



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 91733

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 305/00

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

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ ФОРМИ ОРЛІСТАТУ

1

(21) а200809715

(22) 27.12.2006

(24) 25.08.2010

(86) РСТ/ЕР2006/012544, 27.12.2006

(31) 05028489.2

(32) 27.12.2005

(33) ЕР

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

(72) СИМОНІЦ ІГОР, SI, БЕНКІЦ ПРИМОЗ, SI, БАЙС
АНАМАРІЯ, SI, КРАМАР АНДРЕЙКА, SI, СТИМАЦ
АНТОН, SI

(73) КРКА ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, SI

(56) WO 2005/026140 A, 24.03.2005

WO 03/047531 A, 12.06.2003

US 6 156 911 A, 05.12.2000

(57) 1. Спосіб отримання орлістату в кристалічній
формі II, як вона описана в WO 2005/026140, що
включає приготування розчину, що містить орліс-
тат і органічний розчинник, вибраний з кетону, вуг-
леводнів і їхніх сумішей;- зниження температури вказаного розчину до те-
мператури, вищої, ніж температура насичення
орлістату у вказаному розчині;- додавання затравки орлістату, що має вказану
кристалічну форму II, щоб одержати суміш для
кристалізації, насичену або перенасичену при цій
температурі;- зниження температури вказаної суміші для крис-
талізації до кінцевої температури при швидкості
охолодження не більше, ніж 0,2 °С/хв.;- виділення кристалічного орлістату, такого, що
має вказану певну кристалічну форму.2. Спосіб за п. 1, де температуру вказаної суміші
для кристалізації знижують при швидкості охоло-

2

дження не більше, ніж 0,2 °С/хв., переважно, де
температуру вказаної суміші для кристалізації
знижують при швидкості охолодження, рівній від
0,02 до 0,07 °С/хв., переважніше, де температуру
вказаної суміші для кристалізації знижують при
швидкості охолодження, рівній 0,03 °С/хв.3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де вказаний вуглеводень
являє собою циклічний, розгалужений або нероз-
галужений C₅-C₁₀алкан або C₅-C₁₀алкен, нецикліч-
ний, розгалужений або нерозгалужений C₅-
C₁₀алкан або C₅-C₁₀алкен, C₆-C₁₀ароматичний вуг-
леводень, причому переважно вказаний вуглево-
день є гексаном, гептаном або октаном, переваж-
ніше, гептаном або октаном, найпреважніше, геп-
таном.4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де вказаний кетон
є нециклічним кетоном R¹-C(O)-R², де R¹ є розга-
луженим або нерозгалуженим C₂-C₆алкілом або
C₂-C₆алкенілом, а R² є метилом або розгалуженим
або нерозгалуженим C₂-C₆алкілом або C₂-
C₆алкенілом, або вказаний кетон є циклічним роз-
галуженим або нерозгалуженим алкілкетоном або
циклічним розгалуженим або нерозгалуженим ал-
кенілкетоном, причому, переважно, вказаний кетон
є діетилкетоном, н-пропілкетоном, зокрема, н-
пропіл(C₁-C₅алкіл)кетоном, ізопропілкетоном, зок-
рема, ізопропіл(C₂-C₅алкіл)кетоном, ізопропілмет-
илкетоном, ди-н-пропілкетоном, діізопропілкето-
ном, н-бутилметилкетоном, причому,
преважніше, вказаний кетон є діетилкетоном,
ізопропілкетоном, н-пропілкетоном.5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, де кінцева темпе-
ратура знаходиться в діапазоні від -30 °С до 20 °С.

Даний винахід відноситься до способу отримання кристалічних форм орлістату. Зокрема, даний винахід відноситься до такого способу, де при кристалізації в органічному розчиннику застосовують конкретний температурний профіль.

Орлістат представляє собою засіб, що має інгібуючу панкреатичну ліпазу активність, і його використовують для виготовлення медичних препаратів для запобігання і лікування гіперліпемії і

ожиріння. Хімічними назвами Орлістату є (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-формамідо-4-метилвалерилокси]-2-гекси-3-гідроксигексадеканової кислоти лактон або N-форміл-L-лейцин-[2S-[2альфа(R*),3бета]]-1-[(3-гексил-4-оксо-2-оксетаніл)метил]додециловий ефір. Орлістат існує в декількох кристалічних формах. Аналітичні дані і спектри, що характеризують кристалічні фо-

(13) C2

(11) 91733

(19) UA

рми I і II орлистату, відомі в даній області, і їх можна знайти в WO 2005/026140.

