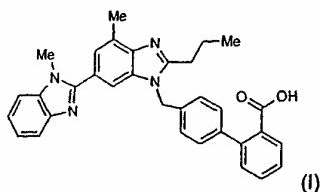


Даний винахід стосується поліморфних модифікацій 4'-[2-н-пропіл-4-метил-бі-(1-метилбензімідазол-2-іл)бензімідазол-1-ілметил]біфеніл-2-карбонової кислоти (згідно з INN: телмісартан), насамперед поліморфної форми В, сумішей цих поліморфних модифікацій, способу одержання, який містить форму В телмісартану, і його застосування для виготовлення відповідного лікарського засобу.

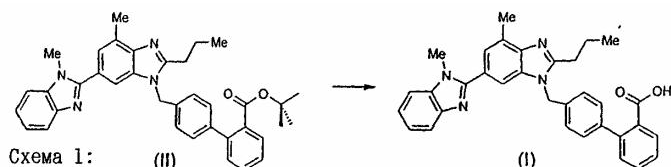
Передумови створення винаходу.

Сполука телмісартан відома із заявки EP 505314 B1 і має таку хімічну структуру



Телмісартан, так само як і його фізіологічно прийнятні солі мають цінні фармакологічні властивості. Телмісартан являє собою антагоніст ангіотензину, насамперед антагоніст ангіотензину II, який завдяки його фармакологічним властивостям може знайти застосування, наприклад, для лікування гіпертонії і серцевої недостатності, для лікування зумовлених ішемією порушень периферичного кровопостачання, ішемічної хвороби серця (стенокардії), для попередження подальшого розвитку серцевої недостатності після інфаркту міокарда, для лікування діабетичної невропатії, глаукоми, захворювань шлунково-кишкового тракту, а також захворювань сечового міхура. Інформацію про інші можливі галузі терапії можна дістати із заявки EP 502314 B1, яку включено в даний опис як посилання.

Згідно з технологією синтезу телмісартану як завершальна стадія передбачається омилення трет-бутилового ефіру формули II, яке здійснюють відповідно до схеми 1



Відповідні рекомендації щодо здійснення зазначеного синтезу в лабораторних умовах можна знайти у згаданій заявці EP 502314 B1. Несподівано, однак, було встановлено, що реалізація цього вже відомого способу синтезу в промисловому масштабі пов'язана зі значними проблемами. Так, зокрема, при здійсненні синтезу телмісартану згідно зі схемою 1 у промисловому масштабі телмісартан після відповідної переробки отримують у вигляді продукту, який для завершального очищення слід піддавати ще одній операції, тобто кристалізації. У результаті цієї вимушеної операції морфологія викристалізованого кінцевого продукту зумовлює непередбачувані труднощі.

Так, наприклад, продукт, який випадає у вигляді твердої речовини у формі довгих голок, тільки з труднощами піддається фільтрації, промиванню і виділенню, крім того, через включення розчинника для його сушіння потрібен значний проміжок часу, а в процесі сушіння утворюються до того ж великі шматки. Подрібнення цих шматків спричиняє утворення сухого порошку, який виявляє високу тенденцію до електризування і практично не має сипкості.

При отриманні сполуки у промисловому масштабі через наявність у продукті вищезгаданих негативних властивостей постійно виникають дуже складні проблеми, усунення яких в умовах відтворення продукту у великих кількостях і потрібного високого ступеня його чистоти пов'язане зі значними труднощами або високими додатковими матеріально-технічними витратами.

З урахуванням вищевикладеного в основу даного винаходу було покладено завдання отримати телмісартан в такій формі, яка дозволяла б здійснювати у промисловому масштабі його синтез, переробку, очищення і виділення, уникаючи при цьому зазначених недоліків.

Опис винаходу

Несподівано було встановлено, що телмісартан у вигляді твердої речовини можна представити в різних кристалічних модифікаціях. Залежно від процесу кристалізації його можна переводити в дві різні поліморфні форми А і В.

Перша з них - поліморфна модифікація А - являє собою відому з рівня техніки, широко доступну форму телмісартану, отримання якої в промисловому масштабі, відповідно очищення, виділення і сушіння продукту зумовлені названими вище труднощами.

На відміну від першої, друга поліморфна форма В телмісартану, як несподівано було встановлено, не виявляє схильності до електризування, винятково легко піддається вакуум-фільтрації, центрифугуванню, промивці і сушінню і не вимагає подрібнення для надання їй сипкості.

