amorfinio torsemido maišant amorfinį torsemidą vandenyje maždaug 80 °C temperatūroje tokį laiką, kad jo pakaktų amorfinio torsemido virsmui į torsemido II modifikaciją sukelti. Šio virsmo eiga yra kontroliuojama IR spektrometrijos metodu. Pasibaigus virsmui, torsemido II modifikacija yra išskiriama mišinį nufiltruojant ir po to džiovinant giliame vakuume maždaug 40-60 °C temperatūrų intervale pakankamą laiką. Džiovinimas baigiamas pasiekus pastovų svorį.

Šiame išradime torsemido V formai arba amorfiniam torsemidui gauti naudojamas torsemidas gali būti pagaminamas žinomais būdais, įskaitant JAV patente No.Re.30,633, kuris yra pridamas kaip literatūros šaltinis, aprašytus būdus. Torsemido II modifikacija buvo gauta pagal pateiktą 12 pavyzdį arba pagal JAV patente No.Re.30,633 aprašytą metodiką.

Pagal šį išradimą, šios naujos torsemido formos gali būti pagaminamos kaip farmacinė kompozicija, kuri yra ypatingai tinkama hipertenzijos ir edemos, susijusių su kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, inkstų liga arba kepenų liga, gydymui. Į tokias kompozicijas įeina viena iš naujųjų torsemido formų kartu su specialistams žinomais farmaciškai priimtinais nešikliais ir/arba pagalbinėmis medžiagomis.

Pageidautina tokias kompozicijas pagaminti kaip vaistus, skirtus peroraliniam arba intraveniniam vartojimui. Tinkamomis peroralinio vartojimo formomis yra įvairių tipų tabletės, presuotos arba padengtos piliulės, žirneliai, kietos arba želatininės kapsulės, poliežuvinės tabletės, sirupai ir suspensijos. Šios srities specialistai supras, kad dozės turi priklausyti nuo indikacijos, paciento amžiaus ir t.t.; paprastai šio išradimo polimorfinės formos ir amorfinis torsemidas bus skiriami esant nuo maždaug 2 iki maždaug 200 mg dienos dozei, geriau nuo maždaug 5 iki maždaug 100 mg dienos dozei.

Miltelių Rentgeno spindulių difraktogramos buvo gautos specialistams žinomu būdu, naudojant Philips'o Rentgeno spindulių miltelių difraktometrą, Goniometer model 1050/70, skenuojant 2° per minutę greičiu.

Diferencinės skenuojančios kalorimetrijos termogramos buvo gautos specialistams žinomais metodais, naudojant DSC Mettler 821 Star^e. Mėginių masė buvo apie 4 mg. Skanavimų temperatūrų intervalas buvo 30°C - 250°C , skanuota $10^\circ\text{C}/\text{min.}$ greičiu. Per mėginius buvo leidžiamas dujinis azotas, esant 40 ml/min. srauto greičiui. Buvo naudojami standartiniai 40 μl aliuminio tigliai, turintys dangtelius su trimis mažomis skylutėmis.

Infraraudonieji spektrai buvo gauti specialistams žinomais metodais, naudojant Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000 spektrometrą. Mėginiai buvo Nujolo suspensijose. Spektrai gauti naudojant 4 cm^{-1} skiriamąją gebą ir kiekvienas skanuotas 16 kartų.

Termogravimetrinės analizės (TGA) duomenys buvo gauti specialistams žinomais metodais, naudojant TG30 Mettler Thermogravimetric Analyzer. Mėginių masė buvo apie 9 mg. Skanavimų temperatūrų intervalas buvo 25°C - 200°C , skanuota $10^\circ\text{C}/\text{min.}$ greičiu.

Pavyzdžiai

Dabar šis išradimas bus dar aiškinamas toliau duodamais pavyzdžiais. Tačiau šie pavyzdžiai neturi būti laikomi apribojančiais išradimą.

1 pavyzdys

Torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu gavimas

[torsemido (2 g) suspensiją H_2O (32 ml) maišant pilamas 2N NaOH, kol pH pasiekia $10 \pm 0,1$, ir tirpalas nufiltruojamas. Maišant pridedama izopropilo alkoholio (20 ml) ir tada tirpalas parūgštinamas iki pH $6 \pm 0,1$ 50 % (tūris/tūris) acto rūgštimi. Balta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu ($2 \times 10\text{ ml}$) ir išdžiovinus giliame vakuume 50°C temperatūroje 15 valandų; gaunama torsemido Dupont 2 formos aduktas su izopropanoliu.

2 pavyzdys***Torsemido Dupont 2 formos adukto su etanoliu gavimas***

Į torsemido (2 g) suspensiją H_2O (32 ml) maišant pilamas 2N NaOH, kol pH pasiekia $10 \pm 0,1$, ir tirpalas nufiltruojamas. Maišant pridedama etanolio (20 ml) ir tada tirpalas parūgštinamas iki pH $6 \pm 0,1$ 50 % (tūris/tūris) acto rūgštimi. Balta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu (2 x 10 ml) ir išdžiovinus giliame vakuume 50°C temperatūroje 15 valandų; gaunama torsemido Dupont 2 formos aduktas su etanoliu.

3 pavyzdys***Torsemido Dupont 2 formos adukto su etanoliu gavimas iš amorfinio torsemido***

Amorfinis torsemidas (50 mg) sudedamas į džiovinimo lėkštelę arba tiglių ir pridedama etanolio (15 mg). Tada tiglio įdedamas į krosnį, kurioje yra 80°C temperatūra. Pakaitinus 7 valandas, amorfinis torsemidas buvo paverstas torsemido Dupont 2 formos aduktu su etanoliu, ir visas etanolio perteklius nugarintas.

4 pavyzdys***Torsemido I modifikacijos gavimas iš torsemido Dupont 2 formos***

Torsemido Dupont 2 forma (150 mg) maišoma vandenyje (75 ml), esant pH 5, 3 valandas ir gaunama torsemido I modifikacija. Torsemido I modifikacija išskiriama nufiltruojant, po to džiovinant giliame vakuume žemiau 0,1 toro 80 valandų.

5 pavyzdys***Amorfinio toresmido gavimas***

Į torsemido (1 g) suspensiją H_2O (16 ml) maišant pilamas amonio hidroksido tirpalas, kol pH pasiekia $10 \pm 0,1$ ir torsemidas visiškai ištirpsta.

Tirpalas atšaldomas iki $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir liofilizuojamas giliame vakuume žemiau 0,1 toro 80 valandų.

