



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56358 (13) C2

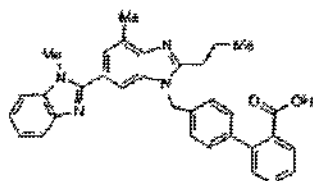
(51) 7 C07D235/18, A61K31/4184,
A61P9/12,9/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФНА МОДИФІКАЦІЯ ТЕЛМІСАРТАНУ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2001085811
(22) 07 01 2000
(24) 15 05 2003
(86) PCT/EP00/00065, 07 01 2000
(31) 199 01 921 5
(32) 19 01 1999
(33) DE
(46) 15 05 2003, Бюл. №5, 2003р
(72) Шнайдер Хайнріх, DE
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА КГ, DE
(56) EP 0502314, A, 09 09 1992
(57) 1 Поліморфна кристалічна модифікація В (форма В) телмісартану формули I



(I)

яка відрізняється тим, що ендотермічний максимум, який проявляється при термічному аналізі методом диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), становить $183 \pm 2^\circ\text{C}$

2 Телмісартан, який відрізняється тим, що він містить форму В за п 1

3 Спосіб отримання телмісартану за п 1 або 2,

який відрізняється тим, що

а) телмісартан розчиняють у суміші розчинників, яка складається з води, мурашиної кислоти і змішаного з ними органічного розчинника, нагрівають і потім отриманий розчин фільтрують,

б) органічний розчинник, необов'язково при одночасному дозованому додаванні води, відганяють,

в) телмісартан у формі В осаджують з решти розчину шляхом додавання відповідної основи і

г) продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають і сушать

4 Спосіб за п 3, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують ефіри органічних карбонових кислот, кетони або прості ефіри

5 Спосіб за пп 3 або 4, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують ацетон, метилетилкетон, метилацетат, етилацетат, етилформиат, диметилловий ефір етиленгліколю або тетрагідрофуран

6 Спосіб за пп 3, 4 або 5, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують ацетон, метилетилкетон, метилацетат, етилацетат або тетрагідрофуран

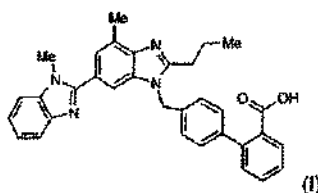
7 Спосіб за пп 3, 4, 5 або 6, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують етилацетат

8 Спосіб за пп 3, 4, 5, 6 або 7, який відрізняється тим, що як основу використовують аміак

Даний винахід стосується поліморфних модифікацій 4'-[2-н-пропіл-4-метил-6-(1-метилбензімідазол-2-іл)бензімідазол-1-ілметил]біфеніл-2-карбонової кислоти (згідно з INN телмісартан), насамперед поліморфної форми В, сумішей цих поліморфних модифікацій, способу одержання, який містить форму В телмісартану, і його застосування для виготовлення відповідного лікарського засобу

Передумови створення винаходу

Сполука телмісартан відома із заявки EP 505314 B1 і має таку хімічну структуру



(I)

Телмісартан, так само як і його фізіологічно прийнятні солі мають цінні фармакологічні властивості. Телмісартан являє собою антагоніст ангіотензину, насамперед антагоніст ангіотензину II,

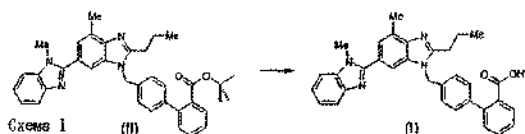
(13) C2

(11) 56358

(19) UA

який завдяки його фармакологічним властивостям може знайти застосування, наприклад, для лікування ппертонії і серцевої недостатності, для лікування зумовлених ішемією порушень периферичного кровообігу, ішемічної хвороби серця (стенокардії), для попередження подальшого розвитку серцевої недостатності після інфаркту міокарда, для лікування діабетичної невропатії, глаукоми, захворювань шлунково-кишкового тракту, а також захворювань сечового міхура. Інформацію про інші можливі галузі терапії можна дістати із заявки EP 502314 B1, яку включено в даний опис як посилання.

Згідно з технологією синтезу телмісартану як завершальна стадія передбачається омилення трет-бутилового ефіру формули II, яке здійснюють відповідно до схеми 1.



