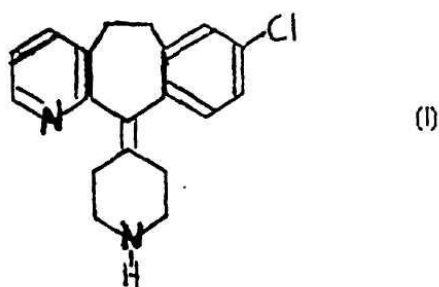


Даний винахід стосується кристалічних поліморфних форм 8-хлор-6,11-дигідро-11-(4-піперидиліден)-5Н-бензо[5,6]циклопента[1,2-*b*]піридину (або надалі «дезкарбонілетоксилоратадину»), представленого формулою I:



фармацевтичних композицій, що містять такі поліморфи, і способів застосування таких поліморфів для лікування алергійних реакцій у ссавців.

У патенті США №4 659 716 описаний дезкарбонілетоксилоратадин, який має антигістамінні властивості і по суті позбавлений седативних властивостей. У цьому ж самому патенті також описані способи одержання дезкарбонілетоксилоратадину та його застосування для лікування алергійних реакцій у ссавців.

Для одержання фармацевтичних композицій, що містять дезкарбонілетоксилоратадин, для призначення ссавцям відповідно до строгих реєстраційних вимог, які висуваються органами охорони здоров'я США та міжнародними органами охорони здоров'я, наприклад відповідно до вимог GMP (Практика виробництва товарів) Управління контролю харчових та фармацевтичних продуктів (FDA), дезкарбонілетоксилоратадин необхідно одержати в якомога більш чистому вигляді, зокрема в такій формі, яка має незмінні фізичні властивості.

Заявники знайшли, що дезкарбонілетоксилоратадин може існувати у формі двох різних кристалічних поліморфних форм, причому кожна має різні фізичні властивості.

Таким чином, даний винахід забезпечує кристалічну поліморфну форму 1 дезкарбонілетоксилоратадину, значною мірою вільну від поліморфної форми 2 і охарактеризовану за допомогою рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом такої кристалічної решітки, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI) приблизно при:

Параметр d (±0.04)	BI
9.04	Слабка
6.42	Слабка
5.67	Слабка
5.02	Слабка
3.58	Слабка

Даний винахід забезпечує також кристалічну поліморфну форму 1 дезкарбонілетоксилоратадину, значною мірою вільну від поліморфної форми 2 і охарактеризовану за допомогою рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом такою кристалічною решіткою, у значній мірі вільної від поліморфної форми 2 і такої, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI) [S – сильна, M - середня, W - слабка, V - дуже і D - розмита (дифузійна)] приблизно при:

Параметр d	BI
9.04	W
7.24	M
7.11	VWD
6.69	M
6.42	W
6.02	W
5.84	VW
5.67	W
5.02	W
4.73	M
4.54	W
4.48	W
4.40	M
4.29	WD
4.25	W
4.18	VS
3.72	W
3.68	W
3.63	W
3.58	W

3.52	M
3.45	W
3.37	S
3.23	W
3.19	M
3.14	VWD
3.10	VWD
3.04	M
2.99	VWD
2.93	VWD
2.87	VWD
2.84	W
2.79	VWD
2.73	VWD
2.70	VWD
2.65	W
2.57	VWD
2.56	VWD
2.55	VWD
2.51	VWD
2.48	VWD
2.47	VWD
2.44	VWD
2.42	WD
2.37	VWD
2.34	WD
2.32	WD
2.29	VWD
2.27	W

Крім того, даний винахід забезпечує кристалічну поліморфну форму 2 дезкарбонілетоксилоратадину, значною мірою вільну від поліморфної форми 1 і охарактеризовану за допомогою рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом такою кристалічною решіткою, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI) приблизно при:

Параметр d (± 0.04)	BI
8.34	Слабка
6.87	Середня
6.20	Середня
4.90	Середня

Даний винахід забезпечує також кристалічну поліморфну форму 2 дезкарбонілетоксилоратадину, значною мірою вільну від поліморфної форми 1 і охарактеризовану за допомогою рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом такою кристалічною решіткою, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI) [S - сильна, M - середня, W - слабка, V - дуже і D - розмита (дифузійна)] приблизно при:

