



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57045

(13) C2

(51) 7 C07D403/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ КРИСТАЛІЗАЦІЇ ЛОЗАРТАНУ

1

(21) 99052915
(22) 24 10 1997
(24) 16 06 2003
(86) PCT/US97/19442, 24 10 1997
(31) 60/029,326
(32) 29 10 1996
(33) US
(31) 9625804 1
(32) 12 12 1996
(33) GB
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.
(72) Брін Патрік, US, Дайенманн Ерік А, US, Епштейн Альберт Д, US, Ларсон Карен А, US, Кеннеді Майкл Т, US, Махадеван Гарі, US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) WO 95 17396, A, 27 05 1993
WO 95 17396, A, 29 06 1995
(57) 1 Спосіб кристалізації калійлозартану, при якому проводять такі стадії
а) перегонка суміші ізопропанол-вода, що містить калійлозартан, до вмісту води від приблизно 2,4 до приблизно 2,8%,
б) охолодження суміші до температури від приблизно 65°C до приблизно 70°C,
в) додавання в ємність приблизно 0,5 мас. % суспензії тонкорозмеленого калійлозартану в циклогексані при температурі від приблизно 60°C до приблизно 65°C із швидкістю приблизно 0,3 л/хв доти, поки не буде досягнута точка помутніння при вмісті води від приблизно 1,8 до приблизно 2,3%,
г) витримування суміші приблизно десять хвилин,
д) додавання від приблизно 3 до приблизно 10 мас. % тонкорозмеленого калійлозартану для внесення затравки в суміш в інтервалі температур від приблизно 60°C до приблизно 70°C,
е) витримування затравленої суміші протягом від приблизно 1 до приблизно 2 годин, в інтервалі температур від приблизно 60°C до температури кипіння, при перемішуванні,
ж) додавання при температурі приблизно 60-65°C розчину циклогексану протягом приблизно двох годин при підтримці температури суміші приблизно 68°C,
з) перегонка суміші при постійному об'ємі до вмісту води приблизно 0,5% при збереженні постійного

2

об'єму за рахунок додавання суміші циклогексану і ізопропанолу в співвідношенні по об'єму від приблизно 50 50 до 80 20,
і) перегонка суміші до густини суспензії приблизно 200 г/л і вмісту води менше ніж приблизно 0,1%, при додаванні, якщо це необхідно, циклогексану, так щоб підтримувати співвідношення циклогексан-ізопропанол від приблизно 50 50 до приблизно 60 40 по об'єму,
к) охолодження суміші до температури від приблизно 20°C до приблизно 30°C,
л) фільтрування суміші для виділення кристалічного калійлозартану,
м) промивання кристалічного матеріалу сумішшю циклогексан-ізопропанол у співвідношенні 75 25,
н) промивання кристалічного матеріалу циклогексаном, і
о) сушіння кристалічного калійлозартану під вакуумом при температурі від приблизно 45°C до приблизно 50°C
2 Спосіб згідно з п. 1, який відрізняється тим, що додають тонкорозмелений калійлозартан у кількості від приблизно 3 до приблизно 8 мас. %
3 Спосіб згідно з п. 2, який відрізняється тим, що стадію перегонки суміші ізопропанол-вода проводять доти, поки не досягається вміст води від приблизно 2,6 до приблизно 2,8%
4 Спосіб згідно з п. 3, який відрізняється тим, що суспензію циклогексан-калійлозартан додають до досягнення точки помутніння при вмісті води від приблизно 1,8 до приблизно 2,0%
5 Спосіб згідно з п. 4, який відрізняється тим, що температуру на стадії внесення затравки підтримують від приблизно 65°C до приблизно 70°C
6 Спосіб згідно з п. 5, який відрізняється тим, що перегонку при постійному об'ємі проводять доти, поки вміст води не складе менше ніж приблизно 0,5%
7 Спосіб згідно з п. 6, який відрізняється тим, що додають приблизно 5 мас. % тонкорозмеленого калійлозартану
8 Спосіб згідно з п. 7, який відрізняється тим, що розмір часток тонкорозмеленого калійлозартану складає від приблизно 8 до приблизно 10 мкм

(13) C2

(11) 57045

(19) UA

Калій-лозартан, відомий також як калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл)метил]-5-гідроксиметил)імідазолу, апробований для лікування гіпертензії