6 pavyzdys

Toresmido V formos gavimas

Į torsemido (2 g) tirpalą vandenyje (32 ml) burbuliukais leidžiamas dujinis amoniakas, kol pasiekiamas pH $10\pm0,2$. Tirpalas nufiltruojamas ir pridedant acto rūgšties filtrato pH sumažinamas iki $9,2\pm0,2$, kol pradeda kristi nuosėdos. Tada tirpalas maišomas dar 30 minučių. Kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu (2 x 10 ml), ir išdžiovinus giliame vakuume $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje gaunama torsemido V forma.

7 pavyzdys

Toresmido V formos gavimas

Į torsemido (2 g) tirpalą EtOH (20 ml) burbuliukais leidžiamas dujinis amoniakas, kol pasiekiamas pH $10\pm0,2$. Tirpalas nufiltruojamas ir filtrato kiekis sumažinamas leidžiant silpną azoto dujų srovę maždaug 10 minučių, kas skatina junginio nuosėdų susidarymą. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama šaltu etanoliu (2 x 5 ml), ir išdžiovinus giliame vakuume $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje gaunama torsemido V forma.

8 pavyzdys

Toresmido V formos gavimas

Į torsemido (2 g) suspensiją vandenyje (32 ml) maišant pilamas amonio hidroksidas (NH_4OH), kol pasiekiamas pH $10\pm0,1$. Tada tirpalas nufiltruojamas ir filtrato pH sumažinamas iki $9,2\pm0,2$ pridedant acto rūgšties, kol pradeda kristi nuosėdos. Tirpalas maišomas dar 30 minučių. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu (2 x 10 ml), ir išdžiovinus giliame vakuume $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje gaunama torsemido V forma.

9 pavyzdys***Torsemido I modifikacijos gavimas***

Į 100 ml talpos trikaklę kolbą su termometru ir mechaniniu maišikliu įpilama acetonitrilo:vandens mišinio (5:1, 26 ml), pridedama torsemido (II modifikacija, turinti mažiau nei 20 % I modifikacijos, 1,5 g) ir maišoma 60 °C temperatūroje 30 minučių. Tada karštas mišinys nufiltruojamas ir perplaunama naudojant tą patį tirpiklių mišinį (2 x 6,5 ml). Drėgna kieta medžiaga džiovinama giliame vakuume (3 mm Hg) 50 °C temperatūroje 6 valandas ir gaunama 4,7 g torsemido I modifikacijos, kurioje IR spektroskopijos arba Rentgeno spindulių difrakcijos metodais nebuvo aptikta torsemido II modifikacijos.

10 pavyzdys***Torsemido I modifikacijos gavimas***

Į 250 ml talpos trikaklę kolbą su termometru ir mechaniniu maišikliu įpilama acetonitrilo:DMSO (4:1, 100 ml), pridedama torsemido (II modifikacija, turinti mažiau nei 20 % I modifikacijos, 2 g) ir maišoma 27±2 °C temperatūroje 30 minučių. Mišinys atšaldomas iki 2-3 °C ir maišoma dar 2 valandas. Tada mišinys nufiltruojamas ir išdžiovinus giliame vakuume (3 mm Hg) 50 °C temperatūroje 6 valandas ir gaunama 1,9 g torsemido I modifikacijos, kurioje IR spektroskopijos arba Rentgeno spindulių difrakcijos metodais nebuvo aptikta torsemido II modifikacijos.

11 pavyzdys***Torsemido I modifikacijos gavimas***

Į 250 ml talpos trikaklę kolbą su termometru ir grįžtamuoju šaldytuvu įpilama metanolio (200 ml), pridedama torsemido (II modifikacija, turinti mažiau nei 20 % I modifikacijos, 2 g) ir maišoma virinant su grįžtamuoju šaldytuvu, kad visiškai ištirptų torsemidas. Mišinys atšaldomas iki 2-3 °C ir maišomas dar 2 valandas. Tada mišinys nufiltruojamas ir išdžiovinus giliame vakuume (3 mm Hg) 50 °C temperatūroje 6 valandas, gaunama 1,9 g

torsemido I modifikacijos, kurioje IR spektroskopijos arba Rentgeno spindulių difrakcijos metodais nebuvo aptikta torsemido II modifikacijos.

12 pavyzdys

Torsemido II modifikacijos gavimas

[5 l talpos trikaklę kolbą su mechaniniu maišikliu ir pH-metro elektrodu įpilama vandens (3000 ml) ir pridedama torsemido I modifikacijos (177 g). Tirpalo pH sureguliuojamas iki $10,2 \pm 0,2$, pilant 20 % NaOH (apytikriai 53 ml). Tada tirpalas nufiltruojamas, ir pridedant apytikriai 66 ml 1:1 acto rūgšties:vandens tirpalo, tirpalo pH sureguliuojamas iki $6,25 \pm 0,2$. Baltos nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos vandeniu (2 x 50 ml) ir išdžiovinama gilaus vakuumo krosnyje 50 °C temperatūroje 6 valandas. Torsemido II modifikacija buvo išskirta 93,2 % išeiga, 165 g.

13 pavyzdys

Torsemido II modifikacijos gavimas iš amorfinio torsemido

Amorfinis torsemidas (50 mg) laikomas esant H₂O (15 mg) 80 °C temperatūroje 7 valandas ir gaunama torsemido II modifikacija. Torsemido II modifikacija išskiriama nufiltruojant ir po to išdžiovinant giliame vakuume žemiau 0,1 toro 50 °C temperatūroje.

13 pavyzdys

Torsemido I modifikacijos ir II modifikacijos mišinio gavimas iš torsemido V formos

Torsemido V forma (150 mg) maišoma pridėjus H₂O (75 ml), pH 5, 1 valandą, ir gaunamas torsemido II modifikacijos ir I modifikacijos mišinys. Torsemido II modifikacijos ir I modifikacijos mišinys išskiriamas nufiltruojant, po to išdžiovinant gilaime vakuume žemiau 0,1 toro 50 °C temperatūroje.