Способи синтезу для виробництва орлистату і його можливого попередника, ліпстатину, вже відомі в даній області. Приклади для відповідних способів виробництва ліпстатину і орлистату описані, наприклад, в EP 0 129 748, EP 0 189 577, EP 1028 115, WO 2004/003212, EP 0 803 576, WO 03/048335, EP 1 458 882, WO 2005/007639. Крім того, декілька підходів до очищення орлистату також були раніше описані в даній області. Вказані підходи, проте, пов'язані із значними недоліками і, наприклад, дають недостатньо високі виходи, дають продукт недостатньої чистоти або пов'язані з високими витратами або недостатньою відтворюваністю.

Зокрема, в WO 2005/026140 описаний спосіб отримання кристалічної форми II орлистату, який включає приготування розчину орлистату в одному або більше складному ефірі і виділення кристалічної форми II з її розчину шляхом видалення складного ефіру. Як добре відомо, складноєфірні сполуки можуть приводити до появи хімічних небезпек або при утворенні пероксидів складних ефірів, або через свою низьку температуру кипіння і високу займистість. Отже, використання складного ефіру в якості розчинника небажано і повинно бути виключено.

Проблемою даного винаходу є розробка способу, який дозволяє виготовляти різні кристалічні форми орлистату з хорошими виходами і високою якістю кристалів. Крім того, такий спосіб повинен добре відтворюватись і бути надійним і повинен приводити до отримання кристалів бажаної певної кристалічної форми.

Дана проблема була вирішена шляхом розробки способу отримання орлистату в кристалічній формі, причому вказаний спосіб включає: приготування рідини, що містить орлистат і органічний розчинник і що має першу температуру; пониження температури вказаної рідини з вказаної першої температури до другої температури, причому вказана друга температура вища, ніж температура насичення орлистату у вказаній рідині; додавання затравочного матеріалу орлистату, що має певну кристалічну форму, щоб одержати суміш для кристалізації, насичену або перенасичену при вказаній другій температурі; пониження температури вказаної суміші для кристалізації до кінцевої температури при швидкості охолодження не більше, ніж $0,2^{\circ}\text{C}/\text{хв.}$, виділення кристалічного орлистату, що має вказану певну кристалічну форму.

На кресленні (Фіг.) показаний графік, що описує процес кристалізації за даним винаходом. У момент часу «А» до розчинника додають орлистат, у момент часу «В» починається пониження температури рідини з першої до другої температури, у момент часу «С» додають затравочний матеріал орлистату, у момент часу «D» починається пониження температури до кінцевого її значення, у момент часу «Е» досягається кінцева температура, і час стабілізації процесу кристалізації складає від моменту «Е» до моменту «F».

У даному винаході представлений спосіб, який дозволяє одержувати різні кристалічні форми ор-

листату, зокрема, форму I і II орлистату, шляхом додавання затравочного матеріалу орлистату, що має певну кристалічну форму. Додатково, в даному винаході вперше вказано, що для отримання кристалічних форм орлистату слід виконувати певну послідовність стадій нагрівання і охолодження, і що температуру суміші для кристалізації слід знижувати при швидкості охолодження не більше, ніж $0,2^{\circ}\text{C}/\text{хв.}$ При дотриманні стадій способу згідно даного винаходу можна одержати кристалічні форми орлистату чудової якості і з високими виходами. Крім того, даний винахід дозволяє уникати додавання шкідливих розчинників, таких як, наприклад, складні ефіри, або використання розчинників, які не можна легко видалити з бажаного кристалічного продукту, таких як вода або спирти, або які можуть приводити до утворення кристалічних форм, що містять кристалічну воду.

На першій стадії способу згідно даного винаходу одержують рідину, зокрема, розчин, який містить орлистат і органічний розчинник. Цю рідину можна одержати, використовуючи у якості початкової речовини будь-яку з різноманітних форм орлистату, наприклад, виходячи з аморфної або воскоподібної форми орлистату, починаючи з кристалічних форм I і II орлистату, виходячи з маслянистої форми орлистату або виходячи з неочищеного продукту, що містить орлистат. Орлистат можна одержати згідно будь-якого бажаного способу, наприклад, згідно способу, описаного в EP 0 129 748, EP 0 189 577, EP 1028 115, WO 2004/003212, EP 0 803 576, WO 03/048335, EP 1 458 882, WO 2005/007639, і зокрема, за допомогою каталітичної гідрогенізації ліпстатину, як описано в Прикладах за даним винаходом.

