



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129677** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/00
A61K 31/506 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 04115 (22) Дата подання заявки: 16.12.2019 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.07.2025 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18213115.1 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.12.2018 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP (41) Публікація відомостей про заявку: 22.09.2021, Бюл.№ 38 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.07.2025, Бюл.№ 27 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2019/085255, 16.12.2019	(72) Винахідник(и): Фей Петер (DE), Сова Міхаль (DE), Броккоб Джорг (DE), Лонгеріх Маркус (DE), Беккер Гвідо (DE), Нейманн Хайке (DE) (73) Володілець (володільці): АДВЕРІО ФАРМА ГМБХ, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany (DE) (74) Представник: Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/076168 A1, 30.05.2013
---	---

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПРОДУКТУ У ВИГЛЯДІ АКТИВНОЇ СПОЛУКИ МЕТИЛ{4,6-ДІАМІНО-2-[5-ФТОР-1-(2-ФТОРБЕНЗИЛ)-1Н-ПІРАЗОЛО[3,4-В]ПІРИДИН-3-ІЛ]ПІРИМІДИН-5-ІЛ}КАРБАМАТУ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-в]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату у формі нового продукту у вигляді активної сполуки, що має покращені властивості, наприклад щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування, та також, здатності продукту у вигляді активної сполуки до транспортування, просіювання та мікронізування, та способів його отримання та формуляції.

UA 129677 C2

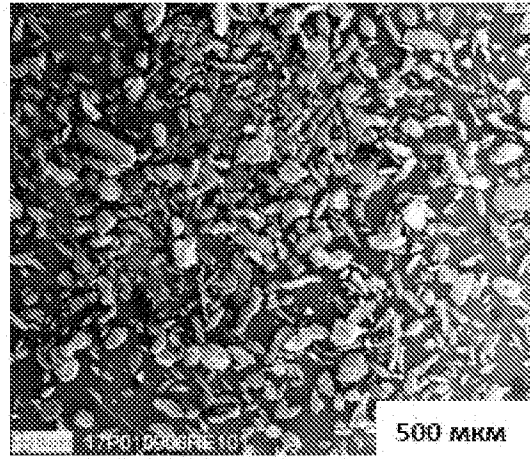


Fig. 2

Представлений винахід стосується нового продукту у вигляді активної сполуки метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат, що має покращені властивості, наприклад, щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування, та також, здатності продукту у вигляді активної сполуки до транспортування, просіювання та мікронізування, та способів виробництва та формуляції його дозованої лікарської форми.

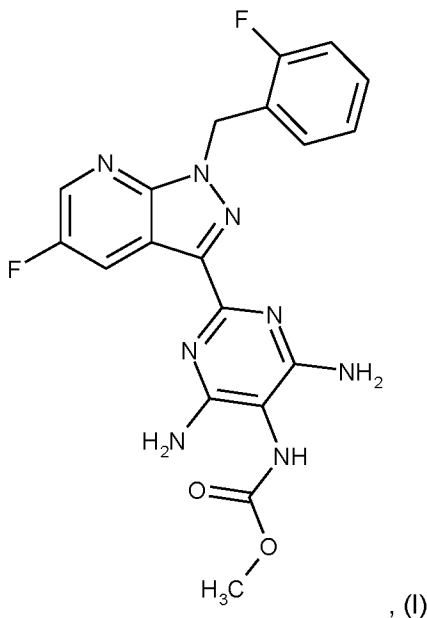
Існує безліч чинників, що впливають на прийнятність продукту у вигляді активної сполуки для виробництва фармацевтичних дозованих лікарських форм. Основним для виробництва фармацевтичних дозованих лікарських форм в промислових масштабах, зокрема, наприклад, є гарна здатність продукту у вигляді активної сполуки до виділення, гарна здатність продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення і висушування, та також, здатність продукту у вигляді активної сполуки до транспортування, просіювання та мікронізування. На них можуть впливати, наприклад, твердотільні властивості продукту у вигляді активної сполуки, такі як форма та розмір. Відомими способами отримання легко оброблюваних фармацевтичних активних сполук є способи зменшення розміру частинок, такі як мікронізація з використанням струменевих млинів, або ж вологе розмелювання, або способи збільшення розміру частинок, такі як, наприклад, процеси агломерації.

Ще однією важливою твердотільною властивістю є наявність певної модифікації активної сполуки. Присутність сполуки формули (I) в кристалічній формі модифікації I є переважною.

В контексті представленого винаходу "сполуку формули (I) в кристалічній формі модифікації I" слід розуміти як модифікацію сполуки формули (I), яка визначається як кристалічна форма модифікації I в документі WO 2013/076168; наприклад, з посиланням на рентгенівську дифрактограму, що має визначені максимуми піку кута 2 тета при 5,9, 6,9 та 22,7 або при 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1, 22,7 та 24,7; або через ІЧ-спектр, який має визначені максимуми смуг при 1707, 1633 та 1475 cm^{-1} або при 1707, 1633, 1566, 1475, 1255 та 1223 cm^{-1} ; або за допомогою температури плавлення 257 °C.

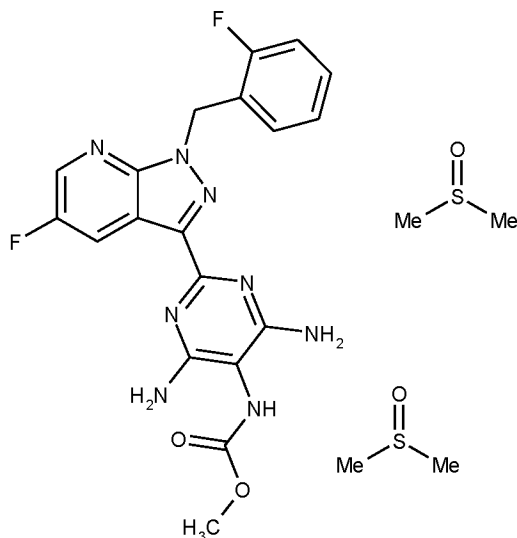
Твердотільні властивості фармацевтично активної сполуки мають вирішальний вплив на розробку лікарської форми та на активність активної сполуки *in vivo*.

Метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I)



являє собою фармацевтично активну сполуку, що використовується для лікування та/або запобігання серцево-судинних захворювань. Синтез сполуки формули (I) є описаним в документі WO 2011/147809 та в документі WO 2013/076168. Документ WO 2013/076168 описує, серед іншого, отримання сполуки (I) в кристалічній формі модифікацій I-V (поліморфи) та різних сольватів.

Документ WO 2013/076168 в прикладі 13, спосіб E та F, описує спосіб отримання сполуки формули (I) в кристалічній формі з дисольовату диметилсульфоксиду сполуки формули (I):



WO 2013/076168, приклад 13, спосіб E: 2,0 г дисольвату диметилсульфоксиду (отриманого відповідно до прикладу 13, способу A в документі WO 2013/076168) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником в 40 мл етилацетату та 11,1 мл етанолу протягом 17 год., охолоджували до кімнатної температури та додатково перемішували протягом 1 год. Тверду речовину відфільтровували при зниженому тиску, промивали чотири рази 1,4 мл етилацетату в кожному випадку, та сушили в потоці легкого азоту в вакуумній сушильній шафі при 50 °C. Це давало 1,4 г зазначеної в заголовку сполуки (сполуки формули (I)), присутньої в кристалічній формі модифікації I.

WO 2013/076168, приклад 13, спосіб F: 0,5 г дисольвату диметилсульфоксиду (отриманого відповідно до прикладу 13, способу A в документі WO 2013/076168) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником в 12,5 мл розчинника протягом 17 годин, охолоджували до кімнатної температури та додатково перемішували протягом 1 год. Тверду речовину відфільтровували при зниженому тиску, промивали 2 мл розчинника та сушили при зниженому тиску протягом 30 хв. Це давало 0,3 г зазначеної в заголовку сполуки, присутньої в кристалічній формі модифікації I.

Були використані наступні розчинники: 1.) 9 мл етилацетату/3,5 мл етанолу/0,3 мл води; 2.) 12,5 мл ізопропанолу; 3.) 12,5 мл ізопропанолу/ 0,3 мл води; 4.) 12,5 мл метанолу; 5.) 12,5 мл метанолу/0,3 мл води; 6.) 12,5 мл ацетонітрилу; 7.) 12,5 мл ацетону; 8.) 12,5 мл тетрагідрофурану; 9.) 12,5 мл метил-трет-бутилового ефіру.

Отримання сполуки формули (I) в кристалічній формі модифікації I, як описано в документі WO 2013/076168, призводить до дуже тонкого, волосоподібного вигляду, який при виділенні шляхом фільтрування при диференціальному тиску або в інших центрифугах з фільтром генерує дуже щільний войлокоподібний осад на фільтрі, який має дуже високу міцність на розрив через всеспрямоване нашарування кристалів. Можна очікувати, що зазначений ефект буде більш вираженим у відцентровому полі, ніж при фільтрації з перепадом тиску, через більш компактну конфігурацію осаду на фільтрі. Це призводить до тривалого часу виділення та під час вилучення з промислових ізолюючих вузлів може викликати проблеми, коли осад на фільтрі не тріскається або не ламається і, таким чином, блокує шлях вилучення. Можна очікувати, що зазначені войлокоподібні структури осаду на фільтрі будуть призводити до проблемної поведінки сипучого матеріалу на всіх наступних стадіях процесу, таких як висушування у вакуумній контактній сушарці, просіювання або мікронізування. Через часте блокування сита, просіювання на промисловій машині для просіювання може виконуватися лише з дуже низькою пропускною здатністю, що створює проблеми. Транспортування твердих частинок перед наступною мікронізацією є ускладненим через високий електростатичний заряду та пов'язану з цим адгезію до частин установки (наприклад, транспортному каналу).

Відповідно, метою представленого винаходу є отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I), який в порівнянні з продуктом у вигляді активної сполуки, отриманим за способом, описаним в документі WO 2013/076168 (стадія 1), демонструє покращені властивості, серед іншого, щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також, здатності до транспортування, просіювання та мікронізування, і тому є прийнятним для

промислового виробництва фармацевтично активних сполук у твердій дозованій лікарській формі. Ще однією метою представленого винаходу є отримання активної сполуки формули (I) у визначеній модифікації, зокрема в кристалічній формі модифікації I. Ще однією метою представленого винаходу є запобігання утворенню гідратів або дигідратів активної сполуки формули (I) під час виробничого процесу відповідно до винаходу. Крім того, в порівнянні з твердою дозованою лікарською формою, яка містить продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом, описаним в документі WO 2013/076168 (стадія 1) в кристалічній формі модифікації I, продукт у вигляді активної сполуки отриманий за способом відповідно до винаходу у твердій лікарській формі повинен проявляти, щонайменше, настільки ж хороші фармацевтичні властивості.

В контексті представленого винаходу термін "продукт у вигляді активної сполуки формули (I)" застосовується як синонім терміну "продукт у вигляді активної сполуки (I)" та аналогічно з терміном "продукт у вигляді активної сполуки".

В контексті представленого винаходу "продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий на стадії 1" або синонім "продукт у вигляді активної сполуки (I)/ продукт у вигляді активної сполуки, отриманий на стадії 1" визначається як продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом, описаним в документі WO 2013/076168.

В контексті представленого винаходу "продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий на стадії 2" або синонім "продукт у вигляді активної сполуки (I)/продукт у вигляді активної сполуки, отриманий на стадії 2" або синонім "продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом відповідно до винаходу" або синонім "продукт у вигляді активної сполуки формули (I) відповідно до винаходу" є визначенням як продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом відповідно до винаходу.

Як "продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий на стадії 1", так і "продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий на стадії 2", включають сполуку формули (I), переважно в кристалічній формі модифікації I.

В контексті представленого винаходу, "покращені властивості", наприклад, щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також, здатності до транспортування, просіювання та мікронізування визначаються як покращення перерахованих властивостей продукту у вигляді активної сполуки, отриманого за способом стадії 2 відповідно до винаходу, в порівнянні з властивостями продукту у вигляді активної сполуки, отриманого за способом стадії 1. Зазначені "покращені властивості" описані як приклад за представленим винаходом.

Попередній рівень техніки описує різні способи отримання сферичних агломератів. Документ US 5994538 стосується сферичних агломератів 10-фенотіазинілпропанової кислоти та їх отримання. Спосіб отримання сферичних агломератів 10-фенотіазинілпропанової кислоти відрізняється тим, що включає перемішування суспензії 10-фенотіазинілпропанової кислоти у воді в присутності агломераційної рідини, що не змішується з водою (місткова рідина), вибраної зі складних ефірів аліфатичних або циклоаліфатичних кислот, аліфатичних або циклоаліфатичних спиртів та аліфатичних або циклоаліфатичних кетонів.

Документ US2016083416 стосується способу отримання ацетату абіратерону мікроскопічного розміру з використанням сферичної агломерації, який, як стверджується, забезпечує високі виходи та може вироблятися в умовах, які вважаються більш сприятливими для промислового застосування. Описаним є спосіб отримання ацетату абіратерону мікроскопічного розміру, в якому активна сполука спочатку осідає з розчину у вигляді тонких кристалів, потім зазначені кристали агломеруються, для виділення з реакційної суміші, та кристалічні агломерати остаточно деагломеруються за допомогою ретельного подрібнення для отримання частинок, що мають бажаний розподіл частинок за розміром. Як вирішальна стадія описується система з трьох розчинників, в якій активна сполука спочатку розчиняється у відповідному розчиннику, та потім кристалізується та агломерується з використанням антирозчинника в присутності агломераційної рідини.

Мета представленого винаходу досягається за допомогою способу отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I) відповідно до винаходу, продукту у вигляді активної сполуки формули (I) за виноходом та їх покращених властивостей, наприклад, здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також, здатності до транспортування, просіювання та мікронізування. Мета додатково досягається, коли утворюється певна модифікація продукту у вигляді активної сполуки формули (I). Переважно, коли утворюється кристалічна форма модифікації I. Крім того, мета досягається, коли спосіб відповідно до винаходу не призводить до утворення гідратів або дигідратів продукту у вигляді активної

сполуки формули (I).