Відповідні рекомендації щодо здійснення зазначеного синтезу в лабораторних умовах можна знайти у згаданій заявці EP 502314 B1. Несподівано, однак, було встановлено, що реалізація цього вже відомого способу синтезу в промисловому масштабі пов'язана зі значними проблемами. Так, зокрема, при здійсненні синтезу телмісартану згідно зі схемою 1 у промисловому масштабі телмісартан після відповідної переробки отримують у вигляді продукту, який для завершального очищення слід піддавати ще одній операції, тобто кристалізації. У результаті цієї вимушеної операції морфологія викристалізованого кінцевого продукту зумовлює непередбачувані труднощі.

Так, наприклад, продукт, який випадає у вигляді твердої речовини у формі довгих голок, тільки з труднощами піддається фільтрації, промиванню і виділенню, крім того, через включення розчинника для його сушіння потрібен значний проміжок часу, а в процесі сушіння утворюються до того ж великі шматки. Подрібнення цих шматків спричиняє утворення сухого порошку, який виявляє високу тенденцію до електризування і практично не має сипкості.

При отриманні сполуки у промисловому масштабі через наявність у продукті вищезгаданих негативних властивостей постійно виникають дуже складні проблеми, усунення яких в умовах відтворення продукту у великих кількостях і потрібно високого ступеня його чистоти пов'язане зі значними труднощами або високими додатковими матеріально-технічними витратами.

З урахуванням вищевикладеного в основу даного винаходу було покладено завдання отримати телмісартан в такій формі, яка дозволяла б здійснювати у промисловому масштабі його синтез, переробку, очищення і виділення, уникаючи при цьому зазначених недоліків.

Опис винаходу

Несподівано було встановлено, що телмісартан у вигляді твердої речовини можна представити в різних кристалічних модифікаціях. Залежно від

процесу кристалізації його можна переводити в дві різні поліморфні форми А і В.

Перша з них - поліморфна модифікація А - являє собою відому з рівня техніки, широко доступну форму телмісартану, отримання якої в промисловому масштабі, відповідно очищення, виділення і сушіння продукту зумовлені названими вище труднощами.

На відміну від першої, друга поліморфна форма В телмісартану, як несподівано було встановлено, не виявляє схильності до електризування, винятково легко піддається вакуум-фільтрації, центрифугуванню, промивці і сушінню і не вимагає подрібнення для надання їй сипкості.

Поліморфну форму В телмісартану отримують згідно з винаходом таким чином.

У змішувачі відповідних розмірів телмісартан у вигляді сирого продукту (кристалізованого, наприклад, з диметилформаміду, диметилацетаміду або под.) необов'язково разом з 1 - 5 мас. %-им, бажано з 3 мас. %-им активованим вугіллям спочатку змішують із сумішшю розчинників, яка складається з води, мурашиної кислоти і відповідного органічного розчинника, і потім розчиняють при підвищеній температурі, бажано в інтервалі від 50 до 90°C, особливо бажано в інтервалі від 60 до 80°C.

Істотним для винаходу є застосування суміші розчинників складу мурашина кислота/вода з органічним розчинником, який згідно з винаходом має задовольняти таким умовам. Він повинен, по-перше, мати здатність утворювати розчин із сумішшю мурашиної кислоти і води. По-друге, хімічно він має бути практично інертним щодо суміші мурашиної кислоти і води і, по-третє, він має бути таким, що легко відганяється з суміші мурашиної кислоти і води. Використовувати для цього можна ефіри органічних карбонових кислот, кетони або прості ефіри. Як приклади можна назвати серед іншого ацетон, метилетилкетон, метилацетат, етилацетат, етилформат, диметилловий ефір етиленгліколю і тетрагідрофуран. Бажаними згідно з винаходом є ацетон, метилетилкетон, метилацетат, етилацетат і ТГФ, особливо бажаний з них етилацетат.

Згідно з винаходом, для приготування суміші розчинників з розрахунку на один моль телмісартану передбачається використовувати 0,3 - 0,7 л води, 10 - 15 моль мурашиної кислоти і 0,3 - 0,9 л органічних розчинників.

Бажаним є таке співвідношення компонентів у перерахунку на 1 моль телмісартану: 0,4 - 0,6 л води, 11 - 13 моль мурашиної кислоти і 0,4 - 0,7 л органічного розчинника. Особливо бажане таке співвідношення: приблизно 0,5 л води, приблизно 11,5 - 12 моль мурашиної кислоти і приблизно 0,5 л органічного розчинника, також в перерахунку на 1 моль телмісартану.

