



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62082

c (48) Patentti myönnetty 10.11.1982
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 405/12

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	770634
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	28.02.77
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	28.02.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	02.09.77
(44) Nähtävääsiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	01.03.76
USA(US) 662937	

(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, N.Y., USA(US)

(72) Ernest John Bianco, Niantic, Connecticut, USA(US)

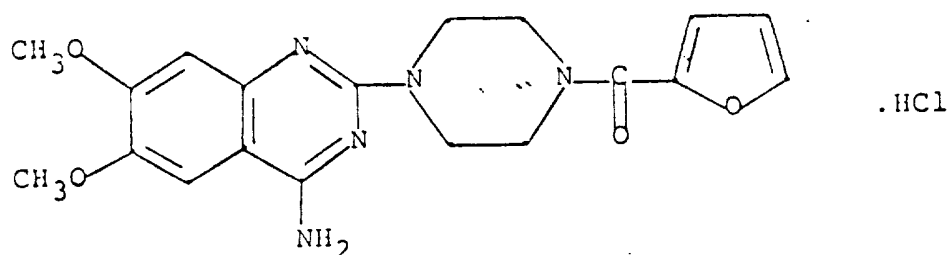
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 2-[4-(2-furoyyli)piperatsin-1-yyli]-4-amino-6,7-dimetoksi-kinatsoliini-hydrokloridin terapeuttisesti käytettävän kiteisen α -muodon valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbar kristallin α -form av 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimetoxi-kinazolin-hydroklorid

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä 2-[4-(2-furoyyli)piperatsin-1-yyli]-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini-hydrokloridin terapeuttisesti käytettävän kiteisen α -muodon valmistamiseksi, jolla on infrapunaspektri kaliumpromidissa seuraavine absorptionsauhoineen:

<u>Aallonpituus</u> <u>mikroneja</u>	<u>Aallonpituus</u> <u>mikroneja</u>	<u>Aallonpituus</u> <u>mikroneja</u>
2.95	7.30	10.67
3.10	7.81	11.05
3.25	8.08	11.30
3.50	8.28	11.66
6.12	8.40	11.90
6.26	8.70	12.60
6.39	9.02	13.10
6.54	9.25	13.31
6.75	9.60	13.87
6.81	9.85	13.95
7.02	10.02	14.82
7.22		

ja jolla on kaava:



USA-patenttijulkaisuissa 3,511,836, 3,635,979 ja 3,663,706 on kuvattu 2-[4-(2-furoylyl)piperatsin-1-yyli]-7-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini. Ensimmäisissä näistä patenteista on kuvattu tämä yhdiste ja sen happoadditiosuoloja ja USA-patenttijulkaisu 3,663,706 kohdistuu yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen käyttöön arvokkaina hypotensiivisinä aineina. 2-[4-(2-furoylyl)piperatsin-1-yyli]-7-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini-hydrokloridin, jota tästä lähtien nimitetään sen yleisellä nimellä pratsosiini-hydrokloridiksi, farmakologiset tutkimukset on kuvattu julkaisuissa Scriabine et al., *Experientia*, 24, 1150 (1968) ja

Constantine et al., "Hypertension: Mechanisms and Management", Onesti et al., julkaisija, Grune and Stratton, Inc., 1973, p. 429-444. Pratsosiini-hydrokloridin preliminääriset kliiniset tutkimukset on kuvattu julkaisussa Cohen, J. Clin. Pharmacol., 10, 408(1970). Pratsosiinin alkuannoksien aikaansaamia sivuvaikutuksia on kuvattu julkaisussa Bendall et al., Brit. Med. Jour., 2, 727 (1975).

Oheisissa piirustuksissa on esitetty esimerkkejä pratsosiini-hydrokloridien eräistä fysikaalisista ominaisuuksista.

Kuviossa I on esitetty pratsosiini-hydrokloridin α -muodon infrapuna-spektri KBr:ssä.

Kuviossa II on esitetty pratsosiini-hydrokloridi-polyhydraatin infrapuna-spektri KBr:ssä.

Kuviossa III on esitetty pratsosiini-hydrokloridien erilaisten kiteisten modifikaatioiden infrapuna-spektri.

Kuvio IV esittää pratsosiini-hydrokloridin erilaisten kiteisten modifikaatioiden X-säde-diffraktiogrammoja.

Kuvio V esittää pratsosiini-hydrokloridin erilaisten kiteisten modifikaatioiden jauhe-liukenemis-profiileja vedessä 25°C:ssa.

Kuvio VI kuvaa pratsosiini-hydrokloridin α -muodon ja polyhydraatin jauhe-liukenemis-profiilia keinotekoisessa mahanesteessä 25°C:ssa.

Esillä oleva keksintö perustuu arvokkaan hypotensiivisen aineen pratsosiini-hydrokloridin uuden kiteisen muodon löytämiseen, jolla on huomattavia etuja verrattuna tämän lääkkeen muihin muotoihin. Pratsosiini-hydrokloridin uusi kiteinen muoto on vedetön muoto, jota nimitetään " α -muodoksi". α -muodon on todettu olevan suhteellisesti ei-hydroskooppisen ja pysyvän. Siten sillä on huomattavia etuja käsittelyssä, varastoinnissa ja preparaattien valmistuksessa. Muita pratsosiini-hydrokloridin kiteisiä, vedettömiä, ei-solvatoituja muotoja nimitetään yksinkertaisuuden vuoksi " β -muodoksi", " γ -muodoksi" ja "anhydraatiksi". Myös määritellään solvaatti, pratsosiini-hydrokloridi-metanolaatti.

Tässä käytetty termi "suhteellisesti ei-hydroskooppinen" tarkoittaa sitä, että näyte, joka alunperin sisältää korkeintaan noin 0,5 % vettä, pidettynä lämpötilassa noin 37°C ja suhteellisessa kosteudessa noin 75 % noin 30 päivää, sisältää korkeintaan 1,5 % vettä. Pratsosiini-hydrokloridin, joka sisältää

korkeintaan noin 1,5 % vettä, katsotaan olevan vedetön esillä olevan keksinnön mielessä.

Pratsosiini-hydrokloridin edullinen, uusi ja arvokas α -muoto saadaan helposti ja toistuvasti siten että α -muoto saostetaan senjälkeen kun 2-4-(2-furoyyli)piperatsin-1-yyli)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliini-hydrokloridia tai sen hydraattia tai solvaattia on kuumennettu alifaattisen tai alisyklisen alkoholisen liuottimen läsnäollessa, jossa on noin 5-7 hiiliatomia, lämpötilassa alueella noin 125-160°C siihen saakka kunnes mainitun kiteisen α -muodon muodostuminen on olennaisesti päättynyt. Edullisia alkoholisia liuottimia ovat alifaattiset ja alisykliset alkoholit, joissa on noin 5-7 hiiliatomia. Esimerkkejä sellaisista alkoholeista ovat isoamyylialkoholi, n-pentanolli, 2-metyyli-1-butanoli, syklopentanolli, 1-metyyli-syklopentanolli, 2-metyylisyklopentanolli, sykloheksanolli, 1-metyylisykloheksanolli, 3-metyylisykloheksanolli, 2-metyyli-3-pentanolli, 4-metyyli-1-pentanolli, 2-metyyli-3-heksanolli, 2-metyyli-2-heksanolli, sykloheksanolli ja senkaltaiset. Erikoisen edullinen pratsosiini-hydrokloridin α -muodon valmistamiseksi on isoamyylialkoholi, myöskin tunnettu 3-metyyli-1-butanolina, koska se on helposti saatavissa ja tehokas muodostettaessa pratsosiini-hydrokloridin haluttua kiteistä polymorfia. Yksinkertaisuuden vuoksi edullinen lämpötila α -muodon muodostamiseksi käytettäessä isoamyylialkoholia on noin 132°C, koska se on tämän alkoholin kiehumispiste ilmakehän paineessa.

Suoritettaessa menetelmä pratsosiini-hydrokloridin α -muodon valmistamiseksi on edullista käyttää alkoholista liuotinta riittävä määrä pratsosiini-hydrokloridin ainakin osittaista liuottamista varten kun seos kuumennetaan lämpötilaan sen edulliselle alueelle. Tavallisesti riittää noin 4-25 ml sellaista alkoholia g kohti pratsosiini-hydrokloridia, vaikkakin enemmän tai vähemmän kuin tämä määrä alkoholia voidaan käyttää tietyissä tapauksissa tyydyttävin tuloksin.