Відповідно до представленого винаходу, заявлений продукт у вигляді активної сполуки формули (I), що має покращені властивості, наприклад, щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також, здатності до транспортування, просіювання та мікронізування виробляється в процесі, що включає наступні стадії:

а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняли при підвищеній температурі в прийнятному (полярному та/або апротонному) розчиннику або в прийнятному (полярному та/або апротонному) розчиннику в комбінації з, щонайменше, одним змочуючим агентом.

і. За бажанням, зазначене може супроводжуватися освітлюючим фільтруванням.

б) сполуку формули (I), розчинену на стадії а), кристалізують з розчину шляхом додавання антирозчинника або антирозчинника в комбінації принаймні з одним змочуючим агентом.

або

спочатку завантажують антирозчинник або антирозчинник в комбінації з, щонайменше, одним змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а).

с) охолодження суспензії, що утворилася до більш низької температури.

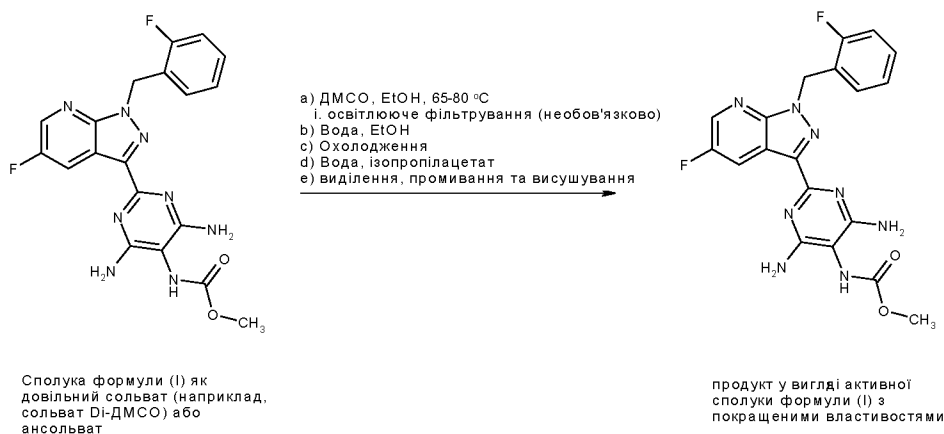
д) додавання агломеруючої рідини для утворення активної сполуки.

е) виділення, промивання та висушування продукту у вигляді активної сполуки, утвореної на стадії д).

ф) необов'язкове подрібнення продукту у вигляді активної сполуки, виділеного та висушеного на стадії е).

На схемі 1 як приклад показані окремі стадії реакції для отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I) з покращеними властивостями.

Схема 1:



В контексті представленого винаходу покращена здатність продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатність продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування, та також, здатність продукту у вигляді активної сполуки до транспортування, просіювання та мікронізування продукту у вигляді активної сполуки формули (I) слід розуміти як таке, що означає наступне, наприклад:

Покращена здатність до виділення є вимірною в промисловому масштабі, наприклад, за допомогою більш високої пропускної здатності для конкретної площі в центрифугі з інвертуючим фільтром (приклад 15).

Покращена здатність до вилучення з пристрою для виділення вимірюється, наприклад, за максимальною товщиною осаду на фільтрі, при якій шлях вилучення, наприклад, з центрифуги з інвертуючим фільтром, не блокується.

Покращена здатність до висушування є вимірною, наприклад, за допомогою безпроблемного висушування у вакуумній контактній сушарці, наприклад, та уникнення блокування опускного валу при вилученні з сушарки.

Покращена здатність до просіювання є вимірною, наприклад, за рахунок покращеної подачі в промислову машину для просіювання в результаті покращеної здатності до сипучості продукту у вигляді активної сполуки та за рахунок меншої кількості закупорювання сита, наприклад, за рахунок пропускної здатності продукту у вигляді активної сполуки в одиницю часу (приклад 16).

Покращена здатність до мікронізування є вимірною, наприклад, за рахунок більш легкої подачі активної сполуки в струменевий млин.

В контексті представленого винаходу "промисловий масштаб" є визначеним як розмір партії > 10 кг активної сполуки.

В контексті представленого винаходу виділення продукту у вигляді активної сполуки проводять з використанням, наприклад, центрифуги з фільтром, наприклад центрифуги з інвертуючим фільтром.

В контексті представленого винаходу висушування продукту у вигляді активної сполуки проводять з використанням, наприклад, вакуумної контактної сушарки, наприклад сферичної сушарки.

В контексті представленого винаходу просіювання продукту у вигляді активної сполуки проводять, наприклад, з використанням машини для просіювання Frewitt Coniworth TC200 (діаметр отвору сита 3 мм) або машини для просіювання Frewitt Oscillowitt MG-800 (діаметр отвору сита від 2,5 мм до 4,0 мм).

В контексті представленого винаходу мікронізування здійснюється, наприклад, шляхом подрібнення в струменевому млині.

Документ WO 2013/076168 вважається найбільш близьким до відомого рівня техніки. Документ WO 2013/076168 описує спосіб отримання сполуки формули (I) (стадія 1), який, як описано вище, призводить до продукту у вигляді активної сполуки, який викликає проблеми під час обробки. Зазначені проблеми під час обробки перешкоджають виробництву фармацевтично активної сполуки формули (I) у промисловому масштабі.

Несподівано, в порівнянні з продуктом у вигляді активної сполуки формули (I), отриманого за способом відповідно до документу WO 2013/076168 (стадія 1), продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом відповідно до винаходу (стадія 2) показав покращені властивості, серед іншого, щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, the здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також, здатності до транспортування, просіювання та мікронізування.

Мета представленого винаходу, тобто покращена здатність продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатність продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також, здатність заявленого продукту у вигляді активної сполуки формули (I) до транспортування, просіювання та мікронізування є вирішеною наступним чином:

На Фігурі 1 наведене зображення, отримане за допомогою скануючої електронної мікроскопії, продукту у вигляді активної сполуки (I), отриманого за способом відповідно до документу WO 2013/076168 (стадія 1). На Фігурі 2 наведене зображення, отримане за допомогою скануючої електронної мікроскопії, продукту у вигляді активної сполуки (I), отриманого за способом відповідно до винаходу (стадія 2). Зазначені зображення показують помітне розходження в структурі продукту у вигляді активної сполуки, яке вказує на покращені властивості, серед іншого, щодо здатності продукту у вигляді активної сполуки до виділення, здатності продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування, та також, здатності продукту у вигляді активної сполуки, отриманого за способом відповідно до винаходу до транспортування, просіювання та мікронізування.

Здатність до виділення продукту, отриманого на стадії 2, є кращою в порівнянні з продуктом, отриманим на стадії 1. Зазначене проявляється, наприклад, в більш високій пропускній здатності центрифуги з інвертуючим фільтром. В промислових масштабах виділення продукту на стадії 1 досягло середньої питомої продуктивності 1,6 кг/м год. Середня питома продуктивність за площею продукту стадії 2 склала 3,0 кг/м год., що майже вдвічі більше, ніж зазначено вище (приклад 15).

Покращена здатність до вилучення з пристрою для виділення: спосіб відповідно до стадії 2 запобігає утворенню войлокоподібного осаду на фільтрі, що має високу міцність на розрив. Як після виділення в фільтрі під тиском, так і після відділення при центрифугуванні з фільтром, осад на фільтрі є м'яким та пластичним. Це запобігає блокуванню шляху вилучення. Наприклад, в промислових масштабах блокування випускного каналу з центрифуги з інвертуючим фільтром після виділення продукту зі стадії 1 можна було б уникнути лише за рахунок зменшення товщини осаду на фільтрі до 8-9 мм. Навпаки, при виділенні продукту зі стадії 2 середня висота осаду на фільтрі 25 мм була реалізована без будь-якого перекриття шляху вилучення.

Покращене висушування: завдяки м'якій консистенції та гарній деформованості осаду на фільтрі процес висушування на стадії 2 у вакуумній контактній сушарці (наприклад, сферичній сушарці) не є проблематичним. Висушений матеріал утворює легко текучий сипучий матеріал, який також не призводить до блокування опускного валу при виученні з сушарки.

Покращена здатність до просіювання: матеріал з процесу стадії 2 легко завантажується в машину для просіювання завдяки його хорошій текучості. Просіювання призводить до значно меншої кількості блокування сита, ніж для матеріалу, з процесу відповідно до стадії 1.

Наприклад, в промислових масштабах 65 кг матеріалу зі стадії 2 можна було просіяти менш ніж за 5 хв. в машині для просіювання Frewitt Coniworth TC200 (діаметр отвору сита 3 мм). Зазначене відповідає >13 кг/хв. Для порівняння: при просіюванні матеріалу зі стадії 1 за допомогою машини для просіювання Frewitt Oscillowitt MG-800 (діаметр отвору сита від 2,5 мм до 4,0 мм) досягається лише пропускна здатність <10 кг/год. Зазначене відповідає < 0,17 кг/хв. (приклад 16). Тут спостерігається дуже велика різниця, майже в 100 разів, в пропускній здатності сита продукту у вигляді активної сполуки зі стадії 1 в порівнянні з продуктом у вигляді активної сполуки зі стадії 2. Ця дуже велика різниця в пропускній здатності сита обумовлена переважно характеристиками матеріалу активної сполуки та не може бути пояснена за допомогою різних типів машин.

Властивості обробки та транспортування твердих частинок є помітно покращеними.

Покращена здатність до мікронізування: матеріал з процесу стадії 2 легко завантажується в струменевий млин завдяки його гарній здатності до текучості.

Як наведено у прикладі 10 та таблиці 2, ще одна перевага способу відповідно до винаходу проявляється під час отримання гранулюючої рідини для таблетування. Включення продукту у вигляді активної сполуки, отриманого за способом відповідно до винаходу, дійсно вимагає трохи більше води, таким чином, трохи продовжуючи час розпилення під час гранулювання. З іншого боку, час включення, необхідний для введення активної сполуки в гранулюючу суспензію перед її гомогенізацією, є значно скороченим. В цілому зазначене призводить до прискореного та більш керованого процесу в порівнянні з процесом, описаним в WO 2013/076168 (стадія 1).

Ще однією перевагою способу відповідно до винаходу є, порівняння зі способом, описаним в WO 2013/076168 (стадія 1), який забезпечує більш широку застосовність для різних процесів гранулювання. Як описано в прикладі 11, спосіб, описаний в WO 2013/076168 (стадія 1), може застосовувати процес гранулювання у псевдозрідженому шарі та процес вологого диспергування, в той час як процес швидкого гранулювання в змішувачі є застосованим лише в обмеженій мірі, та процес сухого ущільнення не застосовується. На відміну від цього, всі вищезгадані процеси гранулювання застосовуються для продукту у вигляді активної сполуки, отриманого за способом відповідно до винаходу (стадія 2).

Ще однією перевагою способу відповідно до винаходу є те, що в порівнянні з продуктом у вигляді активної сполуки, отриманим за способом, описаним в WO 2013/076168 (стадія 1), продукт у вигляді активної сполуки, отриманий за способом відповідно до винаходу, дозволяє легше розрізнити розміри частинок, які не відповідають специфікації, від розмірів частинок, зазначених у специфікації, за допомогою кінетики вивільнення (спосіб вивільнення відповідно до прикладу 14). Зазначене є показаним для партій таблиці 8 на фігурах 6 та 7.

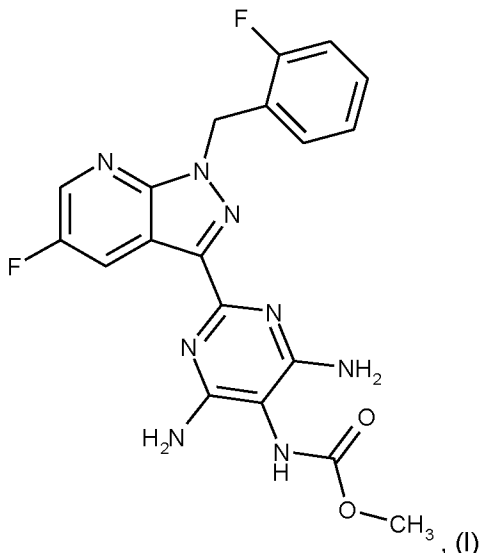
Виходячи з попереднього рівня техніки можна було очікувати, що спосіб відповідно до винаходу призведе до продукту у вигляді активної сполуки, який в порівнянні з продуктом способом попереднього рівня техніки демонструє такі помітно покращені властивості при виробництві фармацевтично активної сполуки формули в промисловому масштабі (I) у твердій дозований лікарській формі. Виходячи з попереднього рівня техніки можна було також очікувати, що спосіб відповідно до винаходу призведе до певної модифікації активної сполуки формули (I), переважно в кристалічній формі модифікації I. Також було дивно, що під час отримання продукту у вигляді активної сполуки відповідно до винаходу гідрати або дигідрати активної сполуки формули (I) не утворювалися. За певних умов при контакті з водою активна сполука утворює гідрати. Зазначене несподівано запобігається в способі відповідно до винаходу.

В попередньому рівні техніки також немає ознак того, що дотримання послідовності стадій промивання (спочатку етанолом, потім ізопропілацетатом) під час промивання в процесі виділення та висушування відповідно до стадії е) має вирішальне значення. З рівня техніки також не є помітним, що висушування за допомогою потоку азоту дозволяє отримати продукт, який не містить ДМСО.

Документи US 5994538 та US 2016083416 описують способи агломерації. Вони відрізняються від способу відповідно до винаходу за багатьма пунктами. Жоден з документів не описує застосування змочуючого агенту. На відміну від представленого винаходу, в документі US 2016083416 отримані агломерати подрібнюються для отримання мікрочастинок, які не можна отримати звичайним способом. Покращення щодо здатності до фільтрування, здатності до текучості та здатності до формуляції агломератів не описаними. Ще одна відмінність від документу US 2016083416 полягає, наприклад, в тому, що відповідно до документу US 2016083416 висушування агломератів призводить щонайменше до часткової деагломерації. Для агломератів відповідно до винаходу зазначеного не спостерігалось. В документі US 2016083416 як агломераційна рідина використовуються виключно прості ефіри, тоді як в способі відповідно до винаходу переважно використовуються ацетати. На відміну від представленого

винаходу документ US 5994538 стосується проміжної сполуки, а не фармацевтично активної сполуки. Аспекти, важливі для представленого винаходу, такі як отримання визначеної поліморфної форми, видалення залишків розчинника після висушування або інша формуляція, не описані в документі US 5994538. Спосіб отримання сферичних агрегатів 10-фенотіазинілпропанової кислоти, описаний в документі US 5994538, відрізняється тим, що суспензію 10-фенотіазинілпропанової кислоти у воді перемішують безпосередньо у присутності агрегуючої рідини, що не змішується з водою. Стадії винаходу а), б) та с) не є виконаними.

