РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 110080 A

(51) Int. Cl.
*C 07 D 277/24 (2006.01)*
*C 07 D 277/28 (2006.01)*
*C 07 D 277/30 (2006.01)*
*C 07 D 277/36 (2006.01)*
*C 07 D 277/40 (2006.01)*
*C 07 D 277/42 (2006.01)*
*A 61 K 31/425 (2006.01)*

(21) Заяв. № 110080/2007
(22) Заявено на 20.09.2006
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

| | | |
|---|---|---|
| (31) 119345 | (32) 20.07.1998 | (33) US |
| 326093 | 04.06.1999 | US |

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 11 на 28.11.2008
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. № 109682

(71) Заявител(и):
**ABBOTT LABORATORIES**
**ABBOTT PARK, IL (US)**
(72) Изобретател(и):
**John F. Bauer, Lake BluffP IL**
**Azita Saleki-Gerhardt, Libertyville, IL**
**Bikshandarkoil A. Narayanan, Mundelein, IL**
**Sanjay R. Chemburkar, Gurnee, IL**
**Ketan Patel, Arlington Heights, IL**
**Harry O. Spiwek, Kenosha, WI**
**Philip E. Bauer, Grayslake, IL**
**Kimberly A. Allen, Trevor, WI (US)**
(74) Представител по индустриална собственост:
**Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3**
(86) № и дата на PCT заявка:
**PCT/US1999/016334, 19.07.1999**
(87) № и дата на PCT публикация:
**WO2000/004016, 27.01.2000**

## (54) РИТОНАВИР, МЕТОД ЗА НЕГОВОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕТО МУ

(57) Изобретението се отнася до (2S,3S,5S)-5-{N-[N-(/N-метил-N-[/2-изопропил-4-тиазолил/метил] амино/карбонил-L-валинил)амино]-2-{N-[/5-тиазолил/метоксикарбонил]амино}-1,6-дифенил-3-хидроксихексан} (ритонавир), по-специално до чист по същество кристален ритонавир, до методи за получаването му и до фармацевтични състави, които го съдържат. Изобретението се отнася също така и до метод за получаване на чиста по същество кристална полиморфна Форма I на ритонавира и до метод за получаване на чиста по същество кристална полиморфна Форма II на ритонавира.

**6 претенции**

BG 110080 A

12.09.08

# РИТОНАВИР, МЕТОД ЗА НЕГОВОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕТО МУ

## ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до (2S,3S,5S)-5-{N-[N-(/N- метил-N-[/2-изопропил -4-тиазолил/метил ] амино/карбонил-L-валинил) амино]-2-{N-[/5-тиазолил/метоксикарбонил ] амино}-1,6-дифенил -3-хидроксихексан} (ритонавир), по-специално до чист по същество аморфен ритонавир, до методи за получаването му и до фармацевтични състави, които го съдържат. Изобретението се отнася също така и до метод за получаване на чиста по същество кристална полиморфна Форма I на ритонавира и до метод за получаване на чиста по същество кристална полиморфна Форма II на ритонавира.

## ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

За лечение на HIV-инфекциозно заболяване са одобрени инхибитори на HIV -протеаза. Особено ефективен инхибитор на HIV –протеазата е (2S,3S,5S)-5-{N-[N-(/N- метил-N-[/2-изопропил -4-тиазолил/метил ] амино/карбонил-L-валинил) амино]-2-{N-[/5-тиазолил/метоксикарбонил ] амино}-1,6-дифенил -3-хидроксихексан} (ритонавир), който се предлага на пазара като NORVIR®. За ритонавира е известно, че е способен да инхибира HIV –протеазата, HIV-инфекция, цитохром P450 монооксигеназата и че повишава фармакокинетиката на съединения, които се

12.03.08

метаболизират от цитохром P450 монооксигеназата. Ритонавирът е особено ефективен за инхибиране на HIV –инфекцията, когато се използва самостоятелно или в комбинация с един или повече инхибитори на обратна транскриптаза и/или с един или повече инхибитори на HIV –протеаза.

Ритонавир и методи за получаването му са описани в US 5,541.206/издаден на 30.07.1996. В този патент са описани методи за получаване на ритонавир в кристална полиморфна форма, наречена полиморфна Форма I. Ôîðìà I с висока степен на чистота се характеризира с рентгенова дифрактогрма, $^{13}$C-NMR спектър, IR-FT /инфрачервен спектър, трансформиран по Фурие/в близката инфрачервена област и IR-FT спектър в средната инфрачервена област. илюстрирани на фигури 1, 4, 6 и 8. Ъглите /2θ/ на характеристичните пикове в праховата рентгенова дифрактограма на чистата Форма I, илюстрани на фигура 1, са : $3.33^0\pm0.1^0$, $6.76^0\pm0.1^0$, $8.33^0\pm0.1^0$, $14.61^0\pm0.1^0$, $16.33^0\pm0.1^0$, $16.76^0\pm0.1^0$, $17.03^0\pm0.1^0$, $18.02^0\pm0.1^0$, $18.62^0\pm0.1^0$, $19.47^0\pm0.1^0$, $19.86^0\pm0.1^0$, $20.25^0\pm0.1^0$, $21.46^0\pm0.1^0$, $23.46^0\pm0.1^0$ и $24.36^0\pm0.1^0$.

Друг метод за получаването на ритонавир е описан в US 5,567,823/ издаден на 22.10.1996. При този метод също се получава кристална Форма I на ритонавир.

Фармацевтични състави, съдържащи ритонавир или негова фармацевтично приемлива сол са описани в US 5,541,206 / издаден

на 30.07.1996; 5,484,801/ издаден на 16.01.1996; 5,725,878/ издаден на 10.03.1998; 5,559,158 / издаден на 24.09.1998 è WO 98/22106 /публикувана на 28.05.1998 (съответстваща на US 08/966,495 A, заявена на 07.11.1997).

Използването на ритонавир за инхибиране на HIV-инфекция е описано в US 5,541,206/ издаден на 30.07.1996. Използването на ритонавир в комбинация с един или повече инхибитори на оратна транскриптаза за инхибиране на HIV-инфекция е описано в US 5,635,523/ издаден на 03.06.1997. Използването на ритонавир за инхибиране на цитохром P450 монооксигеназата и за повишаване фармакокинетиката на съединения, които се метаболизират от цитохром P450 монооксигеназата е описано във WO 97/01349 /публикувана на 16.01.1997 (съответстваща на US 08/687,774 A, заявена на 26.06.1996).

Всички цитирани публикации са включени в описанието за справка.

