

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 93433

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.10.74 (P. 174 571)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 127/22
A61k 27/00

Int. Cl.² C07C 127/22
A61K 31/17

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
PRL

Twórca wynalazku: Roman Kaliszan

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania nowej odmiany polimorficznej IIIa-etylo- α -bromobutyrylomocznika

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nieopisanej dotychczas odmiany polimorficznej IIIa-etylo- α -bromobutyrylomocznika cechującej się korzystnymi dla lecznictwa własnościami fizycznymi i farmakologicznymi. Substancję wyjściową stanowi surowy α -etylo- α -bromobutyrylomocznik otrzymany znanymi sposobami, przy czym metoda otrzymywania surowego związku nie ma znaczenia dla procesu otrzymywania odmiany III.

Przez dłuższy czas przyjmowano, że struktura krystaliczna leków nie ma żadnego znaczenia dla uzyskiwanego efektu terapeutycznego. Uważano, że za działanie odpowiedzialny jest składnik aktywny jako indywidualny chemiczny o określonej budowie strukturalnej. Okazało się jednak, że w przypadku niektórych leków podawanych doustnie w formie stałej (tabletki, drażetki, pigułki) struktura krystaliczna w istotnej mierze decyduje o działaniu leku. Wynika to z różnic z szybkości wchłaniania się do krwioobiegu poszczególnych odmian polimorficznych tego samego związku. Opatentowano sposoby otrzymywania aktywniejszych odmian polimorficznych niektórych środków leczniczych np. ryboflawiny (Dale J.K., U.S. Patent 2603633, 1952), octanu kortyzonu (Magerlein B.J., Dale J.K., Watchel L.W., opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2828319, 1958).

Dotychczas polimorfizm α -etylo- α -bromobutyrylomocznika nie był opisany. Krystalizacja tego związku z powszechnie stosowanych rozpuszczalników takich jak: woda, aceton, eter etylowy, trójchloroetylen, metanol, etanol, acetyloaceton daje w efekcie bądź trwałą termodynamicznie w temperaturze pokojowej odmianę I bądź odmianę II szybko przechodzącą w warunkach przechowywania leków w trwałą odmianę I. Wiąże się to z następującymi niedogodnościami:

- 1) wartość leku nie jest w pełni wykorzystana, gdyż odmiany najniższej energetycznej są mniej aktywne,
- 2) przechodzenie odmiany II w I w trakcie przechowywania może prowadzić do zmian wartości leku w czasie co utrudnia właściwe jego dawkowanie,
- 3) stosowanie niższej energetycznej odmian powoduje znacznie większe efekty uboczne działania leku.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania stałej formy α -etylo- α -bromobutyrylomocznika nie wykazującego opisanych wyżej wad.

Sposób otrzymywania krystalicznego α -etylo- α -bromobutyrylomocznika według wynalazku polega na tym, że związek chemiczny α -etylo- α -bromobutyrylomocznika, niezależnie od sposobu jakim został otrzymany, krystalizuje się z dwumetyloformamidu w temperaturze pokojowej ($20 \pm 1^\circ\text{C}$).

Sposobem według wynalazku uzyskuje się wysokoenergetyczną odmianę polimorficzną III α -etylo- α -bromobutyrylomocznika odróżniającą się od innych form krystalicznych tego związku (miedzy innymi od produktu Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa” pod nazwą Carbromalum stanowiącego odmianę I) obrazem widmowym w podczerwieni w zakresie liczb falowych $600\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$, $1500\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ i $3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ (Rys. 1). Identyfikację prowadzi się sporządzając widmo w podczerwieni dla zawiesin substancji w oleju parafinowym.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na tym, że uzyskuje się produkt krystalograficznie jednorodny w formie dużych (o przekroju około $0,5\text{ cm}$) monokryształów wykazujący przewagę działania farmakologicznego nad innymi formami krystalicznymi α -etylo- α -bromobutyrylomocznika. Badania toksyczności wykazały, że produkt otrzymany sposobem według wynalazku, wykazuje 94,6% toksyczności wzorca, którym był handlowy preparat Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa” nazywany Carbromalem (Rys. 1). Produkt także wykazuje szybsze działanie nasenne i wywołuje dłuższy sen – w badanych warunkach w przypadku opisanej odmiany sen myszy pojawiał się średnio po 14 min. i trwał średnio 251 min., podczas gdy analogiczne wartości dla wzorca wynosiły odpowiednio: 28 min i 103 min. Także w wielu innych przeprowadzonych próbach takich jak: badanie wpływu substancji na przeciwbólowe działanie morfiny, na drgawki kardiazolowe, na działanie chlorpromazyny, wodianu chloralu, fenobarbitalu oraz eteru etylowego każdorazowo stwierdzono korzystniejsze działanie odmiany krystalicznej według wynalazku w porównaniu z wzorcem.