Конкретною перевагою даного винаходу є те, що у вказаному способі представлена можливість здійснювати отримання кристалічного орлистату в рідині орлистату, яка вільна від води або містить тільки невеликі кількості води, що залишаються в розчинниках, висушених відповідно до стандартних методик, такими як осушення над поглинаючими вологу агентами або дистилляція, як описано в стандартних лабораторних підручниках. Аналогічно, спосіб за даним винаходом допомагає уникнути присутності спиртів, які часто не можна легко видалити під час стадії висушування. Зокрема, рідина згідно даного винаходу містить менше ніж 4мас.% води (та/або спирту), переважно, менше ніж 2мас.% води (та/або спирту), переважніше, менше ніж 1мас.% води (та/або спирту), найпреважніше, менше ніж 0,5мас.% води (та/або спирту), у кожному випадку з розрахунку на загальну масу рідини, і особливо рідина не містить воду та/або спирт.

Переважно, рідина, що містить орлистат і органічний розчинник, є розчином. Для конкретних випадків, не можна, проте, виключати, що нерозчинений матеріал, зокрема, в невеликих кількостях, таких як, наприклад, не більше ніж 1мас.% (при порівнянні маси нерозчиненого матеріалу в сухому вигляді з масою розчиненого орлистату в сухому вигляді), може бути присутнім або в рідині, що містить орлистат і органічний розчинник, може бути помутніння.

Дана рідина, що містить орлистат і органічний розчинник, знаходиться при першій температурі. На подальшій стадії температуру вказаної рідини знижують до другої температури, при цьому друга температура вища, ніж температура насичення орлистату у вказаній рідині, зокрема, у вказаному розчині. Температуру насичення орлистату в конкретному розчиннику або суміші можна визначити на основі загальних знань в даній області і на основі стандартних експериментів. Крім того, в контексті даного винаходу вважають, що є температура вища, ніж температура насичення орлистату в конкретній рідині, якщо після витримки вказаної рідини протягом 12 годин без перемішування при відповідній вибраній температурі не відбувається спонтанна кристалізація і осадження орлистату.

Услід за цим, затравочний матеріал орлистату, що має певну кристалічну форму, додають при даній другій температурі і одержують розчин або рідину, насичену або перенасичену у відношенні до орлистату при вказаній другій температурі. У контексті даного винаходу вважають, що є рідина або розчин, насичений або перенасичений у відношенні до орлистату, якщо додаткова кількість твердого орлистату (доданого, наприклад, в кількості 100 міліграм до розчину або рідини в кількості 1000мл) залишається оптично визначуваним після витримки вказаної суміші для кристалізації протягом 12 годин без перемішування при відповідній вибраній температурі.

У якості затравочного матеріалу можна використовувати, зокрема, орлистат форми I і орлистат форми II. Аналітичні дані і спектри, що характеризують кристалічні форми I і II орлистату, відомі в даній області, і їх можна знайти в WO 2005/026140.

Переважно, після додавання затравочного матеріалу орлистату одержану таким чином суміш для кристалізації витримують протягом проміжку часу при вказаній другій температурі, щоб відбулася стабілізація кристалів. Цей додатковий проміжок часу є переважним для забезпечення високої якості і хороших виходів орлистату згідно даного винаходу. Вказаний додатковий проміжок часу може зайняти від 1 хвилини до 1 дня, переважно, від 10 хвилин до 3 годин, переважніше, від 15 хвилин до 45 хвилин.

На наступній стадії температуру утвореної суміші для кристалізації знижують при швидкості охолодження не більше, ніж $0,2^{\circ}\text{C}/\text{хв}$. Стадія охолодження, яку здійснюють при даній швидкості охолодження, дуже важлива для того, щоб одержати кристалічний орлистат високої якості і з хорошими виходами, і важлива для забезпечення того, щоб одержати орлистат в певній кристалічній формі, відповідній кристалу затравочного матеріалу.

