



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 4027953/23-04
(22) 15.08.86
(31) Р 3529529.5
(32) 17.08.85
(33) DE
(46) 15.05.89. Бюл. № 18
(71) Берингер Маннхайм ГМБХ (DE)
(72) Фритц Топфмайер и Густав Леттенбауер (DE)
(53) 547.822.8(088,8)
(56) Structure d'une Seconde Variete de la Torasemide. - Acta crystallographica, 1978, 2659-2662.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ТОРАСЕМИДА
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению кристаллического торасемида (1-изопропил-3-[(4-м-толуидино-3-пиридил)сульфонил] мочевины), который используют как мочегонное средство. Цель - разработка способа

получения кристаллического торасемида в химически чистой модификации I, кристаллизующейся моноклинно в пространственной группе P_{21}/c с т.пл. 169°C . Торасемид в виде модификации II, кристаллизующийся моноклинно в пространственной группе P_{21}/n с т.пл. 162°C с примесью модификации I суспендируют в воде с добавлением каталитического количества химически чистого торасемида модификации I при температуре от комнатной до 90°C и времени от 6 ч до 8 дней с последующим охлаждением смеси и отделением целевого продукта. Предпочтительно модификацию II с примесью модификации I торасемида применяют в виде нейтрального соледержащего раствора, образующего при выделении из щелочного раствора торасемида в процессе получения последнего. 1 з.п. ф-лы. 1 ил.

1

2

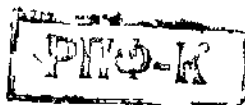
Изобретение относится к способам получения кристаллического торасемида.

Торасемид (1-изопропил-3-[(4-м-толуидино-3-пиридил)сульфонил] мочевины) является известным соединением, обладающим, в частности, сильным мочегонным действием; вода и ионы натрия выделяются относительно сильнее, чем ионы калия.

Цель изобретения - получение химически чистой и устойчивой модификации торасемида.

18-89

Пример 1. 10 кг торасемида, очищенного переосаждением из раствора бикарбоната натрия и CO_2 , суспендируют в 10-кратном количестве воды и добавляют 100 г торасемида модификации I. Суспензию нагревают до 90°C , перемешивают в течение 6 ч при этой температуре, охлаждают до комнатной температуры и снова перемешивают в течение 30 мин. После этого отсасывают кристаллизат, промывают 40 л воды и сушат в вакуумном шкафу. Получают 9,91 кг торасемида модификации I.



(19) SU (11) 1480766 A3

С учетом применяемого для затравки торасемида модификации I чистый выход составляет 9,81 кг (98,1%).

Рентгеновская структурная диаграмма соответствует чистой модификации I, исследование чистоты при помощи HPLC соответствует исходному веществу.

Зародыши кристаллов модификации I можно получить при необходимости по известному способу.

Пр и м е р 2. 900 г торасемида модификации II суспендируют в 10 л воды и в присутствии 10 г торасемида модификации I перемешивают при комнатной температуре. Через 8 дней взятая проба не имеет следов торасемида модификации II. Продукт отфильтровывают и сушат в вакуумно-сушильном шкафу при 50°C, в результате чего получают 875 г торасемида модификации I. С учетом применяемого для затравки торасемида I чистый выход составляет 865 г (96,1%).

Для сравнения аналогичный состав, но без добавки торасемида модификации I перемешивают в течение 10 дней при комнатной температуре. Перегруппировка в модификацию I не имеет места.

Пр и м е р 3. 10 кг сырого торасемида суспендируют в 100 л воды и смешивают с 30 л 1N натрового щелока. После обработки 500 г активированного угля и отфильтровывания образуется прозрачный желтоватый раствор, из которого посредством добавления 1N серной кислоты при комнатной температуре при достижении величины pH 7,5 снова получают торасемид (расход около 20 л). В эту суспензию добавляют 100 г торасемида модификации I и раствор в течение 6 ч нагревают до 90°C. В течение этого времени происходит перегруппировка модификации. Охлаждают при комнатной температуре и центрифугируют кристаллизат. Кристаллизат промывают 50 л воды и затем сушат в вакуумном шкафу при 50°C. Получают 9,82 кг чистого торасемида модификации I. С учетом применяемой затравки выход составляет 97,2%.

Этот пример показывает, что перегруппировка согласно изобретению может осуществляться также в присутствии

и посторонних солей, имеющих при нормальном осаждении торасемида,

превращение модификации II в модификацию I теоретически протекает количественно. Маточные растворы дополнительно не обрабатываются путем испарения, поэтому в примерах 1-3 в зависимости от обстоятельств возникают потери, которые соответствуют растворимости торасемида в воде. При промышленном получении продукта либо дополнительно обрабатывают маточный раствор, либо избегают потери за счет повторного применения маточного раствора.