Один варіант здійснення представленого винаходу включає спосіб отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I)



в якому

а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі 30-100 °С в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках, або в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках в комбінації щонайменше з одним змочуючим агентом вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4- діоксану та метил-ТГФ,

б) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника або води в поєднанні з, щонайменше, одним змочуючим агентом вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4- діоксану та метил-ТГФ, де співвідношення води до, щонайменше, одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 1:0 мас./мас. до 20:1 мас./мас., та додавання води або комбінації води з, щонайменше, одним змочуючим агентом здійснюється на виході при температурі від 30 °С до 100 °С протягом періоду від 0,1 хв. до 1200 хв.,

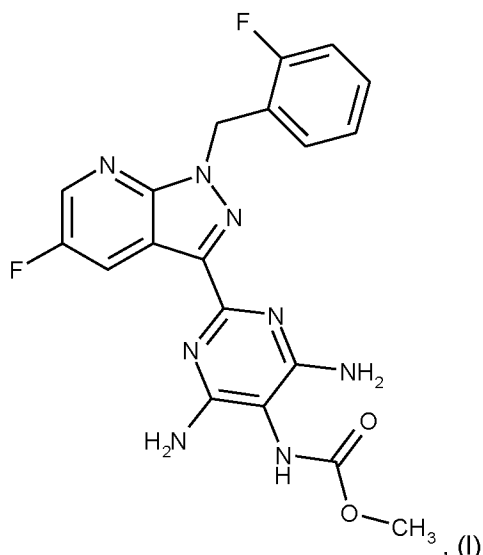
або

спочатку завантажують воду як антирозчинник або воду в комбінації з, щонайменше, одним змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де, щонайменше, один змочуючий агент, співвідношення води до щонайменше одного змочуючого агента, доданий на стадії а) та/або б), температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;

с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури від 5 °С до 50 °С зі швидкістю охолодження 1-60 К/год. та

д) активна сполука, яка кристалізувалася на стадії б), потім агрегується з отриманням продукту у вигляді активної сполуки шляхом додавання агрегуючої рідини, причому у випадку, коли змочуючий агент був доданий на стадії а) та/або б) співвідношення маси агрегуючої рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса щонайменше одного змочуючого агента, доданого на стадії а) та/або б), становить від 0,3 до 2,0.

Ще один варіант здійснення представленого винаходу включає спосіб отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I)



у кристалічній формі модифікації I, де

а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі 30-100 °С в одному або
 5 більше полярних та/або апротонних розчинниках, або в одному або більше полярних та/або
 апротонних розчинниках в комбінації щонайменше з одним змочуючим агентом вибраним з
 групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану,
 ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4- діоксану та метил-ТГФ,

б) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як
 10 антирозчинника або води в поєднанні з, щонайменше, одним змочуючим агентом вибраним з
 групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану,
 ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4- діоксану та метил-ТГФ, де співвідношення води
 до, щонайменше, одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 1:0
 мас./мас. до 20:1 мас./мас., та додавання води або комбінації води з, щонайменше, одним
 15 змочуючим агентом здійснюється на виході при температурі 30-100 °С протягом періоду від 0,1
 хв. до 1200 хв,

або

спочатку завантажують воду як антирозчинник, або воду в комбінації з, щонайменше, одним
 змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де,
 20 щонайменше, один змочуючий агент, співвідношення води до щонайменше одного змочуючого
 агента, доданий на стадії а) та/або б), температура та тривалість, протягом яких проводиться
 додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;

с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури 5-50 °С зі швидкістю
 охолодження 1-60 К/год. та

д) активна сполука, яка кристалізувалася на стадії б), потім агломерується з отриманням
 25 продукту у вигляді активної сполуки шляхом додавання агломеруючої рідини, причому у
 випадку, коли змочуючий агент був доданий на стадії а) та/або б) співвідношення маси
 агломеруючої рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса, щонайменше, одного
 змочуючого агента, доданого на стадії а) та/або б), становить від 0,3 до 2,0.

30 Ще один варіант здійснення представленого винаходу включає спосіб отримання продукту у
 вигляді активної сполуки формули (I), де

а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі 50-90 °С в одному або
 більше полярних та/або апротонних розчинниках, або в одному або більше полярних та/або
 35 апротонних розчинниках в комбінації щонайменше з одним змочуючим агентом вибраним з
 групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу та ізопропанолу,

б) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як
 антирозчинника або води в поєднанні з, щонайменше, одним змочуючим агентом вибраним з
 групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу та ізопропанолу, де співвідношення
 води до змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить 1:0 до 12:1 мас./мас., та
 40 додавання води або комбінації води з, щонайменше, одним змочуючим агентом здійснюється
 на виході при температурі 50-90 °С та протягом періоду від 0,1 хв. до 360 хв.,

або

спочатку завантажують воду як антирозчинник або воду в комбінації з, щонайменше, одним

змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де, щонайменше, один змочуючий агент, співвідношення води до, щонайменше, одного змочуючого агента, температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;

5 с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури 10-30 °C зі швидкістю охолодження 5-45 K/год. та

d) активна сполука, яка кристалізувалася на стадії b), потім агломерується з отриманням продукту у вигляді активної сполуки шляхом додавання агломеруючої рідини, причому у випадку, коли змочуючий агент був доданий на стадії а) та/або b) співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса змочуючого агента, доданого на стадії а) або b), становить від 0,5 мас./мас. до 1,5 мас./мас.

Ще один варіант здійснення представленого винаходу включає спосіб отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I, де

15 а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі 50-90 °C в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках, або в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках в комбінації щонайменше з одним змочуючим агентом вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу та ізопропанолу,

b) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника або води в поєднанні з, щонайменше, одним змочуючим агентом вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу та ізопропанолу, де співвідношення води до змочуючого агента, доданого на стадії а) або b), становить від 1:0 мас./мас. до 12:1 мас./мас., та додавання води або комбінації води з, щонайменше, одним змочуючим агентом здійснюється на виході при температурі 50-90 °C та протягом періоду від 0,1 хв. до 360 хв.,

або

25 спочатку завантажують воду як антирозчинник або воду в комбінації з, щонайменше, одним змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де, щонайменше, один змочуючий агент, співвідношення води до, щонайменше, одного змочуючого агента, температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;

30 с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури 10-30 °C зі швидкістю охолодження 5-45 K/год. та

d) активна сполука, яка кристалізувалася на стадії b), потім агломерується з отриманням продукту у вигляді активної сполуки шляхом додавання агломеруючої рідини, причому у випадку, коли змочуючий агент був доданий на стадії а) та/або b) співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса змочуючого агента, доданого на стадії а) або b), становить від 0,5 мас./мас. до 1,5 мас./мас.

Ще один варіант здійснення представленого винаходу включає спосіб отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I), в якому

40 а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі 65-80 °C в ДМСО як розчиннику з етанолом як змочуючим агентом,

b) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника, при цьому співвідношення води до етанолу, доданого на стадії а), становить від 1:0 мас./мас. до 3:1 мас./мас. та додавання антирозчинника проводять при температурі 65-80 °C та протягом періоду від 0,1 до 60 хв.,

або

45 спочатку завантажують воду як антирозчинник та додають сполуку формули (I), розчинену в ДМСО та етанолі відповідно до стадії а), де етанол, співвідношення води до етанолу, температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;

50 с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури 15-25 °C зі швидкістю охолодження 5-35 K/год. та

d) активна сполука, яка кристалізувалася на стадії b), потім агломерується з отриманням продукту у вигляді активної сполуки шляхом додавання агломеруючої рідини, причому у випадку, коли змочуючий агент був доданий на стадії а) та/або b) співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса змочуючого агента, доданого на стадії а) або b), становить від 0,85 мас./мас. до 1,3 мас./мас.

Ще один варіант здійснення представленого винаходу включає спосіб отримання продукту у вигляді активної сполуки формули (I) у кристалічній формі модифікації I, в якому

60 а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі 65-80 °C в ДМСО як розчиннику з етанолом як змочуючим агентом,

б) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника, при цьому співвідношення води до етанолу, доданого на стадії а), становить від 1:0 мас./мас. до 3:1 мас./мас. та додавання антирозчинника проводять при температурі 65-80 °С та протягом періоду від 0,1 хв. до 60 хв.,

5 або

спочатку завантажують воду як антирозчинник та додають сполуку формули (I), розчинену в ДМСО та етанолі відповідно до стадії а), де етанол, співвідношення води до етанолу, температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;

10 с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури 15-25 °С зі швидкістю охолодження 5-35 К/год. та

д) активна сполука, яка кристалізувалася на стадії б), потім агломерується з отриманням продукту у вигляді активної сполуки шляхом додавання агломеруючої рідини, причому у випадку, коли змочуючий агент був доданий на стадії а) та/або б) співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 0,85 мас./мас. до 1,3 мас./мас.

а) Розчинення у прийнятному розчиннику

Сполуку формули (I) у твердій формі розчиняли в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках, або в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках в комбінації, щонайменше, з одним змочуючим агентом.

Прикладами сполуки формули (I) у твердій формі є будь-які бажані розчинники або ансольвати, наприклад модифікації з I по V, описані в документі WO 2013/076168, аморфна форма, сольват диметилформамід-вода, дисольват диметилсульфоксид, сольват триоцтової кислоти, моногідрат та дигідрат. В одному варіанті здійснення представленого винаходу сполука формули (I), що застосовується у твердій формі являє собою дисольват диметилсульфоксид.

В одному варіанті здійснення представленого винаходу, щонайменше, один полярний та/або апротонний розчинник на стадії а) є вибраним з групи, що складається з ДМСО, N-метил-2-піролідону (NMP), диметилацетаміду (DMAc) та диметилформаміду (DMF), або їх комбінацій, щонайменше, з одним змочуючим агентом вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4-діоксану та метил-ТГФ.

В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, на стадії а) як розчинник використовується ДМСО, та змочуючий агент не додається.

В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, на стадії а) розчинник використовується ДМСО в поєднанні з етанолом як змочуючим агентом, при цьому співвідношення між ДМСО та етанолом становить від 1:0 мас./мас. до 5:1 мас./мас. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, на стадії а) як розчинник використовується ДМСО в поєднанні з етанолом як змочуючим агентом, при цьому співвідношення між ДМСО та етанолом становить від 1:0 мас./мас. до 4:1 мас./мас. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, на стадії а) як розчинник використовується ДМСО в поєднанні з етанолом як змочуючим агентом, при цьому співвідношення між ДМСО та етанолом становить від 1:0 мас./мас. до 3,9:1 мас./мас.

Розчинення проводять при температурі 30-100 °С. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу розчинення проводять при температурі 50-90 °С. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу розчинення проводять при температурі 65-80 °С.

Сполука формули (I) є присутньою в розчиннику або комбінації розчинника та, щонайменше, одного змочуючого агента в концентрації від 3 % до 50 %. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, сполука формули (I) є присутньою в розчиннику або комбінації розчинника та, щонайменше, одного змочуючого агента в концентрації від 3 % до 30 %. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, сполука формули (I) є присутньою в розчиннику або комбінації розчинника та, щонайменше, одного змочуючого агента в концентрації від 3 % до 15 %.

а) і. Фільтрування

55 Розчин, отриманий на стадії а), необов'язково піддають освітлюючому фільтруванню.

б) Кристалізація з антирозчинником

Додатковий варіант здійснення представленого винаходу являє собою спосіб відповідно до винаходу, в якому розчинену на стадії б) сполуку формули (I), потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника або води в поєднанні з, щонайменше, одним змочуючим агентом вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу та

ізопропанолу, де співвідношення води до, щонайменше, одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 1:0 мас./мас. до 20:1 мас./мас., та додавання води або комбінації води з, щонайменше, одним змочуючим агентом здійснюється на виході при температурі від 30 °C до 100 °C та протягом періоду від 0,1 хв. до 1200 хв.,

5 або

спочатку завантажують воду як антирозчинник або воду в комбінації з, щонайменше, одним змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де, щонайменше, один змочуючий агент, співвідношення води до щонайменше одного змочуючого агента, доданий на стадії а) та/або б), температура та тривалість, протягом яких проводиться

10 додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище.

В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, співвідношення води до, щонайменше, одного змочуючого агента доданого на стадії а) або б) становить від 1:0 мас./мас. до 12:1 мас./мас. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, співвідношення води до, щонайменше, одного змочуючого агента доданого на стадії а) або б) становить від 1:0

15 мас./мас. до 3:1 мас./мас.

В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, стадія б) включає додавання антирозчинника, або антирозчинника в комбінації, щонайменше, з одним змочуючим агентом при температурі від 50 °C до 90 °C. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, додавання антирозчинника, або антирозчинника в комбінації, щонайменше, з одним

20 змочуючим агентом проводять при температурі від 65 °C до 80 °C.

В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, стадія б) включає додавання антирозчинника, або антирозчинника в комбінації, щонайменше, з одним змочуючим агентом протягом від 0,1 хв. до 360 хв. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу додавання антирозчинника, або антирозчинника в комбінації, щонайменше, з одним змочуючим

25 агентом протягом періоду від 0,1 хв. до 60 хв.

В одному варіанті здійснення представленого винаходу, вода на стадії б) використовується як антирозчинник в поєднанні з етанолом як змочуючим агентом.

В одному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу, щонайменше, один змочуючий агент додають на стадії а), та змочуючий агент не додають на стадії б).

30 В додатковому варіанті здійснення способу відповідно до винаходу, на стадії а) не додають змочуючий агент, та на стадії б) додають, щонайменше, один змочуючий агент.