**Описание на фигурите**

Фиг. 1 илюстрира праховата рентгенова дифрактограма на кристална полиморфна Форма I на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 2 илюстрира праховата рентгенова дифрактограма на кристална полиморфна Форма II на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 3 илюстрира праховата рентгенова дифрактограма на аморфен ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 4 илюстрира $^{13}$C-NMR спектър при 400 MHz на кристална полиморфна Форма I на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 5 илюстрира $^{13}$C-NMR спектър при 400 MHz на кристална полиморфна Форма II на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 6 илюстрира IR-FT спектър в близката инфрачервена област на кристална полиморфна Форма I на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 7 илюстрира IR-FT спектър в близката инфрачервена област на кристална полиморфна Форма II на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 8 илюстрира IR-FT спектър в средната инфрачервена област на кристална полиморфна Форма I на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 9 илюстрира IR-FT спектър в средната инфрачервена област на кристална полиморфна Форма II на ритонавир с повишена чистота.

Фиг. 10 илюстрира калориметричната термограма , получена с диференциално сканиране на аморфен ритонавир с повишена чистота.

## ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до (2S,3S,5S)-5-{N-[N-(/N- метил-N-[/2-изопропил -4-тиазолил/метил ] амино/карбонил-L-валинил) амино]-2-{N-[/5-тиазолил/метоксикарбонил ] амино}-1,6-дифенил -3-

12.03.08

хидроксихексан} (ритонавир), по-специално до чист по същество аморфен ритонавир, до методи за получаването му и до фармацевтични състави, които го съдържат.

Аморфен ритонавир с повишена чистота, съгласно изобретението, може да се получи от кристална полиморфна Форма I на ритонавир посредством нейното стапяне и бързо охлаждане на стопилката. Изолирането на получената твърда фаза дава аморфен ритонавир.

Аморфен ритонавир с повишена чистота, съгласно изобретението, може да се получи също така и посредством бавно прибавяне на разтвор на Форма I на ритонавир в подходящ разтворител / например метиленхлорид и др., за предпочитане метиленхлорид / с концентрация, за предпочитане, около 1 г ритонавир в около 1.5-2.0 мл разтворител / за предпочитане, около 1 г ритонавир/около 1.5 мл метиленхлорид / в антиразтворител / например хексан, хептан и др., за предпочитане хексан /, при концентрация около 60-110 мл антиразтворител / грам ритонавир, за предпочитане около 85-90 мл хексан / грам ритонавир, последвано от изолиране / например, филтруване / на получената твърда фаза.

Аналогично, аморфен ритонавир с повишена чистота, съгласно изобретението, може да се получи също така и посредством прибавяне на разтвор на Форма I на ритонавир в подходящ разтворител като метанол или подобен на него разтворител, за предпочитане метанол с концентрация, за предпочитане, около 1 г

12.03.08

ритонавир в около 1.5-2.0 мл разтворител / за предпочитане, около 1 г ритонавир/около 1.5 мл метанол/ в антиразтворител / например метил-трет.-бутил етер или подобен нему/, при концентрация около 60-150 мл антиразтворител / грам ритонавир, за предпочитане около 100 мл метил-трет.-бутил етер / грам ритонавир, последвано от изолиране / например, филтруване / на получената твърда фаза.

При друго изпълнение на изобретението, аморфен ритонавир с повишена чистота, съгласно изобретението, може да се получи също така и посредством бавно прибавяне на разтвор на Форма I на ритонавир в подходящ разтворител /например, метанол или подобен на него разтворител, за предпочитане метанол/ с концентрация около 1 г ритонавир в около 1.5-2.0 мл разтворител / за предпочитане, около 1 г ритонавир/около 1.6 мл метанол/ във вода при около $0^0$C, при концентрация около 400-500 мл вода / грам ритонавир, за предпочитане около 400 мл вода/ грам ритонавир, последвано от изолиране / например, филтруване / и сушене на получената твърда фаза.

При друг вариант на изпълнение, аморфен ритонавир с повишена чистота, съгласно изобретението, може да се получи също така и посредством лиофилизиране на разтвор на Форма I на ритонавир. Подходящи разтворители за целта са $C_1$- $C_3$ алкохоли. По-предпочитан разтворител е изобутанола.

12.05.08

Съответно, съгласно изобретението, може да се получи Форма II на ритонавир с повишена чистота посредством внасяне на кристални зародиши в разтвор на Форма I на ритонавир в подходящ разтворител / за предпочитане $C_1$-$C_3$ алкохол; за предпочитане етанол /. Кристалните зародиши са неразтворен (2S)-N-((1S)-1-бензил -2-((4S,5S)-4-бензил -2-оксо 1,3-оксазолидин -5-ил)етил-2-((((2-изопропил-1,3-тиазол -4-ил)метил)амино)карбонил)амино) -3-метилбутанамид. При предпочитаното изпълнение, Форма I на ритонавир се разтваря в етанол / за предпочитане, етанол 200 / при концентрация от около 150 г/л до около 200 г/л, за предпочитане околро 160 г/л. В този разтвор се внасят кристални зародиши на (2S)-N-((1S)-1-бензил -2-((4S,5S)-4-бензил -2-оксо 1,3-оксазолидин -5-ил)етил-2-((((2-изопропил-1,3-тиазол -4-ил)метил)амино)карбонил)амино) -3-метилбутанамид в количество от около 0.02 г до около 0.10 г кристални зародиши / грам ритонавир. Количеството на внесените кристални зародиши трябва да надвишава количеството на насищане в използвания разтворител, като по този начин се осигуряват неразтворени кристални зародиши в разтвора на ритонавира. Сместа се оставя да престои при температура от около $0^0$C до около $15^0$ C / за предпочитане, около $5^0$C / в продължение на от около 12 до около 48 часа / за предпочитане, около 24 часа /. Образуваната кристална Форма II на ритонавир се изолира чрез филтруване.

