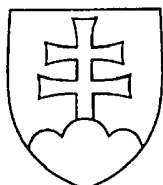


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 8. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/148 305**
60/183 127, 60/215 273
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 8. 1999**
17. 2. 2000, 30. 6. 2000
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: **US, US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 7. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US00/22081**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/10441**

(11), (21) Číslo dokumentu:

191-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/44,
A61K 31/4406,
A61K 31/4409,
C07D213/71,
C07D213/74**

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**

(72) Pôvodca: **Aronhime Judith, Rehovot, IL;
Leonov David, Rehovot, IL;
Kordova Marko, Kfar Saba, IL;
Schwartz Anchel, Rehovot, IL;
Dolitzky Ben-Zion, Petah Tiqva, IL;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Polymorfné formy torsemidu**

(57) Anotácia:
Opisujú sa formy torsemidu označené ako forma V, amorfného torsemidu, aduktu Dupont formy 2 a rozpúšťadla, aduktu Dupont formy 2 a etanolu, a aduktu Dupont formy 2 a izopropanolu, a spôsob ich výroby. Ďalej sa opisujú spôsoby výroby torsemidu modifikácie I a farmaceutické prostriedky obsahujúce nové formy torsemidu a spôsoby ich použitia.

Polymorfné formy torsemídu

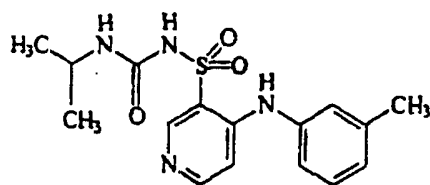
Táto prihláška si nárokuje podporu dočasnej prihlášky číslo 60/148,305 z 2. augusta 1999; dočasnej prihlášky číslo 60/183,127 zo 17. februára 2000; a dočasnej prihlášky číslo 60/215,273 z 30 júna 2000. Všetky 3 prihlášky tu uvádzame ako referencie.

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových polymorfných foriem torsemídu a amorfného torsemídu. Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobov výroby polymorfných foriem torsemídu a aduktov torsemídu s rozpúšťadlami.

Doterajší stav techniky

V Spojených štátoch je 1-izopropyl-3-[(4-m-toluidín-3-pyridyl)sulfonyl]močovina chemického vzorca



schválená pod obchodnou známkou DEMADDEX® organizáciou U.S. Food and Drug Administration na liečenie hypertenzie a edému spojeného s kongestívnym zlyhaním srdca, chorobami obličiek a alebo pečienky. Generický názov schválený USAN pre túto zlúčeninu je torsemíd, ale býva niekedy označovaná aj ako „torasemíd“. Torsemíd je cyklická močopudná látka, ktorá je veľmi účinná pri liečení edému spojeného s chronickým zlyhaním obličiek.

Syntézu torsemídu opisuje americký patent číslo 30,633. Je známe, že sa torsemíd môže vyskytovať v aspoň dvoch rôznych kryštalických formách - pozri Acta Cryst. 1978, 2659-2662 a Acta Cryst. 1978, 1304-1310, kde je kryštalická forma skupiny P21/c označená ako Dupont forma 1 a kryštalická forma skupiny P2/n je označená ako Dupont forma 2. Americký patent 4,822,807 vydaný ako americký patent Re. 34,672 opisuje dve kryštalické formy torsemídu označené ako modifikácia I a modifikácia II. Modifikácia I je definovaná ako torsemíd s röntgenovou práškovou difrakciou uvedenou na obrázku 1 v dokumente 37 C.F.R. § 1.132 opisu Dr. Fritz Topfmeiera z 30. 12. 1987, ktorý je súčasťou spisu amerického patentu 4,822,807 („Topfmeierov opis“). Modifikácia II je definovaná ako torsemíd s röntgenovou práškovou difrakciou uvedenou na obrázku 2 Topfmeierovho opisu. Americký patent 5,914,336 opisuje kryštalickú formu torsemídu označenú ako modifikácia III, tu označenú ako „336 modifikácia III“. PCT prihláška WO 00/20395 opisuje kryštalickú formu torsemídu tiež označenú ako modifikácia III, ktorú tu označujeme ako „Pliva modifikácie III“.

Spoločnosť Dupont publikuje v Acta Crystallografica (1978) B34, 2659-2662, polymorfný torsemíd s rozmermi jednotky (v angstrónoch) $a=20,446$, $b=11,615$, $c=16,877$, skupina P2/n s tabelovaným röntgenovým spektrom, ktorý označujeme „Dupont forma 2“. Publikáciu Acta Crystallografica (1978) B34, 2659-2662 tu uvádzame ako referenciu.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje nové formy torsemídu. Označujeme ich ako forma V a amorfný torsemíd. Ďalej boli objavené nové adukty rozpúšťadla a Dupont formy 2 vrátane

aduktu s etanolom a izopropanolom, ktorých röntgenová prášková difrakcia zodpovedá torsemídovej Dupont forme 2.

Vynález ďalej poskytuje spôsoby výroby torsemídu modifikácie I. Nové spôsoby podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú výrobu torsemídu modifikácie I z torsemídu modifikácie II alebo zo zmesi torsemídu modifikácie II a modifikácie I. Spôsob podľa predkladaného vynálezu poskytuje účinnejšie a rýchlejšie spôsoby výroby čistého torsemídu modifikácie I.

Predkladaný vynález sa týka spôsobu výroby torsemídu Dupont formy 2 zahŕňajúcej kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu vo vode;
- (b) úpravu suspenzie torsemídu z kroku (a) na bázičku pomocou dostatočného množstva bázy, aby sa torsemíd celkom rozpustil;
- (c) pridanie organického rozpúšťadla k výslednému roztoku torsemídu v množstve dostatočnom na vyvolanie vzniku torsemídu Dupont formy 2;
- (d) pridanie kyseliny k roztoku torsemídu z kroku (c), pokiaľ sa nezačne zrážať torsemíd Dupont formy 2; a
- (e) izoláciu torsemídu Dupont formy 2.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku obsahujúceho torsemíd Dupont formy 2 a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia edému zahŕňajúceho podávanie pacientom, ktorí také liečenie potrebujú, terapeuticky účinného množstva torsemídu Dupont formy 2.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby aduktu torsemídu Dupont formy 2 s rozpúšťadlom, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu vo vode;

- (b) úpravu suspenzie torsemídu z kroku (a) na bážickú pomocou dostatočného množstva bázy, aby sa torsemíd celkom rozpustil;
- (c) pridanie organického rozpúšťadla k výslednému roztoku torsemídu v množstve dostatočnom na vyvolanie vzniku aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla;
- (d) pridanie kyseliny k roztoku torsemídu z kroku (c), pokiaľ sa nezačne zrážať adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla;
- a
- (e) izoláciu aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

Predkladany vynález sa tiež týka aduktov torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

Predkladany vynález sa tiež týka aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Predkladany vynález sa tiež týka aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

Predkladany vynález sa tiež týka aduktu torsemídu a rozpúšťadla, kde je obsah rozpúšťadla až do 2,5 % hmotnostného.

Predkladany vynález sa tiež týka aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola, ktorý sa vyznačuje práškovou röntgenovou difrakciou obsahujúcou píky $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ a $27,5 \pm 0,2$ stupňov dva-theta.

Predkladany vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia edému, ktorý zahŕňa podávanie pacientom, ktorí také liečenie potrebujú, terapeuticky účinného množstva aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia edému, ktorý zahŕňa podávanie pacientom, ktorí také liečenie potrebujú, terapeuticky účinného množstva aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia edému, ktorý zahŕňa podávanie pacientom, ktorí také liečenie potrebujú, terapeuticky účinného množstva aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola z amorfného torsemídu, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie amorfného torsemídu v etanole,
- (b) zahrievanie suspenzie na 80 °C; a
- (c) izoláciu aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie I z torsemídu Dupont formy 2, ktorý zahŕňa suspendovanie torsemídu Dupont formy 2 vo vode pri pH = 5 a izoláciu torsemídu modifikácie I.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu formy V, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu v rozpúšťadle;
- (b) zvýšenie pH suspenzie torsemídu pomocou dostatočného množstva bázy, aby sa torsemíd celkom rozpustil;
- (c) zrážanie torsemídu formy V z výsledného roztoku; a
- (d) izoláciu torsemídu formy V.

Predkladaný vynález sa tiež týka novej formy torsemídu to je torsemídu formy V.

Predkladaný vynález sa tiež týka torsemídu, ktorý sa vyznačuje práškovou röntgenovou difrakciou obsahujúcou píky: $5,9 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,30 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ stupňov dva-theta.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich torsemíd formy V a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia edému, ktorý zahŕňa podávanie pacientom, ktorí to potrebujú, terapeuticky účinného množstva torsemídu formy V.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby amorfného torsemídu, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu vo vode;
- (b) reakciu suspenzie torsemídu z kroku (a) s hydroxidom amónnym alebo plynným amoniakom v dostatočnom množstve, aby sa torsemíd kompletne rozpustil;
- (c) ochladenie roztoku torsemídu z kroku (b); a izoláciu amorfného torsemídu lyofilizáciou.

Predkladaný vynález sa tiež týka amorfného torsemídu, ktorý je charakterizovaný širokým maximom röntgenovej difrakcie v oblasti 14 až 26 stupňov dva-theta a IČ spektrom obsahujúcim pásy 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1700 cm^{-1} .