В додатковому варіанті здійснення способу відповідно до винаходу, щонайменше, один змочуючий агент додають на стадії а) та на стадії б).

35 В додатковому варіанті здійснення способу відповідно до винаходу, змочуючий агент не додають ні на стадії а), ні на стадії б).

Процес можна проводити з затравкою або без неї з додаванням сполуки формули (I) в кристалічній формі модифікації I. Отримання затравочних кристалів сполуки формули (I) проводять, наприклад, аналогічно документу WO 2013/076168, приклад 13, способи E та F.

с) Охолодження

40 В одному варіанті здійснення представленого винаходу, утворена суспензія охолоджується до температури від 5 °C до 50 °C зі швидкістю охолодження 1-60 K/год., або 5-45 K/год. або 5-35 K/год. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, утворена суспензія охолоджується до температури від 10 °C до 30 °C зі швидкістю охолодження 1-60 K/год., або 5-45 K/год., або 5-35 K/год. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу,

45 утворена суспензія охолоджується до температури від 15 °C до 25 °C зі швидкістю охолодження 1-60 K/год. або 5-45 K/год. або 5-35 K/год.

В одному варіанті здійснення представленого винаходу, утворена суспензія охолоджується до температури від 5 °C до 50 °C, або від 10 °C до 30 °C, або від 15 °C до 25 °C зі швидкістю охолодження 1-60 K/год. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, утворена

50 суспензія охолоджується до температури від 5 °C до 50 °C, або від 10 °C до 30 °C, або від 15 °C до 25 °C зі швидкістю охолодження 5-45 K/год. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, утворена суспензія охолоджується до температури від 5 °C до 50 °C, або від 10 °C до 30 °C, або від 15 °C до 25 °C зі швидкістю охолодження 5-35 K/год.

d) Агломерація агломераційною рідиною

55 Як агломераційну рідину використовують складні ефіри, які погано поєднуються з водою, наприклад метилацетат, етилацетат, н-пропілацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, ізобутилацетат, метилпропаноат, етилпропаноат, н-пропілпропаноат, ізопропілпропаноат, н-бутилпропаноат, ізобутилпропаноат, метилбутаноат, етилбутаноат, н-пропілбутаноат, ізопропілбутаноат, н-бутилбутаноат або ізобутилбутаноат; прості ефіри, які погано поєднуються

60 з водою, наприклад диметиловий ефір, диетиловий ефір, етилметиловий ефір, ди-н-пропіловий

ефір, етил-н-пропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір або тетрагідрофуран; кетони, які погано поєднуються з водою, наприклад метилетилкетон або 2-пентанон; або хлорорганічні сполуки, які погано поєднуються з водою, наприклад CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3Cl , або $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$; або толуол.

В одному варіанті здійснення представленого винаходу, рідина для агломерації є вибраною з групи, що складається з складних ефірів, вибраних з метилацетату, етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату, н-бутилацетату, ізобутилацетату, метилпропаноату, етилпропаноату, н-пропілпропаноату, ізопропілпропаноату, н-бутилпропаноату, ізобутилпропаноату, метилбутаноату, етилбутаноату, н-пропілбутаноату, ізопропілбутаноату, н-бутилбутаноату та ізобутилбутаноату; прості ефіри, вибрані з диметилового ефіру, диетилового ефіру, етилметилового ефіру, ди-н-пропілового ефіру, етил-н-пропілового ефіру, метил-трет-бутилового ефіру та тетрагідрофурану; кетонів вибраних з метилетилкетону та 2-пентанону; хлорорганічних сполук, вибрані з CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3Cl , або $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$; та толуолу. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу агломераційна рідина, що використовується являє собою складний ефір; в додатковому варіанті здійснення представленого винаходу агломераційна рідина, що використовується являє собою ацетат; в додатковому варіанті здійснення представленого винаходу агломераційна рідина, що використовується являє собою ізопропілацетат.

Передумовою для утворення агломератів є те, що система розчинників складається з двох рідких фаз. Співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса, щонайменше, одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 0,3 мас./мас. до 2,0 мас./мас. Співвідношення може бути розраховане за наступною формулою:

Агломераційна рідина мас./мас. / (сполука формули (I) мас./мас. + змочуючий агент мас./мас.)= від 0,3 мас./мас. до 2,0 мас./мас.

В додатковому варіанті здійснення, співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса, щонайменше, одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 0,5 мас./мас. до 1,5 мас./мас. В іншому варіанті здійснення співвідношення маси агломераційної рідини до суми маси сполуки формули (I) плюс маса, щонайменше, одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 0,85 мас./мас. до 1,3 мас./мас.

Додавання агломераційної рідини здійснюється протягом від 0,1хв. до 1200 хв., від 0,1 хв. до 360 хв., або від 0,1 хв. до 60 хв. при температурі від 5 °C до 50 °C, від 10 °C до 30 °C, або від 15 °C до 25 °C.

Після цього слідує витримування шляхом перемішування протягом від 0,1 хв. до 5 днів, від 0,1 хв. до 1200 хв., або від 0,1 хв. до 360 хв., або від 0,1 хв. до 60 хв.

е) Виділення, промивання та висушування

Продукт у вигляді активної сполуки виділяють та промивають. В одному варіанті здійснення, продукт у вигляді активної сполуки спочатку промивають спиртом $\text{C}_1\text{-C}_4$, та потім ацетатом, вибраним з метилацетату, етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату, н-бутилацетату та ізобутилацетату. В іншому варіанті здійснення, продукт у вигляді активної сполуки спочатку промивають етанолом, та потім ізопропілацетатом.

В одному варіанті здійснення представленого винаходу, висушування проводять при зниженому тиску в потоці азоту при температурі від 15 °C до 75 °C. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, висушування проводять при температурі від 25 °C до 70 °C. В додатковому варіанті здійснення представленого винаходу, висушування проводять при температурі від 25 °C до 65 °C.

Вихід становить від 72 % до 96 % від теоретичного. Отримують продукт без ДМСО.

ф) Необов'язкове подрібнення

Після виділення та висушування, продукт у вигляді активної сполуки відповідно до винаходу, просіюють та необов'язково подрібнюють шляхом мікронізування (наприклад, подрібнення з використанням струменевого млина) або з використанням вологого розмелювання.

Один варіант здійснення представленого винаходу включає продукт у вигляді активної сполуки формули (I) отриманий за способом відповідно до винаходу, де продукт у вигляді активної сполуки має одну або більше з наступних властивостей: покращену здатність продукту у вигляді активної сполуки до виділення, покращену здатність продукту у вигляді активної сполуки до вилучення після виділення та висушування та також покращену здатність продукту до транспортування, просіювання та мікронізування, де покращені властивості є такими як визначено вище.

Додатковий варіант здійснення представленого винаходу, включає продукт у вигляді активної сполуки, отриманий за способом відповідно до винаходу, де продукт у вигляді активної

сполуки демонструє, щонайменше, властивості покращеної здатності до виділення, виміряні як підвищена середня питома продуктивність за площею для виділення з використанням центрифуги та покращеної здатності до просіювання, виміряна при підвищеній пропускній здатності сита.

5 Додатковий варіант здійснення представленого винаходу, включає продукт у вигляді активної сполуки, отриманий за способом відповідно до винаходу, де після виділення, промивання та висушування на стадії е) продукт у вигляді активної сполуки не містить ДМСО.

Додатковий варіант здійснення представленого винаходу, включає тверді дозовані лікарські форми, що містять продукт у вигляді активної сполуки, отриманий за допомогою стадії 2.

10 Отримання твердих дозованих лікарських форм може здійснюватися у формі прямого змішування/сухого пресування або за допомогою процесу вологого гранулювання (гранулювання в швидкому змішувачі або гранулювання в псевдозрідженому шарі). Таблетування бажано проводити з попередньо отриманим гранулятом. За цим може слідувати нанесення покриття на тверді дозовані лікарські форми.

15 При вологій грануляції, продукт у вигляді активної сполуки може бути попередньо завантажений в премікс (початкове завантаження) у вигляді твердої речовини або суспендований в грануючій рідині. Використовувана грануюча рідина містить розчинник та гідрофільне сполучення. Гідрофільне сполучення є диспергованим в грануючій рідині або переважно розчинено в ній. Використовувані розчинники для грануючій рідині включають
20 органічні розчинники, наприклад етанол або ацетон, або воду, або їх суміші. Переважним є, коли як розчинник використовується вода. Використовувані гідрофільні сполучення являють собою фармацевтично прийнятні гідрофільні добавки, переважно такі, які розчиняються в розчиннику грануючої рідині. Переважно тут використовуються гідрофільні полімери, такі як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза (HPC), низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-
25 HPC), гідроксипропілцелюлоза LF, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, співполімери вінілпіролідон-вінілацетату (наприклад Kollidon® VA64, BASF), желатин, гуарова камедь, частково гідролізований крохмаль, альгірати або ксантан. Особливо переважно використовувати гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) як гідрофільне сполучення.
30 Гідрофільне сполучення є присутнім в концентрації від 1 % до 12 % (в розрахунку на загальну масу фармацевтичної дозованої лікарської форми), переважно від 1 % до 6 %.

Премікс (початкове завантаження) вологої грануляції містить додаткові фармацевтично прийнятні добавки, такі як, наприклад, наповнювачі, сухі сполучники та промотори розпаду (розпушувачі). Наповнювачі та сухі сполучники являють собою, наприклад, порошок целюлози, мікрокристалічну целюлозу, силікатизовану мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози, маніт, мальтит, сорбіт та ксиліт, переважно мікрокристалічну целюлозу або маніт, або суміш мікрокристалічної целюлози та моногідрату манітолу/лактолу. Промотори розпаду (розпушувачі) являють собою, наприклад, карбоксиметилцеллюлозу, кроскармелозу (зшити
35 карбоксиметилцеллюлозу), кросповідон (зшитий полівінілпіролідон), низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC), карбоксиметилкрохмаль натрію, картопляний натрію крохмальгліколят, частково гідролізований крохмаль, пшеничний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль та картопляний крохмаль.

Отриманий гранулят згодом перетворюють на тверді дозовані лікарські форми. До доданих фармацевтично прийнятних добавок відносяться, наприклад, змашувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, регулятори потоку та промотори розпаду (розпушувачі). Змашувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, регулятори потоку, наприклад
45 фумарова кислота, стеаринова кислота, стеарилфумарат натрію, стеарат магнію, жирні спирти з більш високою молекулярною масою, крохмалі (пшеничний, рисовий, кукурудзяний або картопляний), тальк, високодисперсний (колоїдний) діоксид кремнію та дистеарат гліцерину.
50 Промотори розпаду (розпушувачі) являють собою, наприклад, карбоксиметилцеллюлозу, кроскармелозу (зшити карбоксиметилцеллюлозу), кросповідон (зшитий полівінілпіролідон), низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC), карбоксиметилкрохмаль натрію, частково гідролізований крохмаль, пшеничний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль та картопляний крохмаль.

55 На наступній стадії, на тверді лікарські форми, необов'язково наносять покриття в звичайних умовах, відомих фахівцям в даній галузі. Покриття здійснюється шляхом додавання покриваючих та плівкоутворюючих агентів, таких як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза 5 cП або 15 cП), полівінілпіролідон, співполімери вінілпіролідон-вінілацетату (наприклад, Kollidon® VA64, BASF), шелак, триацетат гліцерину, триетилцитрат, тальк як антиадгезивного агента та/або
60

барвників/пігментів, таких як діоксид титану, оксиди заліза, індіготин або прийнятні кольорові покриття.

Один варіант здійснення представленого винаходу включає тверді дозовані лікарські форми, що містять продукт у вигляді активної сполуки формули (I) отриманий за способом відповідно до винаходу та додатково містить мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози, гідроксипропілметилцелюлозу 3 сП та/або 5 сП, лаурилсульфат або полісорбат натрію 20, кроскармелозу натрію, магнію стеарат, тальк, оксиди заліза та діоксид титану.

Додатковий варіант здійснення представленого винаходу включає тверді дозовані лікарські форми, що містять продукт у вигляді активної сполуки формули (I) отриманий за способом відповідно до винаходу, де тверді дозовані лікарські форми містять від 1,25 мг до 20 мг продукту у вигляді активної сполуки формули (I) на кожну тверду дозовану лікарську форму. Додаткові варіанти здійснення включають тверді дозовані лікарські форми, що містять 1,25 мг, 2,5 мг, 5,0 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг або 20 мг продукту у вигляді активної сполуки формули (I), отриманого за способом відповідно до винаходу на кожну тверду дозовану лікарську форму.

Представлений винахід є більш детально проілюстровано нижче з посиланням на необмежуючі переважні приклади та порівняльні приклади. Якщо не вказано інше, всі зазначені кількості належать до масових відсотків.

Метою прикладів з 1 по 3, 5 та 6 була розробка способу відповідно до винаходу для отримання продукту у вигляді активної сполуки відповідно до винаходу. Приклад 4 описує спосіб відповідно до винаходу, що дозволяє досягти характеристики активної сполуки формули (I). Приклад 4 також включає стадії промивання та процес висушування, які мають відношення до досягнення характеристики та призводять до продукту, що не містить ДМСО. Стадії промивання, що містяться в прикладі 4, та процес висушування виконуються аналогічно для прикладів 5 та 6 відповідно до способу за представленим винаходом.

А. Приклади

Скорочення

DMAc	Диметилацетамід
DMF	Диметилформамід
DMCO	Диметилсульфоксид
т.	Теоретично (за хімічним виходом)
Et	Етил
EtOH	Етанол
год.	Година(и)
HPMC 5 cП	Гідроксипропілметилцелюлоза 5 cП. 2 % водний розчин HPMC 5 cП має в'язкість 5 мПа·с при 20 °С
HPMC 3 cП	Гідроксипропілметилцелюлоза 3 cП. 2 % водний розчин HPMC 3 cП має в'язкість 2,4-3,6 мПа·с при 20 °С
HPC SSL	Гідроксипропілцелюлоза SSL. 2 % водний розчин HPC SSL має в'язкість 2-2,9 мПа·с при 20 °С
Me	Метил
мікрон.	Мікронізований
хв.	хвилина(и)
МС	Мас-спектрометрія
AV	Середнє значення
Н	ньютони
NMP	N-метил-2-піролідон
ЯМР	Ядерно магнітно резонансна спектрометрія
о.	овальний
к.	Круглий
Стадія 1	Спосіб відповідно до документу WO 2013/076168
Стадія 2	Спосіб відповідно до винаходу
г.Н.	Відносна вологість
КТ	Кімнатна температура
ТГФ	Тетрагідрофуран
РК	Радіус кривизни
мас./мас.	Співвідношення маси до маси
X _{10%} , X _{50%} , X _{90%}	Діаметр, нижче якого знаходяться 10 %, 50 % та 90 % частинок в аналізованій пробі відповідно.