Параметр d	BI
8.34	W
7.21	W
6.87	M
6.75	M
6.20	M
6.04	M
5.91	VW
4.90	M
4.71	M
4.64	M
4.50	WD
4.39	VS
4.34	S
4.19	VWD
4.08	W
3.95	S
3.84	M
3.66	S

3.52	W
3.46	W
3.45	WD
3.39	W
3.25	S
3.18	W
3.11	W
3.07	M
2.95	W
2.88	WD
2.81	WD
2.79	WD
2.72	VW
2.59	VW
2.51	WD
2.45	VWD
2.40	VWD
2.38	VWD
2.32	VWD
2.30	VWD

Короткий опис малюнків

Фіг.1 представляє інфрачервоний спектр кристалічної поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді плівки в мінеральному маслі.

Фіг.2 представляє інфрачервоний спектр кристалічної поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді плівки в мінеральному маслі.

Докладний опис винаходу

Вираження «поліморфна форма 1, значною мірою вільна від поліморфної форми 2», як воно використовується тут, означає, що поліморфна форма 1 дезкарбонілетоксилоратадину, одержана згідно з даним винаходом, містить менш ніж приблизно 1% форми 2, що обмірювано за допомогою інфрачервоного спектрального аналізу на ФПІК-спектрометрі (інфрачервоний спектрометр із перетворювачем Фур'є). Поліморфна форма 1, одержана відповідно до прикладів 1 і 2, не містила форми 2 у кількості, обумовленій за допомогою спектрального аналізу ФПІК-спектрометрі. Вираження «поліморфна форма 2, значною мірою вільна від поліморфної форми 1», як воно використовується тут, означає, що поліморфна форма 2 дезкарбонілетоксилоратадину, одержана згідно з даним винаходом, містить менше ніж приблизно 15%, переважно менше ніж приблизно 10% і більш переважно менше ніж приблизно 5-8% форми 1, що обмірювано за допомогою інфрачервоного спектрального аналізу на ФПІК-спектрометрі.

Дезкарбоксилоратин, одержаний, як описано в патенті США 4,659,716, був виділений у вигляді солі з оцтовою кислотою (приклад III) і у вигляді суміші поліморфних форм вільної основи з гексану (див. приклади V і VI).

Ми знайшли, що дезкарбонілетоксилоратадин існує у вигляді суміші поліморфних форм. Така суміш може привести до одержання дезкарбонілетоксилоратадин-вмісного продукту, який буде існувати у вигляді суміші, що змінюється, перемінного складу (тобто із процентним складом поліморфних форм, що змінюється), який має непостійні фізичні властивості, що неприйнятно з точки зору строгих вимог для встановлених норм промислового виробництва.

Заявники знайшли специфічні розчинники й експериментальні умови, які дозволяють виробляти дві кристалічні поліморфні форми дезкарбонілетоксилоратадину, що помітно відрізняються, забезпечуючи тим самим комерційне виробництво відповідного фармацевтичного продукту, що має постійні фізичні властивості.

У ході одержання чистих кристалічних поліморфних форм дезкарбонілетоксилоратадину для використання у фармацевтичних сполуках, приготовлених у відповідності зі строгими регламентаціями для діючих норм промислового виробництва, заявники випробували велику кількість розчинників, велика частина з яких дозволяла одержувати тільки суміші поліморфних форм. Несподівано було виявлено, що одні спирти, наприклад, гексанол і метанол, давали 100%-ву поліморфну форму 1, а інші, наприклад, 3-метил-1-бутанол і циклогексанол, дозволяли одержати значні кількості форми 2. Хлоровмісні розчинники, наприклад, дихлорметан, давали форму 1, значною мірою вільну від форми 2, але одержувані сполуки знебарвлювалися. Розчинники з класу простих ефірів, такі, як діоксан, дозволяли одержати форму 1, у значній мірі вільну від форми 2, інші алканові прості ефіри, наприклад, діізопропіловий ефір, давали форму 1 зі значними кількостями форми 2, а ди-н-бутиловий простий ефір сприяв утворенню форми 2. Кетони, такі, як метилізобутилкетон, дозволяли одержати кристалічну поліморфну форму 1, значною мірою вільну від форми 2, а метилбутилкетон сприяв утворенню форми 1 і форми 2 у співвідношенні 8:1. Застосування метилізобутилкетону є кращим для одержання кристалічної поліморфної форми 1, значною мірою вільної від форми 2.

