

(19) C2 (11) 55540 (13) UA

(98) вул. Мішина, 4, кв. 39, м. Київ, 03151

(85) 2001-01-24

(74) Крилова Надія Іванівна, (UA)

(45) [2003-04-15]

(43) [2001-09-17]

(24) 2003-04-15

(22) 1999-06-10

(12) null

(21) 2000127044

(46) 2003-04-15

(86) 1999-06-10 PCT/FR99/01372

(30) 98/08037 1998-06-24 FR

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ІРБЕСАРТАНУ, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ИРБЕСАРТАНА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ An irbesartan crystalline form, a process for preparing the same (variants), a pharmaceutical composition

(56) EP 0708103, A, 24.04.1996 2 WO 9114679, A, 03.10.1991 2

(71)

(72) FR Франс Бруно FR Франс Бруно FR Франс Бруно FR Гофф Крістіан FR Гофф Крістіан FR Гофф Крістіан US К'ян Сан US К'ян Сан US К'ян Сан US Ліндруд Марк Д. US Ліндруд Марк Д. US Ліндруд Марк Д. FR Мон'є Олів'є FR Мон'є Олів'є US Bei Ченкоу US Bei Ченкоу US Bei Ченкоу

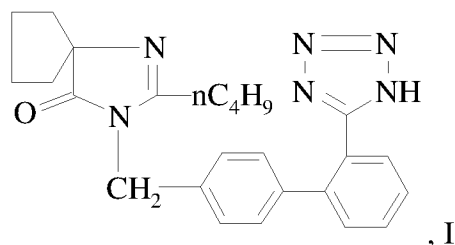
(73) FR САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО FR САНОФИ-СЕНТЕЛЯБО FR SANOFI-SYNTHELABO

Изобретение касается формы А ирбесартана, которая имеет модифицированный габитус кристаллов, для которого характерное соотношение между длиной и толщиной составляет 1:1-10:1, преимущественно, 1:1-5:1 и способ получения такого габитуса кристаллов. Способ характеризуется тем, что состоит из по меньшей мере одной обработки суспензии кристаллов формы А ирбесартана с габитусом иголок осцилляцией температуры, или обработки суспензии кристаллов формы А ирбесартана с габитусом иголок механическим измельчением. Изобретение касается также фармацевтической композиции, которая содержит указанный ирбесартан с габитусом кристаллов.

Винахід стосується форми А ірбесартану, що має модифікований габітус кристалів, для якого характерне співвідношення між довжиною та товщиною складає 1:1-10:1, переважно, 1:1-5:1 та спосіб одержання такого габітусу кристалів. Спосіб характеризується тим, що складається з щонайменше однієї обробки суспензії кристалів форми А ірбесартану з габітусом голок осціляцією температури, або обробки суспензії кристалів форми А ірбесартану з габітусом голок механічним подрібненням. Винахід стосується також фармацевтичної композиції, що містить вказаний ірбесартан з габітусом кристалів.

The invention concerns irbesartan form A having a modified crystalline habit such that length/width ratio ranges between 1:1 and 10:1, preferably between 1:1 and 5:1 and a method for preparing said crystalline habit. The method is characterized in that it consists in either subjecting a crystalline suspension of irbesartan form A having acicular habit to at least a temperature oscillating step, or in subjecting a crystalline suspension of irbesartan form A having acicular habit to a mechanical shearing. The invention also concerns a pharmaceutical composition containing said irbesartan crystalline habit.

1. Кристалічна сполука формули:



, I

що має габітус кристалів форми А ірбесартану, яка **відрізняється** тим, що співвідношення між довжиною та товщиною кристалів знаходиться в межах 1:1-10:1, а виміряна електризацією тертям здатність заряджатися знаходиться в межах 0-10 нКл/г.

2. Сполука за п 1, яка **відрізняється** тим, що співвідношення між довжиною та товщиною знаходиться в межах 1:1-5:1.

3. Нова кристалічна форма ірбесартану форми А, яка **відрізняється** тим, що співвідношення між довжиною та товщиною знаходиться в межах 1:1-10:1, а виміряна електризацією тертям здатність заряджатися знаходиться в межах 0-10 нКл/г.

4. Спосіб виготовлення сполуки за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що суспензію кристалів сполуки формули (I) піддають щонайменше одній обробці ультразвуком та щонайменше одній обробці осциляцією температури.

5. Спосіб виготовлення сполуки за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що суспензію кристалів ірбесартану форми А з габітусом голок піддають щонайменше одній обробці ультразвуком та щонайменше одній обробці осциляцією температури.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 4 та 5, який **відрізняється** тим, що обробка осциляцією температури включає фазу нагріву та відповідну фазу охолодження.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що фаза нагріву передуює фазі охолодження.

8. Спосіб за п 7, який **відрізняється** тим, що обробку ультразвуком супроводжують обробкою осциляцією температури.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 4 та 5, який **відрізняється** тим, що обробка осциляцією температури передуює обробці ультразвуком.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 4 та 5, який **відрізняється** тим, що обробку ультразвуком проводять одночасно з обробкою осциляцією температури.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 4 та 5, який **відрізняється** тим, що обробку ультразвуком проводять між двома обробками осциляцією температури.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 4 та 5, який **відрізняється** тим, що обробку ультразвуком та/або обробку осциляцією температури повторюють незалежно.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 4 та 5, який **відрізняється** тим, що обробку ультразвуком проводять для партій, напівбезперервно чи безперервно.

14. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що фазу нагріву обробки осциляцією температури проводять при температурах в межах приблизно 20-100°C.

15. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим що фазу нагріву обробки осциляцією температури проводять при таких температурах щоб протягом 60 хвилин розчинялося 15-25 % кристалів.

16. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим що фазу охолодження обробки осциляцією температури проводять при температурах в межах приблизно 100 - -20°C.

17. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що фазу охолодження обробки осциляцією температури проводять при температурах в межах приблизно -5 - 20°C.

18. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що вибрана для фази охолодження обробки осциляцією температура менше вибраної для відповідної фази нагріву обробки осциляцією температури.

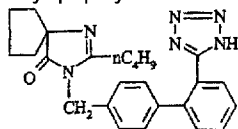
19. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що суспензію кристалів засівають кристалами ірбесартану зі співвідношенням між довжиною та товщиною, що знаходиться в межах 1:1-10:1.

20. Спосіб виготовлення сполуки за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що проводять такі етапи:

а) виготовлення розчину форми А ірбесартану з габітусом голок в спирті в концентрації та при температурі, що дозволяють повне розчинення ірбесартану,

- b) охолодження вказаного розчину до вибраної як функції концентрації розчину температури так, щоб розчин знаходився в зоні метастабільності,
- c) затравку кристалами ірбесартану з габітусом брикетів,
- d) охолодження розчину ірбесартану до температури в межах приблизно 20-5°C,
- e) піддавання утвореної при цьому суспензії кристалів механічному подрібненню на апараті для подрібнення,
- f) нагрів суспензії кристалів до температури приблизно 40-60°C для розчинення дрібних частинок,
- g) охолодження суспензії кристалів до температури приблизно 20-5°C,
- h) відфільтровування утворених при цьому кристалів з габітусом брикетів.
21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що на етапі a) ірбесартан розчиняють в ізопропанолі.
22. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що на етапі b) розчин, що містить 50-70 г/л ірбесартану в ізопропанолі, охолоджують до температури в межах 60-80°C.
23. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що на етапі c) розчин затравлюють кристалами ірбесартану зі співвідношенням між довжиною та товщиною, що знаходиться в межах 1:1-10:1.
24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що затравлений розчин витримують при температурах 80-22°C протягом від кількох хвилин до приблизно 2 годин перед охолодженням.
25. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що на етапах b) та d) швидкість охолодження знаходиться в межах 5-20°C/годину.
26. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що на етапі e) механічне подрібнення проводять на апараті для подрібнення зі швидкістю обертання приблизно 10000-15000 об/хвил.
27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що на етапі e) механічне подрібнення проводять розміщенням апарату для подрібнення безпосередньо в реакторі або безперервним пропусканням суспензії кристалів через апарат для подрібнення.
28. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3 в ефективній кількості та фармацевтично прийнятні ексципієнти.
29. Фармацевтична композиція за п. 28, яка **відрізняється** тим, що містить діуретичний засіб у комбінації зі сполукою за будь-яким з пп. 1-3.
30. Фармацевтична композиція за п. 29, яка **відрізняється** тим, що діуретичним засобом є гідрохлортіазид.

Винахід стосується нового габітусу кристалів 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-1-[(2'-(тетразол-5-іл)дифеніл-4-іл)метил]-2-імідазолін-5-ону формули:



(I)

Цю сполуку та спосіб її виготовлення розкрито спершу в Європейському патенті EP 454511. Сполука формули (I) є антагоністом ангіотензину II, який корисний при лікуванні серцево-судинних порушень, як-то гіпертензії, серцевої аритмії та серцевої недостатності, при лікуванні захворювань центральної нервової системи, при лікуванні глаукоми та діабетичної ретинопатії, а також при лікуванні ниркової недостатності та діабетичної нефропатії.

Загальна назва сполуки формули (I) - ірбесартан, і цей термін використано в описі та формулі винаходу для позначення сполуки формули (I).

В Європейській патентній заявці EP 708103 розкрито існування 2 кристалічних форм ірбесартану:

одну, відому як форма А, отримано кристалізацією в розчиннику з вмістом води менше приблизно 10% за об'ємом;

другу, відому як форма В, отримано кристалізацією в змішаному з водою розчиннику з вмістом води більше приблизно 10% за об'ємом. Кожна з цих двох форм має специфічну рентгенодифрактограму.

В патентній заявці EP 708103 розкрито, що форма В є таутомерною.

В патентній заявці EP 708103 показано, що ірбесартан у формі А існує у вигляді стабільних негігроскопічних голок вискоелектростатичної природи. Далі в описі термін "габітус голок" означає кристалічну форму А ірбесартану.

Виявлено також, що ці кристали з габітусом голок важко фільтрувати та сушити і що вони виявляють погану сипучість.

Згідно з винаходом виявлено новий габітус кристалів форми А ірбесартану, для якого характерне співвідношення між довжиною та товщиною складає 1 : 1 - 10 : 1, переважно, 1 : 1 - 5 : 1. Цей новий габітус кристалів форми А ірбесартану визначено далі терміном "габітус брусків" ірбесартану.

Об'єктом винаходу є також спосіб виготовлення кристалів ірбесартану форми А, що мають новий кристалічний габітус, згідно з яким співвідношення між довжиною та товщиною кристалів складає 1 : 1 - 10 : 1, переважно, 1 : 1 - 5 : 1.

Чим вище це співвідношення, тим довші голки відносно їх товщини, а тому поліпшення цього співвідношення означає зменшення вказаного співвідношення. Краще зменшувати це співвідношення до 1 : 1 - 10 : 1, переважно 1 : 1 - 5 : 1.