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich amorfný torsemíd a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia edému, ktorý zahŕňa podávanie pacientom, ktorí také liečenie potrebujú, terapeuticky účinného množstva amorfného torsemídu.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie I z torsemídu, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) pridanie torsemídu do zmesi rozpúšťadiel obsahujúcej acetonitril; a
- (b) izoláciu torsemídu modifikácie I.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie I, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) pridanie torsemídu do metanola;
- (b) zahrievanie zmesi torsemídu a metanola;
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie I.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie II z amorfného torsemídu, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie amorfného torsemídu vo vode;
- (b) zahrievanie suspenzie; a
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie II.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby zmesi torsemídu modifikácie I a torsemídu modifikácie II z torsemídu formy V, ktorý zahŕňa kroky: suspendovanie torsemídu formy V vo

vode a izoláciu zmesi torsemídu modifikácie I a torsemídu modifikácie II.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie II z amorfného torsemídu, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) pridanie amorfného torsemídu do vody;
- (b) miešanie zmesi torsemídu a vody počas dostatočnú dobu na vyvolanie transformácie amorfného torsemídu na torsemíd modifikácie II; a
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie II.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie I z torsemídu modifikácie II, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) pridanie torsemídu modifikácie II do etanola;
- (b) miešanie zmesi torsemídu a etanola počas dostatočnú dobu na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II na torsemíd modifikácie I; a
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie I.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie I z torsemídu modifikácie II, ktorý zahŕňa kroky:

- (a) pridanie torsemídu modifikácie II do dimetylformamídu,
- (b) miešanie zmesi torsemídu modifikácie II a dimetylformamídu počas dostatočnú dobu na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II na torsemíd modifikácie I; a
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie I.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 uvádza charakteristické röntgenové práškové difrakčné spektrum aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Obrázok 2 uvádza charakteristické infračervené (IČ) absorpčné spektrum aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

Obrázok 3 uvádza charakteristický diferenciálny skenovací kalorimetrický (DSC) termogram aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

Obrázok 4. uvádza charakteristické TGA aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Obrázok 5 uvádza charakteristické röntgenové práškové difrakčné spektrum torsemídu formy V.

Obrázok 6 uvádza charakteristické infračervené (IČ) absorpčné spektrum torsemídu formy V.

Obrázok 7 uvádza charakteristické röntgenové práškové difrakčné spektrum amorfného torsemídu.

Obrázok 8 uvádza charakteristické infračervené (IČ) absorpčné spektrum amorfného torsemídu.

Obrázok 9 uvádza charakteristický diferenciálny skenovací kalorimetrický (DSC) termogram amorfného torsemídu.

Torsemíd Dupont formy 2 a adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla

Predkladaný vynález sa týka nového spôsobu výroby torsemídu Dupont formy 2. Torsemíd označovaný ako Dupont forma 2 sa pripraví nasledovne. Torsemíd sa suspenduje vo vode a pH sa zvýši pridaním bázy za účelom rozpustenia torsemídu. Vhodné pH je 9,5 až 10,5. Vhodné bázy sú dusíkaté bázy ako je hydroxid amónny a bázy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako

je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid horečnatý a pod. Výhodná báza je hydroxid sodný.

Potom sa k roztoku torsemídu pridá za miešania organické rozpúšťadlo. Vhodné rozpúšťadlá sú s vodou miesiteľné alebo čiastočne s vodou miesiteľné alkoholy ako je propanol, izopropanol a etanol. Výhodné rozpúšťadlo je izopropanol alebo etanol. pH roztoku torsemídu sa potom zníži pridaním vhodnej kyseliny, pokiaľ sa roztok nezačne kalieť a nezačne sa zrážať torsemíd Dupont formy 2. Torsemíd sa začína zrážať pri pH okolo 6. Vhodné kyseliny sú octová kyselina, chlór vodíková kyselina, sírová kyselina, minerálne kyseliny a pod. Výhodná je octová kyselina. Je známe, že sa torsemíd pri $\text{pH} = 3,0$ rozkladá, preto sa roztok vhodne udržiava na $\text{pH } 6 \pm 0,1$ s minimom $\text{pH } 2 \pm 0,5$ a maximom $\text{pH } 7,5 \pm 0,5$. Torsemíd Dupont formy 2 sa potom izoluje filtráciou a vysušením za odstránenia rozpúšťadla.

Objavilo sa, že torsemíd Dupont formy 2 môže existovať ako adukt s rozpúšťadlom. Predkladaný vynález sa týka aduktov torsemídu Dupont formy 2 s rozpúšťadlom a spôsobov ich prípravy. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla sa pripraví nasledovne. Torsemíd sa suspenduje vo vode a pH sa zvýši pridaním bázy, čo umožní rozpustenie torsemídu. Vhodné pH je 9,5 až 10,5. Vhodné bázy sú dusíkaté bázy ako je hydroxid amónny a bázy alkalických kovov a kovov alkalických zemín ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid horečnatý a pod. Výhodná báza je hydroxid sodný.

Do roztoku torsemídu sa potom za miešania pridá organické rozpúšťadlo. Vhodné rozpúšťadlá sú vo vode rozpustné alkoholy alebo čiastočne vo vode rozpustné alkoholy ako je propanol, izopropanol a etanol. Výhodné rozpúšťadlo je izopropanol alebo etanol. pH torsemídového roztoku sa potom zníži pridaním vhodnej kyseliny, pokiaľ sa roztok nezakalí a nezačne sa zrážať adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla. Torsemíd sa začne zrážať pri pH 6. Vhodné kyseliny: octová kyselina,

chlórovodíková kyselina, sírová kyselina, minerálne kyseliny a pod. Výhodná je octová kyselina. Pretože sa torsemíd rozkladá pri pH 2,0, udržiava sa pH roztoku vhodne okolo $6 \pm 0,1$ s minimom pH $3 \pm 0,5$ a maximom pH $7,5 \pm 0,5$. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla sa potom izoluje filtráciou a vysušením. V uskutočnení vynálezu, ktoré používa ako organické rozpúšťadlo etanol, sa izoluje adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola. V uskutočnení vynálezu, ktoré používa ako organické rozpúšťadlo izopropanol, sa izoluje adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu prípravy aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola z amorfného torsemídu. Pri spôsobe podľa predkladaného vynálezu sa amorfný torsemíd suspenduje v etanole a suspenzia sa zahrieva na $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie amorfného torsemídu na torsemíd Dupont formy 2. Suspenzia sa vhodne zahrieva na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Skončenie konverzie sa monitoruje pomocou merania IČ spektra. Reakčná zmes sa vhodne zahrieva po dobu 2 až 7 hodín. Výhodnejšie sa reakčná zmes zahrieva asi po dobu 7 hodín.

Adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola sa vyznačuje v spektre röntgenovej práškovej difrakcie píkmi $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $27,5 \pm 0,2$ stupňov dva-théta, pozri obrázok 1. Torsemíd Dupont formy 2, adukt rozpúšťadla a torsemídu Dupont formy 2 a adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola majú rovnaké píky röntgenovej práškovej difrakcie ako adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola sa tiež vyznačuje IČ pásmami 738, 762, 791, 821, 838, 900, 1078, 1108, 1150, 1260, 1276, 1321, 1606, 1639 cm^{-1} , ako uvádza obrázok 2.

Diferenciálny skenovací kalorimetrický (DSC) termogram aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla sa vyznačuje malou endotermnou oblasťou (cca. 10-20 J/g) pri 120-130 °C a endotermným píkum rozpúšťania pri 165 °C, ktorý je nasledovaný rozkladom, čo uvádza obrázok 3. Bolo objavené, že adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla môže obsahovať až 2,5 % rozpúšťadla. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola môže obsahovať až 1 % etanola. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola môže obsahovať až 2,5 % izopropanola. Podľa TGA (termogravimetrická analýza) dochádza pri 120 °C na desolvatáciu aduktu Dupont formy 2 a izopropanola, čo uvádza obrázok 4.

Torsemíd použitý v predkladanom vynáleze na prípravu torsemídu Dupont formy 2 je možné pripraviť známymi postupmi napríklad podľa amerického patentu Re. 30,633, ktorý tu uvádzame ako odkaz.

Torsemíd formy V

Predkladaný vynález sa tiež týka novej kryštalickej formy torsemídu označenej forma V a spôsobu výroby torsemídu formy V. Pri uvedenom spôsobe výroby torsemídu formy V sa torsemíd rozpustí v rozpúšťadle. Vhodné rozpúšťadlá sú voda a etanol. pH roztoku sa potom zvýši pridaním bázy. Vhodné bázy sú plynny amoniak alebo roztok amoniaku, ako je hydroxid amónny. pH sa zvyšuje, dokiaľ sa torsemíd nerozpustí. Vhodné pH je $10 \pm 0,5$. Roztok sa potom filtruje a pH filtrátu sa zníži pridaním kyseliny. Vhodná kyselina je octová kyselina. pH sa znižuje, pokiaľ nezačne zrážanie torsemídu formy V. pH sa vhodne zníži na $9 \pm 0,5$. Roztok torsemídu sa potom mieša 30 minút. Roztok sa potom filtruje a po vysušení sa izoluje torsemíd formy V.

Objavilo sa, že po prvej filtrácii roztoku torsemídu po pridaní kyseliny je možné filtrát zahustiť slabým prúdom inertného plynu, čo podporuje zrážanie torsemídu formy V. Je možné použiť inertné plyny ako je dusík, argón a pod. Roztok sa vhodne zahusťuje 10 minút. Roztok sa potom filtruje a vysuší za získania torsemídu formy V.