Приклад 1

- 8,85 г метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу 13, за способом Е документу WO 2013/076168, нагрівали до 75 °С в 35,8 г ДМСО. До отриманого прозорого розчину протягом 360 хв. додавали 125,7 г суміші вода-етанол (4:1 мас./мас., КТ). Після додавання перших 0,5 г суміші етанол-вода в розчин додавали затравку з 59 мг кристалічного метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу 13, способу Е документу WO 2013/076168. Після додавання залишкової кількості суміші етанол-вода, утворену суспензію повільно охолоджували до 20 °С (зі швидкістю 10 К/год.). До зазначеної суспензії протягом 60 хвилин при 20 °С додавали 34,0 г ізопропілацетату. Суміш перемішували при 20 °С протягом додаткових 60 хв., перш ніж тверда речовина була відокремлена, промивали та сушили при зниженому тиску. Це давало метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I) у кристалічній формі модифікації I у формі активної сполуки за винаходом.

Вихід: 7,66 г (86,6 % т.)

Приклад 2

- 8,85 г метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу 13, за способом Е документу WO 2013/076168 нагрівали до 75 °С у 35,9 г ДМСО. До отриманого прозорого розчину протягом 360 хв. додавали 125,7 г суміші вода-етанол (9:1 мас./мас., КТ). Після додавання перших 0,5 г суміші етанол-вода в розчин додавали затравку з 59 мг кристалічного метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-торбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл} карбамату в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу, способу Е документу WO 2013/076168. Після додавання залишкової

кількості суміші етанол-вода, утворену суспензію повільно охолоджували до 20 °С (зі швидкістю 10 К/год.). До зазначеної суспензії протягом 60 хвилин при 20 °С додавали 21,56 г ізопропілацетату. Суміш перемішували при 20 °С протягом додаткових 60 хв., перш ніж тверда речовина була відокремленою, промивали та сушили при зниженому тиску. Це давало метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I), у кристалічній формі модифікації I, у формі активної сполуки за винаходом.

Вихід: 6,98 г (78,9 % т.)

Приклад 3

8.86 г метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл} карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу 13, за способом Е документу WO 2013/076168 нагрівали до 75 °С у 35,8 г ДМСО. До отриманого прозорого розчину протягом 360 хв. додавали 125,6 г води (КТ). Після додавання перших 0,5 г води в розчин додавали затравку з 59 мг кристалічного метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу, способу Е, документу WO 2013/076168. Після додавання 125,6 г води, утворену суспензію повільно охолоджували до 20 °С (зі швидкістю 10 К/год.). До зазначеної суспензії протягом 60 хвилин при 20 °С додавали 8,91 г ізопропілацетату. Суміш перемішували при 20 °С протягом додаткових 60 хв., перш ніж тверда речовина була відокремленою, промивали та сушили при зниженому тиску. Це давало метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I), у кристалічній формі модифікації I, у формі активної сполуки за винаходом.

Вихід: 6,36 г (71,8 % т.)

Приклад 4

10.0 г метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату формули (I) у вигляді сольвату ди-ДМСО (71,4 % мас./мас. сполуки формули (I), 28,6 % мас./мас. ДМСО, отримані відповідно до прикладу 13, способу А до стадії "гаряче фільтрування суспензії та промивання етилацетатом" документу WO 2013/076168) суспендували в 59,4 г ДМСО та нагрівали до 75 °С. До отриманого прозорого розчину додавали 25,0 г етанолу та суміш перемішували при 75 °С протягом 15 хв. Розчин фільтрували та промивали 35,6 г ДМСО. Фільтрат нагрівали до 75 °С та по краплях додавали 84,9 г води протягом 5 хв. Суспензію охолоджували до 20 °С зі швидкістю 28 К/год. та протягом 60 хв. додавали 41,0 г ізопропілацетату. Суміш перемішували при 20 °С протягом додаткових 30 хвилин та виділяли тверду речовину. Потім його промивали, спочатку 39,7 г етанолу та потім 39,6 г ізопропілацетату. Вологий продукт висушували протягом ночі при 50 °С при зниженому тиску в потоці азоту. Це давало метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I) у кристалічній формі модифікації I у формі активної сполуки за винаходом.

Вихід: 6,85 г (95,9 % т.)

МС (ESIpos): $m/z=427$ (M+H)⁺

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ=3,62 (уш с, 3Н), 5,79 (с, 2Н), 6,22 (уш с, 4Н), 7,10-7,19 (м, 2Н), 7,19-7,26 (м, 1Н), 7,32-7,40 (м, 1Н), 7,67 та 7,99 (2 уш с, 1Н), 8,66 (м, 1Н), 8,89 (дд, 1Н) м.ч.

Приклад 5

20.0 г метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату формули (I) у вигляді сольвату ді-ДМСО (71,4 % мас./мас. сполуки формули (I), 28,6 % мас./мас. ДМСО, отриманих відповідно до прикладу 13, способу А, до стадії "гаряче фільтрування суспензії та промивання етилацетатом" документу WO 2013/076168) суспендували в 100 г ДМСО та нагрівали до 72 °С. До отриманого прозорого розчину додавали 64,8 г етанолу та 259,3 г води з регулюванням температури до 65 °С протягом 50 хв. Суспензію охолоджували до 20 °С зі швидкістю 45 К/год. та додавали 75,0 г ізопропілацетату протягом 50 хв. Суміш перемішували при 20 °С протягом додаткових 19 годин та виділяли тверду речовину. Потім його промивали 120,0 г етанолу. Вологий продукт висушували протягом ночі при 50 °С при зниженому тиску в потоці азоту. Це давало метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I), у кристалічній формі модифікації I, у формі активної сполуки за винаходом.

Вихід: 13,6 г (93,2 % т.)

Приклад 6

70,0 г метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату формули (I) у вигляді сольвату ді-ДМСО (71,4 % мас./мас. сполуки

формули (I), 28,6 % мас./мас. ДМСО, отриманих відповідно до прикладу 13, способу А, до стадії "гаряче фільтрування суспензії та промивання етилацетатом" документу WO 2013/076168) суспендували в 250 г ДМСО та нагрівали до 72 °С. До отриманого прозорого розчину додавали 251,8 г етанолу та 982,6 г води з регулюванням температури до 65 °С протягом 50 хв. Суспензію охолоджували до 20 °С зі швидкістю 45 К/год. та додавали 262,5 г ізопропілацетату протягом 60 хв. Суміш перемішували при 20 °С протягом додаткових 19 годин та виділяли тверду речовину. Потім його промивали 120,0 г етанолу. Вологий продукт висушували протягом ночі при 50 °С при зниженому тиску в потоці азоту. Це давало метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-піразоло[3,4-б]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамат формули (I) у кристалічній формі модифікації I у формі активної сполуки за винаходом.

Вихід: 48,1 г (96,2 % т.)

Приклад 7

Аналіз шляхом скануючої електронної мікроскопії: зразки порошку для аналізу шляхом скануючої електронної мікроскопії готують у витяжній шафі. Для цього зразки повинні бути поміщені у флакони з закрученими краями об'ємом 5 мл (або менше), та об'єм заповнення повинен становити близько 50 мг (приблизно один кінчик шпателя). Для приготування порошку, пластина для зразків SEM є забезпеченою струмопровідниковою двосторонньою клейкою вугільною подушечкою, що приклеєна до скрученого краю флакону. Флакон з порошком перевертають догори дном, та порошок у внутрішній частині флакона розсипається по клейкій поверхні утримувача зразка. Тепер порошок приклеюється до провідної клейкої поверхні. Флакон знову перевертають та видаляють неприклеєний матеріал. Спосіб проводиться без використання шпателя та в ефективно закритій системі. Завантажені пластини із зразками покривають за методом напилення шаром золота товщиною 15-20 нм для забезпечення достатньої електропровідності. Отримання зображень здійснюється за допомогою скануючого електронного мікроскопа FEI ESEM Quanta 400 в режимі контрасту топографії з використанням вторинних електронів, що випускаються в результаті взаємодії з атомами поверхні зразка. Зображення знімаються зі збільшенням 30х, 100х, 500х, 2000х та 5000х. Приклад при 30-кратному збільшенні є показаним для кожного способу отримання продукту у вигляді активної сполуки (фіг. 1: стадія 1, фіг. 2: стадія 2).

Приклад 8

Продукт у вигляді активної сполуки формули (I) отриманого відповідно до прикладу 2, 3, або 4 було проаналізовано за допомогою поляризаційної мікроскопії. Аналіз за допомогою поляризаційної мікроскопії виконували з використанням приладу Zeiss Axiolab з електронним записом зображення (DHS MicroCam+2022). Обробка даних проводилася з використанням програмного забезпечення BHS Bilddatenbank (dhs Dietermann & Heuser Solution GmbH). Для підготовки зразка невелику кількість аналізованої кінцевої суспензії наносили на предметне скло та обережно покривали тонким покривним склом. Фігури 3, 4 та 5 демонструють зображення продукту активної сполуки за допомогою поляризаційної мікроскопії отриманого відповідно до прикладів 2, 3 та 4 відповідно.

Приклад 9

Визначення розподілу частинок за розміром. Визначення розподілу частинок за розміром виконується за допомогою приладу Sympatec Helos, оснащеного блоком вологої дисперсії. Для отримання дисперсійного середовища, 10-25 мг продукту у вигляді активної сполуки формули (I) (мікронізованого або немікронізованого) попередньо диспергували з 10 мл води/1 краплею Tween 20 в невеликій посудині. Дисперсію перемішували, але не струшували, щоб уникнути утворення піни. Потім диспергований матеріал додавали до деіонізованої води (приблизно 0,5 л) в установці для вологого диспергування, обробляли ультразвуком протягом 5 хвилин та вимірювали (10 секунд). Час звукового впливу становить 5 хвилин, використовували апертуру 50 мм (R2, або, якщо діапазон виміру перевищено, R3), оптична щільність суспензії 10-25 %, швидкість перемішування/відкачування встановлене на 50 % (40 %-60 %) та оцінювання проводиться через 5 хвилин ультразвукового дослідження.

Результати вимірювань є наведеними в таблиці 1. Три колонки $X_{10\%}$, $X_{50\%}$ та $X_{90\%}$ зазначають діаметр, нижче якого знаходяться відповідно 10 %, 50 % та 90 % частинок аналізованої активної сполуки. Порівняльний спектр розмірів частинок може бути отриманий з активною сполукою обома стадіями.

Таблиця 1

Розподіл частинок різних партій за розмірами, вироблених за допомогою стадії 1 та стадії 2

Стадія	Партія	X _{10%}	X _{50%}	X _{90%}	Обробка	Приклад формуляції з таблиці 3
1	2-1	1,0 мкм	11,1 мкм	43,0 мкм	немікронізований	4-1 (a)
	2-2	0,9 мкм	4,2 мкм	31,9 мкм	немікронізований	4-1 (b)
	2-3	1,0 мкм	4,3 мкм	27,4 мкм	просіяний	4-1 (c)
	2-4	0,5 мкм	1,8 мкм	9,5 мкм	мікронізований	4-1 (d)
2	2-5	1,4 мкм	18,7 мкм	50,6 мкм	немікронізований	4-1 (e)
	2-6	1,0 мкм	9,0 мкм	34,4 мкм	просіяний	4-1 (f)
	2-7	0,6 мкм	4,1 мкм	23,6 мкм	суміш просіяна/ мікронізована	4-1 (g)
	2-8	0,6 мкм	2,6 мкм	13,6 мкм	мікронізований	4-1 (h)

Приклад 10

- Отримання гранулюючої суспензії з використанням мікронізованої активної речовини.
- 5 Гранулюючу суспензію використовують для збільшення розміру частинок використовуваного початкового завантаження за рахунок присутньої в ній сполучної та для рівномірного розподілу активної сполуки в отриманому грануляті. Композиція твердої дозованої лікарської форми не залежить від того, чи використовується мікронізована активна сполука зі стадії 1, або мікронізована активна сполука зі стадії 2. Проте отримання гранулюючої суспензії відрізняється.
- 10 Для введення активної сполуки, отриманої на стадії 2, необхідно трохи більше води, що незначно збільшує час розпилення під час гранулювання. З іншого боку, час включення, необхідний для введення активної сполуки в гранулюючу суспензію перед її гомогенізацією, значно скорочується. В цілому це призводить до прискореного та більш керованого процесу в порівнянні з процесом відповідно до стадії 1.

Таблиця 2

Отримання гранулюючої суспензії з використанням мікронізованої активної сполуки, отриманої на стадіях 1 та 2

Приклад: Лабораторна шкала	Активна сполука зі стадії 1	Активна сполука зі стадії 2
Включення активної сполуки в гранулюючу суспензію [хв.]	12-15	5-8
Гомогенізація гранулюючої суспензії [хв.]	10-15	10-15

Приклад 11

Виробництво твердих дозованих лікарських форм з використанням різних способів гранулювання.

- 20 Приклад 11.1: Гранулювання в псевдозрідженому шарі

Приклади з 4-1(a) по 4-1(h)

- Процес початкового вилучення. Композиція відповідно до прикладу 12, таблиця 3. Сполучний та змочуючий агент розчиняють у воді. У процесі гранулювання в псевдозрідженому шарі, зазначений сполучний розчин розпилюють у вигляді грануляційної рідини на вихідне завантаження, що складається з активної сполуки, наповнювачів та 50 % промотору розпаду (розпушувача). Після висушування та просіювання (розмір комірок 0,8 мм) отриманого грануляту, додають інші 50 % промотору розпаду та змащуючу речовину та перемішують. Отриману спресовану суміш пресують з отриманням твердих дозованих лікарських форм.