12.03.08

При друг предпочитан метод, значително чиста Форма II на ритонавир може да се получи чрез прекристализация на Форма I или на смес от Форма I и Форма II из разтвор в подходящ разтворител / например етилацетат, изопропилацетат, хлороформ и други разтворители с подобна диелектрична константа; за предпочитане етилацеитат / като се внесат кристални зародиши на Форма II, последвано от прибавяне на антиразтворител / например хептан, хексан, толуен, петролеев етер и други антиразтворители с подобна диелектрична константа; за предпочитане хептан/. Количеството на внесените кристални зародиши трябва да надвишава количеството на насищане в използвания разтворител, като по този начин се осигуряват неразтворени кристални зародиши в разтвора на ритонавира. При предпочитаното изпълнение ритонавир / Форма I или смес от Форма I и Форма II/ се разтваря в етилацетат / осоло 4.0 л до около 6.0 л/кг ритонавир / с нагряване / от около 65$^0$C до около 70$^0$C /. Разтворът се охлажда бавно до около 55$^0$C -50$^0$C, за предпочитане до около 52$^0$C. Прибавят се кристалните зародиши от ритонавир Форма II / от около 0.5 г кристални зародиши от Форма II / кг ритонавир до около 10.0 г кристални зародиши от Форма II / кг ритонавир, за предпочитане, около 1.25 г кристални зародиши от Форма II / кг ритонавир / и сместа се разбърква в продължение на 1 час при температура от около 55$^0$C -50$^0$C, за предпочитане при 52$^0$C.

12.03.08

Количеството на внесените кристални зародиши трябва да надвишава количеството на насищане в използвания разтворител, като по този начин се осигуряват неразтворени кристални зародиши в разтвора на ритонавира. При разбъркване се прибавя хептан / от около 1.0 л/ кг ритонавир до около 4.0 л/кг ритонавир, за предпочитане около 2.8 л/кг/ и сместа се оставя да се охлади бавно до около 25$^0$C, след което се разбърква най-малко 12 часа при 25$^0$C. Продуктът се изолира чрез филтруване/ центрофугиране и се суши във вакуум при повишена температура. В производствен мащаб / при партиди от 300-400 кг / се наблюдава значително по-бързо изолиране чрез филтруване/центрофугиране за Форма II, отколкото за същото количество от Форма I / 16 часа спрямо 24-30 часа /.

Установи се също така, че Форма II или смес от Форма II и Форма I могат да се превърнат в чиста по същество Форма I посредством разтваряне при нагряване на Форма II или смес от Форма II и Форма I в подходящ разтворител, / например етилацетат, изопропилацетат и др., за предпочитане етилацетат /, до получаване на разтвор с концентрация около 1 кг ритонавир / 4 л разтворител / за предпочитане етилацетат /. Горещият разтвор на ритонавир бавно се прибавя / за предпочитане през филтър / към суспензия от кристални зародиши на ритонавир Форма I / от около 0.5% до около 10 % тегловни спрямо количеството ритонавир

Форма II или сместа от Форма II и Форма I, за преспочитане от около 0.5% до около 5 % тегловни, най-добре от около 0.5% до около 1 % тегловни/ в антиразтворител / например хептан или хексан, за предпочитане хептан /, до постигане на концентрация от около 1 кг ритонавир /Форма II или смес от Форма II и Форма I/ на около 4-8 л антиразтворител / за предпочитане окол 1 кг ритонавир /Форма II или смес от Форма II и Форма I/ на около 4 л хептан. Сместа се охлажда до около 25$^0$C и се разбърква най-малко 3 часа. Изолирането / например посредством филтруване / и сушенето на получената твърда фаза води до получаването на ритонавир Форма I.

Дадените по-долу примери илюстрарат по-пълно изобретението.

## ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ

Пример 1

Получаване на аморфен ритонавир

Кристална полиморфна Форма I на ритонавир / 100 г / се стапя при 125$^0$C. Стопилката се поддържа в продържение на 3 часа при 125$^0$ C. След това се охлажда бързо като съда със стопилката се поставя в дюаров съд с течен азот. Получената стъкловидна маса се смила в хаван до получаването на аморфния ритонавир / 100 г /. Рентгеновият дифракционен анализ на прахова проба потвърждава аморфността на продукта. Диференциалният сканиращ калориметричен анализ показва, че температурата на остъкляване

е в границите от около 45$^0$ С до около 49$^0$С . / Измерената начална температура е 45.4$^0$ С, крайната е при 49.8$^0$С, със средна стойност 48.99$^0$ С/.

Пример 2

Получаване на (2S)-N-((1S)-1-бензил -2-((4S,5S)-4-бензил -2-оксо 1,3-оксазолидин -5-ил)етил-2-((((2-изопропил-1,3-тиазол -4-ил)метил)амино)карбонил)амино) -3-метилбутанамид

Пример 2 а

Получаване на (4S,5S)-5-((2S)-2-трет.-бутилоксикарбонил амино-3-фенилпропил)-4-бензил-1,3-оксазолидин -2-ii

(2S, 3S, 5S)-2-амино-3-хидрокси-5-трет.- бутилоксикарбонил амино-1,6-дифенилхексан сукцинат / 30 г, 63 ммола ; US 5,654,466/, //, 5-тиазолил/метил/-/4-нитрофенил/карбонат хидрохлорид /22.2 г.; US 5,597,926/ и натриев хидрогенкарбонат / 16.2 г / се смесват с 300 мл вода и 300 мл етилацетат и сместа се разбърква 30 минути при стайна температура. Органичният слой се отделя и се нагрява 12 часа при 60$^0$С , след което се разбърква 6 часа при 20-25$^0$ С. Прибавят се 3 мл амониев хидроксид /29 % амоняк във вода / и сместа се разбърква час и половина. Получената смес се промива с 4 х 200 мл 10 %-ен воден разтвор на калиев карбонат, органичният слой се отделя и се изпарява във вакуум до получаването на масло. Маслото се суспендира в около 250 мл хептан. Хептанът се изпарява във вакуум до получаването на твърд

жълт продукт. Последният се разтваря в 300 мл тетрахидрофуран / ТХФ/ и се прибавят 25 мл 10 %-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След разбъркване в продължение на 3 часа pH на сместа се нагласява на 7 чрез прибавяне на 4 N HCl / около 16 мл /. ТХФ се изпарява във вакуум, към водния остатък се прибавят 300 мл дестилирана вода. След разбъркване на получената смес се получава фина суспензия от твърд продукт. Твърдата фаза се събира чрез филтруване и се промива с вода / 1400 мл /, на няколко порции, при което се получава желания продукт.