Torsemíd formy V sa vyznačuje píkmi röntgenovej práškovej difrakcie $5,9 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ stupňov dva-theta, ako uvádza obrázok 5.

Torsemíd formy V sa vyznačuje píkmi infračerveného spektra (IČ) 834, 946, 862, 1111, 1230, 1246, 1328, 1352, 1420, 1523, 1583, 1614 cm^{-1} , ako uvádza obrázok 6.

Amorfný torsemíd

Ďalej bol objavený amorfný torsemíd a spôsob výroby amorfného torsemídu. Amorfný torsemíd sa pripraví suspendovaním torsemídu vo vode a zvýšením pH plynným amoniakom alebo hydroxidom amónnym, čo umožní rozpustenie torsemídu. Výhodný je hydroxid amónny. Roztok sa potom ochladí na teplotu, ktorá umožňuje lyofilizáciu. Vhodné sú teploty medzi -50°C až -80°C . Amorfný torsemíd sa potom izoluje lyofilizáciou alebo vymrazovaním roztoku. Lyofilizácia sa vhodne uskutočňuje 80 hodín pri menej ako 13 Pa (0,1 Torr). Pri spôsoboch podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd celkom rozpustí, a preto je na výrobu amorfného torsemídu podľa predkladaného vynálezu vhodná ľubovoľná polymorfná forma torsemídu, ktorá sa rozpustí vo vode zvýšením pH hydroxidom amónnym. Získaný amorfný torsemíd má tú výhodu, že je viacej rozpustný ako kryštalické formy torsemídu vrátane kryštalických foriem (ale nie len) uvedených v americkom patente 5,914,336; v americkom patente Re. 34,672 a PCT prihláške WO 00/20395.

Spektrum röntgenovej práškovej difrakcie amorfného torsemídu je uvedené na obrázku 7. Toto spektrum charakteristicky nevykazuje difrakčné píky a vyznačuje sa širokým difrakčným maximom v oblasti 14 až 26 stupňov dva-theta.

IČ spektrum amorfného torsemídu sa vyznačuje typickými pásmi 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, 1694 cm^{-1} , ako uvádza obrázok 8.

DSC termogram amorfného torsemídu obsahuje široké endotermné a exotermné pásy typické pre amorfné látky - pozri obrázok 9.

V ďalšom uskutočnení predkladaného vynálezu je amorfný torsemíd vhodným meziproduktom prípravy aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola. Pri spôsoboch podľa predkladaného vynálezu sa amorfný torsemíd pridá do etanola a zmes sa zahrieva po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie amorfného torsemídu na torsemíd Dupont formy 2. Zmes sa zahrieva na 50 °C až 80 °C za vyvolania absorpcie etanola amorfným torsemídom a za vyvolania odparenia prebytku etanola, čo poskytne torsemíd Dupont formy 2. Zmes sa výhodne zahrieva na 80 °C po dobu 7 hodín.

Amorfný torsemíd je vhodný meziprodukt pri výrobe torsemídu modifikácie I a modifikácie II, ktoré budú diskutované nižšie.

Torsemíd modifikácie I

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu prípravy torsemídu modifikácie I zo zmesi torsemídu modifikácie I a modifikácie II alebo z torsemídu modifikácie II. Ako je opísané vyššie, torsemíd modifikácie I sa vyznačuje spektrom

röntgenovej práškovej difrakcie z obrázku 1 Topfmeierovej deklarácie. Torsemíd modifikácie II sa vyznačuje spektrom röntgenovej práškovej difrakcie z obrázku 2 Topfmeierovej deklarácie.

Spôsobmi podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd modifikácie I pripraví z torsemídu pridaním torsemídu do zmesi rozpúšťadiel obsahujúcej acetonitril. Torsemíd modifikácie I sa výhodne pripraví z torsemídu modifikácie II alebo zo zmesi torsemídu modifikácie I a II. Zmes torsemídu a rozpúšťadla sa potom zahrieva za miešania do varu po dobu potrebnú na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II alebo zmesi torsemídu modifikácie I a II na torsemíd modifikácie I. V uskutočnení podľa predkladaného vynálezu sa zmes zahrieva na 60 °C až 70 °C. V inom uskutočnení predkladaného vynálezu sa zmes zahrieva na $65 \pm 0,5$ °C. Koniec reakcie sa sleduje meraním IČ spektra. Reakčná zmes sa vhodne mieša 15 až 30 minút. Torsemíd modifikácie I sa izoluje filtráciou horúcej zmesi a následným sušením vo vysokom vákuu. Sušenie sa vhodne uskutočňuje pri menej ako 133 Pa (1 mm Hg) pri teplote 40 až 60 °C po dostatočne dlhú dobu. Sušenie je skončené po dosiahnutí konštantnej hmotnosti. Kryštály sa vhodne sušia po dobu 4 až 6 hodín.

Pri alternatívnom postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd modifikácie I pripraví z torsemídu pridaním torsemídu do zmesi rozpúšťadiel obsahujúcej acetonitril. Táto zmes torsemídu a rozpúšťadiel sa potom mieša pri 20 °C až 30 °C po dobu potrebnú na vyvolanie transformácie torsemídu na torsemíd modifikácie I. Torsemíd modifikácie I sa výhodne pripraví z torsemídu modifikácie II alebo zmesi torsemídu modifikácie I a II. Výhodne sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti, pokiaľ nie je skončená. Skončenie reakcie sa monitoruje meraním IČ spektra. Pokiaľ sa použije ako rozpúšťadlo zmes acetonitrilu a dimetylsulfoxidu, reakčná zmes sa výhodne mieša 30 až 45

minút. Pokiaľ sa ako rozpúšťadlo použije zmes acetonitrilu a vody, reakčná zmes sa výhodne mieša dlhšie ako 45 minút. Torsemíd modifikácie I sa izoluje po filtrácii a vysušení. Filtráciu je možné uskutočňovať pri teplotách 0 °C až teplote miestnosti, ale aj pri iných teplotách.

V uskutočnení predkladaného vynálezu zmes rozpúšťadiel obsahujúca acetonitril je zmes acetonitrilu a vody, kde je ich objemový pomer 1:15 až 15:1. Výhodný pomer acetonitrilu k vode je 5:1. V inom uskutočnení predkladaného vynálezu je zmes rozpúšťadiel obsahujúca acetonitril zmes acetonitrilu a dimetylsulfoxidu (DMSO), kde je objemový pomer od 1:15 do 15:1. Výhodný pomer acetonitrilu k dimetylsulfoxidu je 4:1.

Torsemídom vhodným na výrobu torsemídu modifikácie I postupom podľa predkladaného vynálezu je aj torsemíd modifikácie II. V alternatívnom uskutočnení predkladaného vynálezu je torsemídom vhodným na výrobu torsemídu modifikácie I zmes torsemídu modifikácie I a modifikácie II. V uskutočnení predkladaného vynálezu zahŕňajú vhodné zmesi torsemídu modifikácie I a modifikácie II zmesi obsahujúce 5 % až 95 % modifikácie I a 95 % až 5 % modifikácie II. Ďalej zmesi torsemídu modifikácie I a II vhodné pre predkladaný vynález tiež zahŕňajú zmesi obsahujúce 10 % až 90 % modifikácie I a 90 % až 10 % modifikácie II. Ďalej zmesi torsemídu modifikácie I a II vhodné pre predkladaný vynález tiež zahŕňajú zmesi obsahujúce 20 % až 80 % modifikácie I a 80 % až 20 % modifikácie II. Ďalej zmesi torsemídu modifikácie I a II vhodné pre predkladaný vynález tiež zahŕňajú zmesi obsahujúce 30 % až 70 % modifikácie I a 70 % až 30 % modifikácie II. Ďalej zmesi torsemídu modifikácie I a II vhodné pre predkladaný vynález tiež zahŕňajú zmesi obsahujúce 40 % až 60 % modifikácie I a 60 % až 40 % modifikácie II. Ďalej zmesi torsemídu modifikácie I a II vhodné pre predkladaný vynález tiež zahŕňajú zmesi obsahujúce 50 % modifikácie I a 50 % modifikácie II.

Pri alternatívnom postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd modifikácie I pripraví z torsemídu pridaním torsemídu do metanola. Zmes torsemídu a metanola sa potom mieša za varu, pokiaľ sa torsemíd celkom nerozpustí. Roztok je možné potom ochladiť na 0 až 5 °C a miešať ďalšie 1 až 2 hodiny. Torsemíd modifikácie I sa izoluje filtráciou a potom sušením. Pri postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd celkom rozpustí v metanole a preto je pre predkladaný proces výroby torsemídu modifikácie I vhodná ľubovoľná polymorfná forma torsemídu, ktorá sa celkom rozpustí za varu v metanole. Preto je torsemídom vhodným na výrobu torsemídu modifikácie I, pokiaľ sa použije ako rozpúšťadlo len metanol, torsemíd modifikácie I, torsemíd modifikácie II, torsemíd formy V, amorfný torsemíd, torsemíd Dupont formy 2, adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla a adukt torsemídu a rozpúšťadla a ich zmesi. Torsemíd modifikácie I sa výhodne pripraví z torsemídu modifikácie II alebo zmesi torsemídu modifikácie I a II.

Pri alternatívnom postupe podľa predkladaného vynálezu je možné vyrobiť torsemíd modifikácie I z torsemídu Dupont formy 2. Pri postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd Dupont formy 2 mieša vo vode pri pH 5 po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie Dupont formy 2 na torsemíd modifikácie I. Zmes sa výhodne mieša 3 hodiny. Torsemíd modifikácie I sa izoluje filtráciou a následným sušením vo vysokom vákuu pri teplote 40 °C až 60 °C po dobu dostatočnú na kompletne vysušenie. Vysušenie je kompletne po dosiahnutí konštantnej hmotnosti.