Було показано, що тільки етилацетат і ди-н-бутиловий простий ефір сприяють утворенню кристалічної поліморфної форми 2, значною мірою вільної від форми 1. Застосування ди-н-бутилового простого ефіру переважніше для одержання кристалічної форми 2, значною мірою вільної від форми 1.

Інфрачервоний спектр кристалічної поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину, записаний для плівки в мінеральному маслі, характеризується такими характеристичними смугами (у зворотних сантиметрах), відсутніми в чистій поліморфній формі 2 і такими що знаходяться приблизно при:

Частота (см⁻¹)

3303
1290
803
780

Більш повний інфрачервоний спектр кристалічної поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину записаний для плівки в мінеральному маслі, характеризується такими характеристичними смугами (у зворотних сантиметрах), відсутніми в чистій поліморфній формі 2 і такими, що знаходяться приблизно при:

Частота (см⁻¹)

3052
3012
1636
1586
1566
1357
1331
1290
1273
1249
1231
1219
1201
1190
1177
1142
1119
1100
1086
1057
1029
1008
987
946
934
906
882
873
847
816
803
780
767
726
703
681
642
572
549
530
520
498
490
449

Інфрачервоний спектр кристалічної поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину, записаний для плівки в мінеральному маслі, характеризується такими характеристичними смугами (у зворотних сантиметрах), відсутніми в чистій поліморфній формі 1 і такими, що знаходяться приблизно при:

Частота (см⁻¹)

3326
1153
1133
795
771
655

Більш повний інфрачервоний спектр кристалічної поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину, записаний для плівки в мінеральному маслі, характеризується такими характеристичними смугами (у зворотних сантиметрах), відсутніми в чистій поліморфній формі 2 і такими, що знаходяться приблизно при:

Частота (см⁻¹)

3326
3304
3052

3015
1635
1586
1569
1558
1479
1456
1437
1420
1398
1383
1328
1301
1282
1265
1250
1199
1174
1153
1133
1118
1089
1010
977
951
915
887
868
846
816
795
781
771
730
707
688
655
623
570
550
528
515
493
476
447

Ці інфрачервоні спектри для плівок у мінеральному маслі записані на ФПІК-спектрометрі моделі 6021 фірми Маттсон Гелексі. Готували плівки в мінеральному маслі і поміщали їх між пластинами хлористого натрію або бромистого калію відповідно до методики Фармакопеї США (197М). Дивися також «Експерименти за методами інфрачервоної спектроскопії», R.W. Hannah, J.C. Swinehart, видавництво Корпорації Перкін-Елмер, вересень 1974 р., стор. 6-1-6-6. Спектральні дані представлені у вигляді смуг поглинання в інтервалі від приблизно 3370 до 3250 cm^{-1} . Площі смуг поглинання при 3326 \pm 1 cm^{-1} (форма 2) і при 3303 \pm 1 cm^{-1} (форма 1) інтегрували для того, щоб одержати співвідношення форми 2 і форми 1.

Виміри кристалічних решіток за допомогою рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом проводили з використанням автоматизованої дифрактометричної системи фірми Філіпс APD3720 (модель PW 1800). Джерелом радіації служила мідь (К-альфа) і довга трубка з тонким фокусуванням, з'єднана з рентгенівським генератором фірми Філіпс XRG 3100, що діє при 45кв і 40ма. Кут уведення склав 6 градусів, використовували графітний монохроматор. Застосовували сцинтиляційний детектор, дані одержували зі швидкістю сканування 0.025 градусів за секунду, кроковою величиною 0.010 і кроковим часом 40 секунд на градус.