Пример 2б

Получаване на (4S,5S)-5-((2S)-2-амино-4-бензил-1,3-оксазолидин -2-ii

Суровият , влажен продукт от Пример 2а се суспендира в 1N-на HCl /192 мл / и суспензията се нагрява при 70$^0$C с разбъркване. След един час се прибавя ТХФ / 100 мл / и разбъркването продължава още 4 часа при 65$^0$C. След това сместа се охлажда до 20-25$^0$C и се разбърква една нощ при 20-25$^0$C. ТХФ се отстранява посредством изпаряване под вакуум и полученият воден разтвор се охлажда до около 5$^0$C, което предизвиква появата на известно количество утайка. pH на водната смес се нагласява на 7 чрез прибавяне на 50%-ен воден разтвор на натриев хидроксид / около 18.3 г /. Получената смес се екстрахира с етилацетат / 2 x 100 мл / при около 15$^0$C. Събраните органични екстракти се промиват с 100 мл солев разтвор и органичният слой се отделя, разбърква се с

12.03.08

натриев сулфат / 5 г / и с Darco G-60 /3 г /. Тази смес се затопля на котлон в продължение на един час при 45°С. След това сместа се филтрува на горещо през слой от инфузорна пръст и филтърният слой се промива с етилацетат / 100 мл /. Филтратът се изпарява под вакуум до получаването на масло. Това масло се разтваря отново в метиленхлорид / 300 мл / и разтворителят се изпарява във вакуум. Полученото масло се суши при стайна температура във вакуум до получаването на желания продукт / 18.4 г / под формата на стъкловиден сироп.

Пример 2в

Получаване на (2S)-N-((1S)-1-бензил -2-((4S,5S)-4-бензил -2-оксо 1,3-оксазолидин -5-ил)етил-2-((((2-изопропил-1,3-тиазол -4-ил)метил)амино)карбонил)амино) -3-метилбутанамид

N-((N-метил-N-((2-изопропил-4-тиазолил)метил)амино) карбонил)-L-валин /10.6 г, 33.9 ммола; US 5,539,122 и WO 98/00410/, продуктът от Пример 2б / 10.0 г, 32.2 ммола/ и 1-хидроксибензотриазол / 5.2 г, 34 ммола/ се разтварят в ТХФ / 200 мл /. След това към тетрахидрофурановата смес се прибавя 1,3-дициклохексилкарбодиимид /ДЦК, 7.0 г, 34 ммола/ и сместа се разбърква 4 часа при 22°С. Прибавя се лимонена киселина / 25 мл , 10 %-ен воден разтвор / и разбъркването продължава още 30 минути. След това ТХФ се изпарява във вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат / 250 мл / и се промива с 10 %-ен разтвор на

12.03.08

лимонена киселина / 175 мл /. За ускоряване разделянето на слоевете се прибавя натриев хлорид / 5 г /. Органичният слой последователно се промива с 10 %-ен разтвор на натриев бикарбонат / 2 х 200 мл / и с вода /200 мл /. След това органичният слой се суши над натриев сулфат / 20 г /, филтрува се и се изпарява под вакуум. Полученият продукт / 20.7 г под формата на пяна/ се разтваря в горещ етилацетат / 150 мл / и след това се прибавя хептан / 75 мл /. При охлаждане се прибавят още 75 мл хептан и сместа се нагрява на обратен хладник. При охлаждане до стайна температура не се образува никаква утайка. Разтворителите се изпаряват под вакуум и остатъкът се разтваря отново в смес от 200 мл етилацетат и 100 мл хептан. Малкото количество неразтворен твърд продукт се отстранява посредством филтруване. Филтратът се изпарява под вакуум и остатъкът се разтваря в смес от 100 мл етилацетат и 50 мл хептан до получаването на прозрачен разтвор. Разтворът се охлажда до -10$^0$C и се образува бяла утайка. Сместа престоява 24 часа при -15$^0$C. Полученият твърд продукт се събира чрез филтруване, промива се със смес от 1:1 етилацетат/хептан / 2 х 24 мл / и се суши във вакуум сушилня при 55$^0$C до получаване на желаното съединение под формата на твърд бежов продукт / 16.4 г /.

$^1$H NMR /DMSO-$d_6$/ $\delta$ 7.84 /1H, d, J=8.6 /, 7.71 /1H, s /, 7.32-7.11 /11H, m/, 6.09 /1H, d, J=8.5 /, 4.51 /1H, AB, J=16.2 /, 4.43 /1H, AB,

12.03.08

J=16.2/, 4.22 /1H, m /, 4.07 /1H, m/, 3.96 /1H, dd, J=7.3 , 7.4 /,3.65 /1H. m/, 3.23 /1H, septuplet, J=6.9 /, 2.89 /3H, s/, 2.84-2.60 /4H, m/, 1.94 /1H, m/, 1.76-1.49 /2H, m /, 1.30 /6H, d, J=6.9 /, 0.80 /3H, d, J=5.8 /, 0.77 /3H, d, J=5.8 /.

$^{13}C$ NMR /DMSO-$d_6$/ δ 177.2, 171.5, 157.6, 157.5, 152.8, 138.3, 136.5, 129.5, 129.2, 128.2, 128.0, 126.4, 126.0, 114.0, 77.2, 59.9, 57.6, 48.2, 46.2, 40.4, 40.1, 39.1, 34.5, 32.4, 30.3, 22.8, 22.8, 19.4, 18.3.

Пример 3

Получаване на кристален ритонавир /Форма II/

Към разтвор на 1.595 г ритонавир Форма I в 10 мл етанол 200 се прибавя такова количество от продукта от Пример 2в, че цялото прибавено количество от продукта от Пример 2в да не се разтвори. Тази смес престоява 24 часа при около $5^0$ С. Получените кристали се изолират чрез филтруване през 0.45 микрона найлонов филтър и се сушат на въздуха до получаването на ритонавир Форма II.

Пример 4

Алтернативно получаване на ритонавир /Форма II/

В реактор се смесват етилацетат / 6.0 л/кг ритонавир / с ритонавир / Форма I или смес от Форма I и Форма II /. Сместа се разбърква и се нагрява при $70^0$ С, докато всички твърди продукти се разтворят. Разтворът се филтрува / с центробежна помпа и патронни филтри с размери 5 x 20 инча и с порьозност 1.2 микрона / и филтратът се охлажда до $52^0$ С със скорост 2-$10^0$С /час. Към

12.03.08

този разтвор се прибавя известно количество кристални зародиши от ритонавир Форма II / около 1.25 г кристални зародиши от Форма II / кг ритонавир/, така че цялото количество от кристални зародиши да не се разтвори и сместа се разбърква не по-малко от един час при 52°C със скорост 15 об/мин. След това сместа се охлажда до 40°C със скорост 10°C /час. Прибавя се хептан / 2.8 л /кг ритонавир / със скорост 7 л/мин при разбъркване. Сместа се охлажда до 25°C със скорост 10°C /час при разбъркване. След това сместа се разбърква не по-малко от 12 часа при 25°C. Продуктът се изолира посредством филтруване с центрофуга от типа Heinkel / в продължение на около 16 часа /. Полученият продукт се суши при 55°C във вакуум / 50 мм живачен стълб / в продължение на 16-25 часа, до получаването на кристален ритонавир Форма II.