V inom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu je možné vyrobiť torsemíd modifikácie I z torsemídu modifikácie II suspendovaním v etanole. Pri postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd modifikácie II mieša pri teplote miestnosti v etanole po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II na torsemíd modifikácie

I. Zmes sa výhodne mieša 2 hodiny. Torsemíd modifikácie I sa izoluje po filtrácii zmesi a vysušení vo vysokom vákuu pri teplote 40 °C až 60 °C po dobu dostatočnú na kompletne vysušenie. Vysušenie je kompletne po dosiahnutí konštantnej hmotnosti. Bolo pozorované, že torsemíd modifikácie I je stabilný ako suspenzia v etanole aspoň po dobu 65 hodín.

V inom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu je možné torsemíd modifikácie I vyrobiť z torsemídu modifikácie II jeho suspendovaním v dimetylformamíde (DMF). Pri postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd modifikácie II mieša pri teplote miestnosti v dimetylformamíde po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II na torsemíd modifikácie I. Torsemíd modifikácie I sa izoluje po filtrácii zmesi a vysušení vo vysokom vákuu pri teplote 40 °C až 60 °C po dobu dostatočnú na kompletne vysušenie. Vysušenie je kompletne po dosiahnutí konštantnej hmotnosti. Bolo pozorované, že torsemíd modifikácie I je stabilný ako suspenzia v dimetylformamíde aspoň po dobu 65 hodín.

Zmesi Torsemídu modifikácie I a II

Pri inom uskutočnení predkladaného vynálezu je vhodným meziproduktom výroby zmesi torsemíd modifikácie I a II torsemíd formy V. Pri postupe podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd formy V pridá do vody pri pH 5. Zmes sa mieša 1 hodinu a torsemíd modifikácie I a II sa izoluje filtráciou a vysušením.

Torsemíd modifikácie II

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby torsemídu modifikácie II z amorfného torsemídu suspendovaním vo vode. Pri postupe podľa predkladaného vynálezu sa amorfný torsemíd mieša pri teplote miestnosti vo vode po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie amorfného torsemídu na torsemíd modifikácie II.

Skončenie transformácie sa monitoruje meraním IČ spektra. Zmes sa výhodne mieša 3 hodiny. Po skončení transformácie sa torsemíd modifikácie II izoluje filtráciou a sušením vo vysokom vákuu pri teplote 40 °C až 60 °C po dostatočnú dobu. Sušenie sa skončí po dosiahnutí konštantnej hmotnosti.

V alternatívnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu sa torsemíd modifikácie II vyrába z amorfneho torsemídu miešaním amorfneho torsemídu vo vode pri teplote 80 °C po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie amorfneho torsemídu na torsemíd modifikácie II. Skončenie konverzie sa sleduje meraním IČ spektra. Po skončení konverzie sa torsemíd modifikácie II izoluje filtráciou a potom sušením vo vysokom vákuu pri teplote 40 °C až 60 °C po dostatočnú dobu. Sušenie sa skončí po dosiahnutí konštantnej hmotnosti.

Torsemíd použitý podľa predkladaného vynálezu pri výrobe torsemídu formy V a amorfneho torsemídu je možné pripraviť známym postupom napr. opísaným v americkom patente Re. 30,633, ktorý tu uvádzame ako odkaz. Torsemíd modifikácie II sa získa postupom podľa predkladaného príkladu 12 alebo podľa postupu amerického patentu Re. 34,672.

Podľa predkladaného vynálezu je možné tieto nové formy torsemídu pripraviť ako farmaceutické prostriedky, ktoré sú veľmi vhodné na liečenie hypertenzie a edémov spojených kongestívnym zlyhaním srdca, chorobami obličiek alebo pečienky. Tieto prostriedky obsahujú jednu novú formu torsemídu a farmaceuticky prijateľný nosič a/alebo prísadu, ktoré sú odborníkom známe.

Tieto prostriedky sa výhodne pripravujú ako liečivá na perorálne alebo intravenózne podávanie. Formy vhodné na perorálne podávanie sú tablety, lisované alebo potahované pilule, dražé, sáčky, tobolky z mäkkej alebo tvrdej želatíny,

podjazykové tablety, sirupy a suspenzie. Aj keď odborníci v tejto oblasti chápu, že sa dávkovanie líši podľa indikácie, veku pacienta atď., podávajú sa polymorfné formy a amorfné formy torsemidu podľa predkladaného vynálezu v dennej dávke 2 až 200 mg/deň, výhodne 5 až 100 mg/deň.

Spektrá práškovej röntgenovej difrakcie sa získajú známymi postupmi za použitia práškového röntgenového difraktometra Philips, Goniometer, model 1050/70 pri skenovacej rýchlosti 2° za minútu.

Diferenciálne skenovacie kalorimetrické termogramy sa získajú známymi postupmi za použitia zariadenia DSC Mettler 821 Star. Hmotnosť vzoriek bola 4 mg. Teplotné rozmedzie bolo 30 °C až 250 °C pri rýchlosti 10 °C/min. Vzorky boli v prúde dusíka s prietokom 40 ml/min. Boli použité štandardné 40 µl hliníkové tégly s vrchnáčikmi s tromi malými otvormi.

Infračervené spektrá boli získané známym spôsobom za použitia spektrometra Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000. Vzorky boli analyzované v Nujol kyvetách. Spektrá boli merané pri rozlíšení 4 cm⁻¹ a 16 skenoch každej vzorky.

Termogravimetrické dáta (TGA) boli získané známymi postupmi za použitia analyzátora TG30 Mettler. Hmotnosť vzoriek bola 9 mg. Teplotné rozmedzie snímkov bolo 25 °C až 200 °C a rýchlosť 10 °C/min.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predkladaný vynález je ďalej vysvetlený nasledujúcimi príkladmi, ktoré ho ale neobmedzujú.

Príklad 1

Príprava aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola

K suspenzii torsemídu (2 g) vo vode (32 ml) sa za miešania pridá 2N roztok NaOH, pokiaľ sa nedosiahne pH $10 \pm 0,1$, a roztok sa filtruje. Potom sa za miešania pridá izopropylalkohol (20 ml) a roztok sa potom okyslí na pH $6 \pm 0,1$ pomocou 50% (objemovo) octovej kyseliny. Biela zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje vodou (2 x 10 ml) a vysuší vo vysokom vákuu pri 50 °C po dobu 15 hodín za získania aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

Príklad 2

Príprava aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola

K suspenzii torsemídu (2 g) vo vode (32 ml) sa za miešania pridá 2N roztok NaOH, pokiaľ sa nedosiahne pH $10 \pm 0,1$, a roztok sa filtruje. Potom sa za miešania pridá etanol (20 ml) a roztok sa potom okyslí na pH $6 \pm 0,1$ pomocou 50% (objemovo) octovej kyseliny. Biela zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje vodou (2 x 10 ml) a vysuší vo vysokom vákuu pri 50 °C po dobu 15 hodín za získania aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

Príklad 3

Príprava aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola z amorfného torsemídu

Amorfný torsemíd (50 mg) sa predloží do sušiaceho téglíka a pridá sa etanol (15 mg). Téglik sa potom umiestni do sušiarne, kde je teplota 80 °C. Zmes sa zahrieva 7 hodín a amorfný torsemíd prejde na adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola, všetok nadbytok etanola sa odparí.

Príklad 4

Príprava torsemídu modifikácie I z torsemídu Dupont formy 2

Torsemíd Dupont formy 2 (150 mg) sa mieša v prítomnosti vody (75 ml) pri pH 5 po dobu 3 hodín za získania torsemídu modifikácie I. Torsemíd modifikácie I sa izoluje filtráciou a potom sušením vo vysokom vákuu (do 13 Pa tj. 0,1 Torr) pri teplote 50 °C.

Príklad 5

Príprava amorfného torsemídu

K suspenzii torsemídu (1 g) vo vode (16 ml) sa za miešania pridá roztok hydroxidu amónneho (24% roztok objemovo), pokiaľ sa nedosiahne pH $10 \pm 0,1$ a kompletne rozpustenie. Roztok sa ochladí na -80 °C a lyofilizuje sa vo vysokom vákuu (do 13 Pa tj. 0,1 Torr) po dobu 80 hodín.

Príklad 6

Príprava torsemídu formy V

Do roztoku torsemídu (2 g) vo vode (32 ml) sa zavádza plynný amoniak, pokiaľ sa nedosiahne pH $10 \pm 0,2$. Roztok sa filtruje a pH filtrátu sa zníži na $9,2 \pm 0,2$ pridaním octovej kyseliny, pokiaľ nezačne zrážanie. Roztok sa potom mieša ďalších 30 minút. Pevná látka sa oddelí filtráciou, premyje vodou (2 x 10 ml) a vysuší vo vysokom vákuu pri 50 °C za získania torsemídu formy V.

Príklad 7

Príprava torsemídu formy V

Do roztoku torsemídu (2 g) v EtOH (20 ml) sa zavádza plynný amoniak, pokiaľ sa nedosiahne pH $10 \pm 0,2$. Roztok sa filtruje a filtrát sa zahustí miernym prúdom dusíka po dobu 10

minút, čo podporí zrážanie zlúčeniny. Výsledná biela pevná látka sa oddelí filtráciou, premyje chladným etanolom (2 x 5 ml) a vysuší vo vysokom vákuu pri 50 °C za získania torsemídu formy V.