Поліморфну форму В телмісартану отримують згідно з винаходом таким чином.

У змішувачі відповідних розмірів телмісартан у вигляді сирого продукту (кристалізованого, наприклад, з диметилформаміду, диметилацетаміду або под.) необов'язково разом з 1 - 5 мас. %-им, бажано з 3 мас. %-им активованим вугіллям спочатку змішують із сумішшю розчинників, яка складається з води, мурашиної кислоти і відповідного органічного розчинника, і потім розчиняють при підвищеній температурі, бажано в

інтервалі від 50 до 90°C, особливо бажано в інтервалі від 60 до 80°C.

Істотним для винаходу є застосування суміші розчинників складу мурашина кислота/вода з органічним розчинником, який згідно з винаходом має задовольняти таким умовам. Він повинен, по-перше, мати здатність утворювати розчин із сумішшю мурашиної кислоти і води. По-друге, бажано він має бути практично інертним щодо суміші мурашиної кислоти і води і, по-третє, він має бути таким, що легко відганяється з суміші мурашиної кислоти і води. Використовувати для цього можна ефіри органічних карбонових кислот, кетони або прості ефіри. Як приклади можна назвати серед іншого ацетон, метилетилкетон, метилацетат, етилацетат, етилформіат, диметилловий ефір етиленгліколю і тетрагідрофуран. Бажаними згідно з винаходом є ацетон, метилетилкетон, метилацетат, етилацетат і ТГФ, особливо бажаний з них етилацетат.

Згідно з винаходом, для приготування суміші розчинників з розрахунку на один моль телмісартану передбачається використовувати 0,3 - 0,7л води, 10 - 15 молів мурашиної кислоти і 0,3 - 0,9л органічних розчинників.

Бажаним є таке співвідношення компонентів у перерахунку на 1 моль телмісартану: 0,4 - 0,6л води, 11 - 13 молів мурашиної кислоти і 0,4 - 0,7л органічного розчинника. Особливо бажане таке співвідношення: приблизно 0,5л води, приблизно 11,5 - 12 молів мурашиної кислоти і приблизно 0,5л органічного розчинника, також в перерахунку на 1 моль телмісартану.

Згідно з винаходом після згаданого вище нагрівання одержаний розчин фільтрують і потім промивають сумішшю вищезазначеного органічного розчинника з мурашиною кислотою. При цьому промивальний розчин з розрахунку на один моль телмісартану може містити 0,3 - 1,0 моль, бажано 0,4 - 0,6 моля і найбільш бажано приблизно 0,5моля мурашиної кислоти. Кількість промивального розчину визначається, як очевидно, кількістю розчиненого телмісартану.

Згідно з винаходом вводити органічний розчинник в промивальну суміш бажано в кількості 0,1 - 0,4, бажаніше 0,15 - 0,3 і особливо бажано 0,2л, у перерахунку на 1 моль телмісартану.

Після промивання залишку на фільтрі описаним промивальним розчином органічний розчинник при одночасному дозованому додаванні води по змозі повністю відганяють. Температуру при цьому підтримують в інтервалі від 60 до 100°C, бажано від 70 до 100°C. Загальна кількість води, яку додають, відповідає загалом кількості розчинника, який відганяють. Така практично повна відгонка органічного розчинника в принципі передбачена у винаході, хоч і не є обов'язковою. Цю відгонку проводять доти, доки одночасно не буде видалена, частково азеотропним шляхом, також вода. Відігнаний органічний розчинник, у разі потреби після відділення водної фази, можна повторно використати в подальших реакціях.

Для осадження поліморфної форми В телмісартану потім охолоджують до температури в інтервалі від 15 до 60°, бажано до 20 - 30°C і осаджують за допомогою основи. Кількість використовуваної основи залежить від кількості мурашиної кислоти, яка використовується. Бажано додавати основу на 0 - 2 молі менше в порівнянні з вмістом мурашиної кислоти. Особливо бажано додавати основу на 0,3 - 1,5 моля в порівнянні з вмістом мурашиної кислоти. Найбільш бажано додавати основу на 0,5 - 1 моль менше в порівнянні з кількістю наявної мурашиної кислоти. Як основи прийнятні як водні розчини гідроксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду літію, так і аміаку. Крім того, можна використовувати такі органічні основи, як триетиламін, діізопропіламін або ж ДБУ(діазабіциклоундецен). Особливо бажані як основи вищезазначені водні розчини гідроксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду літію і аміаку, з яких найбільш важливими є водні розчини аміаку.

Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і звичайно сушать під вакуумом при 120 - 125°C.

Аналіз проби, безпосередньо відібраної після центрифугування і підданої в лабораторних умовах сушінню в тонкому шарі в сушильній шафі з циркуляцією повітря, показував, як правило, наявність кристалічної модифікації В в кількості 95 - 99%.

Після центрифугування продукт, залежно від температури, значення рН, часу перебування в апараті і вмісту води, до кінця сушіння починав частково перетворюватися на модифікацію А. Тому в умовах промислового виробництва співвідношення між формою А і формою В після сушіння становить принаймні приблизно 10 : 90, але може досягати і показника 60 : 40.

Як позитивний чинник слід, однак, зазначити, що навіть при такому низькому вмісті форми В в умовах промислового виробництва вдається зберегти потрібні позитивні властивості продукту(наприклад низьку тенденцію до електризування, малу схильність до грудкування, збереження сипкості і т. д.). Істотним згідно з винаходом є те, що у зазначеному вище процесі кристалізації спочатку утворюється лише форма В в її типовій макроскопічній кристалічній формі, і ця макроскопічна кристалічна форма в умовах сушіння, незважаючи на часткову трансформацію в форму А, практично повністю зберігається.

Іншими перевагами пропонованого у винаході технічного рішення є високий вихід з одиниці об'єму в одиницю часу, так само як і високий вихід телмісартану з потрібним ступенем чистоти із забезпеченням при цьому і його практично кількісного виділення.

Телмісартан в формі А, який отримують за відомим з рівня техніки способом, з багатьох поглядів відрізняється від телмісартану, який отримують згідно з винаходом. Ці відмінності стосуються насамперед вмісту в ньому поліморфної форми В із зазначеними вище позитивними властивостями продукту. Інші істотні відмінності розглядаються нижче.

Телмісартан в формі А кристалізується у вигляді довгих, бажано тонких голок, які злипаються на зразок повсті. Кристалічна ж модифікація телмісартану в формі В утворює дуже щільні кристали у вигляді кубиків і кульок, які мають чудову сипкість аналогічно піску або гравію.

Ще одна істотна відмінність поліморфних модифікацій А і В телмісартану один від одного полягає в

значній різниці температури їх плавлення. Температура плавлення форми В, визначена за допомогою ДСК(диференційної сканувальної калориметрії), дорівнює $183 \pm 2^\circ\text{C}$, тоді як форма А плавиться при $269 \pm 2^\circ\text{C}$ (визначення також за допомогою ДСК). Після розплавлення форма В телмісартану, яка має більш низьку температуру плавлення, знову кристалізується у вигляді форми А. Наслідком цього є, зокрема, той факт, що за визначенням з допомогою ДСК ендотермічним максимумом, який становить $183 \pm 2^\circ\text{C}$, іде характеристичний екзотермічний максимум, унаслідок чого при кристалізації розплаву форми В відбувається її трансформація у високоплавку форму А. Одержані за допомогою вимірювальної системи типу Mettler DSC-20, TA 8000 ДСК-діаграми наведено на кресленні.

Поліморфні модифікації А і В відрізняються одна від одної також своїм ІЧ-спектром. Завдяки цій відмінності ІЧ-спектроскопію у разі потреби можна використати для аналізу кількісного співвідношення обох кристалічних модифікацій в кінцевому продукті після сушіння. Чиста поліморфна форма А має в ІЧ-спектрі характеристичну смугу(лінію) при 815cm^{-1} . У поліморфній формі В спостерігається зсув до показника 830cm^{-1} . Оскільки інтервал між цими обома характеристичними смугами форм А і В є цілком достатнім, даний чинник з успіхом можна використати для вищезазначеного аналізу кількісного співвідношення обох кристалічних модифікацій. ІЧ-спектроскопічний аналіз обох поліморфних форм А і В проводили за допомогою спектрометра типу Nicolet FTIR Spectrometer Magna - ІЧ 550 в KBr(2,5мкмоль на 300мг KBr, програмне забезпечення Nicolet software package OMNIC, версія 1.20).