Приклади з 4-1(i) по 4-1(q)

- 30 Процес суспендування: Композиція відповідно до прикладу 12, таблиця 4. Сполучний та змочуючий агент розчиняють у воді, та в цьому розчині суспендують активну сполуку. В процесі гранулювання в псевдозрідженому шарі, зазначену суспензію розпилюють у вигляді грануляційної рідини на вихідне завантаження, що складається з наповнювачів та 50 % промотору розпаду (розпушувача). Після висушування та просіювання (розмір комірок 0,8 мм)
- 35 отриманого грануляту, додають інші 50 % промотору розпаду та змащуючу речовину та

перемішують. Отриману спресовану суміш пресують з отриманням твердих дозованих лікарських форм. Подальше покриття таблетки здійснюється пігментами, суспендованими у водному розчині, що складається з покриваючого та плівкоутворюючого агентів та антиадгезивних агентів.

5 Приклад 11.2: Швидке гранулювання в змішувачі

Приклади з 4-2(а) по 4-2(ф)

Композиція відповідно до прикладу 12, таблиця 5. У швидкому змішувачі змішують активну сполуку, наповнювачі та 50 % промотору розпаду (розпушувача) (початкове завантаження грануляту). Отримують прибіл. 7,5 % розчин сполучного агенту, що складається з води, сполучного та змочуючого агенту, який додають як гранулюючу рідину до початкового завантаження грануляту. Всю суміш рівномірно перемішують використовуючи швидко обертовий пристрою для перемішування. Після закінчення перемішування вологий гранулят просівають (розмір комірок 2 мм) та висушують. Після просіювання висушеного грануляту (розмір комірок 0,8 мм) зазначений гранулят потім змішують з 50 % промотору розпаду та змащуючого агенту, що здійснюється в дві окремі стадії перемішування. Отриману спресовану суміш пресують з отриманням твердих дозованих лікарських форм.

Приклад 11.3: Сухе ущільнення

Приклади з 4-3(а) до 4-3(ф)

Композиція відповідно до прикладу 12, таблиця 6. Активну сполуку, наповнювач, 50 % промотору розпаду (розпушувачів) та сухий сполучний агент змішують у змішувачі вільного падіння. Порошкову суміш просівають (розмір комірок 0,8 мм) та брикетують в ексцентриковому пресі з використанням круглого плунжера 26 мм. Потім брикети подрібнюють вручну, та отриману суміш знову пропускають через 0,8 мм сито. Просіяний високодисперсний діоксид кремнію та додаткові 50 % просіяного промотору розпаду (в кожному випадку розмір комірок 0,5 мм) додавали та гомогенно розподіляли шляхом перемішування. Просіяний змащуючий матеріал додавали перед останньою стадією перемішування. Потім отриману спресовану суміш пресують, щоб отримати тверді дозовані лікарські форми.

Приклад 11.4: Волога дисперсія

Приклади 5-1; 5-2; 5-3; 5-4; 5-5; 5-6; 5-7

Композиція відповідно до прикладу 12, таблиця 7. НРМ-целюлозу 5 сП вводили у воду при перемішуванні. Потім при перемішуванні додавали додецилсульфат натрію та активну сполуку. Для подальшого диспергування використовувалися два різних методи диспергування:

а) Приклади 5-1 та 5-6: Використання Ultra-Turrax IKA T25, оснащеного диспергуючим пристроєм S25 N: в охолодженій посудині з оболонкою вищезгадану суміш диспергували з максимальною швидкістю (24 000 об./хв.) протягом від 40 хв. до 45 хв. за допомогою погрузного приладу Ultra-Turrax.

б) Приклади 5-2; 5-3; 5-4; 5-5; 5-7: Використання лабораторного колоїдного млини IKA magicLAB, оснащеного диспергуючим пристроєм МК: в охолодженій посудині з оболонкою вищезгадану суміш диспергували при мінімальній ширині щілини та на швидкостях від 14 600 об./хв. до 23 000 об./хв. протягом від 25 до 40 хв. в рециркуляційному режимі.

В ході грануляції в псевдозрідженому шарі отриману таким чином суспензію активної сполуки розпилюють у вигляді рідини для гранулювання на початкове завантаження, що складається з наповнювачів та 50 % промотору розпаду (розпушувача). Після висушування та просіювання (розмір комірок 0,8 мм) отриманого грануляту, додають інші 50 % промотору розпаду та змащуючої речовини та перемішують. Отриману спресовану суміш пресують з отриманням твердих дозованих лікарських форм.

Результати:

Продукт у вигляді активної сполуки (I), отриманий за допомогою стадії 1: використання процесу з псевдозрідженням шаром, швидке гранулювання в змішувачі, або вологе розпилення призводить до отримання твердих дозованих лікарських форм з швидким вивільненням, які відповідають критерію вивільнення (визначеного відповідно до 6-го способу вивільнення), в той час як використання сухого ущільнення призводить до твердої дозованої лікарської форми, яка не відповідає критеріям випуску.

Продукт у вигляді активної сполуки (I), отриманий за допомогою стадії 2: тверді дозовані лікарські форми з швидким вивільненням, які відповідають критеріям вивільнення, отримують незалежно від використовуваного процесу гранулювання.

Таким чином, продукт у вигляді активної сполуки (I), отриманий за допомогою стадії 2, передбачає більш широку застосовність для всіх вищезазначених процесів гранулювання.

Приклад 12

Таблиця 3

Композиції твердої дозованої лікарської форми в мг/ таблетку

Пр.	з 4-1(а) по 4-1(d)	з 4-1(е) по 4-1(h)
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 1, немікронізований, або просіяний, або мікронізований*	10,0	-
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 2, немікронізований, або просіяний, або мікронізований *	-	10,0
Сполучна речовина		
НРМС 5сП	8,4	
Лаурилсульфат натрію	1,2	
Наповнювач		
Мікрокристалічна целюлоза	84,0	
Моногідрат лактози	117,0	
Розпушувач		
Кроскармелоза натрію	17,0	
Змащуюча речовина		
Стеарат магнію	2,4	
Всього	240,0	
Формат (мм)	к., 9WR15	

* Для виробництва використовували партії активної сполуки, зазначені в прикладі 9, таблиця 1, з зазначеним розподілом частинок за розміром.

Таблиця 4

Композиції в мг/тверду дозовану лікарську форму

Пр.	4-1(i)	4-1(j)	4-1(k)	4-1(l)	4-1(m)	4-1(n)	4-1(o)	4-1(p)	4-1(q)
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 1, мікрон.	1,25	2,5	5,0	10,0	-	-	-	-	-
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 2, мікрон.	-	-	-	-	2,5	5,0	10,0	15,0	15,0
Сполучна речовина									
НРМС 5 сП	4,24	4,20	4,24	8,40	4,20	4,24	8,40	-	12,60
НРМС 3 сП	-	-	-	-	-	-	-	8,50	-
Змочуючий агент									
Лаурилсульфат натрію	0,28	0,40	0,56	1,20	0,40	0,56	1,20	-	1,80
Полісорбат 20	-	-	-	-	-	-	-	3,35	-
Наповнювач									
Мікрокристалічна целюлоза	42,0	42,0	42,0	84,0	42,0	42,0	84,0	80,0	126,0
Моногідрат лактози	62,55	61,20	58,52	117,0	61,20	58,52	117,0	110,65	175,5
Розпушувач									
Кроскармело за натрію	8,48	8,50	8,48	17,00	8,50	8,48	17,00	20,0	25,50
Змащуюча речовина									
Стеарат магнію	1,20	1,20	1,20	2,40	1,20	1,20	2,40	2,50	3,60
Плівкове покриття									
НРМС 5сП	2,0224	2,0224	2,0224	3,0336	2,00	2,00	3,00	3,0336	4,5504
Тальк	0,4048	0,4048	0,4048	0,6072	0,40	0,40	0,60	0,6072	0,9108
Червоний оксид заліза	0,0064	0,0064	0,0064	0,0096	-	0,35	-	0,0096	0,0144
Жовтий оксид залізі	-	-	-	-	-	-	0,825	-	-
Діоксид титану	1,5664	1,5664	1,5664	2,3496	1,60	1,25	1,575	2,3496	3,5244
Всього	124,0	124,0	124,0	246,0	124,0	124,0	246,0	246,0	369,0
Формат (мм)	к., 7WR10			к., 9WR15	к., 7WR10		к., 9WR15		о., 14×7 WR6+2

Таблиця 5

Композиції в мг/тверду дозовану лікарську форму

Пр.	4-2(a)	4-2(b)	4-2(c)	4-2(d)	4-2(e)	4-2(f)
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 1, мікрон.	15,0	15,0	15,0	-	-	-
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 2, мікрон.	-	-	-	15,0	15,0	15,0
Сполучна речовина						
HPMC 5 cП	8.5	4.25	12.75	8.5	4.25	12.75
Змочуючий агент						
Лаурилсульфат натрію	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Наповнювач						
Мікрокристалічна целюлоза	80,0	40,0	120,0	80,0	40,0	120,0
Моногідрат лактози	112,0	47,5	176,5	112,0	47,5	176,5
Розпушувач						
Кроскармелоза натрію	20,00	10,00	30,00	20,00	10,00	30,00
Змащуюча речовина						
Стеарат магнію	2,5	1,25	3,75	2,5	1,25	3,75
Загальна сума	240,0	120,0	360,0	240,0	120,0	360,0
Формат (мм)	к., 9WR15	к., 7WR10	к., 11WR18	к., 9WR15	к., 7WR10	к., 11WR18

Таблиця 6

Композиції в мг/тверду дозовану лікарську форму

	4-3(a)	4-3(b)	4-3(c)	4-3(d)	4-3(e)	4-3(f)
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 1, мікрон.	15,0	15,0	15,0	-	-	-
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 2, мікрон.	-	-	-	15,0	15,0	15,0
Наповнювач						
Мікрокристалічна целюлоза	199,25	91,125	187,25	199,25	91,125	187,25
Суша сполучна речовина						
HPMC 5 cП	-	-	12,0	-	-	-
HPMC SSL	-	-	-	-	-	12,0
Змочуючий агент						
Лаурилсульфат натрію	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Розпушувач						
Кроскармелоза натрію	20,0	10,0	20,0	20,0	10,0	20,0
Агент контролю потоку						
Високодисперсний діоксид кремнію	1,25	0,625	1,25	1,25	0,625	1,25
Змащуюча речовина						
Стеарат магнію	2,5	1,25	2,5	2,5	1,25	2,5
Загальна сума	240,0	120,0	240,0	240,0	120,0	240,0
Формат (мм)	к., 9WR15	к., 7WR10	к., 9WR15	к., 9WR15	к., 7WR10	к., 9WR15

Таблиця 7

Композиції в мг/тверду дозовану лікарську форму

Пр.	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 1, немікрон.	10,0						-
Продукт у вигляді активної сполуки (I), стадія 2, немікрон.	-						10,0
Сполучна речовина							
НРМС 5 сП	8,4						
Змочуючий агент							
Лаурилсульфат натрію	1,2						
Наповнювач							
Мікрокристалічна целюлоза	84,0						
Моногідрат лактози	117,0						
Розпушувач							
Кроскармелоза натрію	17,0						
Змащуюча речовина							
Стеарат магнію	2,4						
Загальна сума	240,0						
Формат (мм)	к., 9WR15						

Приклад 13

5 Міцність на роздроблювання. Міцність на роздроблювання в залежності від різних форматів є порівняною незалежно від процесу виробництва активної сполуки. Зазначене вимірюється відповідно до European Pharmacopoeia, 6th edition, main volume 2008.

Приклад 14

10 Спосіб вивільнення. European Pharmacopoeia, 6th edition, main volume 2008, лікарська форма тестується за допомогою приладу 2 (лопатевої мішалки). Швидкість обертання мішалки становить 75 об./хв. (оборотів в хвилину) в 900 мл 0,01N хлороводневої кислоти. Критерій вивільнення вважається виконаним, якщо всі 6 досліджуваних зразка вивільнили не менше 80 % активної сполуки у вивільняюче середовище після тривалості дослідження 30 хвилин. Якщо було досліджено 12 дослідних зразків, критерії застосовуються аналогічно для всіх 12 дослідних зразків.