Príklad 8

Príprava torsemídu formy V

Do suspenzie torsemídu (2 g) vo vode (32 ml) sa za miešania pridá hydroxid amónny (NH_4OH), pokiaľ sa nedosiahne pH $10 \pm 0,1$. Roztok sa potom filtruje a pH filtrátu sa zníži na $9,2 \pm 0,2$ pridaním octovej kyseliny, pokiaľ nezačne zrážanie. Roztok sa mieša ďalších 30 minút a výsledná biela pevná látka sa oddelí filtráciou, premyje vodou (2 x 10 ml) a vysuší vo vysokom vákuu pri 50 °C po dobu 15 hodín za získania torsemídu formy V.

Príklad 9

Príprava torsemídu modifikácie I

Do 100ml trojhrdlovej banky vybavenej teplomerom a mechanickým miešadlom sa predloží zmes acetonitril:voda (5:1, 26 ml) a torsemíd (modifikácie II obsahujúci menej ako 20 % modifikácie I, 5 g) a zmes sa mieša pri 60 °C 30 minút. Zmes sa potom za horúca filtruje a premyje stejnou zmesou rozpúšťadiel (2 x 6,5 ml). Vlhká pevná látka sa vysuší vo vysokom vákuu (400 Pa, 3 mm Hg) pri 50 °C po dobu 6 hodín za získania 4,7 g torsemídu modifikácie I, ktorý neobsahuje torsemíd modifikácie II v množstve detekovateľnom IČ spektrom alebo röntgenovou práškovou difrakciou.

Príklad 10

Príprava torsemídu modifikácie I

Do 250ml trojhrdlovej banky vybavenej mechanickým miešadlom sa predloží zmes acetonitril:dimetylsulfoxid (4:1, 100 ml) a torsemíd (modifikácie II obsahujúci menej ako 20 % modifikácie I, 1,2 g) a zmes sa mieša pri 27 ± 2 °C 30 minút. Zmes sa potom ochladí na 2 až 3 °C a mieša sa ďalšie 2 hodiny. Zmes sa potom filtruje a vysuší vo vysokom vákuu (400 Pa, 3 mm Hg) pri 50 °C po dobu 6 hodín za získania 1,9 g torsemídu modifikácie I, ktorý neobsahuje torsemíd modifikácie II v množstve detekovateľnom IČ spektrom alebo röntgenovou práškovou difrakciou.

Príklad 11

Príprava torsemídu modifikácie I

Do 250ml trojhrdlovej banky vybavenej mechanickým miešadlom a chladičom sa predloží metanol (200 ml) a torsemíd (modifikácie II obsahujúci menej ako 20 % modifikácie I, 2 g) a mieša sa za varu za dokončenia rozpúšťania. Zmes sa ochladí na 2 až 3 °C a mieša sa ďalšie 2 hodiny. Zmes sa potom filtruje a vysuší vo vysokom vákuu (400 Pa, 3 mm Hg) pri 50 °C po dobu 6 hodín za získania 1,9 g torsemídu modifikácie I, ktorý neobsahuje torsemíd modifikácie II v množstve detekovateľnom IČ spektrom alebo röntgenovou práškovou difrakciou.

Príklad 12

Príprava torsemídu modifikácie II

Do 5l trojhrdlovej banky vybavenej mechanickým miešadlom a elektródou pH metra sa predloží voda (3000 ml) a torsemíd modifikácie I (177 g). pH roztoku sa upraví na $10,2 \pm 0,2$ pomocou 20% roztoku NaOH (asi 53 ml). Roztok sa potom filtruje a pH sa zníži pomocou 66 ml zmesi 1:1 octová kyselina:voda na hodnotu $6,25 \pm 0,2$. Biela zrazenina sa oddelí filtráciou a premyje vodou (2x50 ml) a vysuší vo vysokom vákuu v sušiarňi pri 50 °C po

dobu 6 hodín. Získá sa torsemíd modifikácie II, výťažok 93,2 %, 165 g.

Príklad 13

Príprava torsemídu modifikácie II z amorfného torsemídu

Amorfný torsemíd (50 mg) sa zahrieva s vodou (15 mg) na teplotu 80 °C po dobu 7 hodín za získania torsemídu modifikácie II. Torsemíd modifikácie II sa izoluje filtráciou a vysušením vo vysokom vákuu (pod 13 Pa, 0,1 Torr) pri 50 °C.

Príklad 14

Príprava zmesi torsemídu modifikácie I a modifikácie II z torsemídu formy V

Torsemíd formy V (150 mg) sa mieša v prítomnosti vody (75 ml) pri pH 5 po dobu 1 hodiny za získania zmesi torsemídu modifikácie II a modifikácie I. Zmes torsemídu modifikácie II a modifikácie I sa izoluje filtráciou a potom vysušením vo vysokom vákuu (pod 13 Pa, 0,1 Torr) pri 50 °C.

Aj keď tu boli opísané niektoré výhodné uskutočnenia predkladaného vynálezu, odborníkom v tejto oblasti je zrejmé, že je možné uskutočniť rad zmien a modifikácií opísaných uskutočnení bez opustenia rámca a podstaty vynálezu. Preto je vynález obmedzený len pripojenými nárokmi a príslušnými zákonmi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob výroby torsemídu Dupont formy 2 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu vo vode;
- (b) úpravu suspenzie torsemídu z kroku (a) na báziickú pomocou dostatočného množstva bázy, aby sa torsemíd celkom rozpustil;
- (c) pridanie organického rozpúšťadla k výslednému roztoku torsemídu v množstve dostatočnom na vyvolanie vzniku torsemídu Dupont formy 2;
- (d) pridanie kyseliny k roztoku torsemídu z kroku (c), pokiaľ sa nezačne zrážať torsemíd Dupont formy 2; a
- (e) izoláciu torsemídu Dupont formy 2.

2. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že organické rozpúšťadlo je alkohol vybraný zo skupiny, ktorú tvorí etanol, propanol a izopropanol.

3. Spôsob podľa nároku 2 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je izopropanol.

4. Spôsob podľa nároku 2 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je etanol.

5. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že báza je hydroxid sodný.

6. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že kyselina je octová kyselina.

7. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že krok izolácie ďalej zahŕňa kroky odstránenia rozpúšťadla a vysušenie torsemídu Dupont formy 2.

8. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje torsemíd Dupont formy 2 a farmaceuticky prijateľný nosič.

9. Spôsob liečenia edému v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa krok podania pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, terapeuticky účinného množstva torsemídu Dupont formy 2.

10. Spôsob výroby aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky

- (a) suspendovanie torsemídu vo vode;
- (b) úpravu suspenzie torsemídu z kroku (a) na bázičku pomocou dostatočného množstva bázy, aby sa torsemíd celkom rozpustil;
- (c) pridanie organického rozpúšťadla k výslednému roztoku torsemídu v množstve dostatočnom na vyvolanie vzniku aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla;
- (d) pridanie kyseliny k roztoku torsemídu z kroku (c), pokiaľ sa nezačne zrážať adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla; a
- (e) izoláciu aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

11. Spôsob podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že organické rozpúšťadlo je alkohol vybraný zo skupiny, ktorú tvorí etanol, propanol a izopropanol.

12. Spôsob podľa nároku 11 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je izopropanol.

13. Spôsob podľa nároku 12 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že izolovaný adukt rozpúšťadla je adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

14. Spôsob podľa nároku 11 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je etanol.

15. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že izolovaný adukt rozpúšťadla je adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

16. Spôsob podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že báza je hydroxid sodný.

17. Spôsob podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že kyselina je kyselina octová.

18. Spôsob podľa nároku 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že krok izolácie ďalej zahŕňa kroky odstránenia rozpúšťadla a vysušenie aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

19. Produkt v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa získa spôsobom podľa nároku 11.

20. Produkt v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa získa spôsobom podľa nároku 12.

21. Produkt v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa získa spôsobom podľa nároku 14.

22. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

23. Adukt torsemídu a rozpúšťadla.

24. Adukt torsemídu a rozpúšťadla v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje rozpúšťadlo v množstve do 2,5 % hmotnostného.

25. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že jeho spektrum práškovej röntgenovej difrakcie obsahuje píky $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $27,5 \pm 0,2$ stupňov dva-theta.

26. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola a farmaceuticky prijateľný nosič.

27. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola a farmaceuticky prijateľný nosič.

28. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje adukt torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla a farmaceuticky prijateľný nosič.

29. Spôsob liečenia edému v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa krok podávania pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, terapeuticky účinného množstva aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

30. Spôsob liečenia edému v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa krok podávania pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, terapeuticky účinného množstva aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

31. Spôsob liečenia edému v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa krok podávania pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, terapeuticky účinného množstva aduktu torsemídu Dupont formy 2 a rozpúšťadla.

32. Spôsob výroby aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola z amorfneho torsemídu v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie amorfneho torsemídu v etanole,
- (b) zahrievanie suspenzie na 80 °C; a
- (c) izoláciu aduktu torsemídu Dupont formy 2 a etanola.

33. Spôsob výroby torsemídu modifikácie I z torsemídu Dupont formy 2 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu Dupont formy 2 vo vode pri pH = 3 a
- (b) izoláciu torsemídu modifikácie I.

34. Spôsob výroby torsemídu formy V v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemídu v rozpúšťadle;
- (b) zvýšenie pH suspenzie torsemídu pomocou dostatočného množstva bázy, aby sa torsemíd celkom rozpustil;
- (c) zrážanie torsemídu formy V z výsledného roztoku; a
- (d) izoláciu torsemídu formy V.