Zaskakująco duże różnice w aktywności powstałe w efekcie prostej krystalizacji α -etylo- α -bromobutyrylomocznika pozwolą na istotne poprawienie jakości odpowiednich leków, w których skład wchodzi ten związek. Ponieważ w trakcie obróbki sposobem według wynalazku nie następuje żadna zmiana struktury chemicznej związku należy więc wykluczyć możliwość jakościowych zmian działania związku. Eliminuje to konieczność kosztownych badań odpowiednich preparatów przed dopuszczeniem ich do obrotu handlowego. Na pokreślenie zasługuje także fakt, że otrzymywane według wynalazku duże monokryształy mogą mieć cenne dla procesów dalszej obróbki leków własności mechaniczne.

Proces krystalizacji odbywa się w temperaturze pokojowej, a więc nie wymaga dodatkowych nakładów energetycznych.

Uzyskana sposobem według wynalazku nowa odmiana polimorficzna α -etylo- α -bromobutyrylomocznika cechuje się dostateczną trwałością w warunkach przechowywania leków, tzn. w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. Stwierdzono, to wykonując analizę rentgenograficzną tej odmiany po około 10 miesiącach przechowywania. Zagadnienia teoretyczne związane z istnieniem form wysokoenergetycznych w warunkach, w których zgodnie z regułami termodynamiki winna istnieć jedynie odmiana trwała nie są dotychczas poznane. Twierdzi się, że stabilizująco działać mogą defekty sieci krystalicznej bądź śladowe ilości substancji obcych. Możliwe jest, że ta sama odmiana III otrzymana sposobem różnym od opisanego w wynalazku ulegnie w temperaturze pokojowej szybkiej transformacji w odmianę I – szybkość tej przemiany może równać się szybkości fali dźwiękowej w danym materiale.

Sposób otrzymywania odmiany polimorficznej III α -etylo- α -bromobutyrylomocznika według wynalazku ilustruje przykład.

Przykład. α -etylo- α -bromobutyrylomocznik rozpuszcza się mieszając w dwumetyloformamidzie w temperaturze pokojowej ($20 \pm 1^\circ\text{C}$) uzyskując roztwór nasycony. Nasycony roztwór przesącza się przez sącze białkowy do otwartego naczynia o dużej powierzchni np. płytki Petriego. Naczynie przykrywa się gazą i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po 48 godzinach zaczynają wypadać monokryształy α -etylo- α -bromobutyrylomocznika odmiany III o wyglądzie zbliżonym do podwójnej piramidy i temperaturze topnienia $119\text{--}120^\circ\text{C}$. Identyfikację odmiany III prowadzi się wykonując analizę widmową w podczerwieni dla zawiesiny substancji w oleju parafinowym (Rys. 1).

Odmianę III można także zidentyfikować rentgenograficznie metodą analizy proszkowej Debaya-Scherrera (Tab. 1). Analizę prowadzono na aparacie TUR produkcji NRD wykorzystując wyposażenie fabryczne. Roztarte próbki krystaliczne umieszczano w cienkościennych kapilarach szklanych o przekroju $0,3\text{ mm}$. Promieniowanie CUK, filtr Ni, kamera proszkowa o średnicy $5,73\text{ cm}$, rejestracja fotograficzna. Odległości międzypłaszczyznowe $d[\text{\AA}]$ liczono z wzoru Bragga, względnie natężenia refleksów I/I_0 oceniano wizualnie.

T a b l i c a . . .

Wyniki analizy rentgenograficznej odmian
I (w tym produkt handlowy Carbromalum)
i III (otrzymanej według wynalazku)
 α -etylo- α -bromobutyrylomocznika

Odmiana I		Odmiana III	
d	I/I ₀	d	I/I ₀
8,34	90	8,34	30
7,09	100	7,02	50
5,87	30	5,97	100
4,82	30	5,25	80
4,74	50	4,85	70
4,25	40	4,63	10
3,83	100	4,25	100
3,55	40	3,83	10
3,16	40	3,61	10
2,894	30	3,35	90
2,644	30	3,21	10
2,321	20	3,02	50
2,244	20	2,772	50
2,151	10	2,652	10
2,108	20	2,535	30
2,002	10	2,449	10
1,965	10	2,321	10
		2,222	20
		2,146	20
		2,036	40
		1,945	10

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowej odmiany polimorficznej III α -etylo- α -bromobutyrylomocznika, z n a m i e n -
n y t y m, że α -etylo- α -bromobutyrylomocznik krystalizuje się z dwumetyloformamidu w temperaturze pokojo-
wej.