Дані рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом, характерні для кристалічної решітки поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI), приведені нижче.

Параметр d (\pm 0.04)	BI
9.04	Слабка
6.42	Слабка
5.67	Слабка
5.02	Слабка
3.58	Слабка

Більш докладні дані рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом для кристалічної решітки кристалічної поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI) [S - сильна, M - середня, W - слабка, V - дуже і D - розмита (дифузійна)], приведені нижче.

Параметр d	BI
9.04	W
7.24	M
7.11	VWD
6.69	M
6.42	W
6.02	W
5.84	VW
5.67	W
5.02	W
4.73	M
4.54	W
4.48	W
4.40	M
4.29	WD
4.25	W
4.18	VS
3.72	W
3.68	W
3.63	W
3.58	W
3.52	M
3.45	W
3.37	S
3.23	W
3.19	M
3.14	VWD
3.10	VWD
3.04	M
2.99	VWD
2.93	VWD
2.87	VWD
2.84	W
2.79	VWD
2.73	VWD
2.70	VWD
2.65	W
2.57	VWD
2.56	VWD
2.55	VWD
2.51	VWD
2.48	VWD
2.47	VWD
2.44	VWD
2.42	WD
2.37	VWD
2.34	WD
2.32	WD
2.29	VWD
2.27	W

Дані рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом, характерні для кристалічної решітки поліморфної форми 2, що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI) приведені нижче.

Параметр d (± 0.04)	BI
8.34	Слабка
6.87	Середня
6.30	Середня
4.90	Середня

Більш докладні дані рентгеноструктурного аналізу за порошковим методом для кристалічної решітки кристалічної поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину що має характеристичні максимуми, виражені в термінах параметр кристалічної решітки "d" і відносна інтенсивність (BI)) [S - сильна, M - середня, W - слабка, V - дуже і D - розмита (дифузійна)], приведені нижче.

Параметр d	BI
8.34	W
7.21	W
6.87	M
6.75	M
6.20	M
6.04	M
5.91	VW
4.90	M
4.71	M
4.64	M
4.50	WD
4.39	VS
4.34	S
4.19	VWD
4.08	W
3.95	S
3.84	M
3.66	S
3.52	W
3.46	W
3.45	WD
3.39	W
3.25	S
3.18	W
3.11	W
3.07	M
2.95	W
2.88	WD
2.81	WD
2.79	WD
2.72	VW
2.59	VW
2.51	WD
2.45	VWD
2.40	VWD
2.38	VWD
2.32	VWD
2.30	VWD

Фармацевтичні сполуки

Фармацевтичні сполуки згідно з винаходом, крім антиалергічної ефективної кількості кристалічної поліморфної форми 1 або 2 дезкарбонілетоксилоратадину як активного інгредієнту, можуть містити інертні фармацевтично прийнятні носи, які можуть бути твердими або рідкими. Тверді форми сполук включають порошки, таблетки, дисперговані гранули, капсули, облатки або супозиторії. Твердий носій може бути одним або декількома речовинами які можуть діяти також як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, змазуючі агенти зв'язуючі або дезінтегруючі агенти таблеток це також може бути інкапсулюючий матеріал. У порошках носієм є дрібно роздіблена тверда речовина, яка змішана з дрібно роздібленою активною сполукою. У таблетці активна сполука змішується у відповідних співвідношеннях з носієм, що має сполучні властивості, і пресується для додання певної форми і розміру. Порошки і таблетки містять переважно від приблизно 5% до приблизно 20% активного інгредієнта. Придатними твердими носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза в натрієвій формі, низькоплавкий віск, масло какао тощо. Передбачається, що термін «сполуки» включає композицію активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом в якості носія, що приводить до одержання капсули, у якій активний компонент (з іншими носіями або без них) оточений носієм, який, таким чином, зв'язаний з ним. Подібним чином заповнюються облатки. Таблетки, порошки, облатки і капсули можуть застосовуватися у вигляді твердих лікарських форм, придатних для перорального застосування.