Поліпшення цього співвідношення означає, що кристали мають меншу тенденцію ламатися або агрегуватися вологими, їх можна фільтрувати та сушити швидше, та з ними легше працювати, коли вони сухі.

Спосіб згідно з винаходом не стосується ефекту поліморфізму.

Кристали ірбесартану в габітусі брусків мають описані нижче фізико-хімічні характеристики.

Порошкову рентгенодифрактограму (дифракційний кут) встановлено на дифрактометрі Siemens D 550 TT, та значущі лінії наведено в таблиці нижче:

Таблиця

d	I/I ₀
11,22	100,00
7,90	12,02
7,52	13,79
7,23	18,60
6,27	20,14
6,09	6,47
5,86	7,42
5,60	98,76
5,41	19,45
5,05	24,67

4,97	20,36
4,91	12,92
4,80	27,33
4,61	15,90
4,49	14,73
4,36	9,86
4,17	62,84
4,07	15,39
3,97	30,34
3,88	14,32
3,83	13,56
3,75	37,28
3,53	26,48
3,46	12,42
3,40	27,88
3,27	11,03
3,18	10,42
3,15	7,28
3,12	6,11
3,05	15,50
3,01	9,49
2,81	7,11
2,78	9,40

Цю дифрактограму форми А ірбесартану розкрито в ЕР 708 103.

Здатність порошку заряджатися вимірюють електризацією тертям: порошок піддають сильній вібрації, протягом якої він електризується, а потім переносять у з'єднану з дуже чутливим електрометром коміркою Фарадея. Виміряна здатність заряджатися варіює між 0 та -10нКл/г. При порівнянні голчасті кристали ірбесартану форми А мають здатність заряджатися між -30 та -40нКл/г.

Насипну густину кристалів ірбесартану, що мають новий габітус кристалів, вимірюють, використовуючи апарат Хосокава (180 гравітаційних падінь), вона складає приблизно 0,5кг/м³, при тому, що кристалів голчастої форми А приблизно 0,35кг/м³.

Індекс сипучості розраховано способом Карра (R. Carr: Chemical Engineering, January 18, 1965, page 163 - 168) він має величину з урахуванням таких експериментальних даних: здатність до пресування, кут природного укосу, шпательний кут та когезію. Цей індекс приблизно 30 для кристалів з габітусом брусків, при тому, що він приблизно 10 для кристалів з габітусом голок.

Виявлено, що питомий опір, мінімальна енергія запалення, мінімальна температура запалення, результати тестування тертям та небезпечність вибуху, що вимірюють у сфері на 20л, подібні для кристалів двох габітусів форми А ірбесартану.

Факт, що кристали ірбесартану з габітусом брусків гірше електризуються, тобто мають зменшену тенденцію до збереження електростатичного заряду, означає, що ці кристали можна обробляти легше та безпечніше.

50% збільшення насипної густини та індексу сипучості для габітусу брусків відносно габітусу голок - це поліпшення, що відбивається як на здатності продукту до хімічної обробки, так і для використання при виготовленні фармацевтичних форм.

Згідно з винаходом, ірбесартан з габітусом брусків можна виготовити, використовуючи спосіб, що характеризується тим, що суспензію кристалів ірбесартану форми А з габітусом голок піддають щонайменше одній обробці ультразвуком.

Отже, обробка ультразвуком може відбуватися після обробки осциляцією температури чи передувати їй.

Можливо також передбачати обробку ультразвуком одночасно з обробкою осциляцією температури. Згідно з винаходом обробку ультразвуком можна провести між двома обробками осциляцією температури.

Крім того, обробку ультразвуком та/або обробку осциляцією температури можна повторювати незалежно одна від одної.

Переважно, обробка ультразвуком передує обробці осциляцією температури, а зокрема, обробку ультразвуком проводять між двома обробками осциляцією температури.

Термін "суспензія кристалів", що використано в описі, стосується

виготовленої відомим фахівцем способом суспензії ірбесартану. Наприклад, суспензію кристалів можна виготовити вирощуванням кристалів ірбесартану в органічному розчиннику, наприклад, в такому спирті, як ізопропанол, з утворенням пересиченого розчину ірбесартану та його охолодженням до температури, при якій пересичення складає 0-50%. Далі пересичений розчин затравлюють 1 - 10% затравочних кристалів ірбесартану з габітусом брикетів, які узяті з попередньої партії. Однак, затравку можна генерувати також повторною обробкою осциляцією температури суспензії кристалів та обробкою ультразвуком доки не буде отримано кристали з габітусом брусків. Затравлений розчин далі охолоджують до кімнатної температури для утворення суспензії кристалів, яку потім використовують згідно з винаходом.

Згідно з винаходом обробка ультразвуком складається з піддавання суспензії кристалів ультразвуку з частотою від 16кГц до 10МГц. Виявляється, що обробка ультразвуком обмежує ріст кристалів у довжину руйнуванням голок та модифікацією природи поверхні кристалів таким чином, що здатні до накопичення електростатичного заряду зони зменшуються. Спосіб обробки ультразвуком можна використовувати для партій, напівбезперервно чи безперервно.