Відомо, що лозартан гальмує дію октапептидного гормону ангіотензину II (All) і внаслідок цього придатний для полегшення стану гіпертензії, викликаного ангіотензином. Фермент ренін впливає на α -2-глобулін плазми крові, ангіотензиноген, з утворенням ангіотензину I, який потім перетворюється в All під дією ангіотензинперетворюючого ферменту. Ця речовина являє собою потужний судинозвужувальний агент, який є агентом підвищення тиску крові в різних видів ссавців, таких як пацюки, собаки і люди. Лозартан гальмує вплив All на його рецепторах на клітці-мішені і, таким чином, запобігає підвищенню тиску крові, викликане взаємодією гормон-рецептор. За допомогою введення лозартану видам ссавців, що мають атеросклероз і/або високе утримування холестерину і/або гіпертензію внаслідок впливу All, тиск крові у них знижується. Лозартан придатний також для лікування високого утримування холестерину шляхом зниження загального утримування холестерину. Введення лозартану разом із діуретиком, таким як уросемід або пірохлортіазид або у варіанті поетапної комбінованої терапії (спершу діуретик), або у виді фізичної суміші, поліпшує антигіпертензивну дію лозартану при одночасному лікуванні атеросклерозу і зниженні рівня утримування холестерину. Введення лозартану разом із нестероїдним протизапальним лікарським препаратом може запобігти нирковій недостатності, яка іноді є результатом уведення цього препарату.

Фігура. Схема компонування устаткування для запропонованого способу кристалізації.

Даний винахід стосується способу керованої кристалізації калій-лозартану з використанням додавання антирозчинника в сполученні з масовим внесенням затравки із метою одержати бажану морфологію кристала й об'ємні фізичні властивості, необхідні для успішної технології приготування лікарських препаратів.

Спосіб кристалізації калій-лозартану включає такі стадії:

а) перегонка суміші ізопропанол-вода, що містить калій-лозартан, до вмісту води від приблизно 2,4 до приблизно 2,8%,

б) охолодження суміші до температури від приблизно 65 до приблизно 70°C,

в) додавання в ємність приблизно 0,5мас % тонко розмеленого калій-лозартану в суспензію циклогексану при температурі від приблизно 60°C до приблизно 65°C із швидкістю приблизно 0,3л/хв доти, поки не буде досягнута точка помутніння при вмісті води від приблизно 1,8 до приблизно 2,3%,

г) витримування суміші приблизно десятих хвилин,

д) додавання від приблизно 3 до приблизно 10мас % тонко розмеленого калій-лозартану для внесення затравки в суміш в інтервалі температур від приблизно 60°C до приблизно 70°C,

е) витримування затравленої суміші в продо-

вження від приблизно одного до приблизно 2 годин, в інтервалі температур від приблизно 60°C до температури кипіння, при перемішуванні,

ж) додавання при температурі приблизно 60 - 65°C розчину циклогексану в продовження періоду часу приблизно дві години при підтримці температури суміші приблизно 68°C,

з) перегонка суміші при постійному об'ємі до вмісту води приблизно 0,5% при збереженні постійного об'єму за рахунок додавання суміші циклогексану і ізопропанолу в співвідношенні по об'єму від приблизно 50/50 до 80/20,

і) перегонка суміші до щільності суспензії приблизно 200г/л і вмісту води менше ніж приблизно 0,1%, при додаванні, якщо це необхідно, циклогексану, так щоб підтримувати відношення циклогексан і ізопропанол від приблизно 50/50 до приблизно 60/40 по об'єму,

к) охолодження суміші до температури від приблизно 20°C до приблизно 30°C,

л) фільтрування суміші для виділення кристалічного калій-лозартану,

м) промивання кристалічного матеріалу сумішшю циклогексан і ізопропанол у співвідношенні 75/25,

н) промивання кристалічного матеріалу циклогексаном, і

о) сушіння кристалічного калій-лозартану під вакуумом при температурі від приблизно 45°C до приблизно 50°C.

Пропонується варіант здійснення описаного вище способу, в якому добавляється від приблизно 3 до приблизно 8мас % затравки у вигляді тонко розмеленого калій-лозартану.

Пропонується варіант здійснення описаного вище способу, у якому стадія перегонки суміші ізопропанол-вода протікає доти, поки не досягається вміст води від приблизно 2,6 до приблизно 2,8%.