Для одержання супозиторіїв низькоплавкий віск, такий, як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, попередньо розплавляють, і активний інгредієнт диспергують у ньому шляхом перемішування до гомогенного стану. Потім розплавлену суміш виливають у прес-форму, дають охолонути і затвердіти.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії й емульсії. Як приклад може бути приведена вода

або водно-пропіленгліколеві розчини для місцевого застосування. Рідкі препарати можуть також бути приготовлені у вигляді розчину у водному поліетиленгліколі. Водні розчини, придатні для перорального застосування, можуть бути приготовлені додаванням активного компонента до води і додаванням при необхідності відповідних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів, підсолоджувачів, солюбілізаторів і загусників. Водні суспензії, придатні для перорального застосування, можуть бути приготовлені шляхом диспергування дрібно подрібненої активної сполуки у воді з додаванням грузлого матеріалу, тобто природних або синтетичних камедей, смол, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози в натрієвій формі або інших добре відомих суспендуючих агентів.

Передбачаються також лікарські форми для місцевого застосування, використовувані для назального або офтальмологічного введення. Лікарська форма для місцевого застосування, придатна для назального введення, може бути розчином або суспензією. Офтальмологічні лікарські форми можуть бути у вигляді розчинів, суспензій або мазей. Мазі звичайно містять ліпофільні носії, такі, як мінеральне масло і/або вазелін. Розчини для офтальмологічного застосування можуть містити хлорид натрію, кислоту і/або основу для підтримки pH, а також очищену воду і консерванти.

Антиалергічна ефективна кількість поліморфної форми 1 або форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину для місцевого застосування змінюється від 0.1% до 5% вагових від загальної фармацевтичної сполуки.

Антиалергічна ефективна кількість поліморфної форми 1 або форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину для перорального введення змінюється від 1 до 50 мг/день, переважно приблизно від 2.5 до 20 мг/день і більш переважно від приблизно 5 до 10 мг/день в одній або в декількох дозах. Найбільш кращою кількістю є 5.0 мг однократно.

Зрозуміло, точні дозування і дозові режими можуть змінюватися в залежності від потреб пацієнтів (наприклад, у залежності від статі, віку), а також тяжкості алергійних реакцій, що підлягають лікуванню. Визначення відповідної дози і дозового режиму для кожного пацієнта буде прерогативою лікуючого лікаря.

Поліморфна форма 1 або форма 2 дезкарбонілетоксилоратадину має антигістамінні властивості. Ці антигістамінні властивості продемонстровані на стандартних тваринних моделях, таких, як запобігання індукованої гістаміном летальності у морських свинок. Антигістамінна активність форми 1 і форми 2 продемонстрована також на мавпячій моделі.

Приклад 1

Одержання поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину

До розчину 60.0 кг гідроксиду калію в лусочках у 200 л промислового етилового спирту, денатурованого метиловим спиртом, додавали 50.0 кг лоратадину (від фірми Шерінг Корпорейшн, Кенілуорт, штат Нью-Джерсі, дивися також патент США 4,282,233). Одержану в такий спосіб суміш нагрівали при кипінні протягом 3 годин і додавали 150 л води. Суміш, що утворилася, переганяли при атмосферному тиску доти, поки температура не досягла 108°C. Суміш охолоджували до 68°C і додавали 150 л метилізобутилкетону (МІБК), потім суміш перемішували до повного розчинення твердих речовин. Органічний шар відокремлювали і промивали водою при 80°C до pH 9 відокремлюваного водного шару. Від органічного шару відганяли при атмосферному тиску 50 л МІБК, органічний шар, що залишився, охолоджували протягом 1 години до приблизно 0°C. Кристалічний продукт, що утворився, відокремлювали шляхом центрифугування, промивали при кімнатній температурі МІБК (2x12л) і сушили в центрифугі при високій швидкості. Одержаний у такий спосіб продукт сушили при 60°C протягом 6 годин, одержуючи 29.05 кг поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді безбарвної кристалічної речовини, т. пл. 156.8-157.7°C. Структура названої в заголовку сполуки була підтверджена порівнянням її ІК-спектра і ЯМР-спектра зі спектрами стандартного зразка.