Згідно з винаходом після згаданого вище нагрівання одержаний розчин фільтрують і потім промивають сумішшю вищезазначеного органічного розчинника з мурашиною кислотою. При цьому промивальний розчин з розрахунку на один моль телмісартану може містити 0,3 - 1,0 моль, бажано 0,4 - 0,6 моля і найбільш бажано приблизно 0,5 моля мурашиної кислоти. Кількість промивального розчину визначається, як очевидно, кількістю

розчиненого телмісартану

Згідно з винаходом вводять органічний розчинник в промивальну суміш бажано в кількості 0,1 - 0,4, бажаніше 0,15 - 0,3 і особливо бажано 0,2л, у перерахунок на 1 моль телмісартану

Після промивання залишку на фільтрі описаним промивальним розчином органічний розчинник при одночасному дозованому додаванні води по змозі повністю відганяють. Температуру при цьому підтримують в інтервалі від 60 до 100°C, бажано від 70 до 100°C. Загальна кількість води, яку додають, відповідає загальною кількості розчинника, який відганяють. Така практично повна відгонка органічного розчинника в принципі передбачена у винаході, хоч і не є обов'язковою. Цю відгонку проводять доти, доки одночасно не буде видалена, частково азеотропним шляхом, також вода. Відігнаний органічний розчинник, у разі потреби після відділення водної фази, можна повторно використати в подальших реакціях.

Для осадження поліморфної форми В телмісартану потім охолоджують до температури в інтервалі від 15 до 60°, бажано до 20 - 30°C і осаджують за допомогою основи. Кількість використаної основи залежить від кількості мурашиної кислоти, яка використовується. Бажано додавати основу на 0 - 2 моль менше в порівнянні з умістом мурашиної кислоти. Особливо бажано додавати основу на 0,3 - 1,5 моль в порівнянні з умістом мурашиної кислоти. Найбільш бажано додавати основу на 0,5 - 1 моль менше в порівнянні з кількістю наявної мурашиної кислоти. Як основи прийнятні як водні розчини гідроксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду літію, так і аміаку. Крім того, можна використовувати такі органічні основи, як триетиламін, дізопропіламін або ж ДБУ (діазабіциклоундецен). Особливо бажані як основи вищезазначені водні розчини гідроксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду літію і аміаку, з яких найбільш важливими є водні розчини аміаку.

Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і звичайно сушать під вакуумом при 120 - 125°C.

Аналіз проби, безпосередньо відібраної після центрифугування і підданої в лабораторних умовах сушінню в тонкому шарі в сушильний шафі з циркуляцією повітря, показував, як правило, наявність кристалічної модифікації В в кількості 95 - 99%.

Після центрифугування продукт, залежно від температури, значення рН, часу перебування в апараті і вмісту води, до кінця сушіння починав частково перетворюватися на модифікацію А. Тому в умовах промислового виробництва співвідношення між формою А і формою В після сушіння становить принаймні приблизно 10 - 90, але може досягати і показника 60 - 40.

Як позитивний чинник слід, однак, зазначити, що навіть при такому низькому вмісті форми В в умовах промислового виробництва вдається зберегти потрібні позитивні властивості продукту (наприклад низьку тенденцію до електризування, низьку схильність до грудкування, збереження сипкості і т.д.). Істотним згідно з винаходом є те, що у зазначеному вище процесі кристалізації спочатку утворюється лише форма В і її типовий мак-

роскопічний кристалічний форми, і ця макроскопічна кристалічна форма в умовах сушіння, незважаючи на часткову трансформацію в форму А, практично повністю зберігається.

Іншими перевагами пропонованого у винаході технічного рішення є високий вихід з одиниці об'єму в одиницю часу, так само як і високий вихід телмісартану з потрібним ступенем чистоти із забезпеченням при цьому і його практично кількісного виділення.

Телмісартан в формі А, який отримують за відомим з рівня техніки способом, з багатьох поглядів відрізняється від телмісартану, який отримують згідно з винаходом. Ці відмінності стосуються насамперед умісту в ньому поліморфної форми В із зазначеними вище позитивними властивостями продукту. Інші істотні відмінності розглядаються нижче.