Пример 5

Получаване на аморфен ритонавир

Ритонавир Форма I / 40 г / се разтваря в метиленхлорид / 60 мл /. Този разтвор се прибавя бавно, в продължение на 15 минути, в облодънна колба, запълнена с хексан / 3.5 л/, снабдена с бъркалка. Получената суспензия се разбърква 10 минути. Утайката се филтрува и суши при стайна температура във вакуумна сушилня до получаване на аморфен ритонавир / 40 г /.

Пример 6

Получаване на аморфен ритонавир

12.03.08

Ритонавир Форма I / 5 г / се разтваря в метанол / 8 мл /. Този разтвор се прибавя бавно в облодънна колба, запълнена с дестилирана вода /2 л /, снабдена с бъркалка, като вътрешната температура се поддържа около 0°С. Полученият твърд продукт се филтрува до получаването на лепкава маса, която се суши във вакуумна сушилня при температура 20-25°С в продължение на 12-18 часа, до получаването на аморфен ритонавир / 2.5 г /.

Пример 7

Получаване на ритонавир Форма I

Ритонавир Форма II / 1 кг / се зарежда в реактор /А/, последван от етилацетат / 4 л /. Тази смес се нагрява на обратен хладник до разтварянето на всички твърди продукти.

В друг реактор /Б/ се зарежда известно количество кристални зародиши от ритонавир Форма I / 5 г /, след което се прибавя такова количество хептан / 4л /, че да не се разтвори цялото количество кристални зародиши. Сместа /суспензията / се разбърква при 23± 5°С.

Горещият разтвор от реактор А се влива бавно, за не-полко от 2 часа. в сместа на реактора Б през 0.2 микрона патронен филтър. Получената в реактор Б суспензия се охлажда до 20°С и се разбърква в продължение на не по-малко от 3 часа. Получената суспензия се филтрува, твърдият остатък се промива с хептан и се

суши във вакуумна сушилня при 65°C до получаването на ритонавир Форма I.

Използваният тук термин "чист по същество" по отношение на аморфния ритонавир, се отнася до аморфен ритонавир с чистота по-висока от 90 %. Това означава, че аморфният ритонавир не съдържа повече от 10 % от някое друго съединение и по-специално, не съдържа повече от 10 % от друга форма на ритонавир. За предпочитане терминът "чист по същество" се отнася до аморфен ритонавир с чистота по-висока от 95 %. Това означава, че аморфният ритонавир не съдържа повече от 5 % от някое друго съединение и по-специално, не съдържа повече от 5 % от друга форма на ритонавир. Най -добре е терминът "чист по същество" когато се отнася до аморфен ритонавир с чистота по-висока от 97 %. Това означава, че аморфният ритонавир не съдържа повече от 3 % от някое друго съединение и по-специално, не съдържа повече от 3 % от друга форма на ритонавир.

Рентгеновият дифракционен анализ на прахови проби се извършва по следния начин: Пробите за анализ се подготвят чрез нанасяне на прахообразна проба / не е необходимо предварително смилане / в тънък слой върху прободържателя, след което се заглажда леко с микроскопско покривно стъкло. Използва се системата Nicolet 12/V X-ray Diffraction System, със следните параметри: източник на рентгеново лъчение :Cu-Kα1; обхват: 2.00-40.00°2θ; скорост на

12.03.08

сканиране:1.00 градус/минута; стъпка: 0.02 градуса; дължина на вълната: 1.540562 A.

Позициите на характеристичните пикове в рентгеновата дифрактограма на прахови проби при полиморфните форми са представени чрез положение на ъглите /2θ/ с допустимо отклонение $\pm 0.1^0$. Това допустимо отклонение е определено в US Pharmacopoeia, стр. 1843-1844 /1995 /. Това отклонение от $\pm 0.1^0$ е предназначено да се използва при сравняването на ренгеновите дифрактограми на две прахови проби. На практика ако за пика на една дифрактограма е определен интервал от позиция на ъглите /2θ/, които представляват измерената позиция $\pm 0.1^0$ и за пика на друга дифрактограма са определени граници на позиция на ъглите, представляващи измерената позиция $\pm 0.1^0$ и ако тези граници се припокриват, тогава се смята, че двата пика имат едни и същи позиции на ъглите /2θ/. Например, ако за пик на една дифрактограма е определена позиция $5.20^0$, за целите на сравнението, допустимото отклонение позволява за пика да се определи позиция в интервала $5.10^0$-$5.30^0$. Ако при сравнение за пика на друга дифрактограма е определена позиция $5.35^0$, да целите на сравнението, допустимото отклонение позволява на пика от втората дифрактограма да бъде определена позиция в интервала $5.25^0$-$5.45^0$. Тъй като има припокриване на двата интервала на позиците на пиковете / т.е. $5.10^0$-$5.30^0$ и $5.25^0$-$5.45^0$ /

се приема, че двата сравнявани пика имат една и съща позиция на ъглите /2θ/.

Анализът с NMR на твърдите проби се осъществява по следния начин - използва се апаратура Bruker AMX-400 MHz със следните параметри : CP-MAS; ÷честота на спектрометъра за $^{13}C$ - 100.627952576 MHz; импулсна последователност -cp2lev; време за контакт -2.5 милисекунди; температура - 27.0$^0$C; спин-честота- 7000 Hz; време на релаксация -6.000 секунди; 1-ви импулс с ширина 3.8 микросекунди; 2-ри импулс с ширина 8.6 микросекунди; време за получаване на данни-0.034 секунди; степен на разцепване- 30303.0 Hz; 2000 сканирания.

Инфрачервеният анализ с трансформация по Фурие в близката ИЧ-област се осъществява по следния начин :-пробите се анализират под формата на чисти, неразредени прахове, поставени в прозрачен стъклен флакон с вместимост една драхма. Използва се спектрометър Nicolet Magma System 750 FT-IR със сонда за близката ИЧ-област с оптично влакно- Nicolet SablR със следните параметри: източник-бяла светлина; детектор- PbS; сплитер на лъча-$CaF_2$; разстояние на пробана-1.000; битове на дигитайзера- 20; скорост на огледалото 0.3165; бленда -50.00; усилване на пробата - 1.0; филтър за високи стойности -200.0000; филтър за ниски стойности-11000.0000; брой сканирания на пробата- 64; колекторна дължина 75.9 секунди; разрешаваща способност -8.000; брой на

сканирани точки- 8480; брой на FFT точки- 8192; честота на лазера - 15798.0 $см^{-1}$; позиция на пика на интерферограмата -4096; аподизация - Happ-Genzel; брой на фонови сканирания -64 и усилване на фона -1.0.