Пропонується варіант здійснення описаного вище способу, в якому суспензія калій-

лозартану в циклогексані добавляється до досягнення точки помутніння при утримуванні води від приблизно 1,8 до приблизно 2,0%.

Пропонується варіант здійснення описаного вище способу, в якому температура на стадії внесення затравки складає від приблизно 65°C до приблизно 70°C.

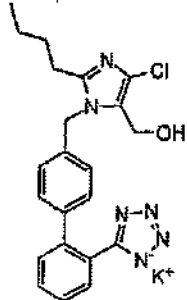
Пропонується варіант здійснення описаного вище способу, в якому перегонка при постійному об'ємі проводиться доти, поки вміст води не складе менше ніж приблизно 0,5%.

У кращому варіанті здійснення описаного вище способу, добавляється приблизно 5мас % затравки у вигляді тонко розмеленого калій-лозартану.

Пропонується варіант здійснення описаного вище способу, в якому розмір частинок затравки у вигляді тонко подрібненого калій-лозартану складає від приблизно 8 до приблизно 10мкм.

Лозартан, добре відомий як калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл)метил]-5-(гідроксиметил)імідазолу (Формула I), є корисним для лікування гіпертензії в якості AT₁-

вибірною антагоніста анпотензину II



калій-лозартан

Калій-лозартан може бути одержаний із використанням реакцій і методик, описаних у патенті США №5138069 і WO 93/10106 або ж в одному з трьох його аналогів у США, а саме патенті США №5130439, виданому 14 липня 1992р., патенті США №5206374, виданому 27 квітня 1993р., і документі США Ser No 07/911813, зареєстрованому 10 липня 1992р.

Був розроблений спосіб приготування препаратів на основі калій-лозартану з використанням матеріалу, який був кристалізований за посередництвом зародкоутворення з використанням неконтрольованого процесу перегонки. Морфологія кристалів являла собою морфологію дрібних плоских стрижнів. У спробі зробити існуючу методику кристалізації в більшому ступені керованою, «перепінний» процес був почасти удосконалений, так щоб включити внесення затравки і підтримку постійного складу розчинника. Однак, морфологія, що утворилася в результаті, являла собою морфологію великих 3-мірних кристалів. Цей матеріал не може бути використаний для приготування лікарських препаратів із використанням існуючої технології приготування. Експерименти в порівнянні стосовних до технології приготування лікарських препаратів властивостей дрібних плоских стрижнів, одержаних за допомогою іншого експериментального способу кристалізації, із властивостями кластерів переконливо довели важливість розміру кристалів і їх морфології в технології приготування лікарських препаратів. Це приводить до строго заданих характеристик розміру частинок і напійної щільності об'ємного калій-лозартану.

Використання регульованого за допомогою антирозчинника процесу затравки впливає з нашою попередньої роботи і необхідності внести удосконалення. В якості основної рушійної сили кристалізації був використаний циклогексан в якості антирозчинника, а не перегонка. Це дає можливість для більшого контролю за наближенням до насичення, ніж перегонка. (Циклогексан використовується в якості антирозчинника. Використовувалося внесення затравки в циклогексан, однак не з метою визначення точки помутніння). Однак використання антирозчинника самого по собі або з деякою кількістю затравки, що знаходиться в ньому, всі ще приводить до різних фізичних властивостей через наявну тенденцію K-солі до утворення пересиченого розчину і потім самовільного зародкоутворення. Удосконалення цього процесу включили більш жорсткий контроль над температурою, більш жорсткий контроль над вмістом води і масове внесення затравки при насиченні. Саме це з'яв-

илося суттю способу, у силу якої він здатний давати кристали, що мають бажаний розподіл розміру частинок і морфологію, необхідні для успішного приготування лікарських препаратів.