Nors čia buvo aprašyti tam tikri tinkamiausi išradimo įgyvendinimo variantai, specialistams, kuriems priklauso šis išradimas, turėtų būti aišku, kad

yra gali būti padaryti įvairūs aprašytų įgyvendinimo variantų pakaitiniai ir modifikacijos, nenukrypstant nuo išradimo prasmės ir sferos. Taigi, manoma, kad šį išradimą apriboja tik pridėamos apibrėžties apimtis ir taikomos teisės normos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Torsemido 5 forma, besiskirianti miltelių Rentgeno spindulių difraktograma, kuri turi smailes ties $5,9 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,30 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ du-teta laipsnių.
2. Amorfinis torsemidas, besiskiriantis plačiu Rentgeno spindulių difrakcijos maksimumu ties maždaug 14-26 du-teta laipsniais ir IR spektru, turinčiu juostas ties 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, $1700 \text{ cm}^{-1} \pm 2$.
3. Torsemido Dupont 2 formos tirpiklio aduktas, besiskiriantis tuo, kad tirpiklio kiekis yra iki 2,5% pagal masę.
4. Torsemido Dupont 2 formos tirpiklio aduktas pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad aduktas yra su etanolio arba su izopropanoliu.
5. Torsemido Dupont 2 formos izopropanolio aduktas ar etanolio aduktas pagal 3 punktą, besiskiriantis miltelių Rentgeno spindulių difraktograma, kuri turi smailes ties $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ ir $27,5 \pm 0,2$ du-teta laipsnių.
6. Torsemido Dupont 2 formos ir jo tirpiklio aduktų gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
 - (a) torsemido suspendavimą vandenyje;
 - (b) (a) stadijos torsemido suspensijos pašarminimą pakankamu bazės kiekiu, kad torsemidas iš esmės ištirptų;
 - (c) pridėjimą į gautą torsemido tirpalą tokio organinio tirpiklio kiekio, kad jo pakaktų torsemido Dupont 2 formos ar jo tirpiklio adukto susidarymui sukelti;

- (d) rūgštis pridėjimą į (c) stadijos torsemido tirpalą tol, kol torsemido Dupont 2 forma ar jos tirpiklio aduktas pradeda kristi į nuosėdas; ir
- (e) torsemido Dupont 2 formos ar jos tirpiklio adukto išskyrimą.
7. Būdas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad organinis tirpiklis yra alkoholis, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš etanolio, propanolio ar izopropanolio, bazė yra natrio hidroksidas, rūgštis yra acto rūgštis, o į išskyrimo stadiją tirpiklio pašalinimo ir produkto išdžiovinimo stadijos.
8. Torsemido Dupont 2 formos etanolio adukto gavimo iš amorfinio torsemido būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
- (a) amorfinio torsemido suspendavimą etanolyje;
 - (b) suspensijos pašildymą iki 80°C temperatūros; ir
 - (c) torsemido Dupont 2 formos etanolio adukto išskyrimą.
9. Torsemido V formos gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
- (a) torsemido suspendavimą tirpiklyje;
 - (b) torsemido suspensijos pH padidinimą baze tiek, kad torsemidas iš esmės ištirptų;
 - (c) torsemido V formos nusodinimą iš gauto tirpalo, pridėdant rūgštis ir/arba sumažinant gauto tirpalo kiekį inertinių dujų srove ir filtruojant tirpalą; ir
 - (d) torsemido V formos išskyrimą.
10. Būdas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad tirpiklis yra vanduo ar etanolis, bazė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš amoniako ir amonio hidroksido, o rūgštis yra acto rūgštis.
11. Amorfinio torsemido gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
- (a) torsemido suspendavimą vandenyje;
 - (b) (a) stadijos torsemido suspensijos veikimą tokiu amonio hidroksido arba dujinio amoniako kiekiu, kad torsemidas visiškai ištirptų;

- (c) (b) stadijos torsemido tirpalo atšaldymą; ir
- (d) amorfinio torsemido išskyrimą liofilizuojant.

12. Būdas pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad (c) stadijos torsemido tirpalas yra atšaldomas nuo maždaug -50°C iki -80°C temperatūros, o bazė yra amonio hidroksidas.
13. Torsemido I modifikacijos gavimo iš torsemido Dupont 2 formos būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
 - (a) torsemido Dupont 2 formos suspendavimą vandenyje, kurio pH 3; ir
 - (b) torsemido I modifikacijos išskyrimą.
14. Torsemido I modifikacijos gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
 - (a) torsemido pridėjimą šildant į tirpiklių mišinį, kuriame yra acetoniitrilo; ir
 - (b) torsemido I modifikacijos išskyrimą.
15. Būdas pagal 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad torsemido ir tirpiklio mišinys yra šildomas iki $40-60^{\circ}\text{C}$ ar virimo temperatūros.
16. Būdas pagal 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad tirpiklių mišinys turi acetoniitrilo, acetoniitrilo ir vandens santykis yra maždaug 5:1.
17. Būdas pagal 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad tirpiklių mišinys turi acetoniitrilo, acetoniitrilo ir dimetilsulfoksido santykis yra maždaug 4:1.
18. Būdas pagal 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad (a) stadijos torsemidas yra torsemido II modifikacija.
19. Būdas pagal 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad (a) stadijos torsemidas yra torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos

mišinys, kurių santykis yra nuo 5% iki 95% torsemido I modifikacijos ir nuo 95% iki 5% torsemido II modifikacijos.

20. Torsemido I modifikacijos gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
 - (a) torsemido pridėjimą į metanolį,
 - (b) torsemido ir metanolio mišinio deflegmaciją; ir
 - (c) torsemido I modifikacijos išskyrimą.
21. Būdas pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad apima torsemido ir metanolio mišinio atšaldymo iki maždaug 0-5°C stadiją.
22. Būdas pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad (a) stadijos torsemidas yra torsemido II modifikacija.
23. Būdas pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad (a) stadijos torsemidas yra torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos mišinys.
24. Būdas pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad torsemido mišinyje yra maždaug nuo 5% iki 95% torsemido I modifikacijos ir maždaug nuo 95% iki 5% torsemido II modifikacijos.
25. Būdas pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad (a) stadijos torsemidas yra torsemido V forma, amorfinis torsemidas arba torsemido Dupont 2 formos izopropanolio aduktas.
26. Torsemido I formos gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:
 - (a) torsemido II modifikacijos pridėjimą į etanolį ar dimetilformamidą;
 - (b) mišinio maišymą tokį laiką, kad jo pakaktų torsemido II modifikacijos virsmui į torsemido I modifikaciją sukelti; ir
 - (c) torsemido I modifikacijos išskyrimą.

27. Torsemido II formos gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:

- (a) amorfinio torsemido suspendavimą vandenyje;
- (b) torsemido ir vandens mišinio maišymą ar šildymą tokį laiką, kad jo pakaktų amorfinio torsemido virsmui į torsemido II modifikaciją sukelti; ir
- (c) torsemido II modifikacijos išskyrimą.