Kuumennusaika, joka vaaditaan pratsosiini-hydrokloridin α -muodon olennaisesti täydellistä muodostamista varten edellä kuvatus menetelmän avulla, voi vaihdella muutamasta minuutista noin 6 tuntiin ja enemmän. Kussakin tapauksessa tarvittava optimiaika voi vaihdella eri tekijöiden kuten lämpötilan ja liuottimenä käytetyn alkoholin mukaan. Suoritettaessa mene-

netelmä kuumentamalla paluujäähdyttäen isoamyylialkoholissa aika, joka tarvitaan halutun α -muodon olennaisesti täydellistä muodostamista varten, on tavallisesti noin 2-3 tuntia. Pratsosiini-hydrokloridin α -muodon muodostumisen edistymistä voidaan sopivasti seurata ottamalla näyte, jäähdyttämällä se huoneenlämpötilaan, eristämällä sakka suodattamalla ja määrittämällä sakan infrapuna-spektri kaliumbromidissa. Kuten myöhemmin esitetään niin pratsosiini-hydrokloridin kullakin ei-hydratoidulla muodolla on tunnusomainen infrapuna-spektri.

Kun lähtöaineena käytetty pratsosiini-hydrokloridi on solvaatti kuten metanolaatti tai jokin hydraateista, on edullista vaikkakaan ei olennaista poistaa solvaattio- tai hydraattio-molekyylit tislamalla, esim. metanoli tai vesi kuumennusvaiheen aikana, jota kuumennusvaihetta tarvitaan pratsosiini-hydrokloridin α -muodon saamiseksi edellä kuvatussa menetelmässä.

Jos toteutettaessa edellä kuvattua menetelmää pratsosiinihydrokloridia kuumennetaan alkoholisisä liuottimessa, kuten isoamyylialkoholissa, mutta lämpötilassa jonkin verran alle noin 125°C , tai vieläpä silloin kun kuumennetaan korkeammassa lämpötilassa, lämpötilan edellä mainitulla edullisella alueella pratsosiini-hydrokloridin α -muodon valmistamiseksi, mutta liian lyhyen aikaa, saatu tuote on joko pratsosiini-hydrokloridin kiteinen polymorfi, jota nimitetään γ -muodoksi, tai α -muodon ja γ -muodon seos.

Pratsosiini-hydrokloridin metanolaatti voidaan saada liettämällä pratsosiini-hydrokloridin mikä tahansa olennaisesti vedetön muoto metanoliin. Tavallisesti riittää huoneenlämpötilassa noin 3 tuntia. Metanolaatti voidaan muodostaa nopeammin kuumentamalla korkeammassa lämpötilassa. Esimerkiksi metanolin kiehumispisteessä solvaatti muodostuu noin 10 minuutissa. Tuote erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Metanolaatin alkuaineanalyysi osoittaa, että pratsosiinihydrokloridi ja metanoli ovat yhdistyneet moolisuhteessa 1:1.

Pratsosiini-hydrokloridin α -muoto saadaan kun edellä kuvattu metanolaatti saatetaan lämpötilaan, joka on riittävä solvaattimolekyylin poistamiseksi. Esim. kuumentamalla metanolaattia 135°C :ssä noin 12 tuntia tai 110°C :ssä noin 24 tuntia. Metanolin poistumista edistetään suorittamalla edellä kuvattu lämpökäsittely vähennetystä paineesta, esim. tyhjiöuunissa.

Pratsosiini-hydrokloridin erilaisten muotojen karakterisointi.

Infrapuna-spektrit

Pratsosiini-hydrokloridin kolmen vedettömän kiteisen muodon infrapuna-spektrit, metanolaatin, hydraattien ja amorfisen dehydraatin saatuna standardimenetelmillä joko KBr-helmenä tai väliaineessa Nujol mull, käsittävät nopean ja sopivan menetelmän näiden muotojen karakterisoinniseksi. Kuitenkin infrapuna-spektroskopia ei eroita erilaisia hydratoituja muotoja toisistaan. Pratsosiini-hydrokloridin α -muodon tunnusomainen infrapuna-spektri on esitetty kuviossa I. Kuvion II mukainen infrapuna-spektri saatiin pratsosiini-hydrokloridi-polyhydraatin näytteellä (12 % kosteutta). Infrapuna-spektriä yhdessä näytteen vesipitoisuuden kanssa voidaan käyttää polyhydraatin karakterisoinniseksi. Pratsosiini-hydrokloridin α -, β - ja γ -polymorfien, polyhydraatin, anhydraatin ja metanolaatin infrapuna-spektrit (KBr) on esitetty vertailuna kuviossa III. Spektrit on saatu Perkin-Elmer Model 21 infrapuna-spektrofotomerillä käyttäen kaliumbromidi-helmiä, jotka on valmistettu sekoittamalla tehokkaasti huhmaassa 1 mg näytettä 300 mg:n kanssa KBr:ää. Sen jälkeen seos pannaan Perkin-Elmer muottipuristimeen malli No. 1860025 ja muotti sovitetaan paineeseen 1054 kg/cm^2 tyhjiöön 1 minuutin ajaksi.

Tunnusomaiset infrapuna-absorptionauhat, joita voidaan käyttää pratsosiini-hydrokloridin erilaisten muotojen erottamiseksi toisistaan, on lueteltu taulukossa I.

Taulukko I
Tunnusomaiset nauhat

<u>Pratsiini- HCl:n muoto</u>	<u>cm^{-1}</u>	<u>μ</u>	<u>Huomautus</u>
α -	795	12,6	terävä
β -	770	13	terävä
γ -	770, 743	13, 13,4	kaksoisnauha
hydraatit*	1260	7,95	terävä
	755	13,3	leveä
	1000	10	kaksoisnauha
anhydraatti	1260	7,95	terävä
	755	13,3	
	1005	9,95	kolmoisnauha

* Monohydraatin (4,1 % H_2O), dihydraatin (7,9 % H_2O) ja polyhydraatin infrapuna-spektrit olivat identtisiä.

Kun α -, β - ja γ -polymorfien näytteitä sekoitetaan veden kanssa niin saatu tuote kussakin tapauksessa antaa infrapuna-spektrin, joka on identtinen pratsosiini-hydrokloridi-hydraatin spektrin kanssa.

X-säde-diffraktometria

X-säde-jauhe-diffraktiomallit saatiin käyttäen Siemens-diffraktometriä, joka oli varustettu nikkeli-suodatetulla kuparisäteilyllä ja tuikelaskentadetektorilla. Sädekimpun voimakkuus funktiona kulmasta 2θ rekisteröitiin ositusnopeudella 1 aste minuutissa.

Pratsosiini-hydrokloridin jokaisen tutkitun modifikaation tunnusomainen diffraktogramma on esitetty kuviossa IV. Piikit (ilmoitettuna "asteissa 2θ "), joita voidaan käyttää yhden muodon erottamiseksi toisesta, on esitetty yhteenvetona taulukossa II.

Taulukko II

<u>Pratsosiini·HCl:n muoto</u>	<u>Tunnusomaiset piikit, asteet 2θ</u>
α-	1:3:3:1 kvartetti keskiö 23°:ssa; terävät nauhat 9,3°:ssa ja 27,5°:ssa
β-	terävät nauhat 11,3°, 22,5°:ssa, 23,6°:ssa
γ-	nauharyhmitykset 10,5°:ssa, 16,7°:ssa, 24,8°:ssa
Polyhydraatti/dihydraatti*	terävät nauhat 8,05°:ssa, 12,2°:ssa kaksoisnauha 25,2°:ssa
Monohydraatti	terävät nauhat 10,5°:ssa, 12,0°:ssa, 16,9°:ssa
Anhydraatti	kaksoisnauhat 24,5°:ssa, 26,5°:ssa ei merkittävästi erilainen kuin mono- hydraatti.
Metanolaatti	terävät nauhat 10,5°:ssa, 17,3°:ssa, 23,9°:ssa, 25,5°:ssa

* Polyhydraatin, joka sisältää noin 15 % vettä, diffrakto-gramma ei ole merkittävästi erilainen kuin dihydraatin diffrakto-gramma. Tämä osoittaa sitä, että ainoastaan 2 molekyyliä vettä yhtä molekyyliä kohti pratsosiini-hydrokloridia on todella sitou-
tunut kidehilaan järeillä olevan polyhydraatin veden ollessa vapaata
välitiloja täyttävää vettä.

