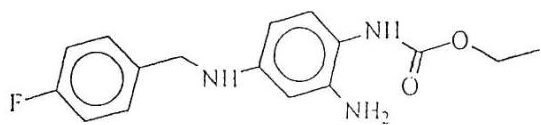


Винахід стосується нових модифікацій сполуки 2-аміно-4-(4-фторбензиламіно)-1-етоксикарбоніламінобензолу
Формули I



способу їх приготування та їх використання у фармацевтичних композиціях. Сполуку Формули I та її приготування описано у патенті DE 4200259.

Ця сполука має протисудомну, жарознижувальну та анальгетичну дію і, таким чином, може застосовуватися у фармацевтичних композиціях.

При кристалізації сполуки Формули I часом одержують дуже різні за розмірами та формою кристалів змішані продукти. Суміші модифікацій кристалів являють собою велику проблему для фармацевтичних композицій. Особливо негативно у лікарських формах з високим вмістом активної речовини фізична неоднорідність впливає на дотримання постійних галенових умов приготування.

Крім того, спостерігаються значні коливання стабільності/чистоти та однорідності готового продукту, через які не задовольняються вимоги до фармацевтичної якості активної речовини.

Таким чином, великий інтерес викликає приготування сполуки Формули I в однорідній кристалічній формі.

В основі винаходу лежить задача приготувати сполуку Формули I в однорідній кристалічній формі, що відповідає фармацевтичним вимогам.

Несподівано було виявлено, що сполука Формули I може бути приготовлена у 3 різних модифікаціях чистих кристалів. При цьому підготовляють фізично однорідні сполуки Формули I для приготування фармацевтичних готових продуктів.

3 модифікації, які отримали позначення А, В та С, виявляють різні фізико-хімічні властивості.

Для ідентифікації цих трьох модифікацій сполуки Формули I для кожної доводилося робити характерні рентгенівські дифрактограми.

Крім того, модифікації відрізняються за DSC-кривою (кривою диференційної скануючої калориметрії), частково - своїми інфрачервоними спектрами, а також своїми специфічними формами кристалів.

Рентгенівську дифрактограму згідно з Фігурою I отримували за допомогою дифрактометра порошку з CuK_α -випромінюванням.

Дані DSC-кривої згідно з Фіг.2 стосуються швидкості нагрівання 10K/хв (градусів Кельвіна за хвилину). Наведені температурні дані вказують на максимальну інтенсивність для кожної модифікації.

Зображення інфрачервоних спектрів були отримані (Фіг.3а, b, c) з використанням KBr-пресованих форм.

Модифікація А характеризується:

Рентгенівською дифрактограмою, у якій спостерігаються рефлекси, що не збігаються з рефlekсами жодної з двох інших модифікацій, зокрема, при $6.97^\circ 2\theta$ (12.67°), $18.02^\circ 2\theta$ (4.92°) та $19.94^\circ 2\theta$ (4.45°), ендотермічним А-В-перетворенням приблизно на 97°C (максимум) нижче розплавлення модифікації В при приблизно 142°C на DSC-кривій,

інфрачервоним спектром, який відрізняється від спектрів обох інших модифікацій інтенсивними діапазонами коливань при 3421cm^{-1} (ν N-H), 3376cm^{-1} (ν N-H), 1703cm^{-1} (ν C=O) та 886cm^{-1} (γ C-H), а також переважно майже ізометричними, до короткостовпчастих, кристалами. Модифікація В характеризується:

Рентгенівською дифрактограмою, у якій спостерігаються рефлекси, що не збігаються з рефlekсами жодної з двох інших модифікацій, зокрема, при $15.00^\circ 2\theta$ (5.90°), $19.29^\circ 2\theta$ (4.60°) та $19.58^\circ 2\theta$ (4.53°), відсутністю термічних ефектів нижче точки плавлення при приблизно 142°C у DSC-кривій та переважно видовженими таблитчастими, до стовпчастих, кристалами. Модифікація С характеризується:

Рентгенівською дифрактограмою, у якій спостерігаються рефлекси, що не збігаються з рефlekсами жодної з двох інших модифікацій, зокрема, при $9.70^\circ 2\theta$ (9.11°) та $21.74^\circ 2\theta$ (4.09°), двома зв'язаними з фазовим переходом у модифікації В ендотермічними ефектами між приблизно 130°C та плавленням модифікації В при приблизно 142°C у DSC-кривій та переважно таблитчастими кристалами.