Приклад 2

Одержання поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину

Лоратадин (45 кг, 117 моль) приблизно в 180 л етанолу, що містить надлишок гідроксиду калію (приблизно 40.5 кг), нагрівали при кипінні протягом приблизно 5 годин до завершення гідролізу карбаматної групи (див. також приклад VI в патенті США 4,659,716). Теплу реакційну суміш розбавляли приблизно 135 л води і переганяли при атмосферному тиску доти, поки температура реакційної суміші не досягла 105-110°C. Потім реакційну суміш охолоджували до 50-70°C, розбавляли приблизно 135 л метилізобутилкетону (МІБК), одержану в такий спосіб суміш знову нагрівали до 80-90°C для того, щоб цілком розчинити тверду речовину. Водний шар відокремлювали, шар, що містить МІБК, додатково промивали водою до pH 6-9 у промивному водному шарі.

Потім шар, що містить МІБК, концентрували при атмосферному тиску і повільно охолоджували до -5-0°C в той час, як дезкарбонілетоксилоратадин повільно кристалізувався. Сирий дезкарбонілетоксилоратадин відокремлювали фільтруванням, промивали МІБК і сушили приблизно при 60°C, одержуючи близько 33.5 кг (92% теорії) неочищеного дезкарбонілетоксилоратадину, який може бути використаний на наступній стадії у вигляді вологого осаду.

Сирий дезкарбонілетоксилоратадин (33.6 кг, 108 моль) розчиняли приблизно в 135 л нагрітого до 85-95°C МІБК, від одержаної суміші відганяли при атмосферному тиску приблизно 50 л МІБК. Одержаний у такий спосіб розчин потім повільно охолоджували до 15-22°C, витримували протягом приблизно 1 години, кристалічний осад дезкарбонілетоксилоратадину, що утворився, відокремлювали фільтруванням, промивали МІБК і сушили приблизно при 80°C, одержуючи 31 кг (вихід 92%) поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді безбарвної кристалічної речовини. Ця безбарвна кристалічна речовина містила 100% форми 1 і не містила визначених за методом ФПІК-спектроскопії кількостей форми 2.

Кристалічну поліморфну форму 1 дрібно подрібнювали із застосуванням гідравлічного млина і пакували в подвійні поліетиленові пакети в картонний барабан, закритий металевим обручем.

Приклад 3

Альтернативні способи одержання поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину

А. У колбу Ерленмейєра на 50 мол додавали 3.3 м дезкарбонілетоксилоратадину (одержаного згідно з прикладом VI патенту США 4,659,716) і метанол (3.5 мол). Одержану в такий спосіб суміш нагрівали до

повного розчинення осаду.

Прозорому розчину, що утворився, давали повільно охолодитися до кімнатної температури і витримували при цій температурі протягом 4 годин. Одержаний кристалічний продукт відокремлювали фільтруванням, промивали гексаном (10 мол) і сушили у вакуумній сушильній шафі при 40°C в атмосфері азоту протягом 24 годин, одержуючи 2.77м поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді безбарвної кристалічної речовини, (DSC 157.30).

Б. У тригорлу круглодонну колбу на 250 мол, постачену мішалкою з мотором, термopарою і джерелом газоподібного азоту, додавали 10м дезкарбонілетоксилоратадину (одержаного, як описано в прикладі IV патенту США 4,659,716) і 60 мол МІБК. Одержану в такий спосіб суміш нагрівали до 105°C і витримували при цій температурі до повного розчинення осаду. Одержаний розчин повільно охолоджували до кімнатної температури, даючи можливість кристалічному продукту випасти з розчину. Суміш, що утворилася при цьому, охолоджували до 5°C і підтримували цю температуру протягом 1 години. Тверду речовину відокремлювали шляхом фільтрування за допомогою вакууму і промивали 2 об'ємами МІБК (охолодженого до 5°C). Тверду речовину сушили в сушильній шафі при 50°C доти, поки втрата при висушуванні не склала 0.4% або менше. Одержували 8.30м поліморфної форми 1 дезкарбонілетоксилоратадину (100% за методом ФПІК-спектрометрії) у вигляді безбарвної кристалічної речовини.