Инфрачервеният анализ в близката ИЧ-област се осъществява по следния начин :-пробите се анализират под формата на чисти, неразредени прахове. Използва се спектрометър Nicolet Magma System 750 FT-IR с приспособление Spectra-Tech InspectIR за видеомикроанализ и германиев кристал с атенюирано общо отражение /Ge ATR/ със следните параметри: източник-инфрачервена светлина; детектор-MCT/A; сплитер на лъча-KBr; разстояние на пробата -2.0000; битове на дигитайзера-20; скорост на огледалото -1.8988; бленда -100.00; усилване на пробата -1.0; филтър за високи стойности-200.0000; филтър за ниски стойности-20000.0000; брой на сканирания на пробата-128; колекторна дължина -79.9 секунди; разрешаваща способност -4.000; брой на сканирани точки-8480; брой на FFT точки-8192; честота на лазера - 15798.0 $см^{-1}$; позиция на пика на интерферограмата - 4096; аподизация-триъгълна; брой на фонови сканирания-128 и усилване на фона -1.0.

Диференциалният сканиращ калориметричен анализ на пробите се осъществява по следния начин :-използва се термичен анализатор AT.A. Instruments Thermal Analyzer 3100 с диференциален сканиращ

калориметричен модул 2910 с модулиран софтуер DSC, версия 1.1A. Параметрите за анализа са: тегло на пробата 2.28 мг, поставена в покрит, но не плътно затворен алуминиев съд; скорост на нагряване от стайна температура до 150$^0$C - 5$^0$C/минута в поток от азот.

Описаните по-горе в текста изпълнения са само илюстративни и не са предназначени за ограничаване обхвата на изобретението. Всички варианти и промени, очевидни за специалиста в дадената област на техниката, попадат в духа и обхвата на изобретението, определен с представените по-долу претенции.

12.03.08

Патентни претенции

1. Метод за получаване на фармацевтичен състав, съдържащ ритонавир, като споменатият метод включва:

прибавяне на Форма II кристален ритонавир към контейнер; и

смесване на ритонавир и допълнителни компоненти в споменатия контейнер.

2. Метод съгласно претенция 1, където споменатият контейнер представлява смесителен танк.

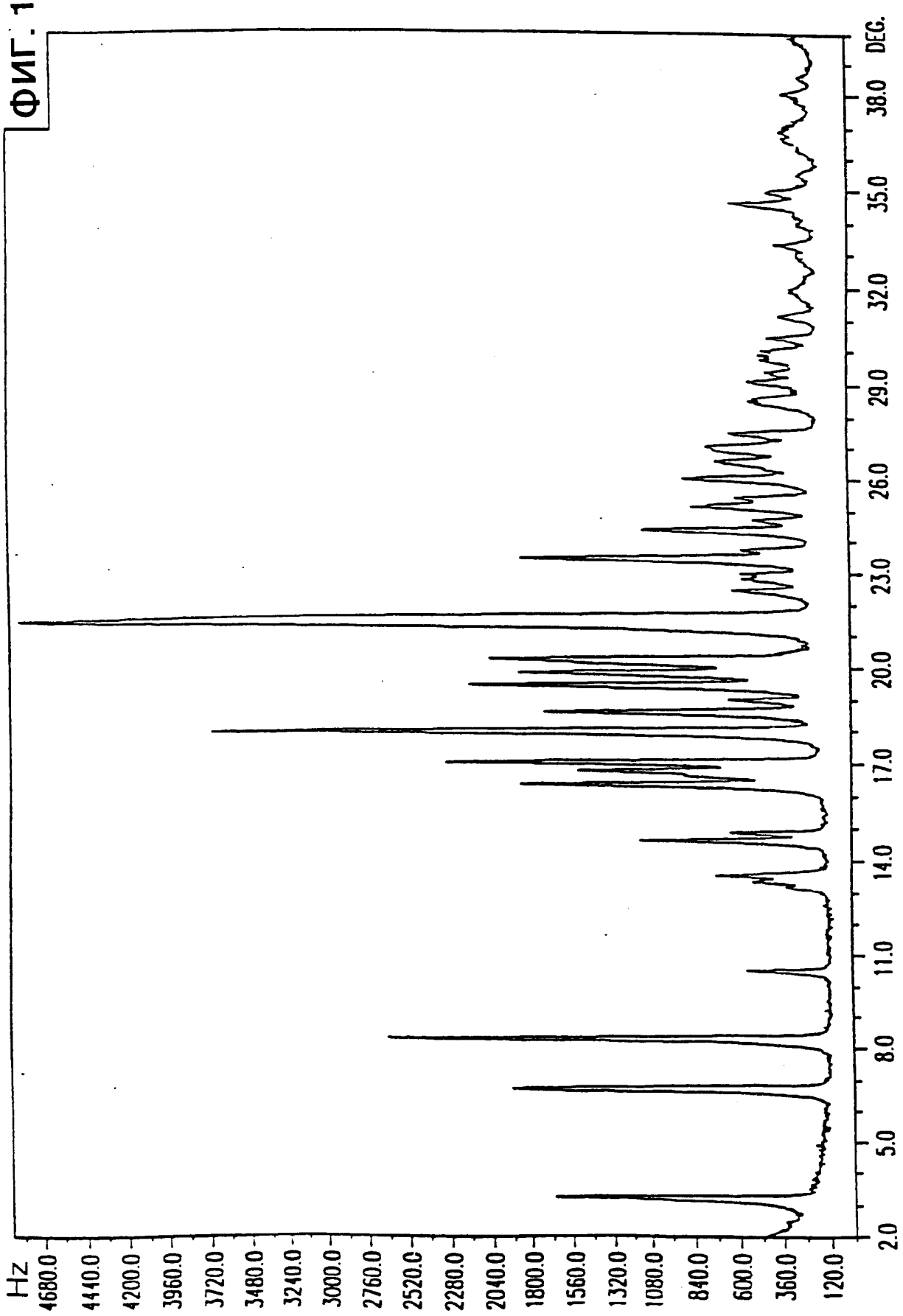
3. Метод съгласно коя да е от претенциите 1 до 2, където споменатият фармацевтичен състав е разтвор.

4. Метод съгласно коя да е от претенциите 1 до 3, където споменатата Форма II кристален ритонавир има характерни пикове в ренгеновата дифрактограма при стойности на две тета от 8.67°± 0.1°, 9.88° ± 0.1°, 16.11 ± 0.1°, 16.70° ± 0.1°, 17.36° ± 0.1°, 17.78° ± 0.1°, 18.40° ± 0. 1°, 18.93° ± 0. 1°, 20.07° ± 0. 1°, 20.65° ± 0. 1°, 21.71° ± 0.1° и 25.38° ±0.1°.