X-säde-diffraktogrammat vahvistavat lisäksi pratsosiini-
hydrokloridin α-, β-, γ- ja anhydraatti-muotojen välisiä eroa-
vaisuuksia. X-säde-analyysien ja kosteusmäärityksen yhdistelmällä
aikaansaadaan myös menetelmä erilaisten hydraattien karakterisoi-
miseksi.

Differentiaali-ositus-kalorimetriä (DSC)

Näytteitä (1-2 mg) analysoitiin käyttäen Mettler DTA 2000
lämpöanalysointia alueella 50 mikrovolttia tai 100 mikrovolttia
ja kuumennusnopeudella 5° minuutissa. Saadut tulokset on esitetty
yhteenvetona taulukoissa III ja IV.

Taulukko III

Pratsosiini-hydrokloridin eri muotojen näytteiden DSC-arvot yhteen-
vetona (kuumennusnopeus 5° minuutissa; näytteet tuotu sisään
noin 40°C:ssa; lämpötilat °C:eina)

α -muoto	yksinkertainen endotermi 279°:ssa
γ -muoto	osittain hajonnut endoterminen kaksois- nauha 270°:ssa (keskivoimakas) ja 278°:ssa (voimakas)
Polyhydraatti	leveä endotermi noin 60°:sta 160°:seen piikin ollessa 110°:ssa, heikko endo- termi 183°:ssa, keskivoimakas eksotermi 195°:ssa, voimakas endotermi 265°:ssa.
Metanolaatti	leveä endotermi 137°:ssa, terävä keski- voimakas endotermi 167°:ssa ja terävä voimakas endotermi 278°:ssa.

Taulukko IV

Pratsosiini-hydrokloridin kiteisten polymorfien näytteiden DSC-
arvot yhteenvetona (kuumennusnopeus 5° minuutissa; näytteet tuotu
sisään noin 250°:ssa; lämpötilat °C:eita).

α -muoto	hajoamaton endoterminen kaksoisnauha 263°:ssa
β -muoto	osittain hajonnut endoterminen kaksoisnau- ha 263°:ssa (voimakas) ja 263,5°:ssa (keskivoimakas).
γ -muoto	osittain hajonnut endoterminen kaksois- nauha 261,5°:ssa (voimakas) ja 262,5°:ssa (keskivoimakas)

Differentiaali-ositus-kalorimetria-arvojen tulkintaa moni-
mutkaistaa hajoaminen, jota esiintyy sulamisen aikana. Mitään merk-
kiä polymorfisesta muuttumisesta ei todettu DSC:llä, mikä merkit-
see sitä että polymorfiset muodot ovat liuotin-indusoituja ja että
niiden muuttumispisteet ovat niiden hajoamislämpötilojen yläpuolel-
la. Vaikkakin pratsasiini-hydrokloridin jokaisella muodolla näyt-
ti olevan luonteenomainen DSC-käyttäytyminen, niin kunkin tunnus-
omaisuudet ovat voimakkaasti riippuvaisia koeolosuhteista. Säättä-
mällä koeparametreja voitiin indusoida erilaisia DSC-malleja tie-
tyille polymorfille tai solvaatille. Pratsosiini-hydrokloridin
 α -muodon kaksoisnauhamallien todettiin esim. vaihtelevan funktiona
kuumennusnopeudesta, alkulämpötilasta ja näytteen koosta.

Metanoli voitiin ainoastaan poistaa metanolaatista lämpötilassa 130-140°C, mikä on paljon sen kiehumispisteen 65°C yläpuolella. Tämä merkitsee sitä, että voimakkaita sidosvoimia esiintyy tässä solvaatissa metanolin ja pratsosiini-hydrokloridin välillä. Sen sijaan polyhydraatti menettää nopeasti vettä lämpötiloissa, jotka ovat lähellä vapaan veden kiehumispistettä, merkiten sitä että ainakin osa läsnäolevasta vedestä on sitoutumatonta ja on ainoastaan dihydraatti-hilan välitiloissa.

Hygroσκοoppisuus

Koska kosteuspitoisuus vaikuttaa lääkemuodon kokonaisuuteen vertailtiin pratsosiini-hydrokloridin α -, β - ja γ -kiteisiä polymorfeja koskien niiden suhteellista hygroσκοoppisuutta. Näytteitä jokaisesta polymorfista pantiin avoimeen maljaan ja varastoitiin huoneessa 37°C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 75 %. Näytteistä otettiin osia määrääjain ja niiden vesipitoisuus määrättiin Karl Fischer-menetelmän mukaan. Tulokset on esitetty taulukossa V.

Taulukko V

37°C:ssa 75 % suhteellisessa kosteudessa pidettyjen näyt-
teiden vesipitoisuus

<u>Aika päiviä</u>	<u>Vesipitoisuus paino-% pratsosiini-hydrokloridista</u>		
	<u>α-muoto</u>	<u>β-muoto</u>	<u>γ-muoto</u>
5	0,32	0,59	0,16
12	0,85	1,18	4,61
25	1,18	4,66	9,47
34	1,54	6,06	9,05

Edellä olevat arvot osoittavat, että pratsosiini-hydrokloridin α -muoto on suhteellisen ei-hygroσκοoppinen verrattuna β - ja γ -muotoihin. Muutokset pratsosiini-hydrokloridin γ -muodon näytteen infrapuna-spektrissä (KBr-helmi) edellä esitetyn kosteuskäsittelyn jälkeen vahvistavat hydraatin muodostumista.

Pratsosiini-hydrokloridi-polyhydraatin näytteitä, jotka alunperin sisälsivät 13,7 % vettä, pidettiin 37°C:ssa ja suhteellisessa kosteudessa 75 %. 10 ja 23 päivän jälkeen oli vesipitoisuus 13,2 ja 13,4 % vastaavasti. Näytteen, joka alunperin sisälsi 13,5 % vettä, todettiin sisältävän sen jälkeen kun sitä oli pidetty huoneenlämpötilassa ja suhteellisessa kosteudessa 20 %, sisältävän 13,0 %

vettä 18 päivän jälkeen ja 13,1 % vettä 35 päivän jälkeen.

Mikroskopia

Tutkittaessa valomikroskoopilla 200X-suurennuksella todettiin pratsosiini-hydrokloridin α -muodon ja metanolaatin muodostuvan sauvan tapaisista kiteistä, jolloin metanolaatti-kiteet olivat suurempia kooltaan. β -muoto koostui tummista, monokliinisista kiteistä, kun taas γ -muoto ja polyhydraatti olivat kumpikin sauvan tapaisia kiteitä.

Kun pisara vettä lisätään 3-mikroskooppi-objektilaseille, jotka sisältävät pratsosiini-hydrokloridin α -, β - ja γ -muotoja, hydraatin terävät neulan tapaiset kiteet kasvavat ja liittyvät yhteen muodostaen suuria, karvojen tapaisia kuitumaisia järjestelmiä, mikä on tunnusomaista nestemäiselle kiteiselle faasille. Tämä on sopusoinnussa edellä mainitun muutoksen kanssa α -, β - ja γ -polymorfien infrapuna-spektreissä pratsosiini-hydrokloridihydraattien muodostuessa sekoitettaessa kutakin kiteistä polymorfia veden kanssa.

Stabiliteettitutkimukset

Stabiliteettitutkimukset suoritettiin käyttäen pratsosiini-hydrokloridin α -muodon, β -muodon, γ -muodon ja polyhydraatin aine-määriä. Näytteitä varastoitiin uunissa 50°C:ssa ja toisia näytteitä varastoitiin 25°C:ssa samalla kun auringonvalon annettiin vaikuttaa niihin. Kaikkia näytteitä pidettiin kirkkaissa lasipulloissa. Sen jälkeen kun oli varastoitu 6 viikkoa ja uudelleen 12 viikkoa näytteistä todettiin silmin nähtävät tai kemialliset muutokset. Kaikilla näytteillä todettiin olevan hyvä kemiallinen stabiliteetti. Kuitenkin polyhydraatin näytteessä, joka oli auringonvalon vaikutuksen alaisena, tapahtui jonkinverran valohajoamista todettuna silminnähtävänä värimuutoksena valkoisesta keltaisenpunaiseen 6 viikon kohdalla ja oranssinväriseksi 12 viikon kohdalla. Pratsosiini-hydrokloridin muut muodot pysyivät muuttumattomina auringonvalon vaikutuksen suhteen läpi koko koeajan.