Приклад 4

Одержання поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину

Розчин 366м дезкарбонілетоксилоратадину (одержаний, як описано в прикладі VI патенту США 4,659 716) у 3л етилацетату нагрівали при кипінні; додавали 15м вугілля марки Дарко для знебарвлення і 25м допоміжного фільтруючого засобу суперсіл, одержану в такий спосіб суміш додатково нагрівали при кипінні протягом 10 хвилин.

Гарячу суміш фільтрували через фільтруючий шар суперсіл. Фільтрат концентрували при підвищеній температурі до об'єму 650 мол. Одержаний у такий спосіб концентрований фільтрат швидко охолоджували до 0°C. Осад, що виділився, відокремлювали фільтруванням, промивали гексаном і сушили в сушильній шафі з повітряною тягою при 55-60°C, одержуючи 333.2м поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді безбарвної кристалічної речовини з т. пл. 154.0-155.5°C, що містить 100% форми 2 за аналізом методом ФПІК-спектрометрм.

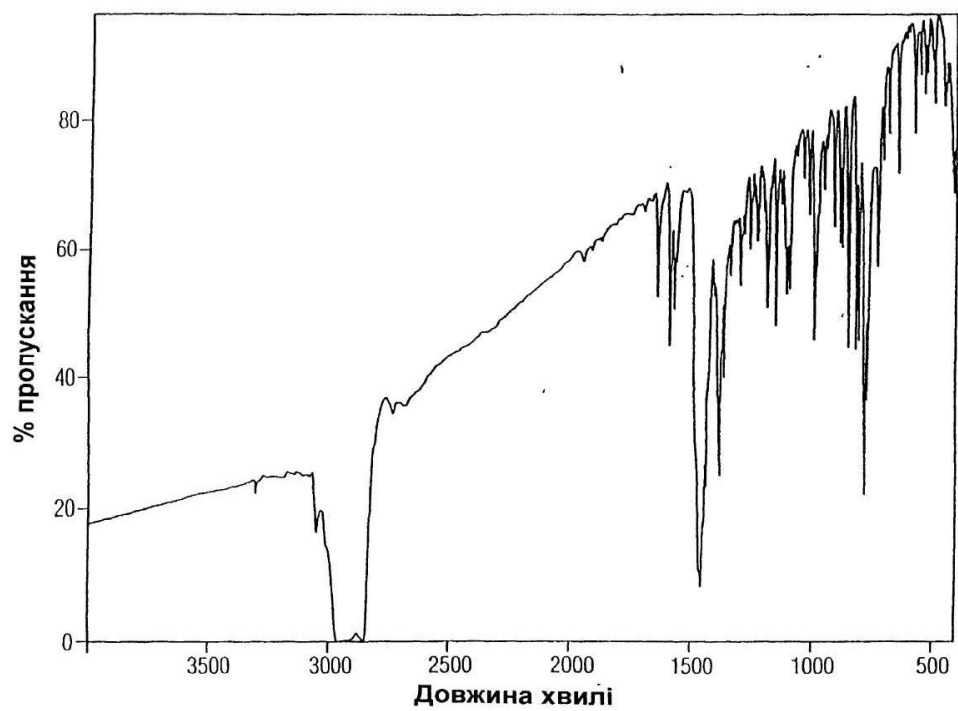
Приклад 5

Альтернативний спосіб одержання поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину

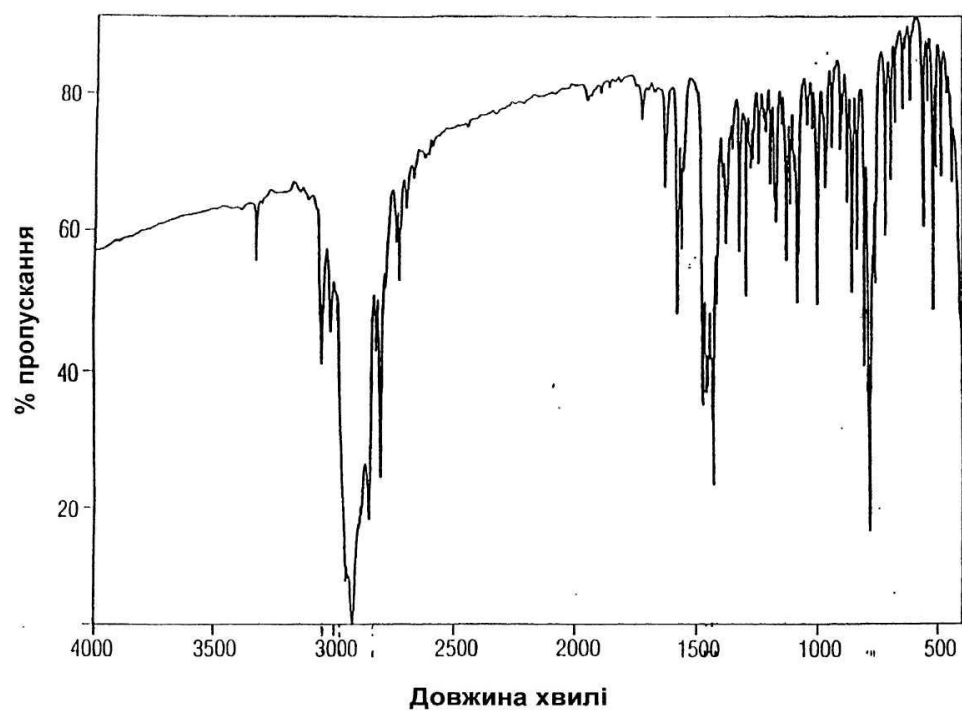
У першу тригорлу круглодонну колбу на 250 мол («перша колба»), постачену мішалкою з мотором, термopарою і джерелом газоподібного азоту, додавали 10м дезкарбонілетоксилоратадину (одержаного, як описано в прикладі VI патенту США 4,659,716) і 150 мол простого ди-н-бутилового ефіру. Одержану в такий спосіб суміш нагрівали до 100°C и витримували при цій температурі до повного розчинення твердої речовини й утворення прозорого розчину. В другу тригорлу круглодонну колбу на 250 мол («друга колба»), постачену так само, як перша колба, додавали 50 мол простого ди-н-бутилового ефіру. Другу колбу охолоджували до -50°C. Сифонну трубку з'єднували з обома колбами, і її кінці розташовували нижче поверхні розчину в обох колбах. В першій колбі створювали тиск азоту, достатній для того, щоб розчин з першої колби перемістити цілком у другу колбу. В другій колбі підтримували температуру нижче -20°C, одержаний у такий спосіб мутний розчин у другій колбі перемішували протягом 5 хвилин. Осад, що утворився, відокремлювали фільтруванням за допомогою вакууму. Тверду речовину сушили в сушильній шафі в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Не допускали нагрівання, щоб запобігти зміни забарвлення продукту. Одержували 7м поліморфної форми 2 дезкарбонілетоксилоратадину у вигляді кристалічної речовини, яка містила 92% (±5%) форми 2 за аналізом методом ФПІК-спектрометрії.

Дослідження стабільності кристалічної поліморфної Форми 1

Зразки кристалічної поліморфної форми 1, одержаної згідно з даним винаходом, були піддані дослідженню стабільності при різних температурах (25, 30 і 40°C) і відносної вологості 60%, 60% і 75%, відповідно. Для форми 1 і всіх родинних сполук проводили аналізи, що включають аналіз фізичного стану, рентгеноструктурний аналіз, ФПІК-спектроскопію (ідентичність), ФПІК-спектроскопію (поліморфний стан) і визначення рН. Ніяких значних відхилень (<1%) у порівнянні з вихідним зразком форми 1 і родинних сполук не виявлено.



Фіг. 1



Фіг. 2