Особливо гарні результати одержують, якщо температуру вказаної суміші для кристалізації знижують при швидкості охолодження не більше, ніж $0,1^{\circ}\text{C}/\text{хв}$., переважно, де температуру вказаної суміші для кристалізації знижують при швидкості охолодження, рівній від $0,02$ до $0,07^{\circ}\text{C}/\text{хв}$., переважніше, де температуру вказаної суміші для кристалізації знижують при швидкості охолоджу-

вання, рівній $0,03^{\circ}\text{C}/\text{хв}$. У протилежність цьому негайне охолодження до кімнатної температури, до 0°C або навіть до нижчої температури, як завжди здійснюють в даній області після розчинення орлистату в розчиннику, може привести до руйнівних наслідків і може привести до отримання орлистату невизначеної кристалічної форми, принаймні, в значній кількості експериментів з кристалізації. Даний винахід, таким чином, набагато збільшує надійність і відтворюваність процесу кристалізації.

Після досягнення кінцевої температури і, можливо, витримки суміші для кристалізації протягом додаткового проміжку часу, щоб відбулася стабілізація кристалів (вказаний додатковий проміжок часу складає, наприклад, до 2 додаткових днів, переважно, до 3 додаткових годин) при вказаній другій температурі, кристали відокремлюють від суміші для кристалізації.

Це відділення кристалів орлистату можна здійснити будь-яким відомим способом розділення, відомим з рівня техніки, наприклад, за допомогою фільтрації або вакуумної фільтрації. При бажанні кристали можна промити додатково за допомогою малої кількості органічного розчинника(ів), використаного в способі за даним винаходом, або іншого відповідного органічного розчинника(ів). Зокрема, переважно, щоб кінцева температура знаходилася в діапазоні від -30°C до $+20^{\circ}\text{C}$.

Можливо здійснити стадію висушування після розділення і виділення орлистату. Цю стадію висушування можна виконати згідно будь-якого відповідного способу, відомого в даній області, наприклад, методики висушування «під вакуумом», тобто при тиску нижче за атмосферний, та/або методики висушування при кімнатній температурі або при підвищеній температурі.

Спосіб за даним винаходом можна, зокрема, використовувати для отримання орлистату, що знаходиться в кристалічній формі I орлистату і кристалічній формі II орлистату. Зокрема, даний винахід дозволяє забезпечувати наявність орлистату в кристалічній формі II відтворним чином і з гарними виходами.

Одержують особливо гарні результати, коли об'єднують спосіб за даним винаходом з органічним розчинником, який вибраний з групи, що складається з кетону, вуглеводнів, ацетатів та їхніх сумішей.

Наприклад, вуглеводень може бути циклічним, розгалуженим або нерозгалуженим C5-C10 алканом або алкеном, нециклічним, розгалуженим або нерозгалуженим C5-C10 алканом або алкеном, C6-C10 ароматичним вуглеводнем. Термін «алкен», як використано в контексті даного винаходу, позначає вуглеводень, який містить одну, дві або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Термін «C6-C10 ароматичний вуглеводень», як використано в даному винаході, позначає сполуку, що містить систему ароматичного кільця, таку як, наприклад, бензолове кільце або іншу систему ароматичного кільця, що можливо має один або більше розгалужених або нерозгалужених алкільних або алкенільних бічних ланцюгів, таких як, напри-

клад, толуол або ксилол, і в цій сполуці загальна кількість вуглецевих атомів, присутніх в кільці і в бічному ланцюгу(ах), якщо такі є, складає від 6 до 10. Переважними вуглеводнями є гексан, гептан або октан. Особливо гарні результати були досягнуті при використанні гептану або октану, і особливо при використанні гептану.

Переважаючими розчинниками для використання в даному винаході є кетони, як циклічні алкільні або алкенільні кетони, так і нециклічні алкільні або алкенільні кетони; переважно, вказаний кетон не є ацетоном.

У разі нециклічного кетону $R^1-C(O)-R^2$, замісник R^1 може бути розгалуженим або нерозгалуженим C2-C6 алкілом або алкенілом, і R^2 може бути метилом або розгалуженим або нерозгалуженим C2-C6 алкілом або алкенілом. Циклічний кетон може бути, наприклад, циклічним алкілкетоном, таким як, наприклад, циклогексанон, або циклічний алкенілкетон. Вказаний циклічний кетон можливо може бути з розгалуженим або нерозгалуженим алкільним бічним ланцюгом(ланцюгами), і вказаний циклічний кетон має в загальному від 5 до 10 вуглецевих атомів, присутніх в кільці і бічному ланцюгу(ах), якщо такий є. Особливо гарні результати були отримані при використанні диетилкетону, н-пропілкетону, зокрема, н-пропіл(C1-C6 алкіл)кетону, ізопропілкетону, зокрема, ізопропіл(C1-C6 алкіл)кетону, ізопропілметилкетону, ди-н-пропілкетону, диізопропілкетону, н-бутилметилкетону. Чудові результати були отримані при використанні диетилкетону, ізопропіл(C1-C6 алкіл)кетону або н-пропіл(C1-C6 алкіл)кетону. Термін «(C1-C6 алкіл)кетон» означає будь-який кетон, що має алкільний замісник, вибраний з C1-C6 алкілу.