35. Spôsob podľa nároku 34 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zrážanie torsemídu formy V v kroku (c) vyvolá znížením pH roztoku torsemídu pridaním množstva kyseliny dostatočného na vyvolanie zrážania.

36. Spôsob podľa nároku 34 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí voda a etanol.

37. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je voda.

38. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rozpúšťadlo je etanol.

39. Spôsob podľa nároku 34 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že báza je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí amoniak a hydroxid amónny.

40. Spôsob podľa nároku 39 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že báza je amoniak.

41. Spôsob podľa nároku 35 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že kyselina je octová kyselina.

42. Spôsob podľa nároku 34 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že roztok z kroku (c) sa filtruje.

43. Spôsob podľa nároku 34 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zrážanie torsemídu formy V v kroku (c) vyvolá zahustením výsledného roztoku v prúde inertného plynu po dobu dostatočnú na vyvolanie zrážania.

44. Produkt v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa získa spôsobom podľa nároku 34.

45. Torsemíd, ktorého spektrum práškovej röntgenovej difrakcie obsahuje píky $5,9\pm0,2$, $8,4\pm0,2$, $12,0\pm0,2$, $12,5\pm0,2$, $13,30\pm0,2$, $16,0\pm0,2$, $17,7\pm0,2$, $19,9\pm0,2$, $21,5\pm0,2$, $22,7\pm0,2$, $24,0\pm0,2$, $24,7\pm0,2$ stupňov dva-theta.

46. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje torsemíd formy V a farmaceuticky prijateľný nosič.

47. Spôsob liečenia edému v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa krok podávania pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, terapeuticky účinného množstva torsemídu formy V.

48. Spôsob výroby amorfneho torsemidu vyznačujúci sa tým, že zahŕňa kroky:

- (a) suspendovanie torsemidu vo vode;
- (b) reakciu suspenzie torsemidu z kroku (a) s hydroxidom amónnym alebo plynným amoniakom v dostatočnom množstve, aby sa torsemid kompletne rozpustil;
- (c) ochladenie roztoku torsemidu z kroku (b); a
- (d) izoláciu amorfneho torsemidu lyofilizáciou.

49. Spôsob podľa nároku 48 vyznačujúci sa tým, že sa roztok torsemidu z kroku (c) ochladí na $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

50. Spôsob podľa nároku 48 vyznačujúci sa tým, že báza je hydroxid amónny.

51. Produkt vyznačujúci sa tým, že sa získa spôsobom podľa nároku 48.

52. Amorfný torsemid, ktorého spektrum práškovej röntgenovej difrakcie obsahuje široké maximá v oblasti 14 až 26 stupňov dva-theta a ktorého IČ spektrum obsahuje pásy 833, 899, 1044, 1080, 1125, 1146, 1236, 1267, 1489, 1516, 1585, 1644, $1700\text{ cm}^{-1} \pm 2$.

53. Farmaceutický prostriedok vyznačujúci sa tým, že obsahuje amorfný torsemid a farmaceutický prijateľný nosič.

54. Spôsob liečenia edému vyznačujúci sa tým, že zahŕňa krok podávania pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, terapeuticky účinného množstva amorfneho torsemidu.

55. Spôsob výroby torsemídu modifikácie I v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky

(a) pridanie torsemídu do zmesi rozpúšťadiel obsahujúcej acetonitril; a

(b) izoláciu torsemídu modifikácie I.

56. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zmes torsemídu a rozpúšťadla zahrieva.

57. Spôsob podľa nároku 56 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zmes zahrieva do varu.

58. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes rozpúšťadiel obsahujúca acetonitril je acetonitril a voda.

59. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zmes torsemídu a rozpúšťadla zahrieva na teplotu 40 °C až 60 °C.

60. Spôsob podľa nároku 58 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes rozpúšťadiel obsahuje acetonitril a vodu v pomere 5:1.

61. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes rozpúšťadiel obsahujúca acetonitril je acetonitril a dimetylsulfoxid.

62. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zmes torsemídu a rozpúšťadla mieša pri teplote 20 °C až 30 °C.

63. Spôsob podľa nároku 61 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes rozpúšťadiel obsahuje acetonitril a dimetylsulfoxid v pomere 4:1.

64. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je torsemíd modifikácie II.

65. Spôsob podľa nároku 55 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je zmes torsemídu modifikácie I a torsemídu modifikácie II.

66. Spôsob podľa nároku 65 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes torsemídu obsahuje 5 % až 95 % hmotnostných torsemídu modifikácie I a 9 % až 5 % hmotnostných torsemídu modifikácie II.

67. Spôsob podľa nároku 66 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes torsemídu obsahuje 10 % až 90 % hmotnostných torsemídu modifikácie I a 90 % až 10 % hmotnostných torsemídu modifikácie II.

68. Spôsob podľa nároku 67 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes torsemídu obsahuje 50 % torsemídu modifikácie I a 50 % hmotnostných torsemídu modifikácie II.

69. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje torsemíd modifikácie I pripravený spôsobom podľa nároku 55 a farmaceuticky prijateľný nosič.

70. Spôsob výroby torsemídu modifikácie I v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:
(a) pridanie torsemídu do metanola;
(b) zahrievanie zmesi torsemídu a metanola;
(c) izoláciu torsemídu modifikácie I.

71. Spôsob podľa nároku 70 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ďalej zahŕňa krok ochladenia uvedenej zmesi torsemídu a metanola na 0 °C až 5 °C.

72. Spôsob podľa nároku 70 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je torsemíd modifikácie II.

73. Spôsob podľa nároku 70 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je zmes torsemídu modifikácie I a torsemídu modifikácie II.

74. Spôsob podľa nároku 73 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes torsemídu obsahuje 5 % až 95 % hmotnostných torsemídu modifikácie I a 95 % až 5 % hmotnostných torsemídu modifikácie II.

75. Spôsob podľa nároku 74 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes torsemídu obsahuje 10 % až 90 % torsemídu modifikácie I a 90 % až 10 % torsemídu modifikácie II.

76. Spôsob podľa nároku 75 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zmes torsemídu obsahuje 50 % hmotnostných torsemídu modifikácie I a 50 % hmotnostných torsemídu modifikácie II.

77. Spôsob podľa nároku 70 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je torsemíd formy V.

78. Spôsob podľa nároku 70 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je amorfný torsemíd.

79. Spôsob podľa nároku 70 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že torsemíd v kroku (a) je adukt torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola.

80. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje torsemíd modifikácie I pripravený spôsobom podľa nároku 70 a farmaceuticky prijateľný nosič.

81. Spôsob výroby torsemídu modifikácie II v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky
(a) suspendovanie amorfného torsemídu vo vode;
(b) zahrievanie suspenzie; a
(c) izoláciu torsemídu modifikácie II.

82. Spôsob podľa nároku 81 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa torsemíd modifikácie II izoluje filtráciou a následným vysušením.

83. Spôsob výroby torsemídu modifikácie I a torsemídu modifikácie II v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky
(a) suspendovanie torsemídu formy V vo vode; a
(b) izoláciu zmesi torsemídu modifikácie I a torsemídu modifikácie II.

84. Spôsob podľa nároku 83 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že pH vody je 5.

85. Spôsob výroby torsemídu modifikácie II v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:
(a) pridanie amorfného torsemídu do vody;
(b) miešanie zmesi torsemídu a vody po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie amorfného torsemídu na torsemíd modifikácie II; a
(c) izoláciu torsemídu modifikácie II.

86. Spôsob podľa nároku 85 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ďalej zahŕňa krok zahrievania zmesi torsemídu.

87. Spôsob podľa nároku 86 v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zmes zahrieva na 80 °C.

88. Spôsob výroby torsemídu modifikácie I v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:

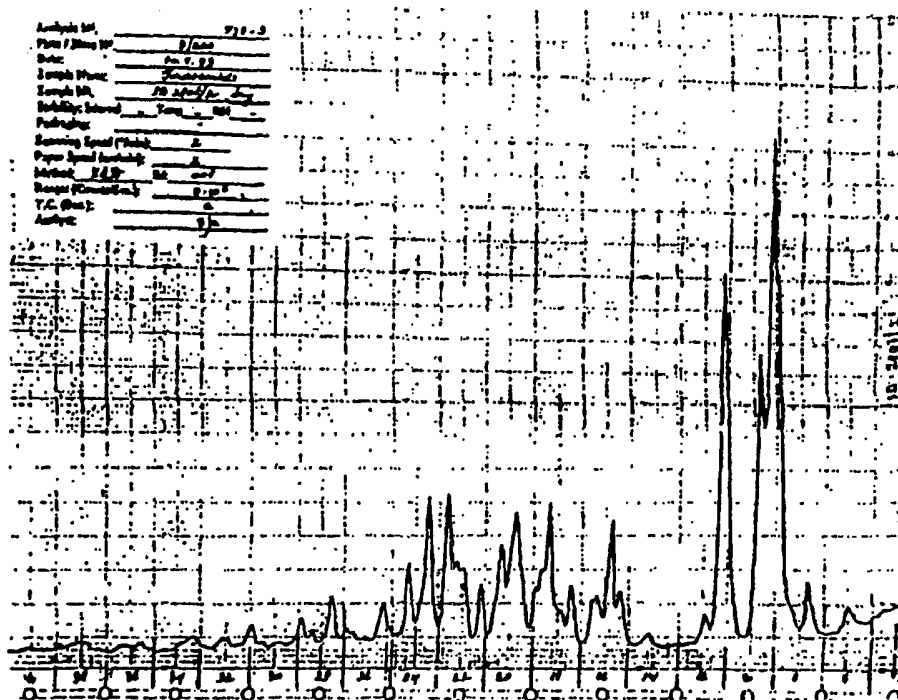
- (a) pridanie torsemídu modifikácie II do etanola;
- (b) miešanie zmesi torsemídu a etanola po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II na torsemíd modifikácie I; a
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie I.