28. Būdas pagal 26 punktą, besiskiriantis tuo, kad vandens pH yra apie 5, šildoma iki 80°C, o išskyrimas atliekamas nufiltruojant ir išdžiovinant.

29. Torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos mišinio gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima tokias stadijas:

- (a) torsemido V formos suspendavimą vandenyje; ir
- (b) torsemido I modifikacijos ir torsemido II modifikacijos mišinio išskyrimą.

30. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad ji yra junginys pagal 1-5 punktus ar produktas, gautas pagal 6-29 punktus.

31. Junginio pagal 1-5 punktus ar produkto, gauto pagal 6-29 punktus, panaudojimas vaisto, skirto edemos gydymui, gamybai.

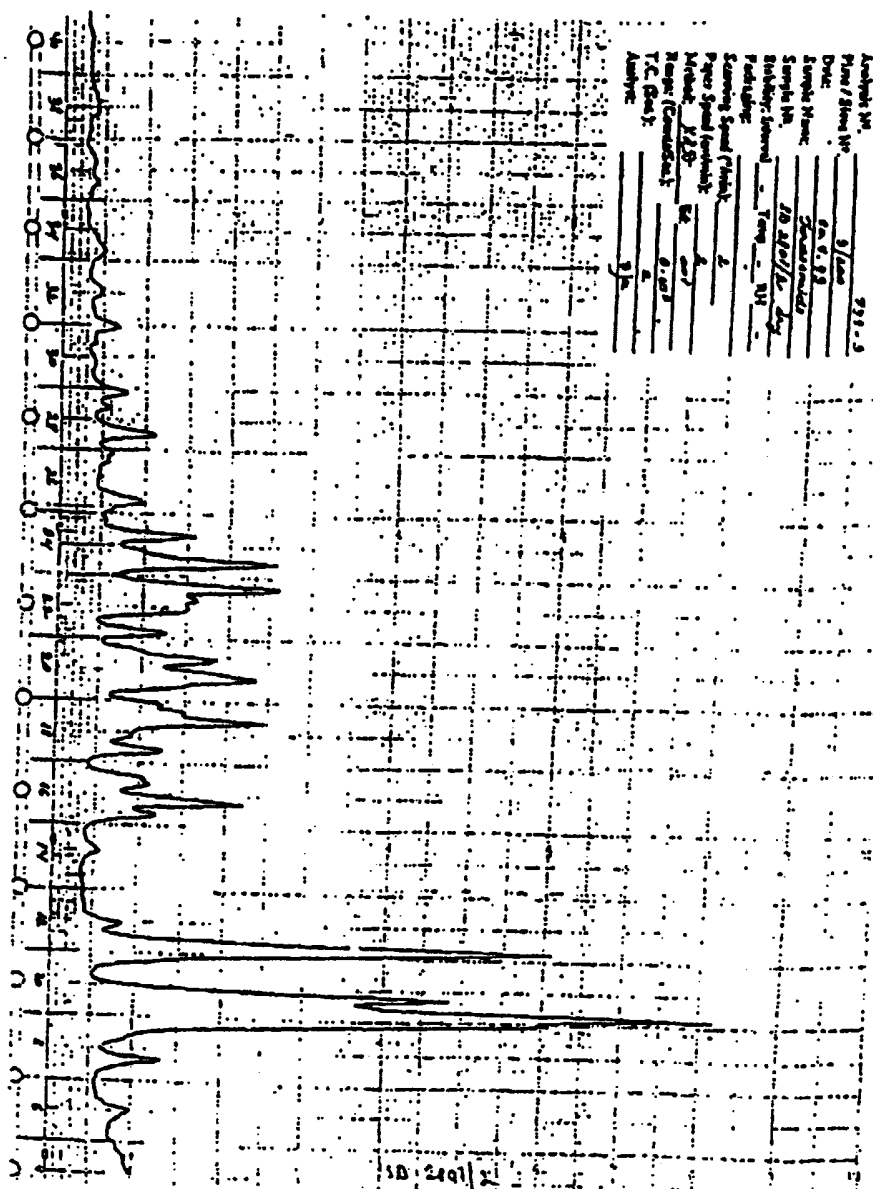


Fig. 1. Torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu milteliu Rentgeno spindulių difrakcijos spektras.