В спосіб згідно з винаходом, застосовується більш традиційна концепція кристалізації, тобто для керування наближенням до насичення і для управління ростом кристалів використовується додавання антирозчинника. В цьому способі розчин калієвої солі лозартану в суміші ізопропанол-вода переганяють до значення показника KF (вміст води за результатами титрування по Карлу Фішеру) приблизно 2,6%. Циклогексан, що містить малу кількість затравки (0,5% затравки складає 5мас % у розчині від очікуваного продукту K-солі, тобто складає 5% від кількості, очікуваної в результаті кристалізації), додається аж до моменту початку кристалізації, називаного «точка помутніння». Затравка додається в циклогексан із метою запобігти пересиченню в завантажений порції матеріалу. Таким чином, затравка буде розчинятися в процесі початкових стадій додавання циклогексану, однак у міру того, як оброблювана порція матеріалу буде досягати стану насичення, затравка перестане розчинятися, і порція матеріалу стане мутною. Під час деяких з експериментів визначення точки помутніння було утруднено. Деякі порції матеріалу ставали мутними при значенні показника KF приблизно 2,4%. Коли в таку порцію матеріалу вносили затравку при значенні KF, що дорівнює 2,25%, затравка розчинялася. Таким чином, сама по собі точка помутніння не може використовуватися як єдина ознака точки насичення. В міру нагромадження експериментальних даних при проведенні процесу інтервали показника KF були звужені, що тим самим мінімізувало необхідність визначати точку помутніння. Переважно внесення 5% затравки виконувалося на основі значення KF, після того, як була додана задана кількість суспензії в циклогексані. Таким чином, коли було додано досить суміші циклогексан/затравка, щоб знизити показник KF в оброблюваній порції до розміру від приблизно 1,8% до приблизно 2,0%, порцію матеріалу затравлювали тонко розмеленою затравкою у кількості 5%. В попередніх способах використання тонко розмеленої затравки приводило до утворення кластерів. В спосіб згідно з винаходом, уведене «загартовуваного» витримування після додавання затравки, за допомогою чого відбувається звільнення від введених у кристал у результаті розмелювання осередків напруги за рахунок динамічної рівноваги процесу розчинення в системі. По закінченні витримування, залишок циклогексану повільно додають до оброблюваної порції, так щоб довести об'ємне співвідношення циклогексан-ізопропанол до значення приблизно 55/45. З цього моменту обробка продовжується так само, як у випадку процесу, заснованого цілком на перегонці. Перевага, однак, полягає в тому, що показник KF має багато менше значення (від 1,2 до 1,3% проти від 1,5 до 1,6%), так що більша значна частина оброблюваної порції виявляється такою, що викристалізувалася. Фактично, при цьому значенні KF викристалізувалося приблизно 50% оброблюваної порції матеріалу. Отже час циклу перегонки стає менше критичним чинни-

ком у зародкоутворенні і рості кристалів

Технологічна схема процесу кристалізації

1) Одержання суспензії циклогексану	II) Сушіння і кристалізація
Ємність А	Ємність В
1) Завантажити 12,4кг циклогексану (ЦГ)	5) Завантажити 25,4кг ізопропанолу (ІП)
2) Завантажити 40г калієвої солі лозартану (К-сіль)	6) Завантажити 900мл води
3) Нагріти до 60°C	7) Завантажити 8,0кг К-солі
4) Провести рециркуляцію суспензії	8) Перегнати до вмісту води приблизно 2,6% (підтримуючи постійний об'єм)
9а) Перемістити суспензію до досягнення точки помутніння (вміст води приблизно 1,9%)	9б) Витримати 10 хвилин
12) Завантажити 19кг ЦГ і нагріти до 60°C	10) Внести 400г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі
13) Перемістити ЦГ у продовження 1 години	11) Витримати 2 години при 68°C
	14) Перегнати до вмісту води приблизно 0,5%, додаючи обернено в ємність суміш ЦГ ІП 75 25
	15) Упарити до 200г/л
	16) Остудити до ~25°C
	17) Взяти зразки для КФ-титрування, рідинної і газової хроматографії
	18) Злити на фільтрований бачок розміром 48,3см
	19) Промити 20-ю кг суміші ЦГ ІП 75 25
	20) Промити 20-ю кг ЦГ
	21) У вакуумну сушарку, на розмелювання і змішування

Наступні приклади далі ілюструють одержання капій-лозартану і, як такі, не повинні розглядатися або тлумачитися як такі, що обмежують винахід, викладений у формулі винаходу, що додається

ПРИКЛАД 1

Калієва сіль 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-5-метанолу

Ізопропанол (23,4кг) завантажували в ємність об'ємом 189,3л, а потім добавляли 7,5кг 3-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-5-метанолу у вигляді вільної кислоти (чистота 98,6%мас). Всю оброблювану порцію матеріалу нагрівали до 35 - 45°C і добавляли 1,864кг 8,91н КОН із наступним витримуванням у продовження однієї години

