



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48941 (13) C2
(51) 6 C07D487/04, 487/06, A23K1/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) БЕЗВОДНИЙ ХЛОРИДРАТ ЦИЛПАТЕРОЛУ В КРИСТАЛІЗОВАНІЙ ФОРМІ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, МОНОГІДРАТ ТА ТРИГІДРАТ ХЛОРИДРАТУ ЦИЛПАТЕРОЛУ ЯК ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ**

1

(21) 96062282
(22) 10 06 1996
(24) 16 09 2002
(31) 95-06966
(32) 13 06 1995
(33) FR
(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р
(72) Шевремон Ів, FR, Годар Жан-Ів, FR
(73) ХЕХСТ РУССЕЛЬ ВЕТ С А, FR
(56) FR 2608046 А, 11 12 1986
FR 2608047 А, 04 06 1987
EP 0061380 А1, 08 03 1982
EP 0045519 В1, 05 08 1981
(57) 1 Безводний хлоридрат цилпаторола в кристаллизованной форме с кристаллами размером менее 250 мк, содержащий менее 5% кристаллов размером менее 15 мк
2 Способ получения безводного хлоридрата цилпаторола в кристаллизованной форме с кристаллами размером менее 250 мк, содержащего менее 5% кристаллов размером менее 15 мк, отличающийся тем, что получают пересыщенный раствор хлоридрата цилпаторола в воде или 50%-ном водном растворе этанола при температуре 50-70°C, охлаждают полученный раствор до 45°C и выдерживают при этой температуре до окончания образования моногидрата хлоридрата цилпаторола, равномерно охлаждают до температуры ниже 20°C, вводят в суспензию зародыши тригидрата цилпаторола, взбалтывают смесь до окончания образования тригидрата хлоридрата цилпаторола, в течение 16 ч нагревают при 30°C, затем в течение 2 ч охлаждают до 0°C, выдерживают при 0°C 2 ч, отделяют полученные кристаллы и высушивают
3 Способ получения безводного хлоридрата цилпаторола в кристаллизованной форме с кристаллами размером менее 250 мк, содержащего менее

2

5% кристаллов размером менее 15 мк, отличающийся тем, что готовят перенасыщенный раствор хлоридрата цилпаторола в воде при температуре 30°C, через 1,5 ч выдерживания при 30°C суспензию равномерно охлаждают до 0°C, взбалтывают при 0°C в течение 2 ч, отделяют полученные кристаллы и высушивают
4 Способ получения безводного хлоридрата цилпаторола в кристаллизованной форме с кристаллами размером менее 250 мк, содержащего менее 5% кристаллов размером менее 15 мк, отличающийся тем, что хлоридрат цилпаторола растворяют в воде или 50%-ном растворе этанола при массовом соотношении примерно 1:10 при температуре 60-100°C, охлаждают полученный раствор до 15°C, добавляют зародыши тригидрата хлоридрата цилпаторола, затем в течение 3 ч при взбалтывании при 15°C добавляют насыщенный раствор хлоридрата цилпаторола в 50%-ном водном растворе этанола, температура насыщенного раствора при этом 85°C, и взбалтывают при этой температуре в течение 20 ч, затем равномерно за 1,5 ч охлаждают до 0°C и взбалтывают при 0°C в течение 2 ч, отделяют полученные кристаллы и высушивают
5 Моногидрат хлоридрата цилпаторола в качестве промежуточного продукта при получении безводного хлоридрата цилпаторола в кристаллизованной форме с кристаллами размером менее 250 мк, содержащего менее 5% кристаллов размером менее 15 мк
6 Тригидрат хлоридрата цилпаторола в качестве промежуточного продукта при получении безводного хлоридрата цилпаторола в кристаллизованной форме с кристаллами размером менее 250 мк, содержащего менее 5% кристаллов размером менее 15 мк

Настоящее изобретение относится к хлоридрату цилпаторола в особой кристаллизованной форме, к методу его получения и к используемым промежуточным продуктам

Предметом настоящего изобретения является безводный хлоридрат цилпаторола в кристаллизованной форме, отличающийся тем, что он содержит менее 5% кристаллов размером меньше 15

(13) C2
(11) 48941
(19) UA

микронов, а размер остальных кристаллов меньше 250 микронов

Хлоргидрат цилпатерола представляет собой продукт, известный своими биологическими свойствами, который может использоваться в животноводстве, как указано, например, во французском патенте № 2808046

Хлоргидрат цилпатерола позволяет улучшить привес и качество мяса домашних животных, например, у крупного рогатого скота и у свиней

Хлоргидрат цилпатерола может добавляться в корм для скота

Интерес вызывает приготовление премикса, который затем добавляется в корм для скота