Крім того, як розчинник в способі згідно даного винаходу можна використовувати також ацетат (тобто складний ефір оцтової кислоти). Вказаний ацетат може бути розгалуженим або нерозгалуженим алкілацетат, де вказаний алкіл є C2-C6 алкілом, переважно, вказаний ацетат є C3-C4 алкілом (тобто пропіловий ефір оцтової кислоти або бутиловий ефір оцтової кислоти). Особливо гарні результати були отримані, коли вказаний ацетат був н-пропілацетатом, ізопропілацетатом, н-бутилацетатом.

Відповідно до загальних знань в даній області, в способі згідно даного винаходу можна використовувати також суміші одного або більше ацетату(ів) та/або одного або більше кетону(ів) та/або одного або більше вуглеводня(ів).

Додаткові деталі і переваги даного винаходу описані і стануть очевидними з наступних необмежених прикладів.

Фармацевтичну композицію, що містить орлистат в кристалічній формі II, можна одержати способом сухої або вологої грануляції. Для поліпшення характеристики текучості орлистату, можна застосовувати різні розбавлювачі: лактозу, маніт, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу та інші. Крім орлистату і розбавлювачів, композиція, яка переважно знаходиться у формі капсули, може також включати інші ексципієнти і добавки, звичайні в даній області, як зв'язуючі речовини, солубіліза-

тори, змашуючі речовини, речовини для ковзання та їхні комбінації.

Приклади

Приклад 1

Гідрогенізація ліпстатину

5,1г маслянистого ліпстатину (кількісний вміст 92%) розчиняють в 102мл етанолу. Розчин перемішують в атмосфері аргону протягом 5 хвилин, потім додають 440 міліграм 5% Pd/C (каталізатор паладій на вуглецевому носії) і суміш гідрогенізують протягом 6 годин при кімнатній температурі і атмосферному тиску. Після гідрогенізації суміш, що вийшла в результаті, фільтрують і випаровують до отримання маслянистої речовини. Одержують 5,03г масла, яке містить 83% орлистату.

Приклад 2

Отримання кристалів орлистату

2,78г маслянистого орлистату, одержаного в Експерименті 1, змішують з 11мл гептану при кімнатній температурі і розчиняють нагріванням до 30°C. Потім розчин охолоджують до 22°C і додають до нього 20 міліграм орлистату форми II у якості затравочного матеріалу. Потім суміш перемішують протягом додаткових 0,5 години і охолоджують протягом приблизно 2 годин до 10°C. Після додаткових 10 хвилин перемішування тверду фазу фільтрують і висушують у вакуумі протягом 48 годин. Одержують 1,5г (54% вихід) орлистату. Кількісний вміст продукту складає 97%, форма продукту є формою II, що підтверджено ІК-спектром і рентгенівською дифрактограмою.

Приклад 3

Отримання кристалів орлистату

200г орлистату в поліморфній формі II змішують з 800мл гептану при кімнатній температурі і розчиняють нагріванням до 32°C. Потім розчин охолоджують до 22°C і додають до нього 1г орлистату форми II у якості затравочного матеріалу. Потім суміш перемішують протягом 1 години при 22°C і охолоджують протягом приблизно 3 годин до 10°C. Тверду фазу фільтрують і висушують у вакуумі протягом 24 годин при температурі 20-25°C. Одержують 184г (92% вихід) орлистату. Кількісний вміст продукту складає 97%, форма продукту є формою II, що підтверджено ІК-спектром і рентгенівською дифрактограмою.

Приклад 4

Отримання кристалів орлистату

15г орлистату в поліморфній формі I змішують з 60мл гептану при кімнатній температурі і розчиняють нагріванням до 30°C. Потім розчин охолоджують до 22°C і додають до нього 20 міліграм орлистату форми II у якості затравочного матеріалу. Потім суміш перемішують протягом 1,5 години при 22°C і охолоджують протягом приблизно 4 годин до 15°C. Тверду фазу фільтрують і висушують у вакуумі протягом 24 годин при температурі 20-25°C. Одержують 12,6г (84% вихід) орлистату. Кількісний вміст продукту складає 99%, форма продукту є формою II, що підтверджено ІК-спектром і рентгенівською дифрактограмою.