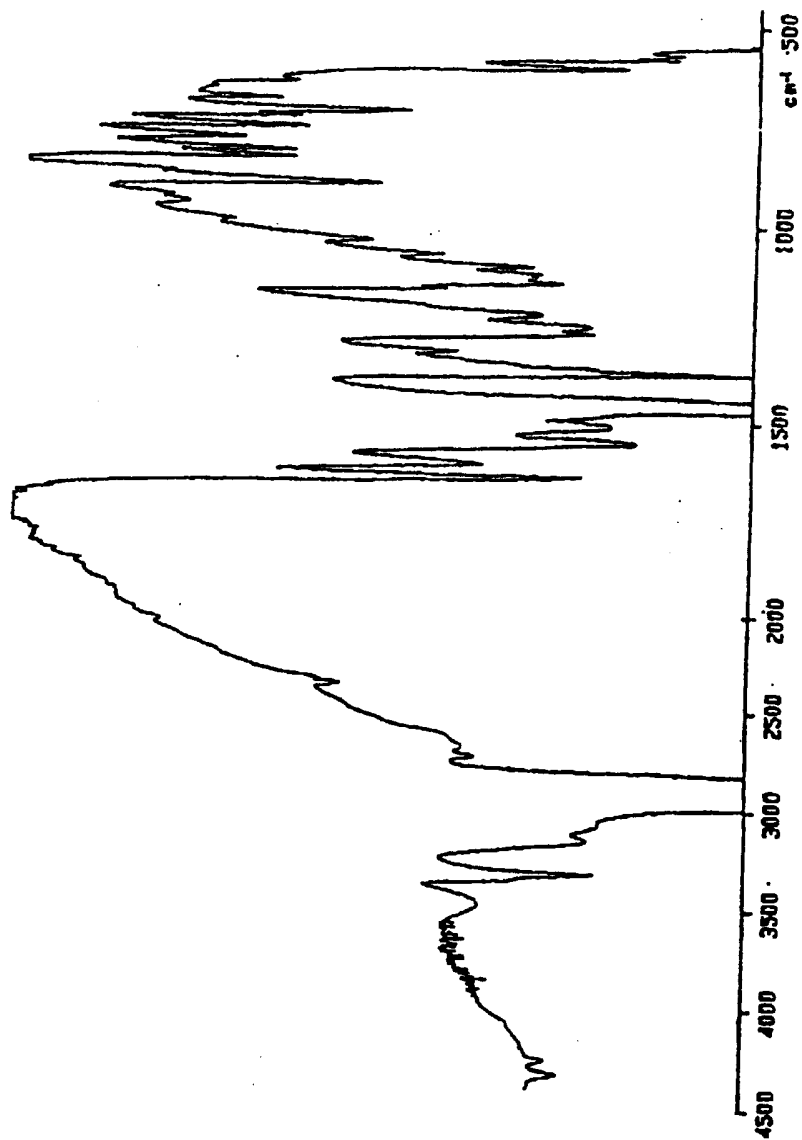


Fig.2. Torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu IR spektras

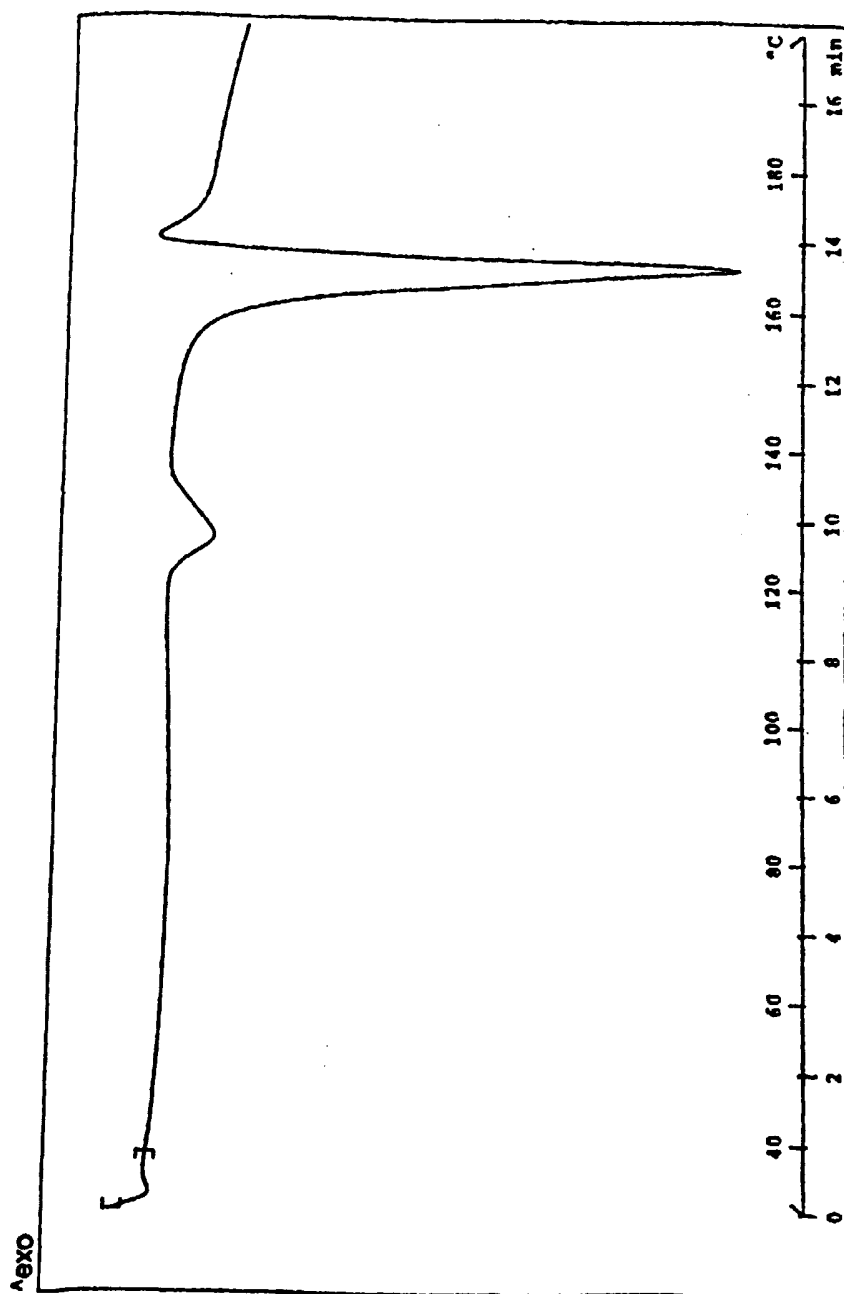


Fig.3. Torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu DSC termograma

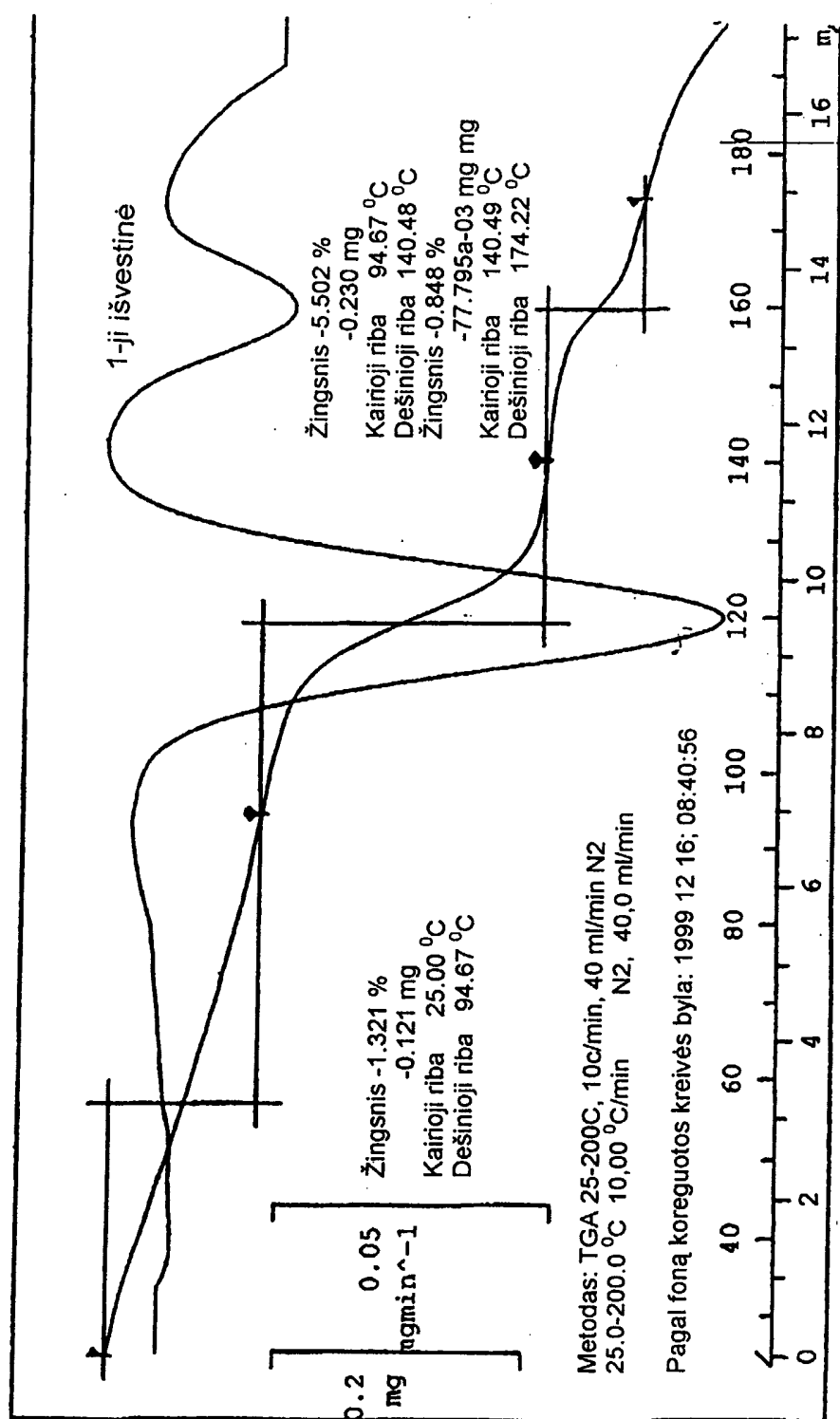


Fig.4 Torsemido Dupont 2 formos adukto su izopropanoliu TGA

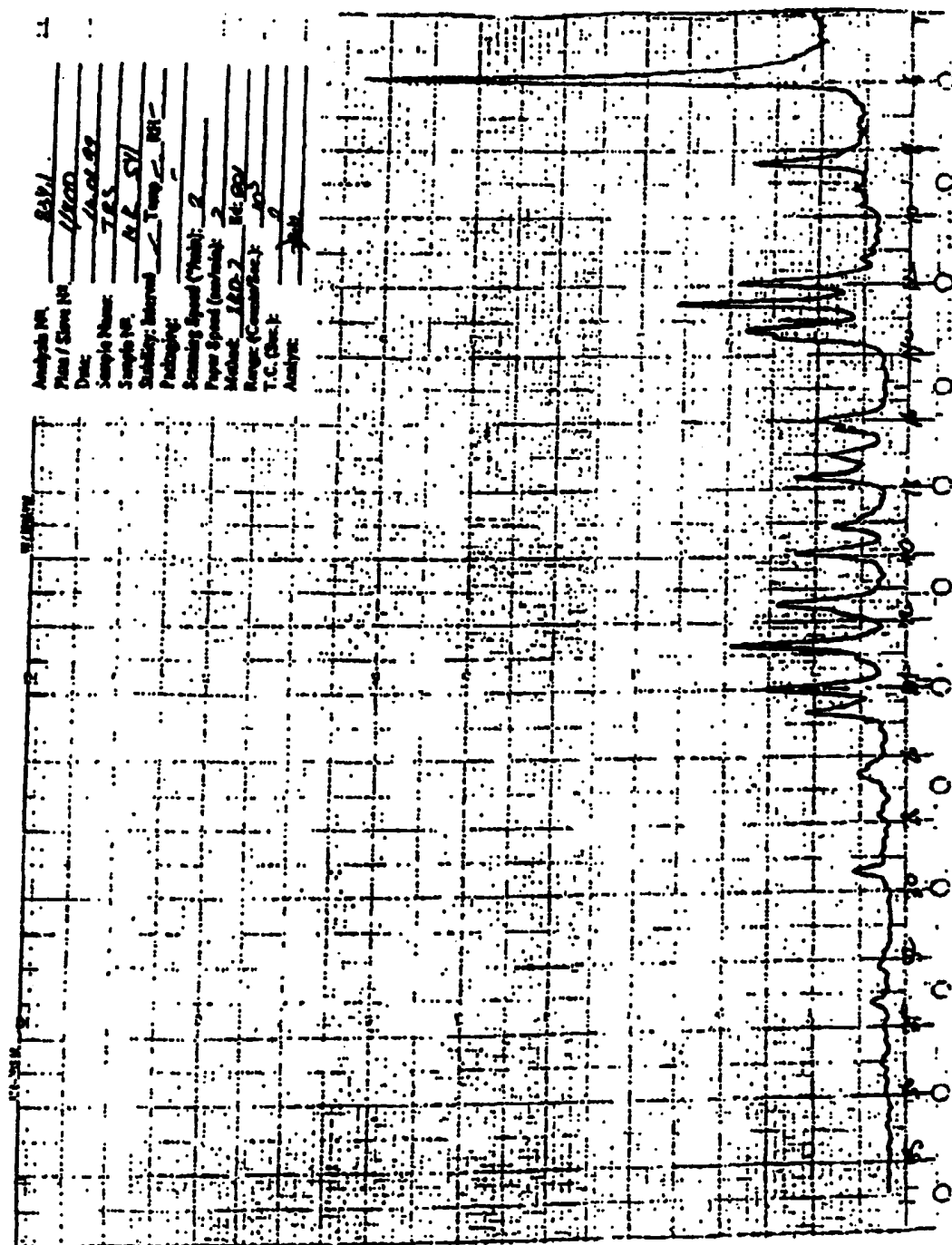