Kun pratsosiini-hydrokloridi-polyhydraatin näytteitä pidettiin meripihkan värisissä pulloissa 25°C:ssa auringonvalon vaikutuksen alaisena ei todettu mitään muutoksia 12 viikon kuluttua.

Liukenevaisuustutkimukset

Jauhetun lääkkeen liukenemisnopeuden mittaamiseksi veteen lisättiin 100 mg nienoa jauhetta 50 ml:aan vettä, joka oli 100 ml:n

vetoisessa pullossa. Suljettua pulloa ravisteltiin kiertoravistimessa 25°C :ssa vesihauteella. Näytteitä otettiin määräjain, ne suodatettiin mikrohuokoisen suodattimen ($0,45\text{ m/u}$ huokoskoko) lävitse, sen jälkeen analysoitiin spektrofotometrisesti käyttäen Beckman Acta III spektrofotometriä. Beer'in lain käyrän muodostavien pisteiden jyrkkyyttä pratsosiini-hydrokloridille kohdissa 246 nm ja 330 nm käytettiin jauheiden liukenevaisuuden laskemiseksi. Kuviossa V on esitetty jauhe-liukenemisprofiilit vedessä pratsosiini-hydrokloridin α -muodolle, β -muodolle, γ -muodolle, metanolaatille ja polyhydraatille. Polyhydraatin arvot olivat tassaaisia koko kokeen 4 päivän aikana, mutta pratsosiini-hydrokloridin muilla muodoilla liukoisuus oli alussa suurempi ja se pieneni asteettain polyhydraatin liukoisuusarvoon.

Kuviossa VI on esitetty yhteenvetona jauhe-liukenevaisuusarvojen tulokset, jotka saatiin edellä kuvatulla tavalla, lukuunottamatta sitä että kussakin tapauksessa käytettiin 200 mg soluutia 50 ml :ssa USP keinotekoista mahanestettä (SGJ). Pratsosiini-hydrokloridin α -muoto saavutti suurimman liukoisuutensa noin 5 minuutissa ja liukoisuus pieneni asteettain kokeen aikana lopuksi saavuttaen polyhydraatin liukoisuusarvon. Polyhydraatti saavutti myös suurimman liukoisuutensa muutaman minuutin aikana, mutta paljon alhaisemmalla tasolla ja tämä taso säilyi muuttumattomana koko kokeen ajan.

Puristetun levyn liukoisuustutkimukset suoritettiin käyttäen menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Hamlin et al., J. Pharm. Sci., 51, 432(1962). 300 mg jauhetta puristettiin tasopintaa vastaan puristuksella 24 kg/cm^2 2 minuutin aikana pyöreäksi tasolevyksi käyttäen halkaisijaltaan 11 mm :n tablettimuottia. Puristettu levy suljettiin toiselta puolelta ja pantiin muovipitimeen. Sen jälkeen se sovitettiin ruukkuun, jossa oli 1000 ml vettä 37°C :ssa. Ruukun sisältöä sekoitettiin ruukun keskellä olevalla teflon-siivellä 150 kierrosta minuutissa. Liuosta pumpattiin jatkuvasti mikrohuokoisen suodattimen ($0,45\text{ m/u}$ huokoskoko) kautta Beckman Acta III spektrofotometrin juoksukennoon, joka fotometri automaattisesti rekisteröi absorptiokyvyn muutokset kohdassa 246 nm .

Taulukossa VI on esitetty pratsosiini-hydrokloridin eri muotojen sisäiset liukenemisnopeudet. Nopeudet määrättiin puristettujen levyjen liukenemisprofiilien jyrkkyyksistä 4 ja 10 minuutin välillä.

Taulukko VI

Pratsosiini-hydrokloridin eri muotojen sisäiset liukenemis-
nopeudet vedessä 37°C:ssa.

<u>Muoto</u>	<u>Liukenemisnopeus</u> <u>μ/litra sek.)</u>
α -	3,25
β -	3,36
γ -	2,35
Metanolaatti	2,68
Polyhydraatti	2,57
Anhydraatti	2,35

Pratsosiini-hydrokloridin eri muotojen edellä kuvatuista tutkimuksista on ilmeistä, että α-muodolla on suuria tärkeitä etuja verrattuna muihin muotoihin. Se ainoastaan on kiteinen, vedetön muoto, joka on ei-hygroskooppinen ja pysyvä varastoitaessa sellaisissa olosuhteissa, joihin se normaalisesti joutuu mukaanluettuna auringonvalon vaikutus. Se voidaan myös helposti ja toistuvasti valmistaa kuvatuilla menetelmillä.

Pratsosiini-hydrokloridin metanolaatti-muodolla on se haitta, että se sisältää myrkyllisen metanoli-molekyylin, jolla on haitallisia vaikutuksia annosteltuna hypotensiivisiin kohteisiin.

Pratsosiini-hydrokloridin β-muoto on hygroskooppinen ja vaikeampi valmistaa kuin edullinen α-muoto. γ-muoto on vieläpä hygroskooppisempi kuin β-muoto.

Pratsosiini-hydrokloridin edullinen α-muoto annostellaan hypertensiivisiin kohteisiin joko yksinään tai yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden kanssa. Aktiivisen aineosan määrä riippuu valitusta annostelutavasta ja farmaseuttisesta käytännöstä. Esim. sitä voidaan annostella tablettina sellaisten lisäaineiden kuin laktoosin, natriumsitraatin, kalsiumkarbonaatin ja dikalsiumfosfaatin kanssa. Erilaisia hajoamista edistäviä aineita, kuten tärkkelystä, algiinihappoa ja tiettyjä komplekseja silikaatteja yhdessä liuk-kaaksitekevien aineiden, kuten magnesiumstearaatin, natriumlauryyilisulfaatin ja talkin kanssa käytetään usein. Annosteltaessa suun kautta kapseleina voidaan lisätä sellaisia lisä-

kuin laktoosia ja suurimolekyylipainoista polyetyleeniglykolia. Haluttaessa esisuspensioita yhdistetään aktiivinen aineosa emulsoimis- ja/tai suspensoimisaineiden kanssa. Laimennusaineita kuten etanolia, propyleeniglykolia, glyseriinia ja laimennusaineiden erilaisia yhdistelmiä käytetään. Parenteraalista annostelua varten käytetään pratsosiini-hydrokloridin α -muodon liuosta yhdessä muiden liuoksien kuten glukosi- tai suolaliuoksen kanssa. Sellaiset vesiliuokset on sopivasti puskuroitu tarvittaessa niiden saamiseksi isotooniseksi.

On todettava, että annosmuodoissa, jotka sisältävät molaarisen ylimäärän vettä, pratsosiini-hydrokloridin vedetön α -muoto tulee hydratoiduksi kuten edellä on mainittu.

Annosmäärä, joka tarvitaan verenpaineen alentamiseksi, riippuu hypertensionin luonteesta ja asteesta. Yleensä annetaan alussa pienempiä annosmääriä ja lisätään asteettain annosmäärä siihen saakka kunnes saadaan optimiarvo. Yleensä on todettu, että kun valmistetta annostellaan suun kautta tarvitaan suurempia määriä aktiivista aineosaa verenpaineen vähentämisen saman arvon saavuttamiseksi kuin annosteltaessa parenteraalisesti. Yleensä noin 0,02 - 10 mg aktiivista aineosaa kg kohti ruumiinpainoa annosteltuna yhtenä tai useampana annosyksikkönä vähentää tehokkaasti verenpainetta. Tabletit sisältäen noin 0,5 - 5 mg aktiivista ainetta ovat erikoisen käyttökelpoisia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

Pratsosiini-hydrokloridi-metanolaatti

1000 ml:aan isoamyylialkoholia lisätään 65,4 g (0,272 moolia) 2-kloori-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinia ja 54,0 ja (0,30 moolia) 1-(2-furoyyli)piperatsiinia. Seosta kuumennetaan paluujäähdyttään 3 tuntia ja annetaan sen jälkeen olla samalla jäähdyttään huoneenlämpötilaan ja sekoittamista jatketaan vielä 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäähdytetään 15°C:seen, suodatetaan, kakku pestään asetonilla ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan 107,2 g raaka-ainetta, sp. 272-276°C (hajoaa). Se lietetään 1400 ml:aan metanolia, kuumennetaan paluujäähdyttään 3 tuntia ja annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, pestään metanolilla ja sen jälkeen eetterillä ja kuivataan ilmassa,

jolloin saadaan 107,2 g raaka-ainetta, sp. 271-276°C (hajoaa). Se lietetään 1400 ml:aan metanolia, kuumennetaan paluujaähdyttään 3 tuntia ja annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, pestään metanolilla ja sen jälkeen eetterillä ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan 110 g otsikoitua yhdistettä suurina sauvamaisina kiteinä. sp. 276-278°C (hajoaa).