Приклад 5

Препарат, що містить орлистат, одержаний гранулюванням

Інгредієнт	Міліграм/капсулу
Орлистат	120,0
Лактоза безводна	105,6
Натрію лаурилсульфат	7,2
Тальк	7,2
Разом	240,0

1. Орлистат і безводну лактозу змішують у високошвидкісному змішувачі і гранулюють з етанолом.

2. Гранули висушують при або нижче за 30°C і протирають через сито з розміром комірки 18 меш.

3. До грануляту додають натрію лаурилсульфат і тальк і перемішують.

4. Гранулами наповнюють тверді желатинові капсули.

У цьому ж прикладі можна використовувати воду або суміш води і етанолу у якості гранулюючої рідини.

Приклад 6

Препарат, що містить орлистат, одержаний способом сухого гранулювання

Інгредієнт	Міліграм/капсулу
Орлистат	120,0
Лактоза безводна	57,9
Мікрокристалічна целюлоза	57,9
Тальк	4,2
Разом	240,0

1. Орлистат, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу і тальк змішують у високошвидкісному змішувачі.

2. Одержану суміш наповнюють тверді желатинові капсули.

Приклад 7

Отримання орлистату форми I

Орлистат форми II (3г) суспендують в гептані (12мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Суспензію розчиняють нагріванням до 30°C, охолоджують зануренням колби в охолоджуючу рідину при 15°C. Одержану суспензію стабілізують протягом 1 години і фільтрують аспірацією. Після висушування у вакуумі одержують 2,82г матеріалу. ІК-спектр даного матеріалу відповідає орлистату форми I.

Приклад 8

Отримання орлистату форми II

Орлистат, суміш форм I і II (2,16г), суспендують в пентані (6мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Суспензію розчиняють нагріванням до 30°C, охолоджують до приблизно 20°C, додають 20 міліграм орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і охолоджують до 15°C протягом приблизно 2 годин. Одержану суспензію стабілізують протягом 1 години і фільтрують аспірацією. Після висушування у вакуумі одержують 2,12г матеріалу. Порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідає орлистату форми II.

Приклад 9

Завантажено, як і в експерименті 8, але без додавання затравочного матеріалу. Кристалізація

не відбувається, хоча температура знижена до 10°C, і витримка тривала протягом 1 години.

Приклад 10

Завантажено, як і в експерименті 8, але в якості затравочного матеріалу використовували орлистат форми I. Орлистат форми I одержаний в схожих кількостях, як і в експ. 2 (2,1г).

Приклад 11

Отримання орлистату форми II

Орлистат, суміш форм I і II (2г), суспендують в октані (16мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Суспензію розчиняють нагріванням і потім охолоджують до приблизно 22°C, додають декілька кристалів орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і охолоджують до 10°C протягом приблизно 2 годин. Одержані кристали стабілізують протягом 0,5 години і фільтрують аспірацією. Після висушування у вакуумі одержують 1,81г матеріалу. Порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідає орлистату форми II.

Приклад 12

Отримання орлистату форми II

Орлистат, суміш форм I і II (2г), суспендують в гексані (8мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Суспензію розчиняють нагріванням і потім охолоджують до приблизно 22°C, додають декілька кристалів орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і охолоджують до 10°C протягом приблизно 2 годин. Одержані кристали стабілізують протягом 0,5 години і фільтрують під вакуумом. Після висушування у вакуумі одержують 1,92г матеріалу. Порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідає орлистату форми II.

Приклад 13

Отримання орлистату форми II

Орлистат, суміш форм I і II (2г), суспендують в толуолі (2мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Суспензію розчиняють нагріванням і потім охолоджують до приблизно 5°C, додають декілька кристалів орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і охолоджують до 0°C протягом приблизно 0,5 години. Одержані кристали стабілізують протягом 0,5 години і фільтрують аспірацією. Після висушування у вакуумі одержують 0,11г матеріалу. Порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідає орлистату форми II.