Телмісартан в формі А кристалізується у вигляді довгих, бажано тонких голок, які злипаються на зразок повсті. Кристалічна ж модифікація телмісартану в формі В утворює дуже щільні кристали у вигляді кубиків і кульок, які мають чудову сипкість аналогічно піску або гравію.

Ще одна істотна відмінність поліморфних модифікацій А і В телмісартану один від одного полягає в значній різниці температури їх плавлення. Температура плавлення форми В, визначена за допомогою ДСК (диференційної сканувальної калориметрії), дорівнює $183 \pm 2^\circ\text{C}$, тоді як форма А плавиться при $269 \pm 2^\circ\text{C}$ (визначення також за допомогою ДСК). Після розплавлення форма В телмісартану, яка має більш низьку температуру плавлення, знову кристалізується у вигляді форми А. Наслідком цього є, зокрема, той факт, що за визначенням з допомогою ДСК ендотермічним максимумом, який становить $183 \pm 2^\circ\text{C}$, іде характеристичний екзотермічний максимум, унаслідок чого при кристалізації розплаву форми В відбувається її трансформація у високоплавку форму А. Одержані за допомогою виміральної системи типу Mettler DSC-20, TA 8000 ДСК-діаграми наведено на кресленні (Фіг.)

Поліморфні модифікації А і В відрізняються одна від одної також своїм ІЧ-спектром. Завдяки цій відмінності ІЧ-спектроскопію у разі потреби можна використати для аналізу кількісного співвідношення обох кристалічних модифікацій в кінцевому продукті після сушіння. Чиста поліморфна форма А має в ІЧ-спектрі характеристичну смугу (лінію) при 815cm^{-1} . У поліморфної форми В спостерігається зсув до показника 830cm^{-1} . Оскільки інтервал між цими обома характеристичними смугами форм А і В є цілком достатнім, даний чинник з успіхом можна використати для вищезазначеного аналізу кількісного співвідношення обох кристалічних модифікацій. ІЧ-спектроскопічний аналіз обох поліморфних форм А і В проводили за допомогою спектрометра типу Nicolet FTIR Spectrometer Magna - ІЧ 550 в КBr (2,5 мм моля на 300 мг КBr, програмне забезпечення Nicolet software package OMNIC, версія 1.20).

На наведених нижче прикладах більш детально пояснюються можливі варіанти здійснення способу очищення і кристалізації при отриманні поліморфної форми В телмісартану. При цьому дані

приклади ніяким чином не обмежують обсяг винаходу

Приклад 1

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 205,6кг одержаного після перекристалізації телмісартану(перекристалізація з диметилформаміду або диметилацетаміду), 6,2кг активованого вугілля, 205,6л води, 211,6кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої) і 205,6л етилацетату. Після цього приблизно протягом 1 години перемішують при 70 - 80°C, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач об'ємом 1200л і промивають сумішшю з 82,2л етилацетату і 9,2кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої). При одночасному дозованому додаванні 308л води при 80 - 100°C відганяють приблизно 308л розчинника, після чого охолоджують до 20 - 30°C і шляхом дозованого додавання в сумі 313кг 25%-го розчину аміаку проводять осадження. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать при 120 - 125°C.

Вихід 200кг телмісартану(97,3% від теорії)

Приклад 2

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 185кг одержаного після перекристалізації телмісартану(перекристалізація з диметилформаміду або диметилацетаміду), 5,6кг активованого вугілля, 185л води, 190,4кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої) і 185л тетрагідрофурану. Після цього приблизно протягом 1 години перемішують при 60 - 70°C, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач об'ємом 1200л і промивають сумішшю з 74л тетрагідрофурану і 8,3кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої). При одночасному дозованому додаванні 278л води при 70 - 100°C відганяють приблизно 278л розчинника, після чого охолоджують до 20 - 30°C і шляхом дозованого додавання в сумі 281,5кг 25%-го розчину аміаку проводять осадження. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать при 120 - 125°C.