89. Spôsob výroby torsemídu modifikácie I v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kroky:

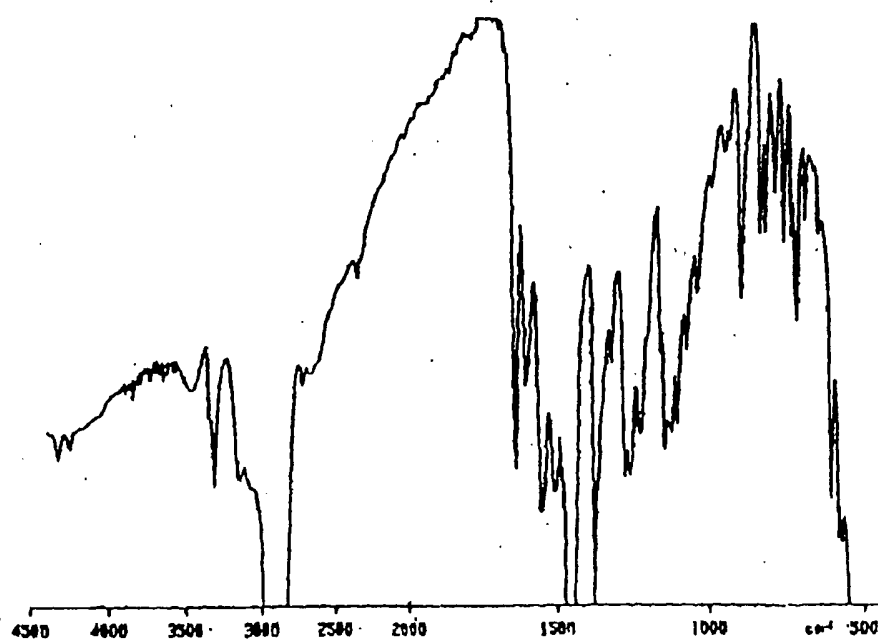
- (a) pridanie torsemídu modifikácie II do dimetylformamídu,
- (b) miešanie zmesi torsemídu modifikácie II a dimetylformamídu po dobu dostatočnú na vyvolanie transformácie torsemídu modifikácie II na torsemíd modifikácie I; a
- (c) izoláciu torsemídu modifikácie I.

90. Adukt torsemídu Dupont formy 2 a etanola v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že jeho spektrum práškovej röntgenovej difrakcie obsahuje píky $6,0 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ a $27,5 \pm 0,2$ stupňov dva-theta.

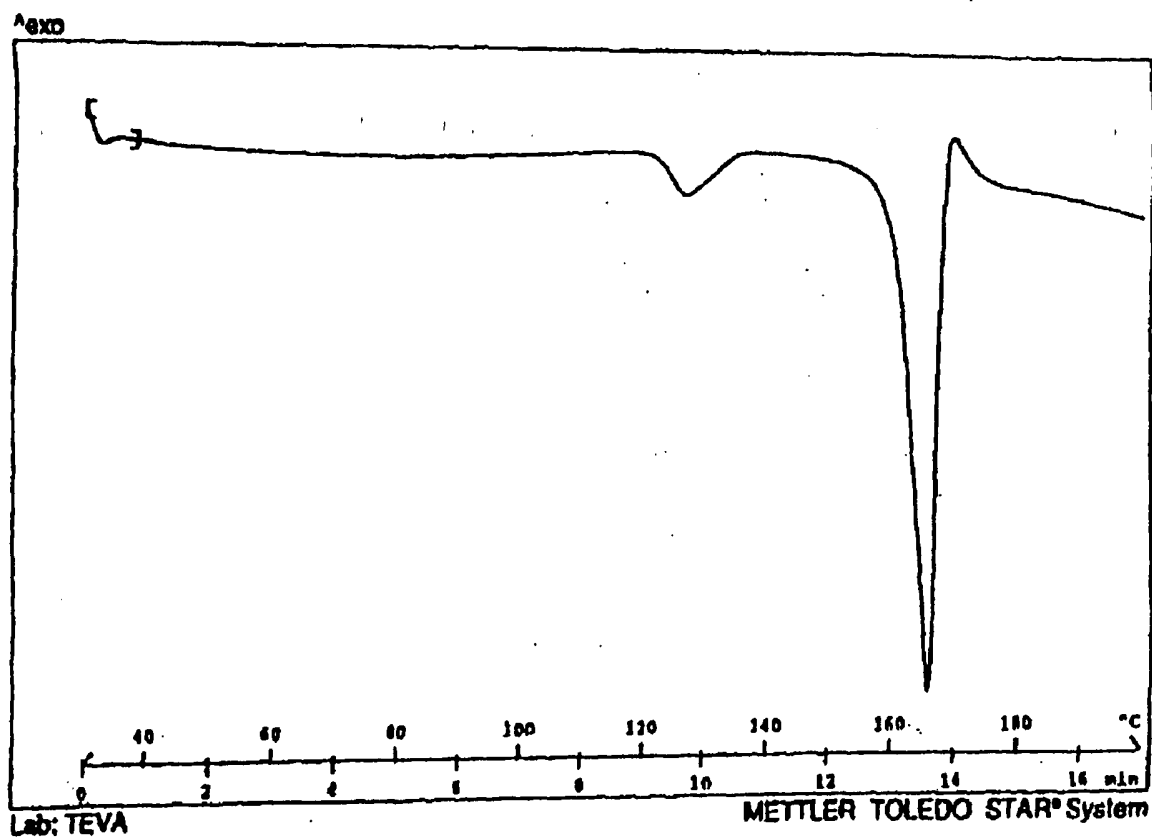
Obrázok 1 - Röntgenové práškové difrakčné spektrum aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola



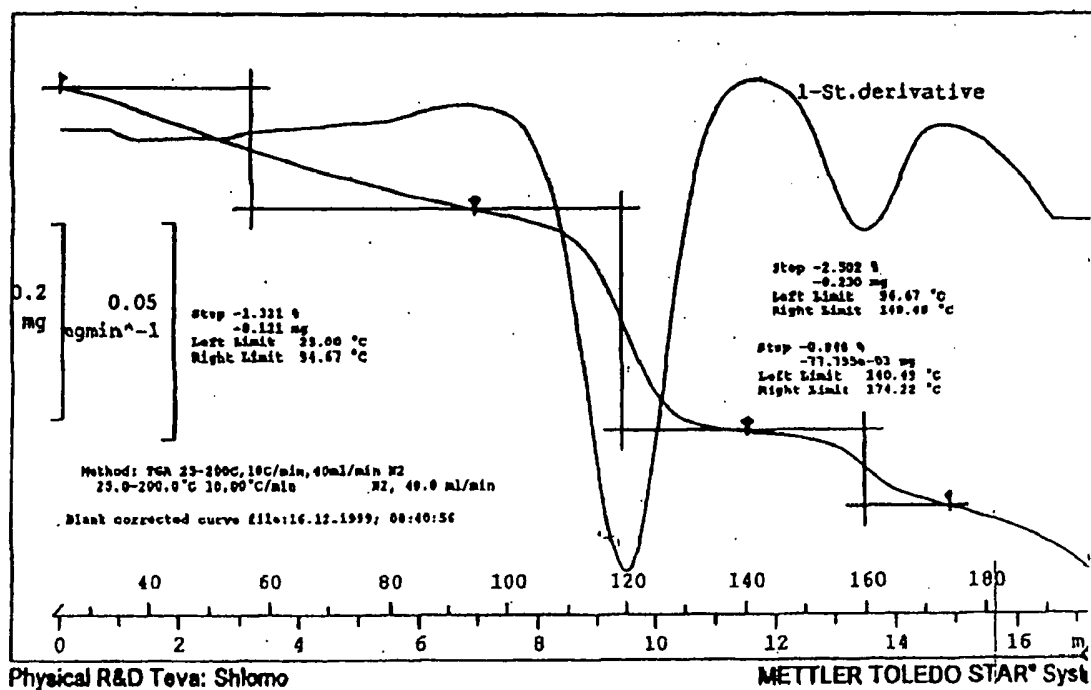
Obrázok 2 - infračervené (IČ) spektrum aduktu torsemídu Dupont formy 2 a izopropanola