Приклад 14

Отримання орлистату форми II

Орлистат, суміш форм I і II (2г), суспендують в етилацетаті (2мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Суспензію розчиняють нагріванням до 25°C, охолоджують до приблизно 0°C, додають декілька кристалів орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і охолоджують до -5°C протягом приблизно 0,5 години. Одержані кристали стабілізують протягом 0,5 години і фільтрують аспірацією. Після висушування у вакуумі при кімнатній температурі одержують 0,2г матеріалу. Порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідає орлистату форми II.

Приклад 15

Отримання орлистату гідрогенізацією

У скляний автоклав завантажують ліпстатин технічної якості (1г), ізопропанол (15мл) і 0,07г 3% Pd/C. Автоклав закривають, створюють інертне середовище за допомогою азоту і потім наповнюють воднем до тиску в 4бар (4Па). Суміш перемішують при температурі від 25 до 30°C до припинення поглинання водню. Потім водень випускають, і автоклав вентилують азотом. Каталізатор фільтрують і випаровують розчинник. Одержують 0,98г майже безбарвного масла. Кількісний вміст орлистату складає 84%, що визначено високоєфективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), сліди ліпстатину не виявлені.

Приклад 16

Отримання орлистату гідрогенізацією

В автоклав завантажують ліпстатин технічної якості (350г), етанол (8л) і 33г 5% Pd/C. Автоклав закривають, створюють інертне середовище за допомогою азоту і потім наповнюють воднем до тиску в 3бар (3Па). Суміш перемішують при температурі від 15 до 20°C до припинення поглинання водню. Потім водень випускають, і автоклав вентилують азотом. Каталізатор фільтрують і випаровують розчинник. Одержують 347г злегка жовтуватого масла, яке з часом перетворюється на воскоподібну тверду речовину. Кількісний вміст орлистату складає 79,5%, що визначено за допомогою ВЕРХ.

Приклад 17

Отримання орлистату форми II

Орлистат у воскоподібній формі, одержаний в експерименті 10 (5г), розчиняють в ацетонітрилі, фільтрують і відганяють розчинник. Маслянистий залишок розчиняють нагріванням в гептані (15мл) з перемішуванням за допомогою лабораторної мішалки. Після його охолодження до приблизно 18°C додають декілька кристалів орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і охолоджують до 10°C протягом приблизно 2 годин. Одержані кристали стабілізують протягом 4 годин і фільтрують під вакуумом. Після висушування у вакуумі одержують 2,0г матеріалу. ІК-спектр і порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідають орлистату форми II.

Приклад 18

Отримання орлистату форми II

Орлистат у воскоподібній формі, одержаний в експерименті 10 (5г), розчиняють в метанолі, обробляють за допомогою іонообмінної смоли IRA-96, фільтрують і відганяють розчинник. Залишок розчиняють в гептані (15мл) і перемішують за допомогою лабораторної мішалки. Після його охолодження до приблизно 18°C додають декілька кристалів орлистату форми II у якості затравочного матеріалу і поступово охолоджують до 10°C протягом приблизно 2 годин. Одержані кристали стабілізують протягом 4 годин і фільтрують під вакуумом. Після висушування у вакуумі одержують 2,5г матеріалу. ІК-спектр і порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідають орлистату форми II.

Приклад 19

Отримання орлистату форми II

Орлистат (15кг, кількісний вміст 97,6%), суміш форми I і форми II, і гептан (60л) завантажують в емальований реактор і перемішують пропелерною мішалкою. Суспензію розчиняють нагріванням і потім охолоджують до приблизно 22°C, додають 10г орлистату форми II у якості затравочного матеріалу перемішують при тій же температурі протягом 1 години і охолоджують до 15°C протягом приблизно 2 годин. Одержані кристали стабілізують протягом 15 годин і фільтрують під вакуумом. Після висушування у вакуумі одержують 14,1кг матеріалу. Порошкова рентгенівська дифрактограма даного матеріалу відповідає орлистату форми II, кількісний вміст 100,4% з використанням методу ВЕРХ.

Приклад 20

Препарат, що містить орлистат, одержаний гранулюванням

Інгредієнт	Міліграм/капсулу
Орлистат	120
Целюлоза, мікрокристалічна	150
Разом	270

1. Орлистат і мікрокристалічну целюлозу (Avicel Тип PH 112) просівають, змішують у високошвидкісному змішувачі (9,024кг суміші) і гранулюють за допомогою етанолу в якості гранулюючої рідини.