Пр и м е р 4. Торасемид модификации I, когда он тонко распределен в фармацевтической таблетке, более или менее быстро перегруппируется в модификацию I, вследствие чего могут значительно изменяться размер кристаллов и скорость растворения активного вещества при введении таблетки в воду. Скорость растворения представляет собой один из важных параметров фармацевтически применяемой формы и не должна отличаться у разных таблеток с целью воспроизводства дозировки. Высокая в свежеприготовленных таблетках растворимость торасемида модификации II уже спустя 6 недель хранения падает почти на 30%, в то время как кривая растворимости для торасемида модификации I полностью не изменяется.

Поэтому нужно исходить из того, что таблетки торасемида модификации II после некоторого хранения позволяют осуществлять только частичное высвобождение биологически активного вещества в течение времени, когда таблетка находится в желудке и переднем интервале кишечника, так что биологически активное вещество только соответственно в более незначительной дозировке может ресорбироваться, в результате возникает значительная опасность при дозировке.

Торасемидные таблетки с содержанием 20 мг торасемида на таблетку готовят из смеси 0,25 кг торасемида, 6,05 кг лактозы, 1,6 кг кукурузного крахмала, 60 г диоксида кремния, 40 г стеарата магния путем влажного гранулирования и прессования высушенного гранулята в таблетки весом по 630 мг.

Один из наполнителей готовят с торасемидом модификации I ситового анализа

100%	<150 μ м
95%	<96 μ м
70%	<48 μ м
5%	<10 μ м

и второй наполнитель готовят с торасемидом модификации II ситового анализа.

100%	<150 μ м
95%	<96 μ м
65%	<48 μ м
49%	<10 μ м

6 таблеток исследуют в 1 л воды, pH 0,5, согласно Paddle -тексту /USP XXI.

На чертеже приведен график скорости растворения обоих наполнителей сразу после получения и спустя 6 недель хранения при 30°C и относительной влажности воздуха 84%.

Кривые скорости растворения торасемида-модификации I сразу после получения и после хранения идентичны и воспроизводят образованную кружками линию.

Кривая растворимости торасемида модификации II после получения соответствует прямой линии, после хранения - штриховой линии. Эксперимент показывает, что переходящая в раствор несколько быстрее прежде всего на основании своей лучшей растворимости модификация II при хранении переходит в состояние, при котором она существенно медленнее растворяется, так что такие рецептуры непригодны для

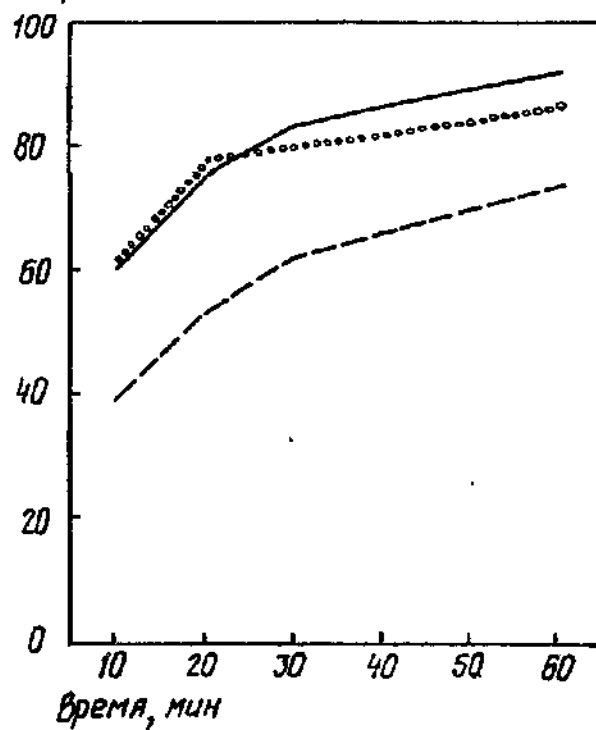
фармакологического применения. Рецептуры таблеток с торасемидом модификации I остаются полностью неизменными и таким образом позволяют осуществлять воспроизводимое применение биологически активного вещества.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения кристаллического торасемида в химически чистой модификации I, кристаллизующейся моноклинно в пространственной группе P_{21}/c в температурой плавления 169°C, отличающийся тем, что торасемид в виде модификации II, кристаллизующийся моноклинно в пространственной группе P_{21}/n с температурой плавления 162°C с примесью модификации I суспендируют в воде с добавлением каталитического количества химически чистого торасемида модификации I при температуре от комнатной до 90°C и времени от 6 ч до 8 дней с последующим охлаждением смеси и отделением целевого продукта.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что модификацию II с примесью модификации I торасемида применяют в виде нейтрального соле-содержащего раствора, образующегося при выделении из щелочного раствора торасемида в процессе получения последнего.

Степень
растворимости



Редактор А.Огар Техред Л.Сердюкова Корректор Н.Король

Заказ 2564/58 Тираж 352 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101