Для обробки ультразвуком партій ультразвуковий зонд вставляють у суспензію кристалів у кристалізаторі. Обробку ультразвуком можна також проводити безперервно чи напівбезперервно перекачуванням суспензії кристалів ірбесартану через ультразвукову комірку зі швидкістю 10 - 20л/хвил/кВт, при тиску 0 - 100фунт/дюйм², енергії 10000 - 30000Дж/л та частоті від 16кГц до 10МГц. Переважно, швидкість потоку 16л/хвил/кВт, тиск 0 - 20фунт/дюйм², енергія 16000 - 25000Дж/л та частота приблизно 20кГц.

Вищезазначені параметри обробки ультразвуком, як-то швидкість потоку, тиск та частота варіюють як функцію очікуваного результату у вигляді співвідношення довжини та товщини виготовлених кристалів.

Обробка осциляцією температури включає фази нагріву та охолодження. Згідно з винаходом вона включає щонайменше одну фазу нагріву та щонайменше одну фазу охолодження в будь-якому порядку. Краще комбінувати фазу нагріву з фазою охолодження і навіть передувати вказану фазу нагріву вказаній фазі охолодження. Можливо, що обробка осциляцією температури сприяє правильному розподілу розмірів частинок, зокрема, сприяє розчиненню менших частинок і росту крупніших частинок.

Обробку осциляцією температури проводять нагріванням та охолодженням суспензії кристалів до попередньо визначених температур. Фазу нагріву проводять нагріванням до приблизно 20 - 100°C. Переважно, фазу нагріву проводять нагріванням до такої температури, щоб розчинилося приблизно 15 - 25% протягом 60 хвилин, краще, щоб приблизно 20% кристалів розчинилося протягом 60 хвилин. Фазу охолодження обробки осциляцією температури звичайно проводять між 100 та -20°C. Переважно, фазу охолодження проводять при температурі -5 - 20°C протягом 0 - 60 хвилин, краще 0 - 5°C протягом 0 - 60 хвилин.

Слід зауважити, що вибрана для фази охолодження обробки осциляцією температури температура менша від вибраної для відповідної фази нагріву температури. Фази нагріву та охолодження можна повторювати незалежно стільки, скільки потрібно, а конкретні параметри можна модифікувати для отримання потрібного продукту.

Наприклад, для отримання коротших кристалів можливо подовжувати фазу нагріву та скорочувати фазу охолодження, чи альтернативно, скорочувати фазу нагріву та подовжувати фазу охолодження для отримання більших кристалів. Число фаз нагріву та охолодження також може залежати від потрібного результату. Взагалі, якщо число фаз нагріву та охолодження зростає, вигляд кристалів поліпшується, а співвідношення довжини та товщини прагне до 1 : 1.

Регулювання параметрів обробки ультразвуком та обробки осциляцією температури робить можливим регулювати розподіл частинок за розміром та співвідношенням довжини та товщини кінцевих кристалів.

Вищезазначений спосіб модифікації габітусу кристалів ірбесартану з використанням обробки ультразвуком має труднощі у промисловому застосуванні. Конкретно, ефективність ультразвукового випромінювача зменшується на відстані кількох сантиметрів від вказаного випромінювача, крім того, при безперервній обробці ця ефективність зменшується при зростанні швидкості пропускання оброблюваної

суспензії кристалів.

Для обробки великих об'ємів також дуже великим є застосовуваний час. Більш того, ультразвук великої потужності викликає передчасний знос металу та зварних швів використовуваної апаратури.

Інший спосіб модифікації габітусу кристалів ірбесартану форми А використовує вологий розмел, тобто механічне подрібнення кристалів з габітусом голок для перетворення їх у кристали з габітусом брикетів. Цей спосіб має переваги як легко пристосований до обробки промислової кількості продукту.

Отже, згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано спосіб виготовлення ірбесартану з габітусом брикетів, який відрізняється тим, що включає етапи, які складаються з

а) виготовлення розчину форми А ірбесартану в спирті в концентрації та при температурі, що дозволяють повне розчинення ірбесартану;

б) охолодження вказаного розчину до вибраної як функції концентрації розчину температури, так щоб розчин знаходився в зоні метастабільності;

с) затравку кристалами ірбесартану з габітусом брикетів;

д) охолодження розчину ірбесартану до температури приблизно 5 - 20°C;

е) піддавання утвореної при цьому суспензії кристалів механічному подрібненню на апараті для подрібнення;

ф) нагрів суспензії кристалів до температури приблизно 40 - 60°C для розчинення дрібних частинок;

д) охолодження суспензії кристалів до температури приблизно 5 - 20°C;

h) відфільтровування утворених при цьому кристалів з габітусом брикетів.

Згідно з винаходом використовують розчин ірбесартану в спирті, наприклад, етанолі чи, краще, ізопропанолі.

На фіг. показано залежність для загальної розчинності концентрації в г/л ірбесартану форми А в ізопропанолі від температури в °C. Показано також межі метастабільної зони для розчину з вмістом ірбесартану 25 - 70г/л.

Так, для розчину в ізопропанолі з вмістом ірбесартану 50 - 70г/л межі температури затравки становлять 45 - 80°C для умови перебування розчину в межах метастабільної зони.

Розчин ірбесартану можна затравлювати кристалами ірбесартану з габітусом брикетів будь-де при охолодженні розчину, коли останній знаходиться в межах метастабільної зони. Температура затравки знаходиться в межах 25 - 80°C залежно від концентрації розчину. Частка внесених затравочних кристалів може бути 1 - 25%, переважно, 10 - 20%. Після затравки температуру можна тримати постійною від кількох хвилин до 2 годин, переважно, протягом 0,5 - 1 години.