2. Гранули висушують при або нижче за 25°C (повітря на вході 28-30°C) і протирають через сито з розміром комірки 18 меш. Втрата в масі при висушуванні (вимірювання виконане в галогенному аналізаторі вологості Mettler Toledo HR73 при 85°C протягом 20 хвилин) одержаних гранул складала 1,83мас.%.

3. До грануляту додають додатково мікрокристалічну целюлозу (1,776кг) (того ж Типу) і перемішують. Втрата в масі при висушуванні складає 1,63мас.%, і додатково гранулят висушують для отримання втрати в масі при висушуванні 0,46мас.%.

4. Сумішшю (10,8кг) наповнюють капсули, виготовлені на основі гідроксипропілметилцелюлози (№1).

Приклад 21

1) Екстракція ліпстатину з ферментаційного середовища

Ферментаційне середовище (1000мл; 2,2 міліграм/мл ліпстатину) екстрагують етилацетатом (5000мл). Етилацетатну фазу фільтрують (через циліт), і етилацетат випаровують при 40°C. Масло (19,8г), що виходить в результаті, містить 1640 міліграм ліпстатину.

2) Друга екстракція

Маслянистий залишок (10г) від першої екстракції екстрагують двома порціями (кожна по 50мл) ацетонітрилу. Порції ацетонітрилу об'єднують і ацетонітрил випаровують. Масло (3,82г), що виходить в результаті, містить 675 міліграм ліпстатину.

3) Фільтрація

200мл маслянистого залишку від екстракції ацетонітрилом змішують з 200г силікагелю (розмір

частинок 43-60мкм), поміщають на фільтр і промивають за допомогою 4л суміші трет-бутилметилового ефіру/гептану (40:60). Фільтрат випаровують і одержують 171,2г маслянистого залишку (254мкг/г ліпстатину).

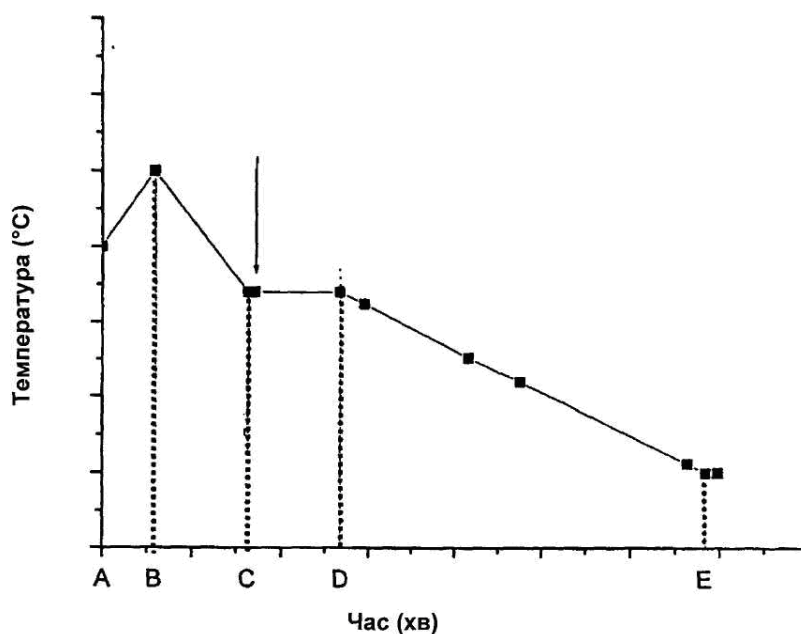
4) Іонний обмін

5г маслянистого залишку після іонообмінної смоли суспендують в 500мл ацетону, рН регулюють до 7 і додають 10г іонообмінної смоли IRA-96. Суспензію перемішують протягом 30 хвилин і фільтрують. Методику повторюють двічі і в решті випаровують ацетон. Масло, що виходить в

результаті, екстрагують додатково ацетонітрилом і випаровують фазу ацетонітрилу.

5) Хроматографія

Маслянистий залишок після іонообмінної смоли наносять на колонку для флеш-хроматографії (швидкість елюювання: 10мл/хв., $p=2,5\text{бар}$ (2,5Па); мобільна фаза: суміш трет-бутилметилового ефіру/гептану (40:60)) і розділяють компоненти. Збирають фракції, що містять ліпстатин, і випаровують розчинник. Маслянистий залишок (0,3г) містить 910 міліграм/г ліпстатину.



ФІГ.