Метод приготовления интересующего нас премикса заключается в приклеивании хлоргидрата цилпатерола на поверхность стержня початка кукурузы, с использованием, например, метода, описание которого приводится в патентной заявке ЕЭС № 197188

Размер частиц действующего начала должен быть меньше размера частиц основы

Для фиксации на поверхность стержней початков кукурузы, размер которых составляет от 300 до 800 микронов, желательнее, чтобы все частицы действующего начала были размером меньше 300 микронов, а размер большинства этих частиц должен составлять от 50 до 200 микронов. Для избежания образования пыли желательнее также, чтобы частицы действующего начала не были слишком мелкими

Когда частицы действующего начала слишком мелкие, они имеют форму пыли, и пользователь сталкивается с проблемой гигиенического характера, вызывающей затруднение дыхания и даже отравление, например, когда действующее начало проникает в легочные альвеолы. Кроме того, возникают серьезные проблемы загрязнения окружающей среды

В связи с этим появилась потребность получить хлоргидрат цилпатерола в подходящей гранулированной форме, соответствующей вышеуказанным нормам

Предметом настоящего изобретения также является метод получения, отличающийся тем, что

1 — получают перенасыщенный раствор хлоргидрата цилпатерола в воде или в смеси вода — этиловый спирт при температуре, превышающей +50°C,

2 — охлаждают полученный таким образом раствор, в результате чего происходит кристаллизация моногидрата,

3 — снижают температуру раствора до уровня ниже +20°C, в результате чего происходит кристаллизация тригидрата,

4 — высушивают и в результате получают микрокристаллизованный продукт в его безводной форме

Предметом настоящего изобретения также является вариант метода, отличающийся тем, что безводный хлоргидрат цилпатерола растворяют в воде при температуре ниже +30°C, в результате чего получают водный раствор, насыщенный хлоргидратом цилпатерола, который спонтанно рек-

ристаллизуется, образуя тригидрат

Кроме того, настоящее изобретение обладает вариантом предыдущего метода, отличающимся тем, что хлоргидрат цилпатерола растворяют в минимальном объеме воды, в горячем состоянии (от +60°C до +100°C), после чего этот раствор вливают в насыщенный раствор хлоргидрата цилпатерола в смеси воды и спирта, который взбалтывают при температуре ниже +20°C, предварительно засеивают зародышами тригидрата и в результате получают тригидрат, который высушивают для получения искомого продукта

В приведенной ниже экспериментальной части указаны предпочтительные условия использования метода настоящего изобретения

Моногидрат хлоргидрата цилпатерола является новым продуктом и тригидрат хлоргидрата цилпатерола также является новым продуктом и, следовательно, сам являясь предметом настоящего изобретения

Приводимые далее примеры иллюстрируют настоящее изобретение, вместе с тем, не ограничивая его

Приготовление 1

В реактор за один прием вводят 400г хлоргидрата цилпатерола, 480мл воды и 240мл этанола. Суспензию нагревают до температуры +70°C, в результате чего через 15мин она полностью растворяется. Затем раствор охлаждают до температуры +45°C и выдерживают при этом условии в течение 30мин, считая с начала кристаллизации моногидратной формы. Простым исследованием под оптическим микроскопом можно проверить игольчатую кристаллизацию, типичную для моногидрата. После этого суспензию равномерно охлаждают за 35мин до температуры +10°C. Полученную таким образом густую суспензию засеивают с помощью 0,2г микронизированной тригидратной формы ($H_2O = 13\%$, 97% частиц имеют размер < 10мк)

Суспензию взбалтывают при температуре +10°C до окончания превращения моногидратной формы в тригидратную форму. С помощью оптического микроскопа можно проверить зернистую кристаллизацию и отсутствие игольчатых кристаллов. Продолжительность превращения составляет от 5 до 17 часов. Затем суспензию нагревают за 16ч до температуры +30°C, а затем равномерно, за 2ч, охлаждают до 0°C. После 2-часового контакта при температуре 0°C продукт центрифугируют и промывают с использованием 100 мл 33-процентного водного раствора этанола. После этого кристаллы высушивают в течение 16ч при температуре +20°C при пониженном давлении (15 тор), а затем в течение 24ч при температуре +60°C, также при пониженном давлении, в присутствии едкого кали в таблетках. Затем сухой продукт пропускают через 0,6-миллиметровое сито. Таким образом получают 358г микрокристаллизованного хлоргидрата цилпатерола (вода 0,4 %, этанол 0,05%, размер частиц 3% < 15мк, 93% < 200мк, 100% < 245мк)