15

Таблиця 8

Результати вивільнення * та вмісту після отримання твердої дозованої лікарської форми (у %)

Тверда дозована лікарська форма з пр.	15 мін. [%]	30 мін. [%]	45 мін. [%]	60 мін. [%]	Вміст [%]
4-1(a)	61/72/66*	74/84/77	80/88/84	86/90/88	94,8
4-1(b)	64/65/64	75/76/75	80/81/80	83/85/84	99,6
4-1(c)	71/80/75	82/85/84	84/88/86	86/90/88	95,0
4-1(d)	88/95/92	97/98/98	98/98/98	98/99/98	98,7
4-1(e)	41/44/42	54/56/55	61/63/62	66/68/67	113,1
4-1(f)	38/40/39	53/58/55	62/68/65	68/75/71	98,3
4-1(g)	76/80/78	84/85/85	87/87/87	88/89/89	96,5
4-1(h)	83/89/86	90/93/91	92/93/93	93/93/93	93,1
4-1(i)	98/103/101	100/104/102	102/104/103	102/105/103	100,1
4-1(j)	93/98/95	95/99/97	96/99/97	96/99/97	97,9
4-1(k)	94/99/97	98/100/99	98/100/99	98/100/99	99,8
4-1(l)	84/94/91	97/101/98	98/102/100	98/102/100	100,0
4-1(m)	99/102/100	99/102/100	99/102/101	99/102/101	100,1
4-1(n)	87/97/91	97/98/98	97/99/98	97/99/98	98,6
4-1(o)	83/97/92	98/100/99	99/101/99	99/101/100	99,4
4-1(p)	96/99/98	97/100/98	99/101/100	99/101/100	100,6
4-1(q)	93/103/98	101/106/104	102/106/104	102/106/104	104,5
4-2(a)	87/89/88	95/97/96	97/99/98	98/100/99	103,1
4-2(b)	72/73/73	86/87/87	91/93/92	93/95/95	98,3
4-2(c)	80/85/83	86/91/90	89/93/92	90/94/93	97,5
4-2(d)	82/93/90	97/101/99	98/104/102	99/106/103	103,6
4-2(e)	70/79/73	86/93/88	92/98/94	95/101/97	100,6
4-2(f)	91/97/94	100/101/101	101/103/102	101/103/102	101,7
4-3(a)	63/68/66	71/76/74	75/80/78	77/83/80	99,2
4-3(b)	59/63/61	69/71/70	74/76/75	76/79/78	99,1
4-3(c)	55/60/57	62/68/66	67/72/70	70/76/73	96,9
4-3(d)	89/91/90	93/94/93	94/96/95	95/97/95	98,4
4-3(e)	84/85/85	91/92/92	93/94/93	94/95/94	98,0
4-3(f)	87/89/88	92/94/93	93/95/95	94/96/96	98,8
5-1	76/84/80	92/93/92	95/96/96	97/98/97	100,2
5-2	75/87/83	91/93/92	93/94/93	93/95/94	95,3
5-3	79/92/87	96/98/97	97/99/98	98/99/98	100,5
5-4	82/86/84	92/94/94	95/96/95	96/97/97	98,4
5-5	76/90/84	93/95/94	95/96/96	95/96/96	97,4
5-6	82/89/86	94/96/95	95/97/96	96/97/97	96,6
5-7	78/82/80	89/90/89	91/93/92	93/94/93	96,2

*) всі значення: мін./макс./середнє (n=6 або n=12)

В прикладах з 4-1 (a) по 4-1 (h) досліджували вплив розміру частинок активної сполуки на вивільнення активної сполуки з твердих дозованих лікарських форм без покриття. Продукти у вигляді активної сполуки, зазначені в прикладі 9, були включені у тверді дозовані лікарські форми. Тверді дозовані лікарські форми отримували шляхом гранулювання в псевдозрідженому шарі (приклад 11.1), причому процес початкового завантаження застосовувався у всіх прикладах. Був використаний продукт у вигляді активної сполуки формули (I) отриманий на стадії 1 або стадії 2. Відмінності у вивільненні наведені на фіг. 6 для стадії 1 та на фіг. 7 для стадії 2.

При розгляді продукту у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий на стадії 1, тверді дозовані лікарські форми, що містять продукт у вигляді активної сполуки (I) з розподілом

частинок за розміром, що має від $X_{90} \% \geq 30$ мкм до $X_{90} \% = 43$ мкм, не відповідають критерію вивільнення (спосіб 3 прикладу 14). Критерій ледве досягається. В зазначеному діапазоні розміру частинок диференціація профілів вивільнення практично неможлива. На відміну від цього, більш дрібні партії продукту у вигляді активної сполуки формули (I), отриманого на стадії 1, що мають $X_{90} \% < 10$ мкм або $X_{90} \% = 27$ мкм, дійсно відповідають критерію вивільнення.

Коли продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий на стадії 2, використовується в твердих дозованих лікарських формах, партії, які мають $X_{90} \% < 14$ мкм, відповідають критеріям вивільнення. Продукт у вигляді активної сполуки (I), що має розподіл частинок за розміром, представлений як $X_{90} \% \text{ of } 14 \text{ мкм} < X \text{ мкм} \leq 24 \text{ мкм}$, також відповідає критерію вивільнення, але вивільняє активну сполуку повільніше, аналогічно результатам з продуктом у вигляді активної сполуки формули (I) отриманого на стадії 1. Очевидна відмінність проявляється в характеристиках вивільнення продукту у вигляді активної сполуки формули (I), отриманого на стадії 2, при розподілі частинок за розміром, що має $X_{90} \% > 34$ мкм. Тверді дозовані лікарські форми демонструють помітно більш повільне вивільнення як в порівнянні з раніше розглянутими партіями, так і між собою в порівнянні з зазначеним розподілом розмірів частинок ($X_{90} \% = 34$ мкм порівняно з $X_{90} \% = 51$ мкм).

Тому для продукту у вигляді активної сполуки формули (I), отриманого на стадії 2, за кінетикою вивільнення легше розрізнити розміри частинок, які не відповідають характеристикам, та розміри частинок, зазначені в характеристиці. Зазначена характеристика є наступною: $X_{10} \% \geq 0,3$ мкм, $X_{50} \% = 1-8$ мкм та $X_{90} \% \leq 20$ мкм.

В прикладах з 4-1 (i) по 4-1 (q) розглядалися тверді дозовані лікарські форми з покриттям, аналогічно отримані з використанням грануляції в псевдозрідженому шарі з використанням способу суспендування. Покриття, що наносяться розрізняються за вибором кольорових пігментів. В прикладах з 4-1 (i) по 4-1 (l) застосовувався продукт у вигляді активної сполуки (I), отриманий на стадії 1 в мікронізованій формі, тоді як в прикладах з 4-1 (m) по 4-1 (q) застосовувався продукт у вигляді активної сполуки (I), отриманий на стадії 2 в мікронізованій формі. Всі наведені приклади відповідають критерію вивільнення, визначеному відповідно до прикладу 14.

Приклади з 4-2 (a) по 4-2 (f) демонструють прийнятність швидкого гранулювання в змішувачі як додаткового процесу гранулювання для отримання гранулятів/твердих дозованих лікарських форм з продуктом у вигляді активної сполуки (I), отриманого на стадії 1 або стадії 2. Після виготовлення всі композиції твердих дозованих лікарських форм відповідають критерію вивільнення.

Приклади з 4-3 (a) по 4-3 (f) демонструють відмінності в прийнятності сухого пресування як додаткового процесу гранулювання для отримання гранулятів/таблеток з продуктом у вигляді активної сполуки (I), отриманого на стадії 1 або стадії 2. В той час, як використання продукту у вигляді активної сполуки (I), отриманого на стадії 1, призводить до твердих дозованих лікарських форм, які не відповідають критерію вивільнення, використання продукту у вигляді активної сполуки (I), отриманого на стадії 2, дає тверді дозовані лікарські форми, які дійсно відповідають критерію вивільнення.

Приклади з 5-1 по 5-7 демонструють прийнятність процесу вологого диспергування при використанні немікронізованого продукту у вигляді активної сполуки (I), отриманого на стадії 1 або стадії 2, і, таким чином, можливість дозування з мікронізацією активної сполуки (I) перед включенням в тверді дозовані лікарські форми при задоволенні критерію вивільнення з твердих дозованих лікарських форм.

Приклад 15

Підвищена продуктивність за площею в центрифугі з інвертуючим фільтром. Промисловий масштаб.

	Середня пропускна здатність для конкретної ділянки [кг/м ² год.]
Стадія 1	1,6
Стадія 2	3,0

Наведені дані демонструють покращену здатність до виділення матеріалу зі стадії 2 в порівнянні з матеріалом зі стадії 1.

Приклад 16

Підвищена пропускна здатність сита. Промисловий масштаб.

	Пропускна здатність сита продукту у вигляді активної сполуки [кг/хв.]	Просіююча машина
Стадія 1	<10 кг продукту у вигляді активної сполуки за 1 год. тобто <0,17 кг/хв.	Frewitt Oscillowitt MG-800 (діаметр отвору сита від 2,5 мм до 4,0 мм)
Стадія 2	65 кг продукту у вигляді активної сполуки за < 5 хв. тобто > 13 кг/хв.	Frewitt Coniwitt TC200 (діаметр отвору сита 3 мм)

Тут спостерігається дуже велика різниця майже в 100 разів в пропускній здатності сита продукту у вигляді активної сполуки стадії 1 в порівнянні з продуктом у вигляді активної сполуки стадії 2. Зазначена дуже велика різниця в пропускній здатності сита обумовлена переважно характеристиками матеріалу продукту у вигляді активної сполуки та не може бути пояснена за допомогою різних типів машин.

Приклад 17

16,1 кг метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H]-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл}піримідин-5-іл}карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, отриманого відповідно до прикладу 13, спосіб E документу WO 2013/076168, мікронізували до 15,2 кг. Вихід склав 94,4 %.

Фігура 8 демонструє у верхній частині ІЧ діаграми ATR порівняльної партії метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H]-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл}піримідин-5-іл}карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, та в нижній частині ІЧ діаграми ATR мікронізованої сполуки. Було очевидним, що метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H]-піразоло [3,4-b]піридин-3-іл}піримідин-5-іл}карбамат формули (I) залишився в модифікації I навіть після мікронізування. ІЧ діаграма ATR відповідає ІЧ- спектру сполуки формули (I) в модифікації I відповідно до фігури 1 документу WO 2013/076168.

Приклад 18

39,0 кг метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H]-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл}піримідин-5-іл}карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, отриманий за способом відповідно до прикладу 4, винаходу, мікронізували до 36,9 кг. Вихід склав 94,6 %.

Фігура 9 демонструє у верхній частині ІЧ діаграми ATR порівняльної партії метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H]-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл}піримідин-5-іл}карбамату формули (I) в кристалічній формі модифікації I, та в нижній частині ІЧ діаграми ATR мікронізованої сполуки. Було очевидним, що метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H]-піразоло [3,4-b]піридин-3-іл}піримідин-5-іл}карбамат формули (I), отриманий за способом відповідно до прикладу 4, винаходу, залишився в модифікації I навіть після мікронізування. ІЧ діаграма ATR відповідає ІЧ-спектру сполуки формули (I) в модифікації I відповідно до фігури 1 документу WO 2013/076168.

Креслення

Фігура 1: Продукт у вигляді активної сполуки формули (I), приклад 2-1, отриманий за способом відповідно до документу WO 2013/076168 (стадія 1), аналіз за способом скануючої електронної мікроскопії.

Фігура 2: Продукт у вигляді активної сполуки формули (I), приклад 2-2, отриманий за способом відповідно до прикладу 4 (стадія 2), аналіз за способом скануючої електронної мікроскопії.

Фігура 3: Продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом відповідно до прикладу 2 (стадія 2), аналіз шляхом поляризаційної мікроскопії.

Фігура 4: Продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом відповідно до прикладу 3 (стадія 2), аналіз шляхом поляризаційної мікроскопії.

Фігура 5: Продукт у вигляді активної сполуки формули (I), отриманий за способом відповідно до прикладу 4 (стадія 2), аналіз шляхом поляризаційної мікроскопії.

Фігура 6: Кінетика вивільнення продукту активної сполуки з різним розміром частинок, отриманого за способом відповідно до документу WO 2013/076168 (стадія 1)

Фігура 7: Кінетика вивільнення продукту активної сполуки з різним розміром частинок, отриманого відповідно до прикладу 4 (стадія 2)

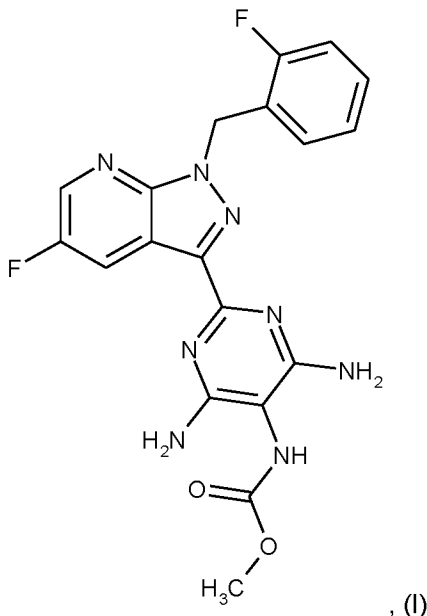
Фігура 8: ІЧ діаграма ATR сполуки формули (I) в кристалічній формі модифікації I, отриманий відповідно до прикладу 13, спосіб E документу WO 2013/076168, мікронізований.

Фігура 9: ІЧ діаграма ATR сполуки формули (I) в кристалічній формі модифікації I,

отриманий за способом відповідно до прикладу 4, винаходу, мікронізований.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб отримання продукту у вигляді активної сполуки метил{4,6-діаміно-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл]піримідин-5-іл}карбамату формули (I):



- 10 в кристалічній формі модифікації I, причому на рентгенівській дифрактограмі сполуки формули (I) у модифікації I спостерігаються максимуми піку кута 2 тета при 5,9, 6,9, 22,7, де:
- а) сполуку формули (I) у твердій формі розчиняють при температурі від 30 до 100 °С в одному або більше полярних та/або апротонних розчинниках, або в одному або більше полярних та/або
- 15 апротонних розчинниках в комбінації щонайменше з одним змочуючим агентом, вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4-діоксану та метил-ТГФ,
- б) розчинену сполуку формули (I) потім кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника або води в поєднанні зі щонайменше одним змочуючим агентом, вибраним з
- 20 групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4-діоксану та метил-ТГФ, де співвідношення води і щонайменше одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 1:0 до 20:1 мас./мас., та додавання води або комбінації води з щонайменше одним змочуючим агентом здійснюється на виході при температурі від 30 до 100 °С протягом періоду від 0,1 до 1200 хв,
- 25 або спочатку завантажують воду як антирозчинник або воду в комбінації з щонайменше одним змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де щонайменше один змочуючий агент, співвідношення води і щонайменше одного змочуючого агента, доданого на стадії а) та/або б), температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище;
- 30 с) суспензію, що утворилася, потім охолоджують до температури від 5-50 °С зі швидкістю охолодження 1-60 К/год, та
- д) кристали, утворені на стадії б), потім агломеруються з отриманням продукту у вигляді активної сполуки, шляхом додавання агломеруючої рідини, де у випадку додавання змочуючого
- 35 агента на стадії а) та/або б) співвідношення маси агломеруючої рідини і суми маси сполуки формули (I) плюс маса щонайменше одного змочуючого агента, доданого на стадії а) та/або б), становить від 0,3 до 2,0.
2. Спосіб за п. 1, за яким щонайменше один полярний та/або апротонний розчинник на стадії а) є вибраним з групи, що складається з ДМСО, N-метил-2-піролідону (NMP), диметилацетаміду (DMAc) та диметилформаміду (DMF) або їх комбінації з щонайменше одним змочуючим
- 40

агентом, вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, 1,4-діоксану та метил-ТГФ.