На етапах б) та д) охолодження краще проводити з постійною швидкістю приблизно 5 - 25°C/годину, переважно приблизно 10°C/годину.

На етапі е) механічне подрібнення проводять переважно в апараті для подрібнення зі швидкістю обертання приблизно 10000 - 15000об/хвил.

Апаратом з такими характеристиками є, наприклад, типу Torgax®, від IKA Werke (Germany). Деякі з таких апаратів придатні для обробки промислової кількості і дають швидкість потоку до 100м³/годину. Для способу згідно з винаходом на промисловому етапі кращою у реакторі на 2м³ є швидкість потоку приблизно 0,5 - 4м³/годину.

Механічне подрібнення на етапі е) можна здійснити розміщенням апарату для подрібнення в реакторі з вмістом суспензії кристалів, або безперервним пропусканням суспензії кристалів через апарат для подрібнення. В цьому випадку швидкість потоку через апарат вибирають залежно від потрібного для утворених кристалів з габітусом брикетів співвідношення довжини та товщини.

Як варіант, для збільшення виходу кристалів з габітусом брикетів етапи е), ф) та д) можна повторювати перед відфільтровуванням утворених кристалів з габітусом брикетів та їх сушкою.

Згідно з винаходом запропоновано також фармацевтичні композиції з вмістом активної речовини, ірбесартану з габітусом брикетів, тобто кристалів ірбесартану форми А з габітусом брикетів. Ці фармацевтичні композиції можна виготовити згідно з описом патентної заявки EP 747050.

Виготовлені композиції з габітусом брикетів можуть містити до приблизно 80% за масою ірбесартану, або приблизно 80% за масою ірбесартану разом з діуретичним засобом, гідрохлортіазидом. Ці

композиції можна виготовити в промислових масштабах, наприклад, у формі таблеток чи желатинових капсул, відомими способами, наприклад, вологим гранулюванням, сухим гранулюванням, або прямим таблетуванням.

Таблетуванням постійно отримують таблетки однакової маси, ці таблетки мають фізичні властивості, що придатні для промислового випуску.

Приклад 1

А Виготовлення ірбесартану форми А.

Ірбесартан виготовляють згідно з Європейським патентом EP 454 511.

1) 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-2-імідазолін-5-он

Етил(аміно-1-циклопентанкарбоксилат) виготовляють згідно з Adkins and Billica (J. Amer. Chem. Soc, 1948 70, 3121).

Етилвалеримідат виготовляють згідно з Mac Elvain (J. Amer. Chem. Soc, 1942, 64, 1825 - 1827) та вивільняють з його гідрохлориду дією карбонату калію та екстракцією метиленхлоридом.

Етил(аміно-1-циклопентанкарбоксилат) (1,57г) та етилвалеримідат (1,56г) розчиняють в 12мл ксилолу з вмістом 6 крапель оцтової кислоти. Після нагрівання під зворотним холодильником протягом 6,5 годин, реакційне середовище концентрують у вакуумі та залишок далі хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю хлороформу/метанолу/оцтової кислоти (94/4/2 за об'ємом). Фракцію з вмістом очікуваного продукту випарюють кілька разів у присутності ксилолу, а потім бензолу для видалення оцтової кислоти. 1,91г продукту отримують у формі густого масла.

ІЧ (CHCl_3): 1720cm^{-1} : C = O; 1635cm^{-1} : C = N.

Коментарій: факт, що не спостерігають смуги між 1500 та 1600cm^{-1} вказує, що у хлороформі продукт є імідазолін-5-оном.

ЯМР: $0,92$ чнм: t: 3H: CH_3 (н-бутил), $1,35$ чнм: секстет: 2H: CH_3 - CH_2 -, $1,50$ - $1,93$ чнм: t: 10H: CH_3 - CH_2 - CH_2 та циклопентан; $2,33$ чнм: t: 2H: CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -, $10,7$ чнм: t: NH.

Мас-спектр: MH^+ : 195.

2-н-бутил-4-спіроциклопентан-2-імідазолін-5-он, що виготовлено на етапі А, можна також отримати описаним нижче способом, використовуючи циклопентанон як вихідний матеріал.

i) 1-аміноциклопентаннітрил

Цей етап проводять згідно з A. Strecker (Org. Synth, 1955, 3). $1,97\text{г}$ ціаніду натрію розчиняють в $3,9\text{мл}$ води в круглодонній колбі та розчин з вмістом $2,33\text{г}$ хлориду амонію в $5,9\text{мл}$ води та додають $3,5\text{мл}$ 20% водного аміаку і в кінці додають до колби 3г циклопентанону в $3,8\text{мл}$ метанолу. Після перемішування протягом $1,5$ години, суміш витримують при 60°C 45хв та нагрівання припиняють, перемішування продовжують 45хв . і суміш далі охолоджують до 25°C та екстрагують кілька разів метиленхлоридом. Екстракти сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. 4г очікуваного продукту отримують у формі масла.

Отриманий 1-аміноциклопентаннітрил розчиняють у 300мл ацетону та додають розчин $2,25\text{г}$ дигідрату щавлевої кислоти в 200мл ацетону з перемішуванням. Утворений осад фільтрують, промивають ацетоном, а потім сушать, $m = 4,71\text{ г. т. пл.} = 220^\circ\text{C}$.

Ця сполука є геміоксалатом 1-аміноциклопентаннітрилу.

ii) 1-аміноциклопентанацетамід.

Цей етап проводять згідно з J. Zabicky, (The Chemistry of Amides, Intersciences, New York, 1970, 119).