Fig.5. Torsemido V formos miltelių Rentgeno spindulių difraktograma

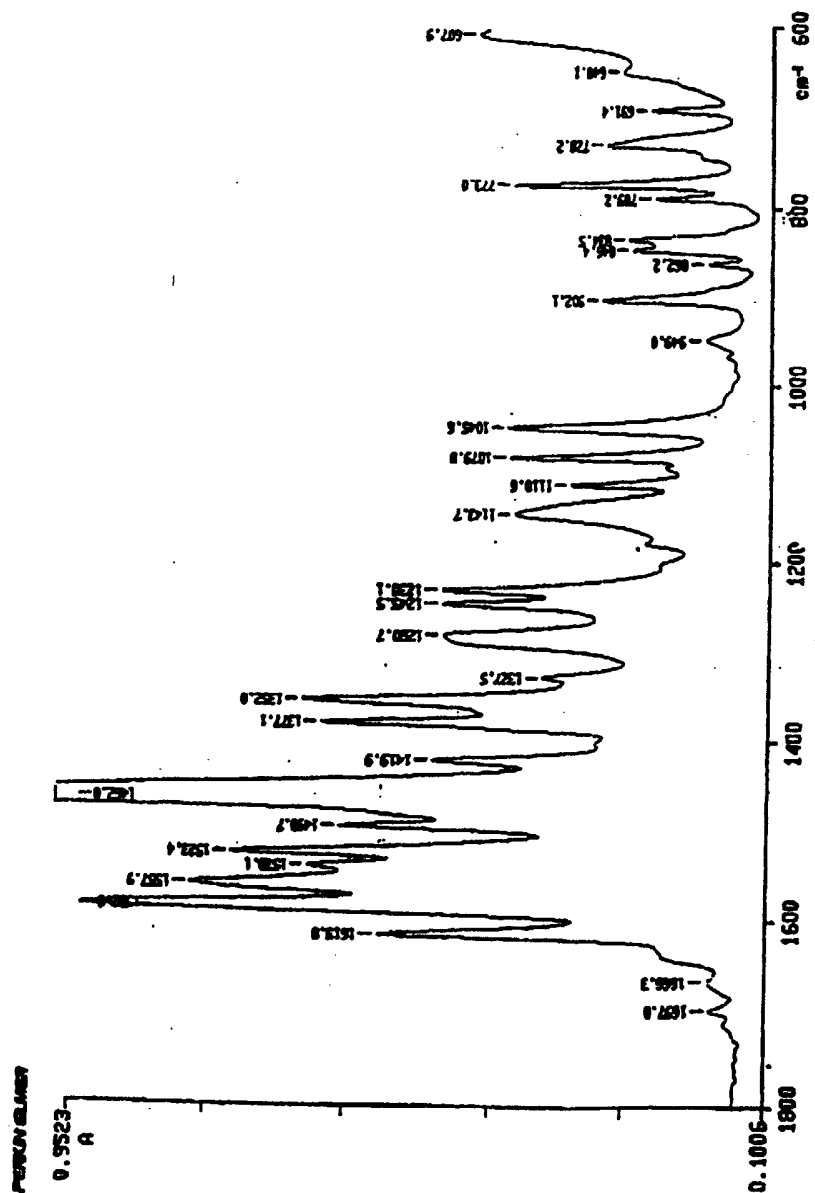


Fig.6. Torsemido V forms IR spektras

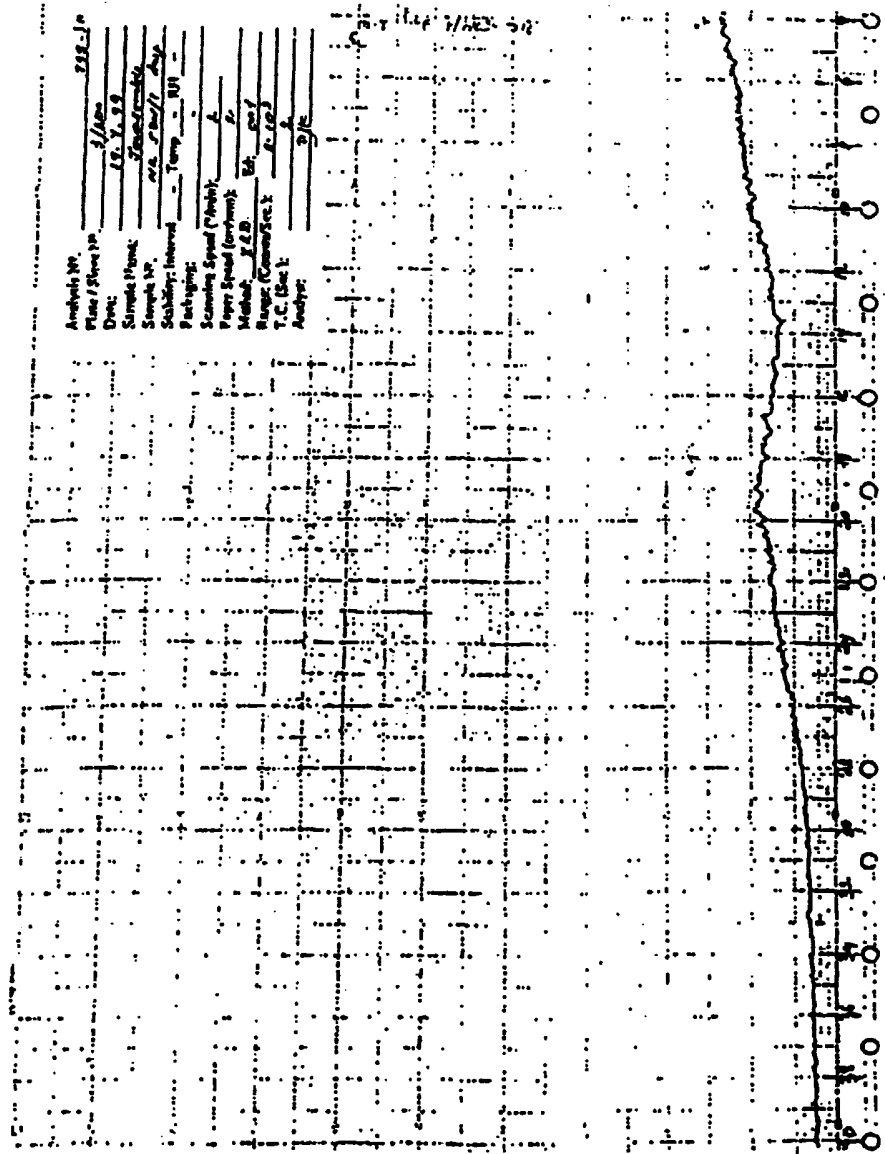