На наведених нижче прикладах більш детально пояснюються можливі варіанти здійснення способу очищення і кристалізації при отриманні поліморфної форми В телмісартану. При цьому дані приклади ніяким чином не обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 205,6кг одержаного після перекристалізації телмісартану(перекристалізація з диметилформаміду або диметилацетаміду), 6,2кг активованого вугілля, 205,6л води, 211,6кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої) і 205,6л етилацетату. Після цього приблизно протягом 1 години перемішують при $70 - 80^\circ\text{C}$, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач об'ємом 1200л і промивають сумішшю з 82,2л етилацетату і 9,2кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої). При одночасному дозованому додаванні 308л води при $80 - 100^\circ\text{C}$ відганяють приблизно 308л розчинника, після чого охолоджують до $20 - 30^\circ\text{C}$ і шляхом дозованого додавання в сумі 313кг 25%-го розчину аміаку проводять осадження. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать при $120 - 125^\circ\text{C}$.

Вихід: 200кг телмісартану(97,3% від теорії).

Приклад 2

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 185кг одержаного після перекристалізації телмісартану(перекристалізація з диметилформаміду або диметилацетаміду), 5,6кг активованого вугілля, 185л води, 190,4кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої) і 185л тетрагідрофурану. Після цього приблизно протягом 1 години перемішують при $60 - 70^\circ\text{C}$, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач об'ємом 1200л і промивають сумішшю з 74л тетрагідрофурану і 8,3кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої). При одночасному дозованому додаванні 278л води при $70 - 100^\circ\text{C}$ відганяють приблизно 278л розчинника, після чого охолоджують до $20 - 30^\circ\text{C}$ і шляхом дозованого додавання в сумі 281,5кг 25%-го розчину аміаку проводять осадження. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать при $120 - 125^\circ\text{C}$.

Вихід: 180кг телмісартану(97,3% від теорії).

Приклад 3

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 185кг одержаного після перекристалізації телмісартану(перекристалізація з диметилформаміду або диметилацетаміду), 5,6кг активованого вугілля, 185л води, 190,4кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої) і 185л метилетилкетону. Після цього приблизно протягом 1 години перемішують при $60 - 70^\circ\text{C}$, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач об'ємом 1200л і промивають сумішшю з 74л метилетилкетону і 8,3кг мурашиної кислоти(99 - 100%-ої). При одночасному дозованому додаванні 278л води при $80 - 100^\circ\text{C}$ відганяють приблизно 278л розчинника, після чого охолоджують до $20 - 30^\circ\text{C}$ і шляхом дозованого додавання в сумі 281,5кг 25%-го розчину аміаку проводять осадження. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать при $120 - 125^\circ\text{C}$.

Вихід: 178кг телмісартану(96,2% від теорії).

Порівняльний приклад

У змішувач об'ємом 1200л завантажують 150кг телмісартану(після перекристалізації з диметилформаміду або диметилацетаміду), 7,5кг активованого вугілля, 750л етанолу і 30кг 25%-го водного розчину аміаку. Після цього перемішують приблизно протягом 1 години, потім фільтрують, подаючи фільтрат в інший змішувач такого ж об'єму 1200л і промивають 150л етанолу. Далі нагрівають до $70 - 80^\circ\text{C}$, додають 35кг крижаної оцтової кислоти і продовжують перемішування ще протягом 1,5 - 2год при $75 - 80^\circ\text{C}$. Після цього охолоджують до $0 - 10^\circ\text{C}$ і повторно перемішують протягом 2 годин. Продукт, який випав в осад, центрифугують, промивають 300л етанолу і 300л води і сушать при $70 - 90^\circ\text{C}$.

Вихід: 135кг телмісартану(90% від теорії), чиста форма А.

При здійсненні технологічного процесу, пропонованого у винаході, телмісартан унаслідок часткової трансформації під час сушіння поліморфної форми В в поліморфну форму А отримують у вигляді чистої речовини в суміші обох поліморфних форм. Однак цей чинник не впливає ніяким чином на властивості лікарського засобу, оскільки, наприклад, для виготовлення надалі таблеток з телмісартану суміш поліморфних модифікацій А і В розчиняють у 0,1н. розчині NaOH і розпилювальним сушінням переводять у

гомогенний і повністю аморфний гранулят, який потім відповідним чином таблетують. Більш докладні додаткові відомості щодо застосування продуктів за винаходом для виготовлення відповідного лікарського засобу містяться в заявці ЕР 502314 В1, яку включено в даний опис як посилання.