$5,1\text{ г}$ отриманого на попередньому етапі оксалату обробляють при перемішуванні $7,65\text{ мл}$ концентрованої сульфатної кислоти ($d = 1,84$) 45хв . Спостерігають виділення газу та збільшення температури до 100°C . Суміш охолоджують до приблизно 35°C та виливають у суміш льоду та насиченого водного розчину аміаку ($10\text{г}/2,8\text{мл}$). Утворену суспензію екстрагують 6 разів послідовно хлороформом з 5% метанолу, додають до водної фази 3мл водного аміаку ($d = 0,92$) та повторюють екстракцію хлороформом з метанолом ($1/0,5$; за об'ємом). Поєднані органічні фази сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очікуваний продукт отримують у формі білого твердого продукту, $m = 3,79\text{ г, т. пл.} = 95^\circ\text{C}$.

Результати аналізу та спектри ІЧ підтверджують структуру.

iii) 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-2-імідазолін-5-он.

Цей етап проводять згідно з H. Takenaka et al, Heterocycles, 1989, 29, (6), 1185 - 89.

3г сполуки, що виготовлено на попередньому етапі далі розміщують у

70мл безводного тетрагідрофурану та 3,3мл триетиламіну, та додають з перемішуванням 3мл валерилхлориду у 10мл безводного тетрагідрофурану. Утворюється біла суспензія. The інтермедіат compound Утвореним, але не виділеним інтермедіатом є (N-валерил)-1-аміноциклопентанкарбоксамід, до нього додають 6г гранул гідроксиду калію, 7мл води та 16мл метанолу. Суміш гріють під зворотним холодильником протягом 2,5 годин, з наступним додаванням 9 г хлориду амонію. Після перемішування 15хвил, її концентрують у вакуумі. Залишок переносять у 40мл води та екстрагують 10мл етилацетату, а потім двічі 5мл етилацетату. Поєднані органічні фази сушать сульфатом натрію та фільтрують. Фільтрат концентрують досуха. 4,85г очікуваного продукту отримують. The ЯМР spectrum подібні описаним вище. Гідрохлорид цієї сполуки можна виготовити додаванням концентрованої гідрохлоридної кислоти. Гідрохлорид плавиться при 240°C з сублимацією.

2) 1-[(2'-ціанодифеніл-4-іл)метил]-2-н-бутил-4-спіроциклопентан-2-імідазолін-5-он.

Суміш 250мг гідриду натрію (як 80% дисперсія у мінеральному маслі) та 5мл диметилформаміду виготовляють під азотом, та додають краплями розчин з вмістом 0,97г 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-2-імідазолін-5-ону у 10мл диметилформаміду. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, з наступним додаванням розчину 1,5г 4-брометил-2-ціанодифенілу в 10мл диметилформаміду. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, диметилформамід випарюють під зменшеним тиском та залишок переносять в етилацетат і органічну фазу промивають водою, а потім сушать сульфатом натрію, фільтрують та випарюють. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/етилацетат (9/1; за об'ємом). Отримують 1,68г очікуваного продукту, т. пл. = 92 - 93°C.

3) 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-1-[2'-(трифенілметилтетразол-5-іл)дифеніл-4-ілметил]-2-імідазолін-5-он.

1,56г вищезазначеного продукту, 2,6г азиду трибутилстануму та 30мл ксилолу гріють під зворотним холодильником протягом 66 годин. Ксилол далі випарюють та залишок розчиняють у 20мл дихлорметану та 5мл тетрагідрофурану, додають 0,8мл 10 Н гідроксиду натрію та після перемішування протягом 30 хвилин 2,5г тритилхлориду і суміш перемішують протягом 26 годин. Після випарювання розчинника, залишок переносять в етилацетат і промивають водою, з 3% розчином гідросульфату калію та водою. Утворений розчин сушать та випарюють. Залишок хроматографують на оксиді алюмінію, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (9/1 за об'ємом). Отримують 1,97г очікуваного продукту, т. пл. = 150 - 152°C.

4) 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-1-[(2'-(тетразол-5-іл)дифеніл-4-іл)метил]-2-імідазолін-5-он.

1,96г продукту, що виготовлено раніше, розчиняють в 10мл метанолу та 10мл тетрагідрофурану. Після охолодження реакційної суміші до 5°C додають 1,5мл 4 Н гідрохлоридної кислоти та суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі та протягом 1 години при 30°C. Після випарювання розчинника, залишок переносять у воді та доводять до pH 12 додаванням 10 Н гідроксиду натрію. Водну фазу екстрагують ефіром, толуолом та знов ефіром. Водну фазу підкислюють до pH 2 додаванням 1 Н гідрохлоридної кислоти, а потім екстрагують етилацетатом, сушать сульфатом натрію та випарюють. Отриманий білий твердий продукт сушать при 50°C при 0,05мм рт.ст. Отримують 840мг очікуваного продукту, т. пл. 180 - 181 °C.

Спектри ЯМР: 0,75 чнм: t: 3H: CH₃ (н-бут); 1,10 чнм: секстет: 2H: CH₃-CH₂-; 1,20 чнм: квінтет: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-; 1,5 - 2 чнм: t: 8H : -C₅H₈; 2,2 чнм: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂; 4,6 чнм: s: 2H: CH₂-C₆H₄-; 7 чнм: s: 4H: CH₂-C₆H₄-; 7,35 - 7,7 чнм: t: 4H: H 3', 4-, 5-, 6' ароматичний.