Fig.7. Amorfinio torsemido miltelių Rentgeno spindulių difraktograma

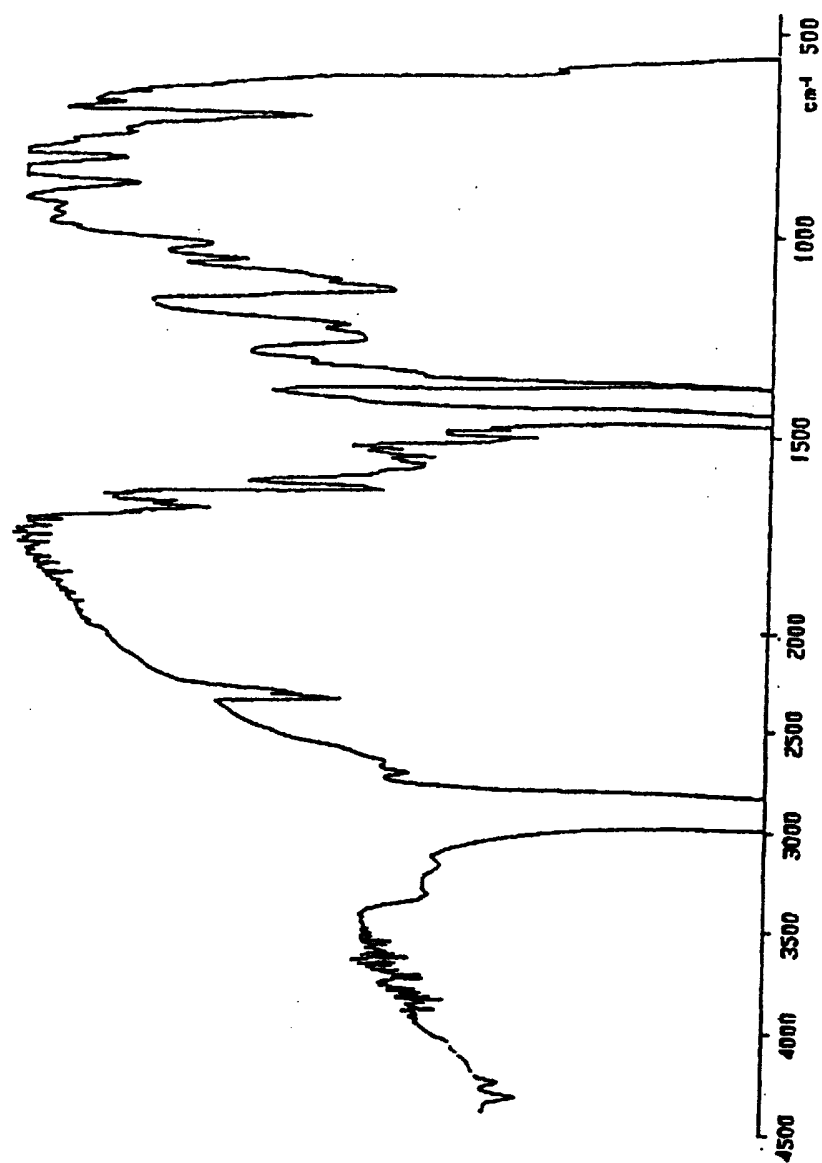


Fig.8. Amorphio torsemido FTIR spektras

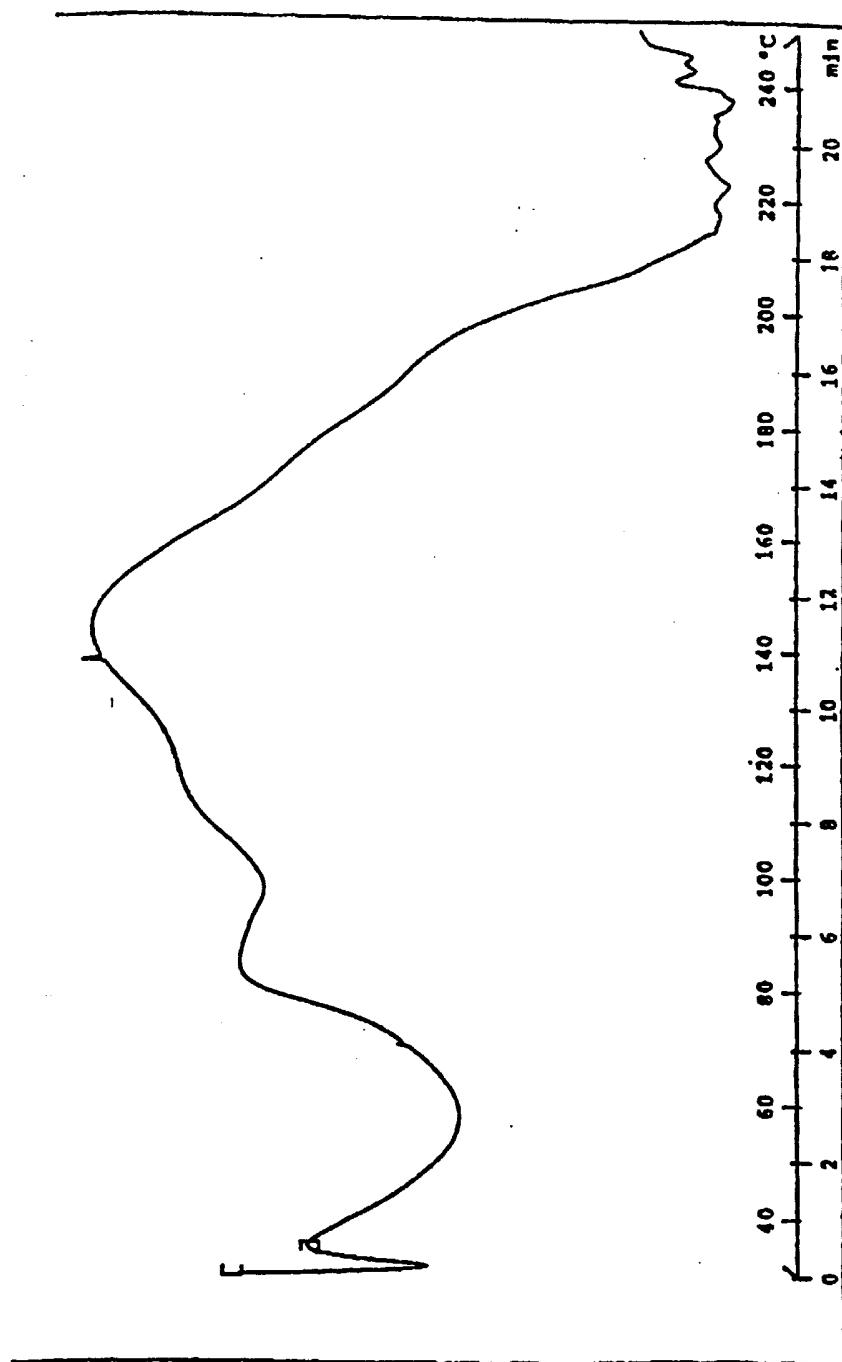


Fig.9 Amorphio torsemido DSC termograma