3. Спосіб за п. 1 або 2, за яким на стадії а) використовується ДМСО як розчинник в поєднанні з етанолом як змочуючим агентом, де співвідношення між ДМСО та етанолом становить від 1:0 до 5:1 мас./мас.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, за яким за стадією а) йде фільтрування.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, за яким на стадії б) розчинену сполуку формули (I) кристалізують з розчину шляхом додавання води як антирозчинника або води в комбінації з щонайменше одним змочуючим агентом, вибраним з групи, що складається з метанолу, етанолу, н-пропанолу та ізопропанолу, де співвідношення води і щонайменше одного змочуючого агента, доданого на стадії а) або б), становить від 1:0 до 12:1 мас./мас., та додавання води або комбінації води з щонайменше одним змочуючим агентом здійснюється на виході при температурі від 50 до 90 °C та протягом періоду від 0,1 до 360 хв, або

спочатку завантажують воду як антирозчинник або воду в комбінації з щонайменше одним змочуючим агентом та додають сполуку формули (I), розчинену відповідно до стадії а), де щонайменше один змочуючий агент, співвідношення води і щонайменше одного змочуючого агента, доданого на стадії а) та/або б), температура та тривалість, протягом яких проводиться додавання розчиненої сполуки, є такими, як зазначено вище.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, за яким на стадії с) утворену суспензію охолоджують до температури від 10 до 30 °C зі швидкістю охолодження 5-45 K/год.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, за яким агломераційна рідина, яка використовується на стадії d), є вибраною з групи, що складається з складних ефірів, вибраних з метилацетату, етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату, н-бутилацетату, ізобутилацетату, метилпропаноату, етилпропаноату, н-пропілпропаноату, ізопропілпропаноату, н-бутилпропаноату, ізобутилпропаноату, метилбутаноату, етилбутаноату, н-пропілбутаноату, ізопропілбутаноату, н-бутилбутаноату та ізобутилбутаноату; простих ефірів, вибраних з диметилового ефіру, діетилового ефіру, етилметилового ефіру, ди-н-пропілового ефіру, етил-н-пропілового ефіру, метил-трет-бутилового ефіру та тетрагідрофурану; кетонів, вибраних з метилетилкетону та 2-пентанону; хлорорганічних сполук, вибраних з CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3Cl та $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$; та толуолу.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, за яким продукт у вигляді активної сполуки, утворений на стадії d), є виділеним та висушеним на стадії е), де після виділення продукту у вигляді активної сполуки спочатку промивають спиртом $\text{C}_1\text{-C}_4$, а потім ацетатом, вибраним з метилацетату, етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату, н-бутилацетату та ізобутилацетату, та потім висушують при зниженому тиску в потоці азоту при температурі від 15 до 75 °C.

9. Спосіб за п. 8, за яким після виділення та висушування продукт у вигляді активної сполуки подрібнюють на стадії f).

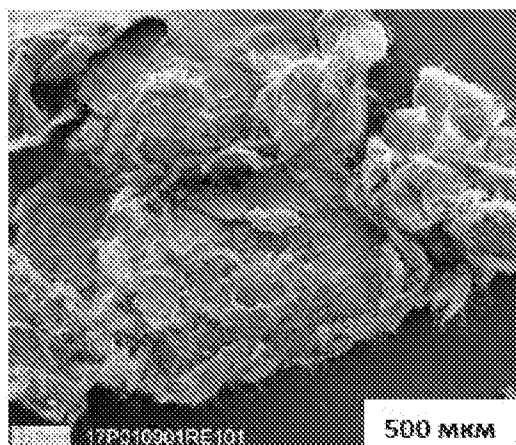


Fig. 1

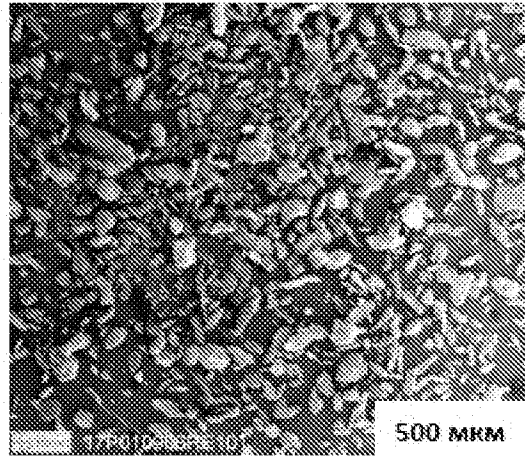


Fig. 2

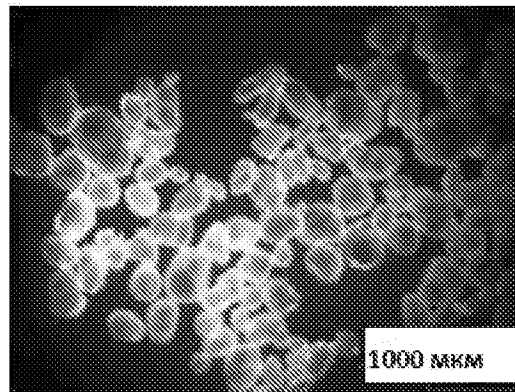


Fig. 3

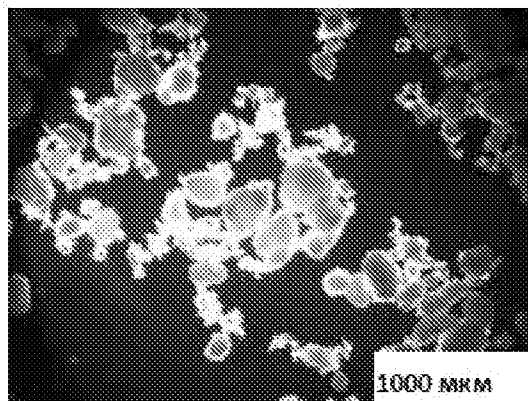


Fig. 4

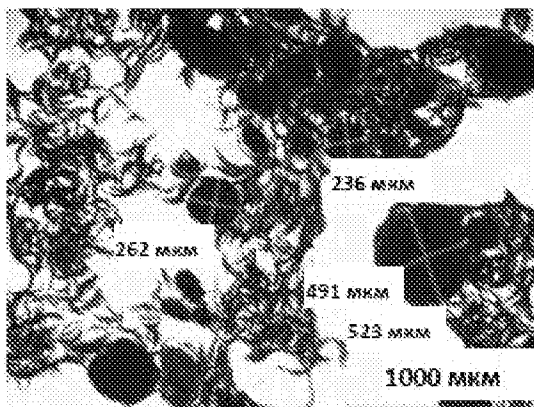


Fig. 5

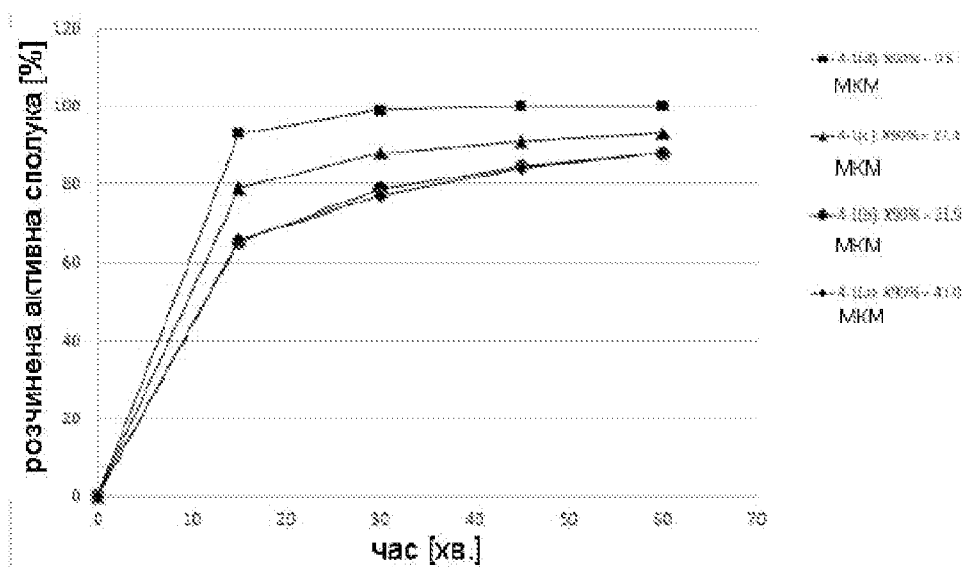


Fig. 6

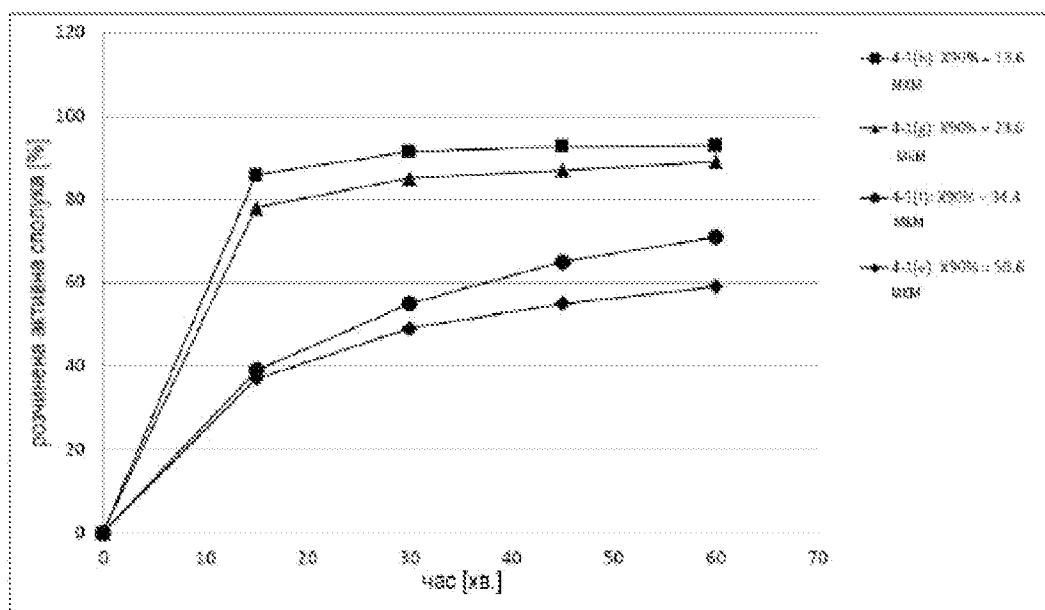
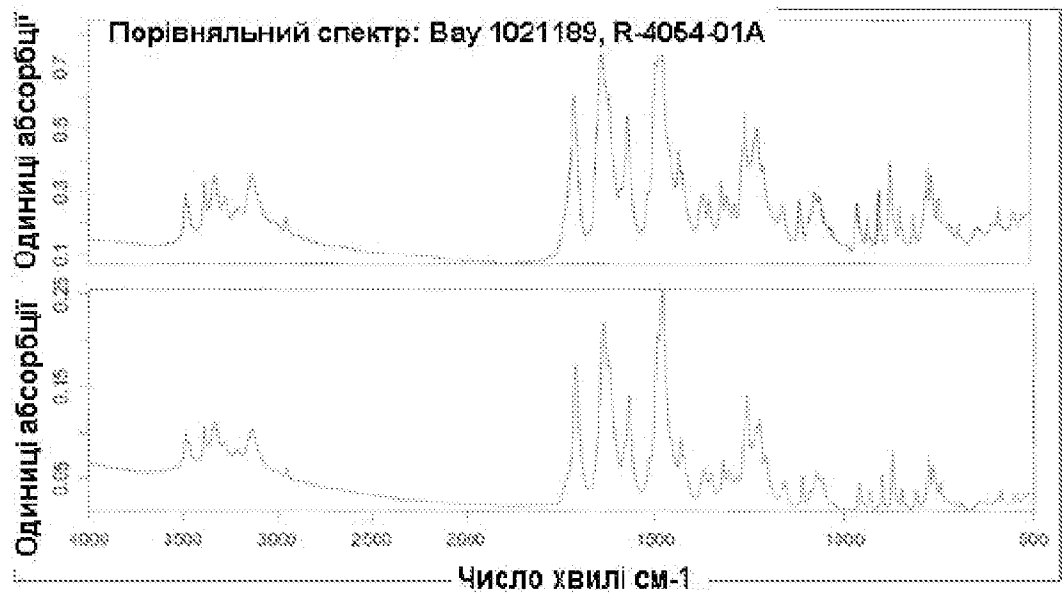
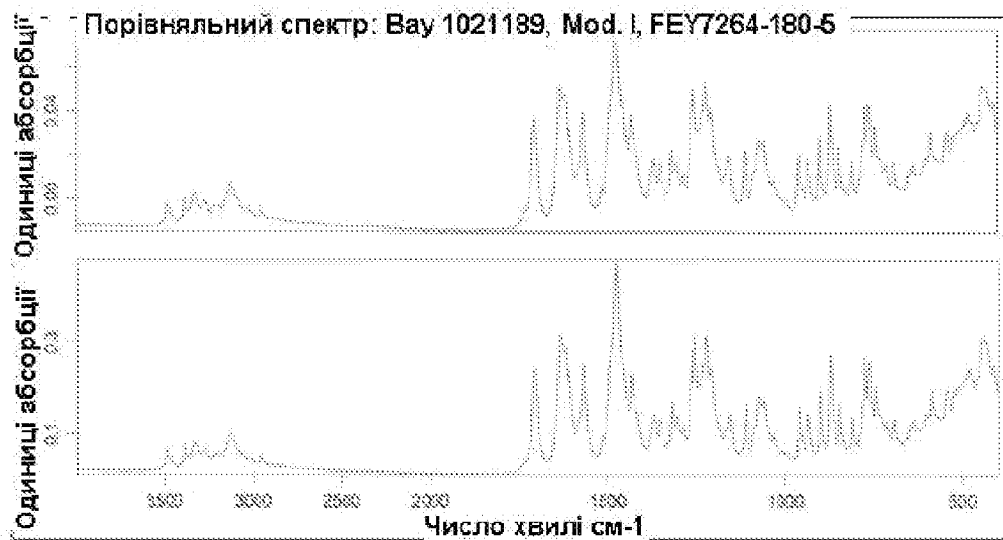


Fig. 7



Фіг. 8



Фіг. 9