Приготування 3 модифікацій сполуки I може відбуватися описаним нижче способом, коли особливе значення має дотримання умов.

Модифікації приготовляють або з сирого продукту сполуки Формули I, або шляхом перетворення модифікацій.

Приготування модифікації А:

Модифікацію А приготовляють з модифікацій В та С шляхом перемішування у розчиннику.

Кристалізація модифікації А відбувається в оптимальному варіанті при перемішуванні пересиченого розчину сполуки I у протонних/дипольних апротонних або неполярних розчинниках.

Як протонні розчинники застосовують нижчі спирти, такі, як етанол, 2-пропанол, n-бутанол, як дипольні апротонні розчинники - ацетонітрил або ацетон, а як неполярний розчинник - толуол.

В оптимальному варіанті кристалізацію здійснюють у присутності нижчих спиртів.

Кристалізація з розчину відбувається у діапазоні температур від -20°C до 110°C . Зокрема, у таких розчинниках, як n-бутанол, кристалізація чистої модифікації А відбувається при температурі до 110°C . В оптимальному варіанті чисту модифікацію А одержують шляхом кристалізації у діапазоні температур від 20°C до 50°C .

Приготування модифікації В:

Кристалізацію модифікації В здійснюють з насиченого розчину сполуки I при поступовому охолодженні.

Розчинник застосовують протонний, такий, як вода, або апротонний, такий, як толуол.

В оптимальному варіанті кристалізацію здійснюють у присутності толуолу.

Кристалізація з розчину відбувається у діапазоні температур від 50°C до 110°C, в оптимальному варіанті - від 80°C до 100°C.

Модифікацію В також одержують через термічне перетворення фази, в оптимальному варіанті - з модифікації А при температурі понад 80°C.

Приготування модифікації С:

Модифікацію С кристалізують з насиченого розчину сполуки І у протонному розчиннику, такому, як етанол та 2-пропанол, або апротонному розчиннику, такому, як толуол, при поступовому охолодженні при температурі від 30°C до 80°C.

В оптимальному варіанті кристалізація з розчину відбувається при температурі від 50°C до 70°C.

Кожну з цих модифікацій сполуки І переробляють у галенові форми, які відповідають фармацевтичним вимогам.

Даний винахід також стосується використання модифікацій А, В та С сполуки І для приготування фармацевтичних композицій. Вони являють собою особливо ефективні протиепілептичні та нейропротективні засоби.

Як правило, фармацевтичні композиції в окремій дозі містять від 10мг до 200мг принаймні однієї модифікації сполуки І. Серед лікарських форм перевагу віддають таблеткам.

Модифікації сполуки І зазвичай переробляють у фармацевтичні композиції з використанням відповідних носіїв та/або допоміжних речовин.

Найкращі властивості має модифікація А сполуки І для галенової обробки

Кристалічна культура зберігає стійкість до приблизно 80°C. Навіть після тривалого зберігання при температурі до 60°C та відносній вологості до 70% не спостерігається змін у кристалічній решітці.

Модифікація А при контакті з розчинниками, наприклад, з водою, етанолом, ацетоном або толуолом не зазнає змін у кристалічній решітці.

Майже ізометрична, до короткостовпчастої, кристалічна форма зумовлює сприятливу для галенової обробки зернисту структуру речовини.

Модифікації В та С також застосовують для спеціальних лікарських форм, таких, як капсули та сухі ампули. Так, наприклад, утворення дрібнозернистих, а отже, й швидко розчинних кристалів, яке спостерігається у модифікації С, є особливо сприятливим для приготування сухих ампул.