Вихід 180кг телмісартану(97,3% від теорії)

Приклад 3

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 185кг одержаного після перекристалізації телмісартану(перекристалізація з диметилформаміду або диметилацетаміду), 5,6кг активованого вугілля, 185л води, 190,4кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої) і 185л метилетилкетону. Після цього приблизно

протягом 1 години перемішують при 60 - 70°C, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач об'ємом 1200л і промивають сумішшю з 74л метилетилкетону і 8,3кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої). При одночасному дозованому додаванні 278л води при 80 - 100°C відганяють приблизно 278л розчинника, після чого охолоджують до 20 - 30°C і шляхом дозованого додавання в сумі 281,5кг 25%-го розчину аміаку проводять осадження. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать при 120 - 125°C.

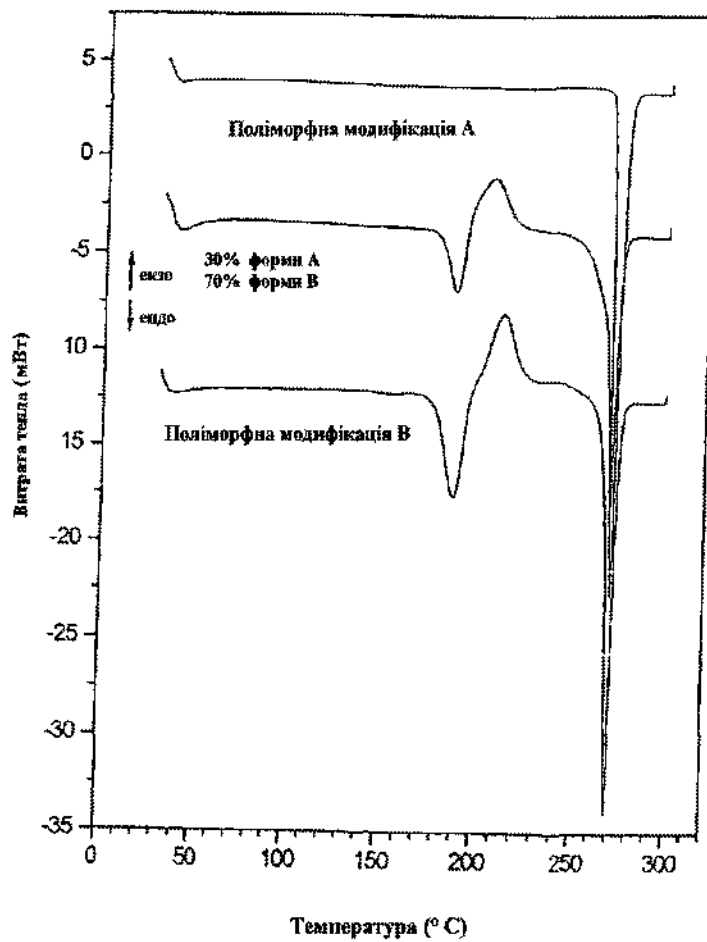
Вихід 178кг телмісартану(96,2% від теорії)

Порівняльний приклад

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 150кг телмісартану(після перекристалізації з диметилформаміду або диметилацетаміду), 7,5кг активованого вугілля, 750л етанолу і 30кг 25%-го водного розчину аміаку. Після цього перемішують приблизно протягом 1 години, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач такого ж об'єму 1200л і промивають 150л етанолу. Далі нагрівають до 70 - 80°C, додають 35кг крижаної оцтової кислоти і продовжують перемішування ще протягом 1,5 - 2год при 75 - 80°C. Після цього охолоджують до 0 - 10°C і повторно перемішують протягом 2 годин. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають 300л етанолу і 300л води і сушать при 70 - 90°C.

Вихід 135кг телмісартану(90% від теорії), чиста форма А.

При здійсненні технологічного процесу, пропонуваного у винаході, телмісартан унаслідок часткової трансформації під час сушіння поліморфної форми В в поліморфну форму А отримують у вигляді чистої речовини в суміші обох поліморфних форм. Однак цей чинник не впливає ніяким чином на властивості лікарського засобу, оскільки, наприклад, для виготовлення надалі таблеток з телмісартану суміш поліморфних модифікацій А і В розчиняють у 0,1н розчині NaOH і розпилювальним сушінням переводять у гомогенний і повністю аморфний гранулят, який потім відповідним чином таблетують. Більш докладні додаткові відомості щодо застосування продуктів за винаходом для виготовлення відповідного лікарського засобу містяться в заявці EP 502314 B1, яку включено в даний опис як посилання.



Фіг.