Дослідження N.O.E. позицію 5-он-заміщення на імідазолі.

Утворені кристали можна охарактеризувати спектром їх рентгенодифракції (Таблиця) та відповідної форми А ірбесартану.

d	I/I ₀
11,22	100,00
7,90	12,02
7,52	13,79
7,23	18,60
6,27	20,14

6,09	6,47
5,86	7,42
5,60	98,76
5,41	19,45
5,05	24,67
4,97	20,36
4,91	12,92
4,80	27,33
4,61	15,90
4,49	14,73
4,36	9,86
4,17	62,84
4,07	15,39
3,97	30,34
3,88	14,32
3,83	13,56
3,75	37,28
3,53	26,48
3,46	12,42
3,40	27,88
3,27	11,03
3,18	10,42
3,15	7,28
3,12	6,11
3,05	15,50
3,01	9,49
2,81	7,11
2,78	9,40

Кристали, що так отримані, можна перекристалізовувати так.

15мл ізопропанолу додають до 840мг отриманого продукту та суміш гріють до повного розчинення. Розчин охолоджують до кімнатної температури та утворені кристали відфільтровують, промивають водою та сушать. Отримують 805 мг ірбесартану форми А.

В Виготовлення затравочних кристалів.

Кристали, що використовують далі як затравку, виготовляють так.

Цикл I

У тригорлу круглодонну колбу з механічною мішалкою завантажують 200мл ізопропанолу та 9,40г сполуки, що отримано на етапі А. Суспензію кристалів гріють при 77,0°C з перемішуванням (приблизно 100об/хвил), до повного розчинення. Розчин охолоджують до 73,0°C та додають ще 0,09 мг сполуки з етапу А для початку кристалізації. Суспензію кристалів охолоджують до 20,0°C протягом 20 хвилин. Суспензію обробляють ультразвуком 600с при потужності 10 - 15Вт, використовуючи ультразвуковий зонд 0,63см O.D.

Цикл II.

Суспензію кристалів гріють до 74,0°C, при цьому розчиняється приблизно 93% кристалів, залишають тільки найдовші кристали для наступної кристалізації.

Суміш охолоджують до 20,0°C протягом 180 хвилин згідно зі зменшенням кубічної температури, як описано нижче:

Час, хвилин	Температура, °C
0	74,0
30	73,8
60	72,0
90	67,3
120	58,0
150	42,8
180	20,0

При досягненні температури 20,0°C, реакційну суміш обробляють ультразвуком 600с при потужності 10 - 15Вт.

Цикл III.

Суспензію кристалів гріють до 74,0°C. Як у цикл II, її охолоджують до 20,0°C протягом 180хвил, згідно зі зменшенням кубічної температури, як описано вище. При досягненні температури 20,0°C, реакційну суміш обробляють ультразвуком 600с при потужності 10 - 15Вт.

Цикл IV.

Суспензію кристалів гріють до 74,0°C. Як у цикл II, її охолоджують до 20,0°C протягом 180хвил, згідно зі зменшенням кубічної температури, як описано вище. При досягненні температури 20,0°C, реакційну суміш обробляють ультразвуком 600с при потужності 10 - 15Вт.

Цикл V.

Кристалів суспензію гріють до 74,0°C. Як у цикл II, її охолоджують до 20,0°C протягом 180хвил, згідно зі зменшенням кубічної температури, як описано вище. При досягненні температури 20,0°C, реакційну суміш обробляють ультразвуком 600с при потужності 10 - 15Вт.

Цикл VI.

Суспензію кристалів гріють до 74,0°C. Як у цикл II, її охолоджують до 20,0°C протягом 180хвил, згідно зі зменшенням кубічної температури, як описано вище. Суспензію кристалів охолоджують до 5,0°C та продукт відфільтровують на лійці Бюхнера та сушать у вакуумі при 70°C протягом ночі, одержавши затравочні кристали.

С Кристалізація

515г сполуки з етапу А змішують з 10,95л ізопропанолу для утворення суспензії кристалів, яку гріють до 80°C для розчинення всього твердого продукту. Суспензію кристалів далі охолоджують до 20,0°C протягом 4 годин, згідно зі зменшенням кубічної температури, як описано вище, та з додаванням при 73°C 5,13г затравочних кристалів, що отримано на етапі В. А 1,27см O.D. ультразвуковий зонд introduced протягом 10 хвилин при потужності 125Вт. Розчин гріють знов до 73°C для розчинення невеликих кристалів та далі охолоджують до 20°C протягом 4 годин

Розчин обробляють ультразвуком протягом 10 хвилин при потужності 125Вт, знов гріють до 73°C для розчинення невеликих кристалів, охолоджують до 2°C зі зменшенням кубічної температури, як описано вище, протягом 6 годин та витримують при 2°C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрують для утворення вологого фільтрату, сушать при 50°C під вакуумом протягом ночі. Отримують 513,4г сухого продукту зі співвідношенням ширина : довжина 1 : 2 - 1 : 5.

Приклад 2

А) Виготовлення розчину ірбесартану форми А.

Спосіб проводять як описано у прикладі 1, етап А. 116кг ірбесартану та 1585л ізопропанолу завантажують у реактор на 2000л та суміш далі гріють під зворотним холодильником протягом 30 хвилин до повного розчинення. Розчин фільтрують гарячим для видалення нерозчинених частинок в інший реактор, пропускаючи через патрон з руйнівною перепорою у 0,6мм. Фільтрований розчин гріють під зворотним холодильником знов для розчинення будь-яких присутніх затравочних кристалів, а далі охолоджують до 80°C з перемішуванням приблизно при 50об/хвил.