Добавляли 80мл 8,91н КОН і після витримування в продовження 15 хвилин утримування вільної кислоти знижувалося до 2,02%. Нарешті, за допомогою 35мл КОН доводили залишковий рівень вмісту вільної кислоти до 0,1% (ступінь перетворення в калієву сіль 99,9%). Оброблювану порцію матеріалу переміщали у поле-барабан із використанням азоту під тиском 48,3 - 103,4кПа. Вихідну ємність об'ємом 189,3л промивали 18,9 літрами суміші циклогексан ізопропанол, яку відкидали, і оброблювану порцію знову завантажували в ємність через фільтр із розміром пір 10мкм, а потім через фільтр із розміром пор 0,8мкм із використанням залишкового вакууму

Оброблювану порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі із супутнім додаванням ізопропанолу, щоб знизити вміст води. Усього було перегнано 21,5л [Температура перегонки складала 82°C. Показник КФ оброблюваної порції складав 2,56%, добавляли 30мл води, щоб довести КФ до 2,64%. КФ позначає титрування по Карлу Фішеру

(Karl Fisher titration), за допомогою якого робиться аналіз на вміст води]

Під час перегонки ізопропанолу 12,4кг циклогексану і 40г тонко розмеленої К-солі завантажували в судину об'ємом 75,7л і нагрівали до 60 - 65°C. Потім суспензію піддавали рециркуляції через ємність об'ємом 74,7л у процесі підготовки до переміщення у кристалізатор об'ємом 189,3л. Коли процес переміщення починався, було замічено, що розчин К-солі був прозорим. Швидкість переміщення складала приблизно 0,3л/хв. Температура в ємності об'ємом 75,7л складала 55 - 60°C, тоді як у ємності об'ємом 189,3л вона складала 65 - 74°C. Усього було потрібно 10,6кг суспензії, щоб досягти точки помутніння (значення КФ порції складало при цьому 1,94%). Кількість доданої суспензії визначалася шляхом спорожнення ємності об'ємом 75,7л і зважування матеріалу, що залишився. За допомогою газової хроматографії було встановлено, що об'ємне відношення циклогексан/ізопропанол складає 25/75

Чотириста грамів тонко розмеленої К-солі добавляли до оброблюваної порції і витримували при 68°C в продовження двох годин

Циклогексан (20,5кг) завантажували в ємність об'ємом 75,7л і нагрівали до 60 - 65°C. Цю речовину завантажували в ємність об'ємом 189,3л із використанням тиску азоту в продовження періоду часу у дві години при підтримуванні температури оброблюваної порції, що дорівнює 68°C

Оброблювану порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі із супутнім додаванням суміші циклогексан ізопропанол у співвідношенні 75 25. Всього було перегнано 57 літрів і додано 45кг суміші 75 25

Оброблювану порцію упарювали до об'єму приблизно 38 літрів шляхом перегонки 47,3 літри і

завантаження знову 6,0кг циклогексану

За допомогою газової хроматографії було встановлено, що об'ємне відношення циклогексан-ізопропанол складає 64,6/35,4

Збирали додатково 22,7л дистилату при одночасному додаванні 18кг суміші циклогексан-ізопропанол у співвідношенні 75/25, так щоб понизити кінцеве значення КФ у порції до 0,02% Концентрація К-солі складала 2,3г/л

Потім оброблювану порцію охолоджували до 20 - 30°C, фільтрували на фільтрувальному бачку діаметром 48,3см, вистеленому тканиною/папером/тканиною, і промивали 20-ю кг суміші циклогексан-ізопропанол 75/25, а потім 20-ю кг циклогексану. Порцію сушили на лотках під вакуумом при видавленні азоту зі швидкістю 14,16 нормальних л/хв при 45 - 50°C в продовження 8 годин. Було одержано всього 7,8кг продукту, що має чистоту 99,9%мас. Згідно з даними ВЕЖХ

ПРИКЛАД 2

Калієва сіль 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-5-метанолу

25,4кг ізопропанолу і 8кг К-солі завантажували в ємність об'ємом 189,3л разом із 930мл деіонізованої води