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl \cdot CH_3OH$ (prosentti):

C, 53,15; H, 5,80; N, 15,50; Cl, 7,85.

Löydetty: C, 53,02; H, 5,77; N, 15,47; Cl, 7,79.

Lämpöominaispainoanalyysi suoritettuna DuPontin lämpöominaispaino-analyysaattorilla kuumennusnopeuden ollessa 20°C/minuutti osoittaa painohäviötä 7 % 135°C:ssa. Tämä vastaa metanoli/pratsosiini-hydrokloridin stökiometriaa 1:1, mikä on sopusoinnussa edellä mainitun alkuaineanalyysin kanssa.

Esimerkki 2

Pratsosiini-hydrokloridin β -muoto

10 g pratsosiini-hydrokloridi-metanolaattia, joka on saatu esimerkin 1 mukaisesti, pannaan uuniin ja pödetään 110°C:ssa 24 tuntia ja sen jälkeen jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Saatu aine koostuu monokliinisistä kiteistä, sp. 278-280°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$ (prosentti):

C, 54,34; H, 5,28; N, 16,68; Cl, 8,44.

Löydetty: C, 54,21; H, 5,26; N, 16,60; Cl, 8,37.

Esimerkki 3

Pratsosiini-hydrokloridin δ -muoto

57,8 g (0,20 moolia) 2-(1-piperatsinyyli)-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinia liuotetaan 1000 ml:aan kloroformia ja lisätään 30,2 g (0,20 moolia) 2-furoyylikloridia hitaasti huoneenlämpötilassa. Lisäyksen päätyttyä saatua lietettä sekoitetaan 15 minuuttia, minkä jälkeen lisätään 1000 ml isoamyylialkoholia. Sen jälkeen saatuu seokseen lisätään riittävästi natriumhydroksidin 10 %:sta vesiliuosta kiinteään

aineen liuottamiseksi, mihin tarvitaan noin 200 ml, ja seosta pidetään huoneenlämpötilassa. Vesikerros erotetaan ja orgaaninen faasi pestään 250 ml:lla vettä. Orgaaninen kerros kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä, suodatetaan ja suodos jäädytetään 0°C :seen. Vedettömän kloorivedyn annetaan kulkea liuoksen lävitse $0-5^\circ\text{C}$:ssa siihen saakka kunnes liuos on hapan osoitettuna kostutetulla koepaperilla (pH noin 2-2,5), jolloin lisäksi tarvitaan 45 minuuttia. Sen jälkeen kloroformi haihdutetaan vähennetyssä paineessa samalla lievästi lämmitäten noin 45°C :seen paineessa 20-30 mm Hg. Sen jälkeen tyhjä poistetaan ja liuosta kuumennetaan noin 100°C :ssa kloroformin viimeisten jälkien poistamiseksi. Seoksen annetaan sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan. Tuote otetaan talteen suodattamalla, pestään kloroformilla ja kuivataan tyhjöuunissa $50-60^\circ\text{C}$:ssa, jolloin saadaan 73,9 g otsikoidun polyformin neulantapaisia kiteitä, sp. $277-279^\circ\text{C}$ (hajoaa).

Kun esimerkin 2 mukaisesti saadun pratsosiini-hydrokloridin β -muodon näyte kiteytetään uudelleen isoamyylialkoholista kuumentamalla noin 115°C :seen ja sitten jäädyttämällä huoneenlämpötilaan saadaan β -muoto.

Esimerkki 4

Pratsosiini-hydrokloridin α -muoto

Toistetaan esimerkin 3 mukainen menetelmä lukuunottamatta sitä että kloroformin pääosan haihduttamisen jälkeen isoamyylialkoholi-lietettä kuumennetaan paluujäähdyttäen ($130-132^\circ\text{C}$) 2 tuntia. Sen jälkeen seoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, suodatetaan, pestään kloroformilla ja kuivataan tyhjöuunissa $50-60^\circ\text{C}$:ssa. Saadut sauvantapaiset kiteet sulavat $280-282^\circ\text{C}$:ssa (hajoaa).

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ (molekyylipaino 419,87): C, 54,35; H, 5,28; N, 16,68; Cl, 8,44

Löydetty: C, 54,38; H, 5,56; N, 16,71; Cl, 8,41.

Kun edellä esitetty menetelmä toistetaan käyttämällä jotain seuraavaa alkoholia isoamyylialkoholin asemesta ja kuumentamalla osoitetussa lämpötilassa saadaan olennaisesti samat tulokset.

<u>Alkoholi</u>	<u>Lämpötila, °C</u>
n-pentanol	138
n-heksanol	156
2-metyyli-1-butanol	125
syklopentanol	140
sykloheksanol	160
2-metyyli-3-pentanol	128
4-metyyli-1-pentanol	160
n-butanoli	130 (painereaktorissa)
2-metyyli-3-heksanol	142
5-metyyli-3-heksanol	147
2-metyyli-2-heksanol	140
sykloheptanol	160

Esimerkki 5Pratsosiini-hydrokloridin β -muodon muuttaminen α -muodoksi

5 g pratsosiini .HCl:n β -muotoa, joka on saatu esimerkin 2 mukaisesti, sekoitetaan 50 ml:n kanssa isoamyylialkoholia samalla kuumentaen paluujäähdyttää 2 tuntia. Sen jälkeen seoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, pestään kloroformilla ja kuivataan ilmassa yli yön, jolloin saadaan sauvantapaisia kiteitä. Infrapunaspektri (KBr) on identtinen pratsosiini-hydrokloridin α -muodon kanssa.

Esimerkki 6Pratsosiini-hydrokloridin β -muodon muuttaminen α -muodoksi

Kun edellä kuvattu menetelmä toistetaan käyttämällä 5 g pratsosiini .HCl:n β -muotoa, joka on saatu esimerkin 3 mukaisesti, saadaan myös α -muodon sauvan muotoisia kiteitä. Myös tässä tapauksessa infrapuna-spektri (KBr) on identtinen pratsosiini-hydrokloridin α -muodon autenttisen näytteen spektrin kanssa.

Esimerkki 7Pratsosiini-hydrokloridi-metanolaatin muuttaminen α -muodoksi

5 g esimerkin 1 mukaan saatua metanolaattia kuumennetaan paluujäähdyttään 3 tuntia 100 ml:ssa 2-metyyliibutanolia. Seoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, pestään dikloorimetaanilla ja kuivataan ilmassa pratsosiini-hydrokloridin α -muodon saamiseksi.

Esimerkki 8Pratsosiini-hydrokloridi-dihydraatin muuttaminen α -muodoksi

180 g pratsosiini-hydrokloridia liuotetaan seokseen, jossa on 3 litraa metanolia, 3 litraa kloroformia ja 1200 ml vettä. Liuos suodatetaan ja väkevöidään ilmakehän paineessa tilavuuteen 1100 ml. Sen jälkeen kun on jäähdytetty huoneenlämpötilaan otetaan saostunut aine talteen suodattamalla, kakku pestään etanolilla ja sen jälkeen heksaanilla ja kuivataan 3 tuntia 60°C:ssa, jolloin saadaan 176 g neulantapaisia kiteitä, sp. 265-268°C (hajoaa); vesipitoisuus Karl Fischer'in mukaan: 11,96 %. Ohutkerros-kromatografian mukaan se on identtinen pratsosiini-hydrokloridin autenttisen näytteen kanssa. Muut näytteet, joita pidettiin korkeassa kosteuspitoisuudessa, sisälsivät kosteutta aina 15 %. Nämä näytteet olivat pratsosiini-hydrokloridi-polyhydraattia.