Способи приготування окремих модифікацій докладніше висвітлено за допомогою прикладів:

Приклад 1 Модифікація А

У 16-літровому апараті для розчинення 2,34кг сполуки І та 0,16кг активованого вугілля розчиняють у 7,0л етанолу при перемішуванні з нагріванням. Розчин ще гарячим фільтрують через напірний фільтр при перемішуванні у 32-літровій посудині для кристалізації з 0,5л етанолу таким чином, щоб у посудині для кристалізації підтримувалася температура <45°C. Потім відфільтровують з 0,75л гарячого етанолу з апарату для розчинення через напірний фільтр у посудину для кристалізації, і суспензію поступово охолоджують. Після цього ще 0,5 години перемішують при 5°C-12°C і відсмоктують в інертних умовах. Продукт тричі промивають охолодженим етанолом, щоразу у кількості 1,2л. Відразу після цього кристалізацію у вакуумній сушильній шафі при 50°C-55°C висушують до стабільної маси. Одержують 2,04кг (87% від теоретичної кількості) чистої модифікації А.

Приклад 2 Модифікація А

2г модифікації С при кімнатній температурі перемішують у 6мл етанолу протягом 2 днів. Одержують модифікацію А за кількістю.

Приклад 3 Модифікація А

5г модифікації В або С при кімнатній температурі перемішують у 50мл толуолу протягом 2 днів. Одержують модифікацію А за кількістю.

Приклад 4 Модифікація А

3г модифікації В при кімнатній температурі перемішують у 1,5мл ацетону протягом 2 днів. Одержують модифікацію А за кількістю.

Приклад 5 Модифікація А

10г сполуки І розчиняють у 5мл n-бутанолу при нагріванні. Розчин при 105°C-110°C залишають кристалізуватися, охолоджують до 20°C і кристали після відсмоктування промивають n-бутанолом. Одержують модифікацію А за кількістю.

Приклад 6 Модифікація В

10г сполуки І швидко нагрівають з 20мл толуолу до стану флегми й розчиняють. Розчин при 90°C-100°C залишають кристалізуватися, відсмоктують і промивають 5мл толуолу. Після висушування одержують 9,8г (98% від теоретичної кількості) голчастих кристалів.

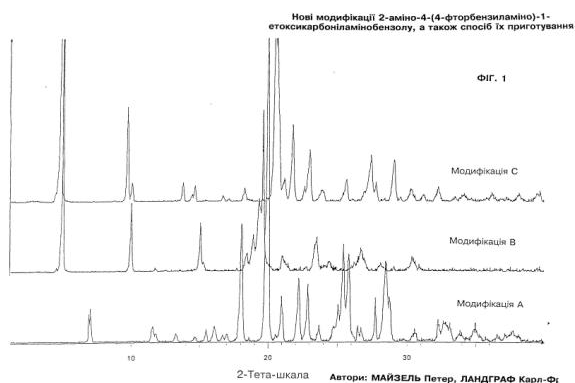
Приклад 7 Модифікація В

10г речовини модифікації А 8 годин тримають при 100°C у сушильній шафі. Одержують модифікацію В за кількістю.

Приклад 8 Модифікація С

У 32-літровому апараті для розчинення 3,0кг сполуки І розчиняють після додавання 0,2кг активованого вугілля у 19,6л ізопропанолу при перемішуванні з нагріванням. Розчин гарячим фільтрують через напірний фільтр у 32-літрову посудину для кристалізації таким чином, щоб температура у посудині для кристалізації трималася на рівні 60—65°C. Відразу після цього за допомогою 2,5 л гарячого ізопропанолу (близько 70°C) з апарату для розчинення через напірний фільтр відфільтровують у посудину для кристалізації. Після початку кристалізації знову перемішують при 60°C-65°C. Утворену суспензію поступово охолоджують, знову перемішують при 5°C-12°C і відсмоктують в інертних умовах. Кристалізацію тричі промивають 2,5л охолодженого ізопропанолу.

Відразу після цього кристалізацію при 50°C-55°C у вакуумі висушують до стабільної маси. Одержують 2,64кг (88% від теоретичної кількості) активної речовини модифікації С.



Автори: МАЙЗЕЛЬ Петер, ЛАНДГРАФ Карл-Фі