Показник КФ приготовленого розчину складав 2,48%. У ємності об'ємом 75,7л нагрівали 12,4кг циклогексану і 40г тонко розмеленої К-солі до 60 - 65°C і добавляли в ємність об'ємом 189,3л у продовження періоду часу в 40 хвилин, доти, поки розчин не ставав мутним. У процесі цього додавання вміст ємності об'ємом 189,3л підтримували в стані кипіння (температура кипіння знижувався з 74°C до 68°C). Показник КФ, при якому мала місце точка помутніння, складав 1,90%, а кількість суспензії циклогексану, використана для того, щоб досягти точки помутніння, складало 6,2кг. Потім оброблювану порцію проохолоджували до 60°C і вносили 400г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі і витримували в стані кипіння (70°C) у продовження однієї години. Протягом 1 години до порції добавляли циклогексан (24,9кг), який був нагрітий до 65°C. В процесі цього додавання порцію підтримували в стані кипіння. Після додавання показник КФ оброблюваної порції складав 1,21%. Порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі з одночасним додаванням 35кг суміші циклогексан-ізопропанол 75/25, так щоб досягти показника КФ порції, що дорівнює 0,54%. Було зібрано 41,6л дистилату, при додаванні 6кг циклогексану до оброблюваної порції на стадії розпарювання. Показник КФ наприкінці цього розпарювання складав 0,11%. Після охолодження до 20 - 25°C завантаження фільтрували на установці з 48,3см фільтрувальним бачком, постачаним фільтрувальним шаром тканина/папір/тканина, і фільтрування проводили в атмосфері азоту. Фільтрувальний корж промивали 20-ю кг суміші циклогексан-ізопропанол 75/25, а потім 20-ю кг циклогексану. Завантаження сушили на лотках при 45 - 50°C під вакуумом

ПРИКЛАД 3

Калієва сіль 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-5-метанолу

25,5кг ізопропанолу, 940мл деіонізованої води

і 8кг К-солі завантажували в ємність об'ємом 189,3л. Показник КФ приготовленого розчину складав 2,69%. В ємності об'ємом 7,57л нагрівали 12,4кг циклогексану і 40г тонко розмеленої К-солі до 57°C. Порцію матеріалу, що обробляється, в ємності об'ємом 189,3л нагрівали до кипіння (82°C) і добавляли до неї суспензію в циклогексані в продовження періоду часу в 1 годину 10 хвилин. В процесі цього додавання оброблювана порція підтримувалася в стані кипіння (у ході цього додавання температура кипіння падала з 82°C до 72°C). Показник КФ у точці помутніння складав 2,1%, і добавляли 400г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі і витримували в стані кипіння (69°C) у продовження 2 годин. Кількість суспензії циклогексану, додана до досягнення точки помутніння, складала 10,4кг. Після витримання до оброблюваної порції добавляли додатково 20,7кг циклогексану в продовження 1 години при підтримці температури порції, що дорівнювала 65°C. Наприкінці додавання циклогексану показник КФ складав 1,39%. Оброблювану порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі з додаванням 73кг суміші циклогексан-ізопропанол 75/25 до значення показника КФ, що дорівнює 0,23%, із подальшим розпарюванням на половину об'єму (зібрано 56,8л дистилату, при додаванні 7,5кг циклогексану). По закінченні процесу розпарювання води виявлено не було. Завантаження охолоджували до 20 - 30°C, фільтрували і промивали, як і раніше, 20-ю кг суміші циклогексан-ізопропанол 75/25, а потім 20-ю кг циклогексану. Чистота продукту за даними ВЕЖХ складала 99,5%мас, чистота по площі в % = 99,9%. Показник КФ складав 0,3%

ПРИКЛАД 4

Калієва сіль 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-5-метанолу

25,4кг ізопропанолу, 1000мл деіонізованої води і 8кг К-солі завантажували в ємність об'ємом 189,3л. Оскільки показник КФ складав 3,15%, оброблювану порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі із супутнім додаванням 4,1л ізопропанолу до досягнення значення показника КФ, що дорівнював 2,73%. В ємність об'ємом 75,7л завантажували 12,4кг циклогексану і 40г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі і нагрівали до 55°C. Суспензію добавляли до оброблюваної порції в продовження періоду часу в 2 години при підтримці температури порції, що дорівнювала 70°C.

Помутніння було відзначено в той момент додавання циклогексану, коли було досягнуто КФ = 2,4%. Однак, внесення затравки в оброблювану порцію проводили при показнику КФ, що складає 2,25%. Кількість суспензії, доданої до досягнення цього значення КФ, складало 9,9кг. Порцію витримували в продовження двох годин при 68°C. По закінченні витримання виявилось, що затравка розчинилася.