Kuivattaessa edellä mainittu polyhydraatti tyhjöksikaattorissa 100°C:ssa 30 minuuttia pieneni kosteuspitoisuus vastaa pratsosiini-hydrokloridi-dihydraattia.

Kun pratsosiini-hydrokloridi-dihydraatin näytettä lietetään isoamyylialkoholin kanssa, sen jälkeen kuumennetaan paluujäähdyttään 3 tuntia, jäähdytetään ja suodatetaan saadaan sauvan tapaisia kiteitä, jotka indentifioidaan α -muodoksi vertailemalla sen infrapuna-spektriä (KBr) kuvion 1 mukaisen α -muodon autenttisen näytteen spektrin kanssa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 2-/4-(2-furoyyli)piperatsin-1-yyli/-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliini-hydrokloridin kiteisen α -muodon valmistamiseksi, jolla on infrapuna-spektri kaliumbromidissa seuraavine absorptioauhoineen:

Aallonpituus mikroneja	Aallonpituus mikroneja	Aallonpituus mikroneja
2.95	7.30	10.67
3.10	7.81	11.05
3.25	8.08	11.30
3.50	8.28	11.66
6.12	8.40	11.90
6.26	8.70	12.60
6.39	9.02	13.10
6.54	9.25	13.31
6.75	9.60	13.87
6.81	9.85	13.95
7.02	10.02	14.82
7.22		

t u n n e t t u siitä, että mainittu α -muoto saostetaan sen jälkeen kun 2-/4-(2-furoyyli)piperatsin-1-yyli/-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliini-hydrokloridia tai sen hydraattia tai solvaattia on kuumennettu alifaattisen tai alisyklisen alkoholisen liuottimen läsnäollessa, jossa on noin 5-7 hiiliatomia, lämpötilassa alueella noin 125-160°C siihen saakka kunnes mainitun kiteisen α -muodon muodostuminen on olennaisesti päättynyt.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu alkoholinen liuotin on isoamyylialkoholi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av kristallin α -form av 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimetoxi-kinazolinhydroklorid, vilken utmärks av att infraröda spektret i kaliumbromid har följande absorptionsband:

Våglängd mikron	Våglängd mikron	Våglängd mikron
2.95	7.30	10.67
3.10	7.81	11.05
3.25	8.08	11.30
3.50	8.28	11.66
6.12	8.40	11.90
6.26	8.70	12.60
6.39	9.02	13.10
6.54	9.25	13.31
6.75	9.60	13.87
6.81	9.85	13.95
7.02	10.02	14.82
7.22		

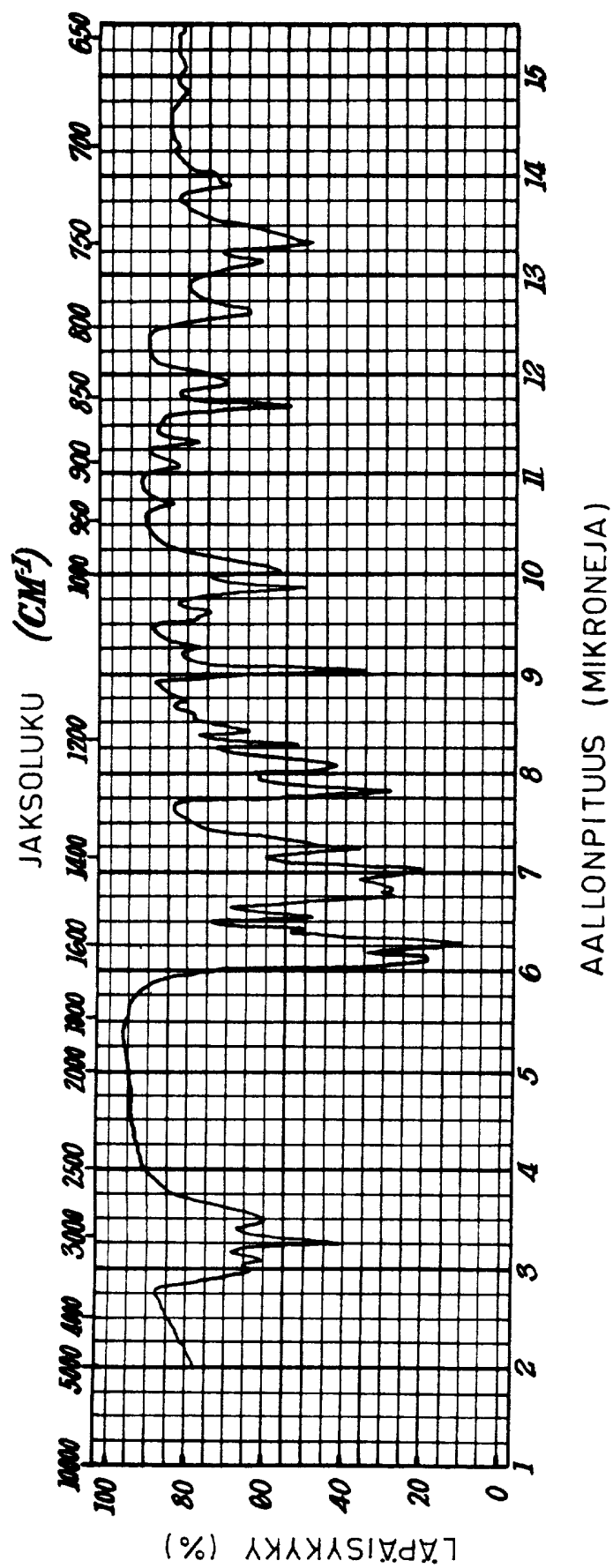
varvid förjande k ä n n e t e c k n a d av utfällande av nämnda α -form efter uppvärmande av 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimetoxi-kinazolinhydroklorid eller ett hydrat eller solvat därav, i närvaro av ett alifatiskt eller alicykliskt alkoholiskt lösningsmedel med ca 5-7 kolatomer vid en temperatur i området ca 125-160°C, tills nämnda kirstallina α -form väsentligen totlat utbildats.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda alkohollösningsmedel är isoamylalkohol.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—