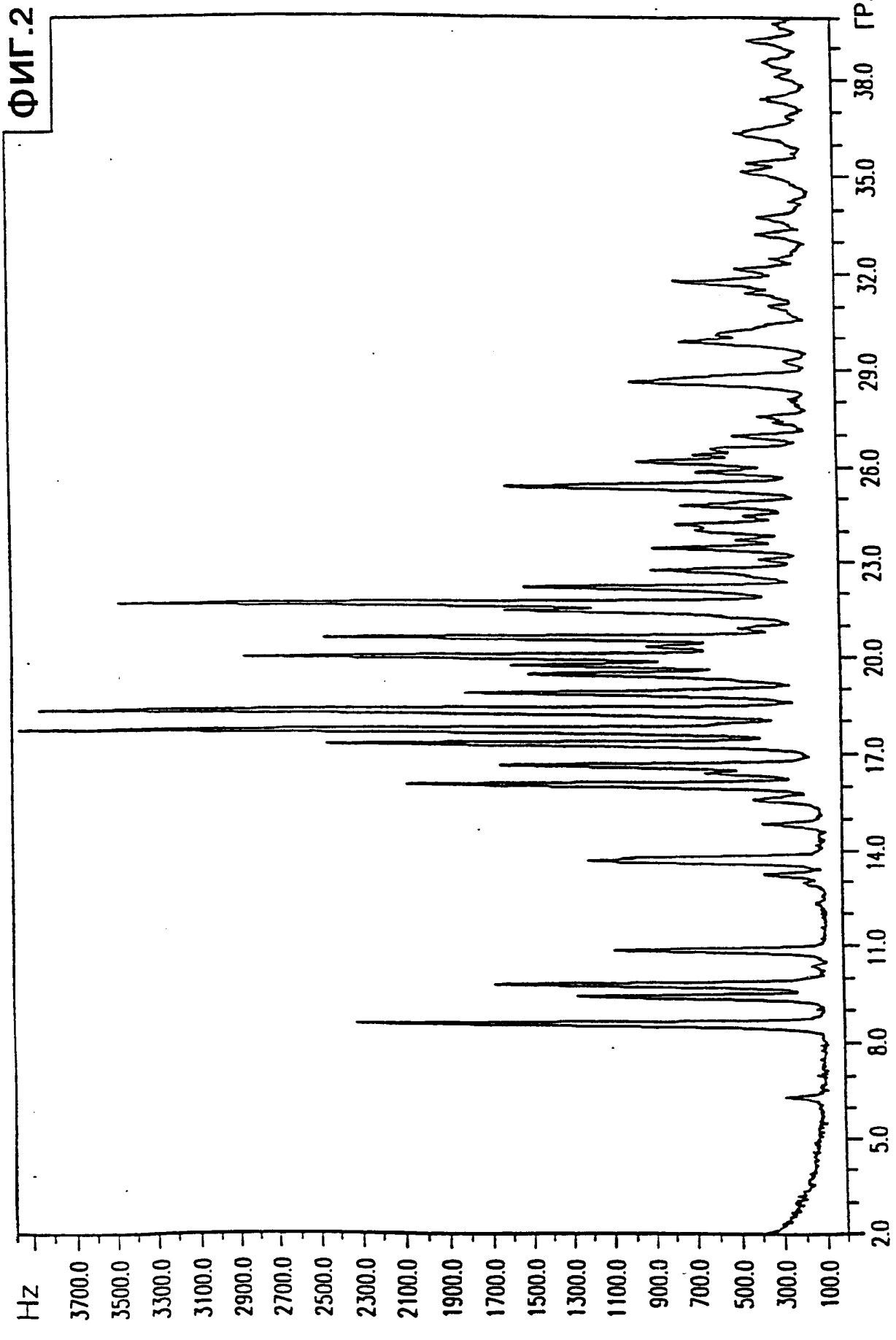
5. Метод съгласно коя да е от претенциите 1 до 3, където споменатата Форма II кристален ритонавир има характерни пикове в ренгеновата дифрактограма при стойности на две тета от 8.67°± 0.1°, 9.51° ± 0.1°, 9.88° ± 0.1°, 10.97 ± 0.1°, 13.74 ± 0.1°, 16.11 ± 0.1°, 16.70° ± 0.1°, 17.36° ± 0.1°, 17.78° ± 0. 1°, 18.40° ± 0. 1°, 18.93° ± 0. 1°, 19.52 ± 0.1°, 19.80 ± 0.1°, 20.07° ± 0. 1°, 20.65° ± 0. 1°, 21.49 ± 0.1°, 21.71° ± 0.1°, 22.23 ± 0.1°, 25.38° ±0.1°, 26.15° ± 0.1° и 28.62° ± 0.1°.

6. Фармацевтичен състав, получен по метода съгласно една от претенциите 1 до 5.