П'ять літрів циклогексану, що містять 25г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі, добавляли при кімнатній температурі в продовження періоду часу в одну хвилину в кристалізатор через підповерхневу лінію введення. В процесі цього додавання температура оброблюваної порції падала з 68°C до 64°C. Показник КФ порції складав

1,93%. Після 10-хвилинного витримування добавляли 400г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі, порцію витримували в продовження двох годин при 69°C і завантажували 21,2кг циклогексану (при 62°C) у продовження 1 години при підтримці температури порції, що дорівнювала 68°C. Показник КФ склав 1,23%. Порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі з додаванням 42кг суміші циклогексан ізопропанол 75/25 (зібрано 56,8л дистиляту). Показник КФ склав 0,4%. Потім порцію упарювали на половину об'єму при додаванні 6кг циклогексану (зібрано 56,8л дистиляту). Показник КФ склав 0,14%. Нарешті, із метою подальшого зниження показника КФ, збирали додатково 56,8л дистиляту при одночасному додаванні 45кг суміші циклогексан ізопропанол 75/25 до кінцевого значення показника КФ, що дорівнював 0,02%. Завантаження фільтрували на фільтрувальному бачку розміром 48,3см, промивали 20-ю кг суміші циклогексан ізопропанол 75/25 і 20-ю кг циклогексану і сушили під вакуумом при 45 - 50°C. Усього було отримано 7,59кг продукту, що має чистоту 99,3%мас, 99,9% по площі і значення показника КФ, що дорівнює 0,2%.

ПРИКЛАД 5

Капієва сіль 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(тетразол-5-іл)-1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-5-метанолу

25,4кг ізопропанолу, 1044мл води і 8,0кг К-солі

завантажували в ємність об'ємом 189,3л. Показник КФ склав 2,61. У судину об'ємом 7,57л завантажували 12,4кг циклогексану разом із 40г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі і нагрівали до температури приблизно 73°C. У продовження 45 хвилин добавляли суспензію в циклогексані.

Температура оброблюваної порції на початку процесу складала 73°C і під час переносу падала до 70°C. Температура циклогексану складала 55°C. Після 10-хвилинного витримування добавляли 400г затравки у вигляді тонко розмеленої К-солі. Порцію витримували в продовження 2 годин при підтримці температури, що дорівнювала 60 - 65°C. До порції добавляли 18,7кг циклогексану, нагрітого до 65°C, у продовження 70 хвилин при підтримці температури порції, що дорівнювала 64°C. Показник КФ по закінченні додавання склав 1,36%. Оброблювану порцію піддавали перегонці при постійному об'ємі із супутнім додаванням 85кг суміші циклогексан ізопропанол 75/25 (збирали 71,9л дистиляту). Показник КФ склав 0,51%. Потім порцію упарювали на половину об'єму, як і у випадку попередніх порцій, і кінцеве значення показника КФ складало 0,02%. Порцію фільтрували, промивали і сушили як описано вище, а потім розмелювали з низькою швидкістю і змішували. Було одержано 7,4кг К-солі, що має чистоту 99,9%мас, чистоту 99,9% по площі і значення показника КФ, що дорівнює 0,1%.

ТАБЛИЦЯ

Порівняння параметрів процесу для прикладів 1 - 5

Параметр процесу	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5
Вихідне знач. КФ	2,64%	2,48%	2,69%	2,73%	2,61%
Знач. КФ при помутнінні	1,94%	1,90%	2,10%	2,25%, 1,93%*	2,00%
Темп. при внесенні затравки	68°C	60°C	70°C	65 - 70°C	65 - 70°C
Об'єм після внесення затравки	90	125	90	90	90
Час витримки	2 години	1 година	2 години	2 години	2 години
Температура	68°C	кипіння	65°C	69°C	60 - 65°C
Знач. КФ після додавання ЦГ	1,20%	1,21%	1,39%	1,28	1,36%
Час ППО	1,25 години	1 година	1 година	1,5 години	2 години
Кінцеве знач. КФ	0,24%	0,54%	0,23%	0,4%	0,51%
Час упарювання	1 година	45хв	45хв	1 година	-
Знач. КФ	0,02%	0,11%	0,0%	0,02%	0,02%

* 5% затравки розчинився при першому значенні КФ. Був додатково доданий затравки циклотексан при кімнатній температурі, що містить 0,5%, щоб досягти другого значення КФ, і було додано 5% затравки.

ППО - перегонка при постійному об'ємі

КФ - визначення утримування води по Карлу Фішеру