FIG.1



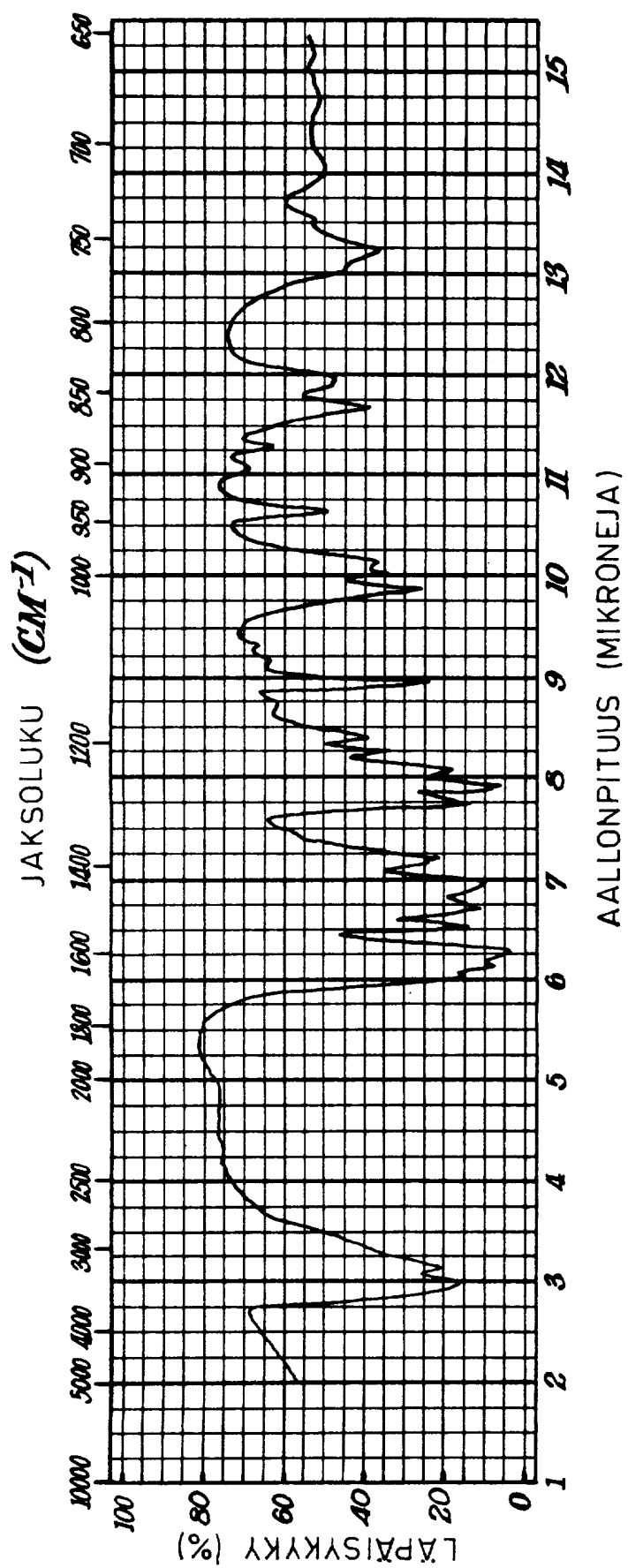


FIG. 2

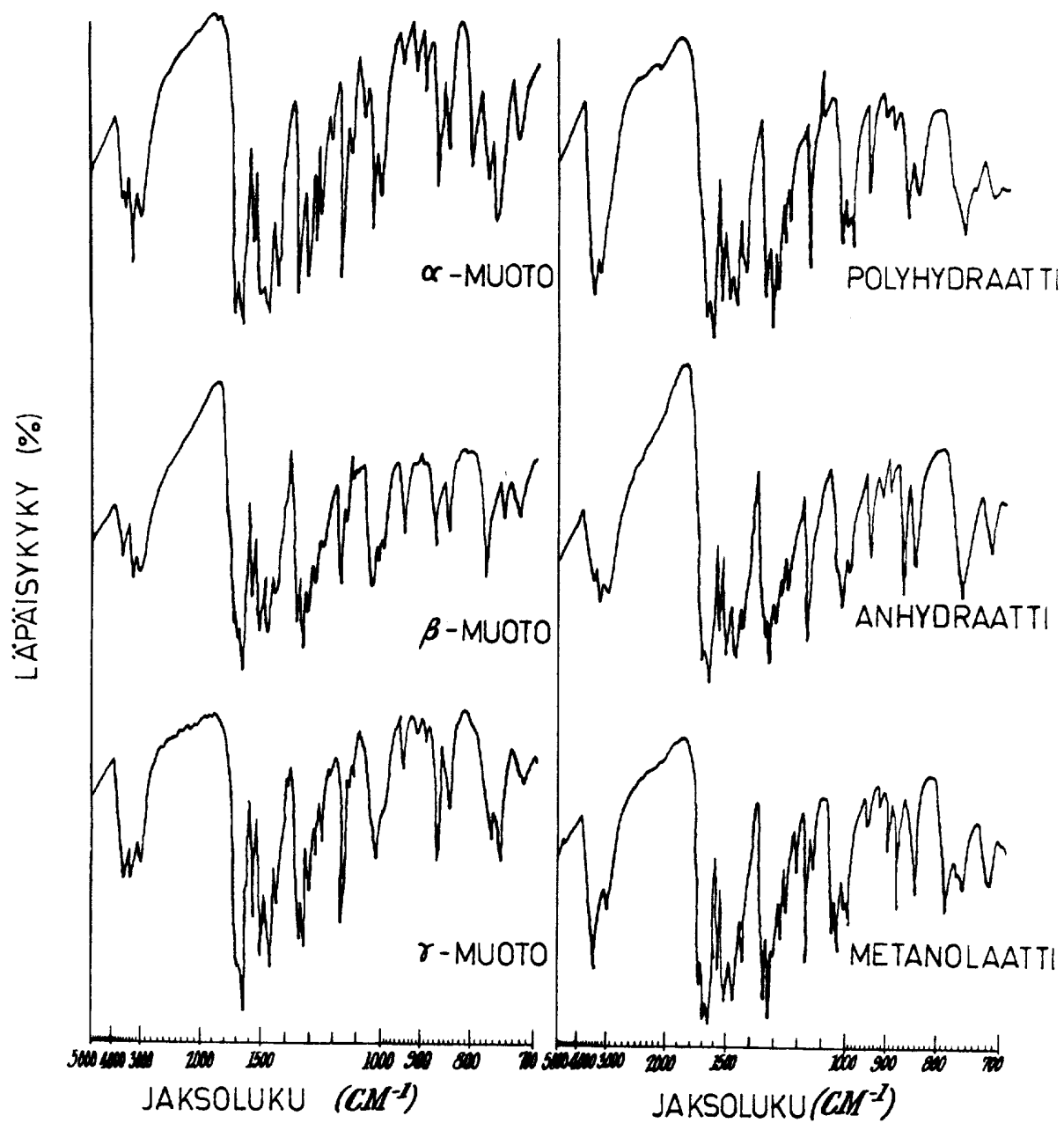


FIG. 3