Приготовление 2

В реактор вводят 200мл воды, которую нагревают до температуры +30°C. Затем быстро добавляют 160г безводного веточного хлоргидрата цил-

патерола В результате происходит практически полное растворение Примерно через 10мин начинается спонтанная кристаллизация Наблюдение кристаллов в оптический микроскоп позволяет убедиться в том, что речь идет о тригидратной форме (кристаллы зернистой формы) По истечении 1ч 30мин контакта при температуре +30°C суспензию равномерно охлаждают за 1ч до температуры 0°C, а затем взбалтывают в течение 2ч при температуре 0°C После этого продукт центрифугируют, а маточные растворы удаляют промывкой с использованием 40мл воды Затем продукт высушивают при условиях, указанных в Приготовлении 1 В результате получают 144г микрокристаллизованного хлоргидрата цилпатерола, который пропускают через набор сит из нержавеющей стали, установленный на трехмерном вибраторе Таким образом получают 137г ситового остатка 50мк (вода 0,65%, размер частиц 1% < 15мк, 92% < 200мк, 99% < 250мк)

Приготовление 3

В реакторе растворяют 30г хлоргидрата цилпатерола в 300мл 50-процентного водного раствора этанола Затем раствор охлаждают до темпе-

ратуры +15°C, засеивают с помощью 4г измельченного тригидрата ($H_2O = 11,8\%$, размер частиц $60\% < 50\text{мк}$) После этого в течение 3ч при взбалтывании при температуре +15°C равномерно добавляют раствор 210г хлоргидрата цилпатерола в 300мл 50-процентного водного раствора этанола, температуру которого поддерживают примерно на уровне +85°C Затем суспензию нагревают до температуры +27°C и взбалтывают в течение 20ч при температуре +27°C После этого указанную суспензию равномерно, за 1ч 30мин, охлаждают до температуры 0°C и взбалтывают в течение 2ч при температуре 0°C Затем суспензию центрифугируют, а маточные растворы удаляют при температуре 0°C с использованием 80мл 50-процентного водного раствора этанола Изолированные кристаллы высушивают при пониженном давлении при условиях, указанных в Приготовлении 1 В результате получают 215г микрокристаллизованного хлоргидрата цилпатерола (вода 1,3%, размер частиц 4% < 15мк, 90% < 200мк, 99% < 250мк)

Физико-химические характеристики
Инфракрасный спектр

Таблица 1

Характеристические полосы каждой полиморфной модификации			
Форма	Безводная	Моногидратная	Тригидратная
Число волн характеристической полосы (см^{-1})	3280	3380	3470
	3180	3230	3350
	1705	3180	3100
	1600	1690	1670
	785	1610	1620
	745	795	785
		785	750
		750	
		735	

Дифференциальный калориметрический анализ

Каждая полиморфная модификация была та-

же определена с точки зрения дифференциального калориметрического анализа (ДКА)

Таблица 2

КДР-характеристики каждой полиморфной модификации		
Характеристики ДКА		
Безводная форма	Моногидрат	Тригидрат
Эндотерм при 219°C	Эндотерм при 170°C 219°C	Эндотерм при 64°C 103°C

Дифракционная картина порошков в рентгеновских лучах

Диаграммы были получены при $K\alpha$ -излучении меди, при длине волны $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ В нижеприве-

денной таблице D и I/I_1 представляют собой соответственно межплоскостные расстояния и относительную интенсивность

Таблица 3

Рентгеноструктурные характеристики каждой полиморфной модификации					
Безводная форма		Моногидрат		Тригидрат	
D	I/I ₁	D	I/I ₁	D	I/I ₁
10,99	0,92	42,44	0,20	9,18	0,669
8,59	0,20	12,59	0,19	7,92	0,14
7,79	0,51	7,73	1,00	6,88	0,20
6,09	0,55	7,00	0,19	6,10	0,29
5,93	0,48	6,63	0,13	5,32	0,13
5,82	0,34	6,09	0,15	5,04	0,18
5,29	0,24	5,93	0,16	4,79	0,17
4,30	0,37	5,75	0,13	4,73	0,23
4,20	0,28	5,63	0,13	4,59	0,18
3,98	0,33	5,51	0,13	4,27	0,16
3,90	0,38	4,91	0,18	3,98	0,22
3,72	0,84	4,52	0,17	3,83	1,00
3,59	1,00	4,27	0,21	3,72	0,30
3,45	0,47	4,21	0,21	3,58	0,14
2,88	0,31	3,90	0,22	3,49	0,74
2,71	0,18	3,82	0,27	3,45	0,26
		3,75	0,27	3,34	0,66
		3,71	0,33	3,23	0,95
		3,61	0,19	3,08	0,14
		3,51	0,36	3,06	0,14
		3,46	0,34	2,99	0,13
		3,35	0,31	2,96	0,13
		3,32	0,20	2,82	0,13
		3,28	0,16	2,69	0,10
		3,21	0,24	2,63	0,15
		3,14	0,23	2,60	0,17
		3,12	0,16	2,50	0,12
		3,05	0,12	2,43	0,12
		2,90	0,13		
		2,80	0,14		
		2,68	0,11		
		2,64	0,12		
		2,60	0,13		
		2,50	0,14		
		2,45	0,10		