В) Виготовлення затравочних кристалів.

Затравочні кристали отримують в лабораторії послідовним нагріванням та охолодженням розчину ірбесартану форми А в ізопропанолі, пропускаючи розчин через руйнаційний апарат (Turax®) після кожного охолодження.

С) Кристалізація

а) Суспензію 17,4кг затравочних кристалів у 33л ізопропанолу виготовляють та вводять одною порцією у розчин, що виготовлено на етапі А, і витримували при 80°C протягом 1 години. Температуру реактору зменшують до 20°C при однорідному охолодженні зі швидкістю 10°C на годину. Отримують наприкінці кристалізації кристали з довжиною 300 - 500мм та шириною 20 - 50мм, тобто співвідношенням 25 : 1 - 6 : 1.

б) Суспензію кристалів обробляли 35хвил. (швидкість потоку 4м³ на годину) в апараті для подрібнення Turax® IKA/DISPAX Reactor DRS 2/10 при швидкості обертання 12000об/хвил. Отримують кристали, що мають довжину 40 - 110мм та ширину 5 - 40мм, тобто співвідношення 8 : 1 - 1 : 1. Наявні також дрібні частинки.

с) Температуру реактору підвищують до 50°C та підтримують цю температуру протягом 1 години для розчинення дрібних частинок.

д) Температуру реактору знижують до 5°C при однорідному охолодженні зі швидкістю 10°C на годину та витримують при цій температурі протягом 1 години.

е) Фільтруванням отримують партію кристалів з габітусом брусків (середня довжина 30мм, середня ширина 5мм, співвідношення 6 : 1). Після сушки отримують 121кг кристалів з габітусом брусків з вмістом ізопропанолу менше 1000 чнм.

Приклад 3 Таблетка: склад в процентах

Ірбесартан з габітусом брусків	70;
Мікрокристалічна целюлоза	24,75;
Натрій-крос-кармелоза	3,75;
Гідратований колоїдний діоксид силіцію	0,75;
Стеарат магнію	0,75.

Приклад 4 Таблетка: склад в процентах

Ірбесартан з габітусом брусків	70;
Мікрокристалічна целюлоза	12,375;
Натрій-крос-кармелоза	3,75;
Поліетиленгліколь	12,375;
Гідратований колоїдний діоксид силіцію	0,75;
Стеарат магнію	0,75.

Приклад 5 Таблетка

Ірбесартан з габітусом брусків	75мг;
Гідрохлортіазид	12,50мг;
Мікрокристалічна целюлоза	7,75мг;
Натрій-крос-кармелоза	3,25мг;
Гідратований колоїдний діоксид силіцію	0,75мг;
Стеарат магнію	0,75мг.

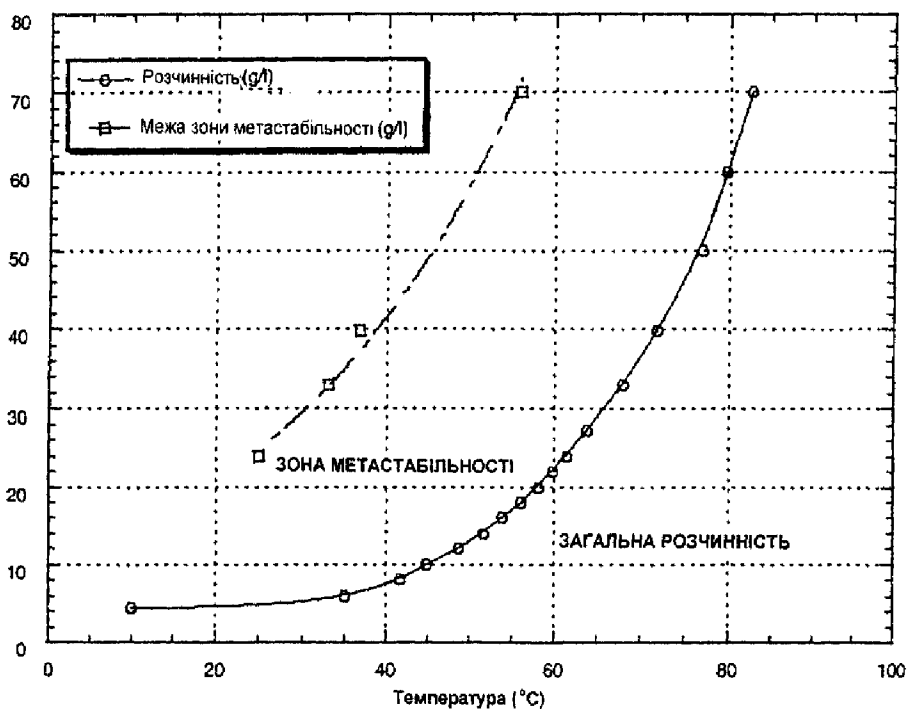
на таблетку

Приклад 6 Таблетка

Ірбесартан з габітусом брусків	150мг;
Гідрохлортіазид	12,50мг;
Мікрокристалічна целюлоза	15,50мг;
Натрій-крос-кармелоза	6,50мг;
Гідратований колоїдний діоксид силіцію	1,50мг;
Стеарат магнію	1,50мг.

на таблетку

**Межа зони метастабільності
ірбесартану форми А в ізопропанолі**



Фіг.