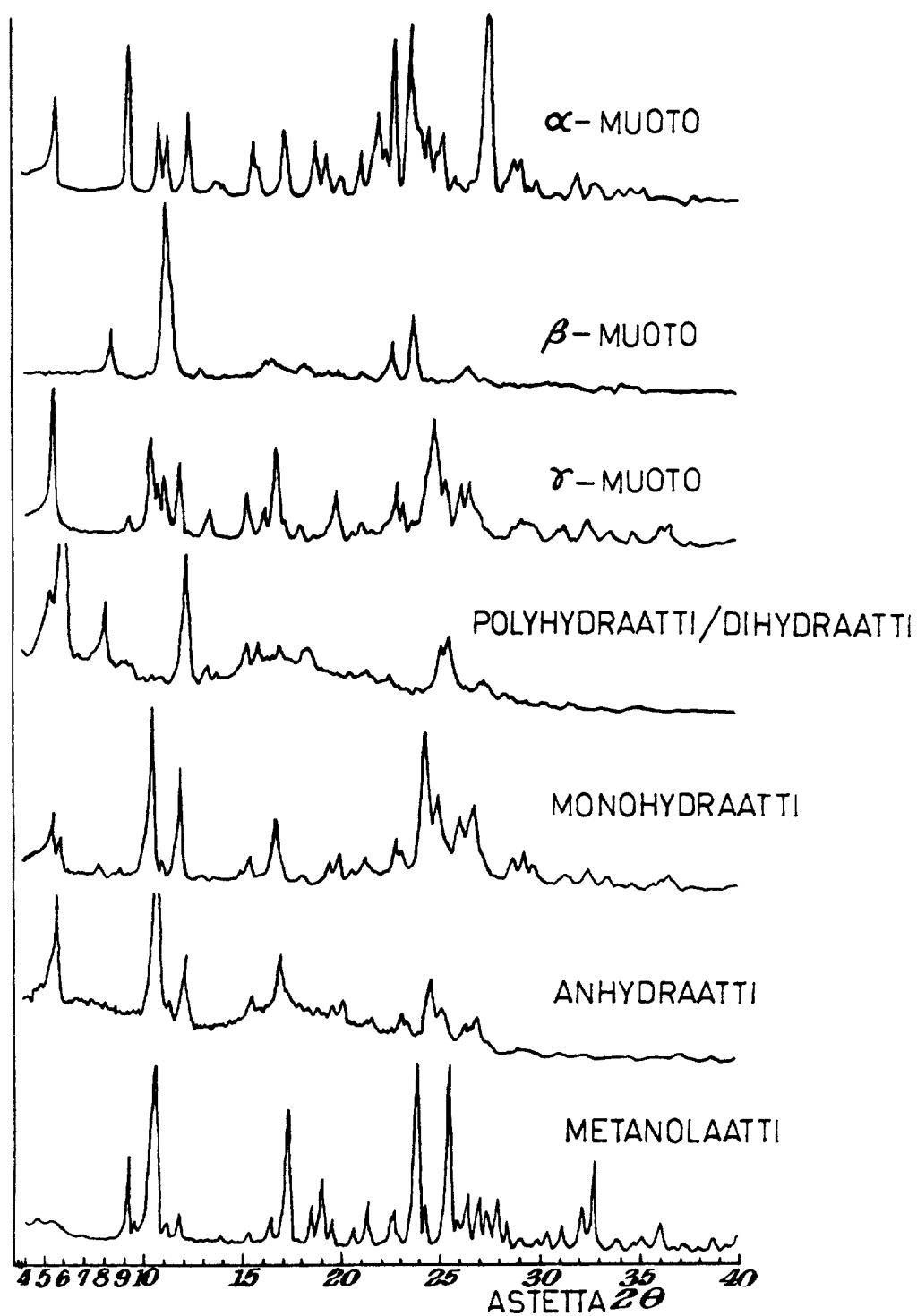


FIG. 4

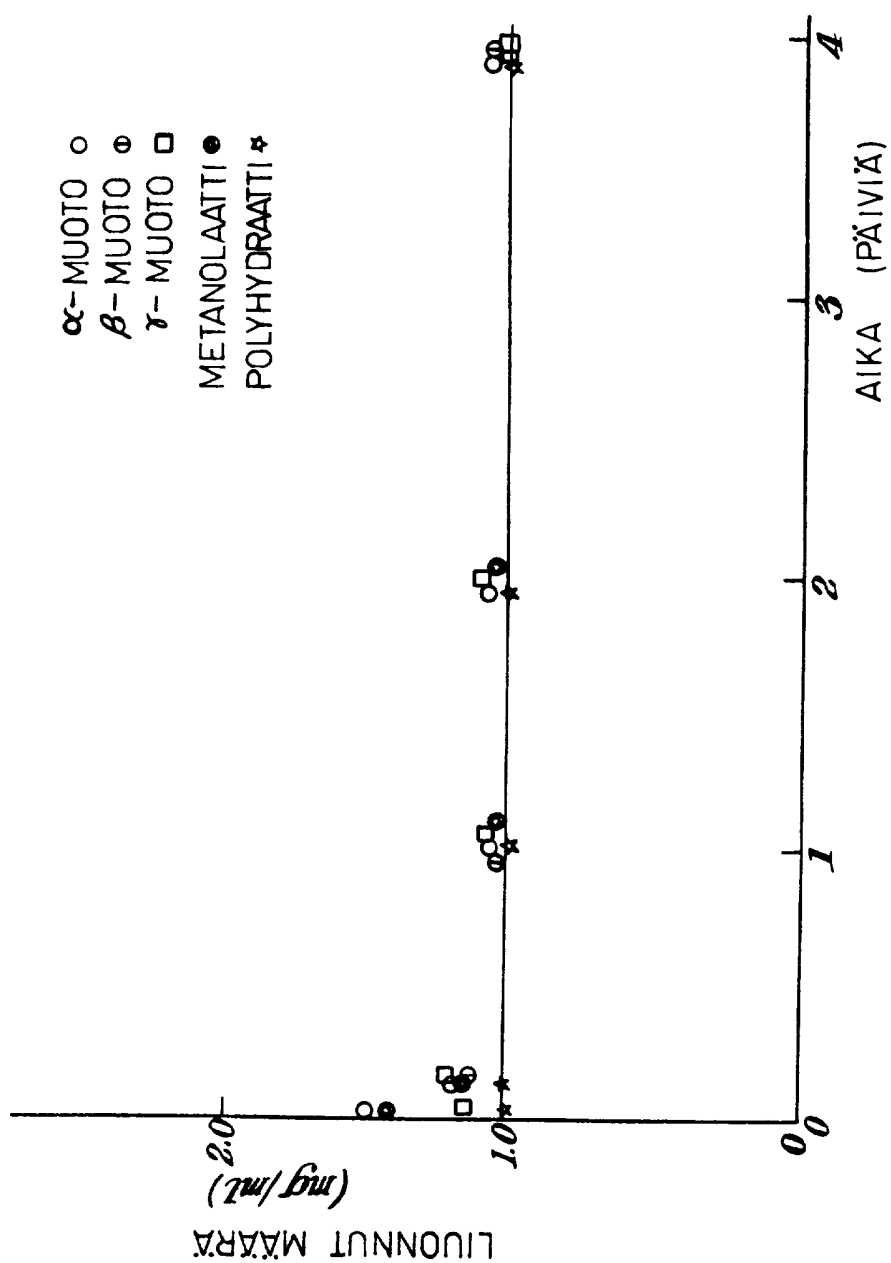


FIG. 5

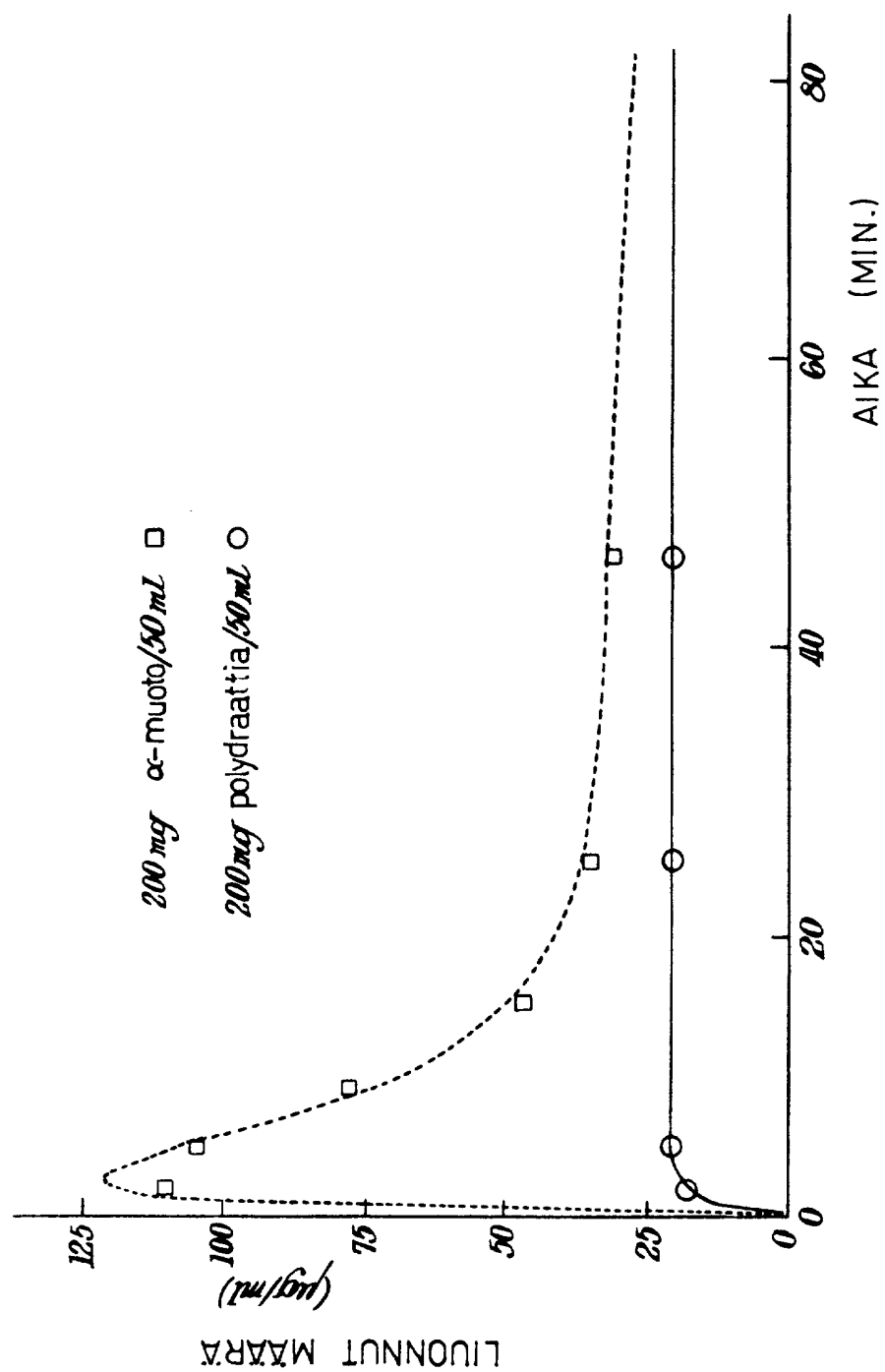


FIG. 6