Определение структуры тригидрата путем дифракции рентгеновскими лучами

Получение устойчивых кристаллов с 3 молекулами воды чрезвычайно затруднено, поскольку даже в атмосфере лаборатории тригидрат естественно теряет свою гидратную воду, постепенно превращаясь в безводную форму. И только получение монокристаллов тригидратной формы позволило подтвердить, с помощью рентгеновских лучей, присутствие 3-х молекул воды на каждый моль хлоргидрата цилпатерола (ХЦ). Таким образом, удалось определить кристаллическую

систему, параметры ячейки, пространственную группу и атомные координаты

Кристаллическая система	Триклинная
a (Å)	8,080
b (Å)	10,268
c (Å)	11,884
альфа (степень)	113,51
бета (степень)	90,65
гамма (степень)	102,34
Пространственная группа	P1
Ц	2
R	6,6

Атомные координаты

Атом	x/a	y/b	z/c	U(изо)
N(3)	0 4065(4)	0 2628(4)	-0 0120(3)	0 0193
C(7)	0 2882(5)	0 4401(5)	0 3820(4)	0 0201
C(17)	0 3973(5)	0 5156(5)	0 3268(4)	0 0215
C(15)	0 3405(5)	0 3057(5)	0 1118(4)	0 0211
C(9)	0 4474(5)	0 4538(4)	0 1967(4)	0 0206
C(8)	0 2511(5)	0 5136(5)	0 5029(4)	0 0231
N(4)	0 2008(5)	0 2939(4)	0 3449(3)	0 0247
O(2)	0 4488(4)	0 5546(3)	0 1403(3)	0 0235
C(11)	0 1122(6)	0 2777(5)	0 4390(4)	0 0280
C(14)	0 4657(6)	0 6642(5)	0 3992(4)	0 0268

	9	48941	10	
C(18)	0 2821(6)	0 1423(5)	-0 1169(4)	0 0276
C(12)	0 3426(7)	0 1890(5)	0 1599(4)	0 0273
C(21)	0 3124(6)	0 6610(5)	0 5710(4)	0 0297
N(10)	0 1406(5)	0 4126(4)	0 5330(4)	0 0289
C(13)	0 4260(6)	0 7355(5)	0 5177(4)	0 0305
C(23)	0 1943(7)	0 1689(5)	0 2302(5)	0 0319
C(19)	0 3766(7)	0 0613(6)	-0 2193(5)	0 0372
O(5)	0 0251(5)	0 1608(4)	0 4340(3)	0 0375
C(20)	0 1591(7)	0 2100(7)	-0 1595(6)	0 0431
CL(1)	0 2366(2)	0 8016(1)	0 9663(1)	0 0376
O(6)	0 2083(4)	0 7071(4)	1 1889(4)	0 0390
O(16)	-0 1916(5)	0 5875(4)	0 0697(4)	0 0497
O(22)	0 0405(7)	0 5001(5)	0 7688(4)	0 0598

Выводы

Нужный гранулометрический состав получен
С использованием метода патента ЕЭС
№ 0197188, и на основе продукта, полученного
методом 1, было получено 30кг премикса при 3
проц масса/масса

Полученный премикс дал удовлетворитель-
ные результаты при проведении хорошо извест-
ного специалистам испытания по методу Эйбаха,
как указано Д. Пикардом в статье «Feed Com-
pounder», 1992 г., стр. 16 и последующие

Испытание методом Эйбаха

С помощью видеоизмененного прибора Эйба-
ха получают пыль с соблюдением следующих
условий

Размер пробы

50г премикса

Частота вращения барабана

30об/мин

Продолжительность вращения

5мин

Расход подачи воздуха

4л/мин

Пористость фильтра

0,45мкм

Затем продукт, оставшийся на фильтре, экс-
трагируют ультразвуковым методом в метаноле
и дозируют методом HPLC

Результат испытания < 0,1мкг цилпатерола
на каждый фильтр

Испытание методом Эйбаха свидетельствует
о том, что полученные кристаллы прекрасно по-
ходят для их использования в методе получе-
ния премикса, описание которого приводится в
патентной заявке ЕЭС № 0197188

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71