Obrázok 3 - DSC termogram aduktu torsemidu Dupont formy 2 a izopropanola

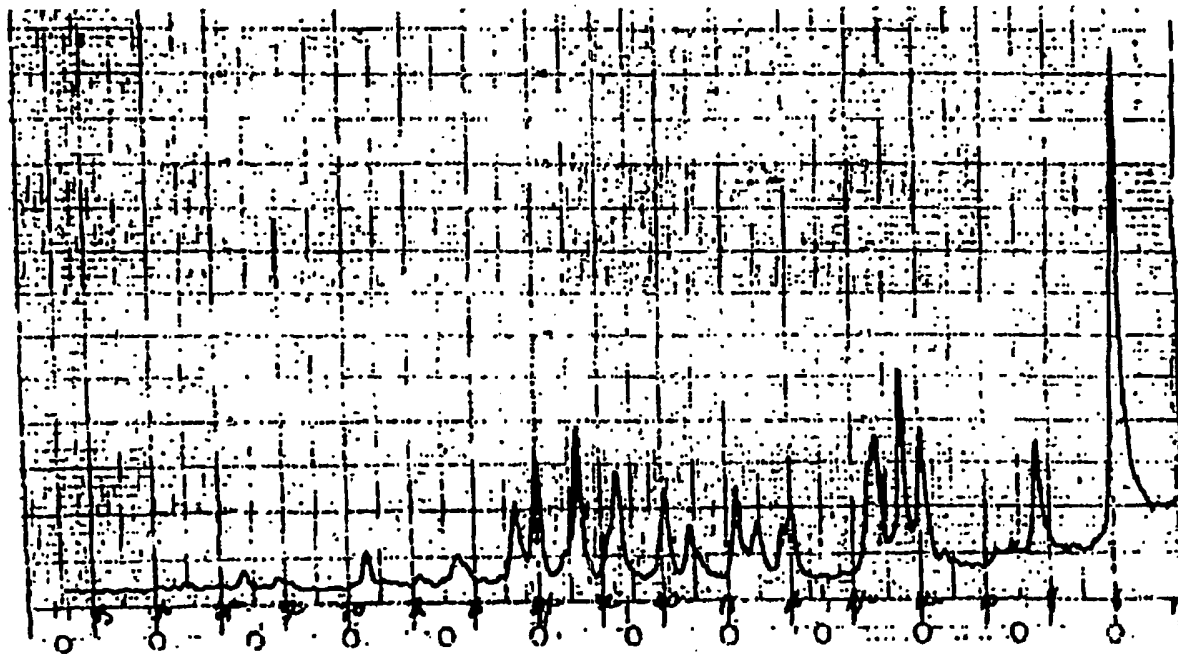


Obrázok 4 - TGA aduktu torsemidu Dupont formy 2 a izopropanola

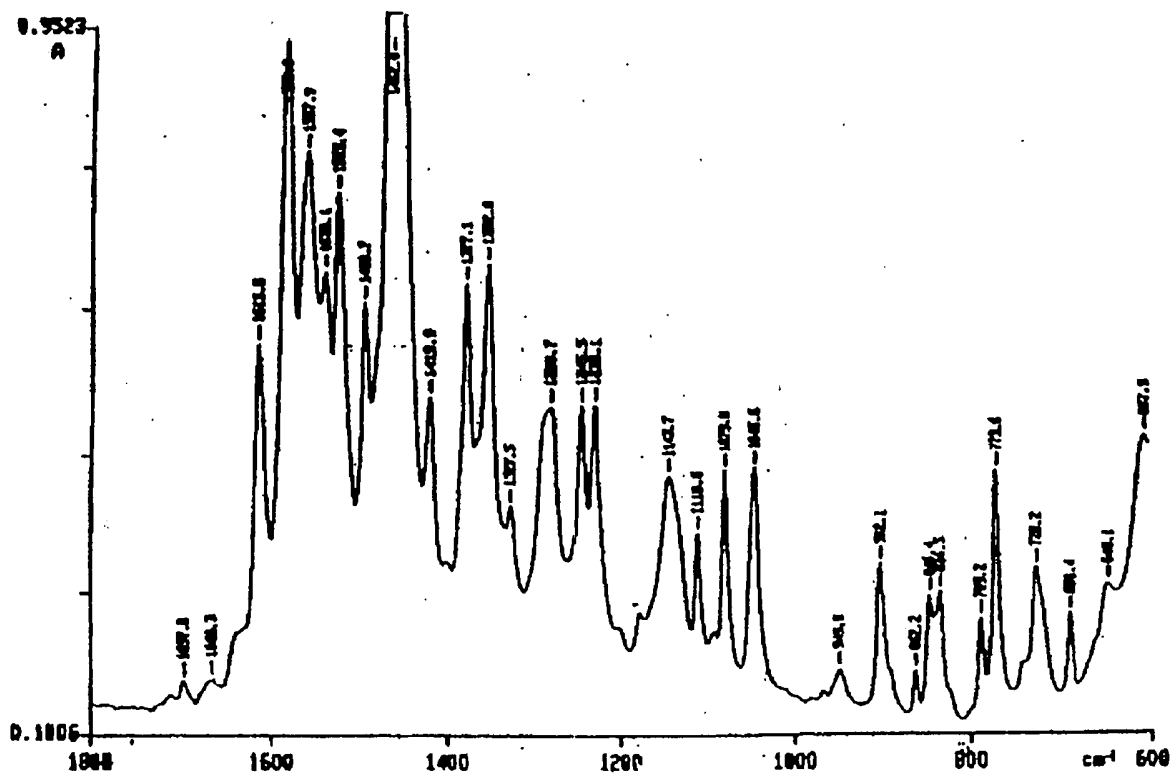


3/5

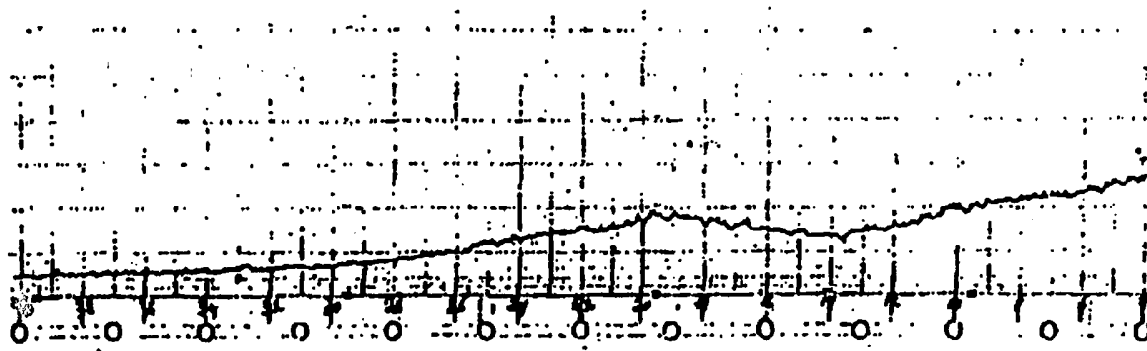
Obrázok 5 - röntgenové práškové difrakčné spektrum torsemídu formy V



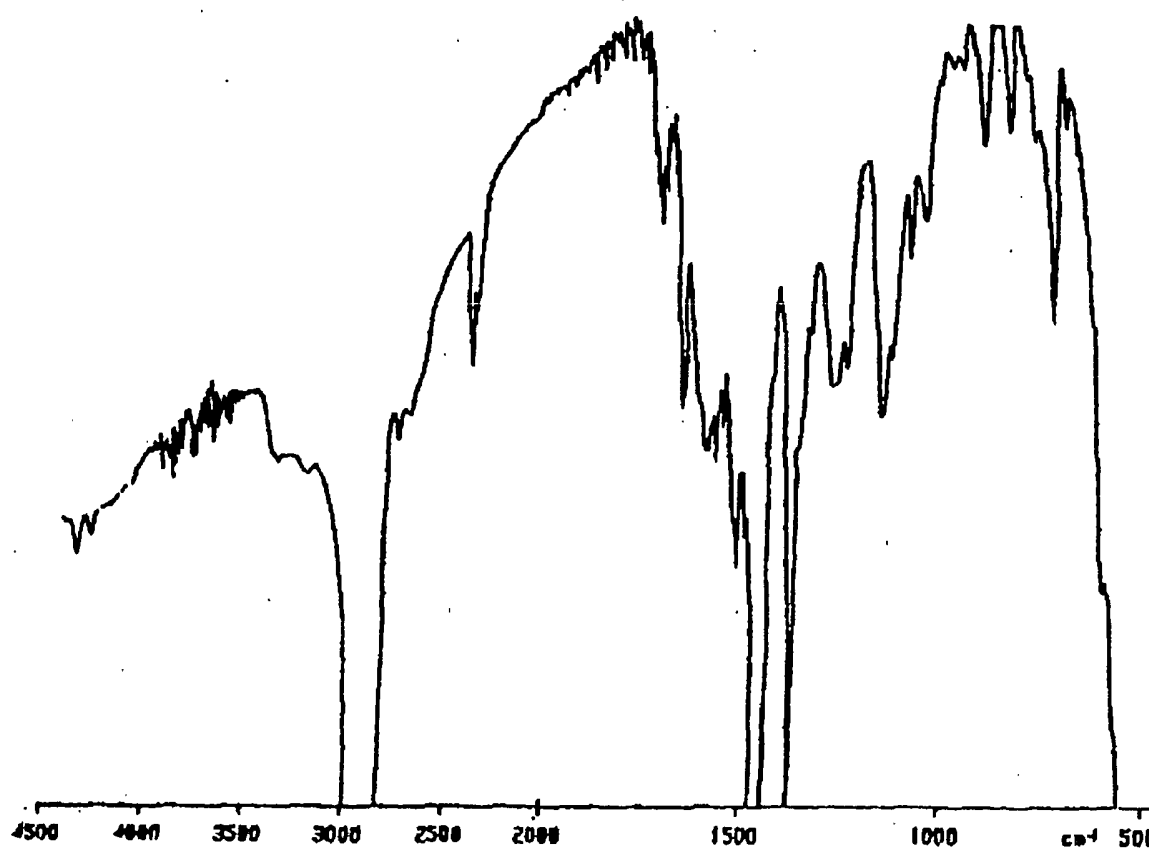
Obrázok 6 - IČ absorpčné spektrum torsemídu formy V



Obrázok 7 - röntgenové práškové difrakčné spektrum amorfného torsemídu



Obrázok 8 - IČ absorpčné spektrum amorfného torsemídu



Obrázok 9 - DSC termogram amorfneho torsemidu