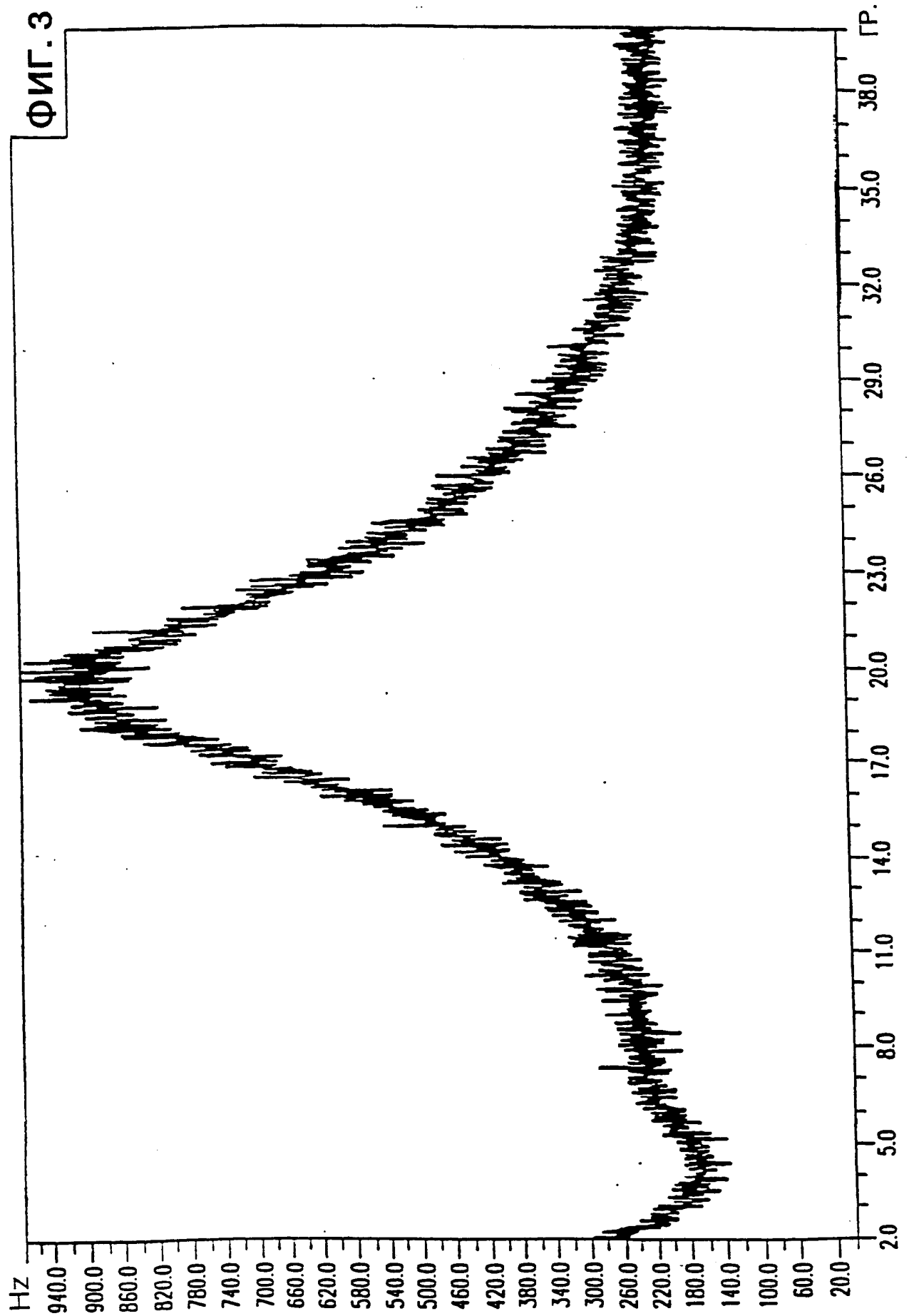
ФИГ. 1

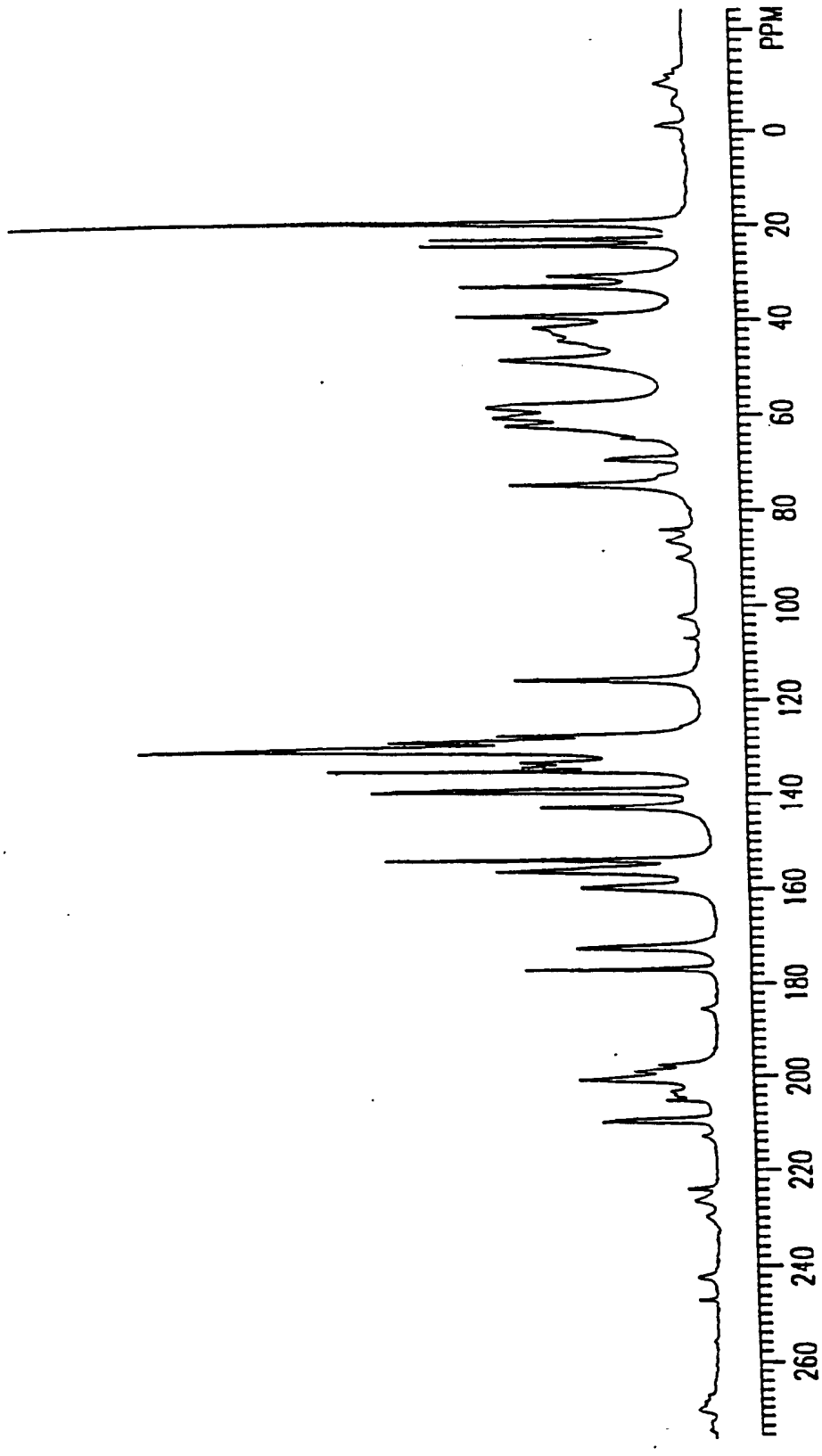

Hz
4680.0
4440.0
4200.0
3960.0
3720.0
3480.0
3240.0
3000.0
2760.0
2520.0
2280.0
2040.0
1800.0
1560.0
1320.0
1080.0
840.0
600.0
360.0
120.0
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
DEG.

ФИГ.2

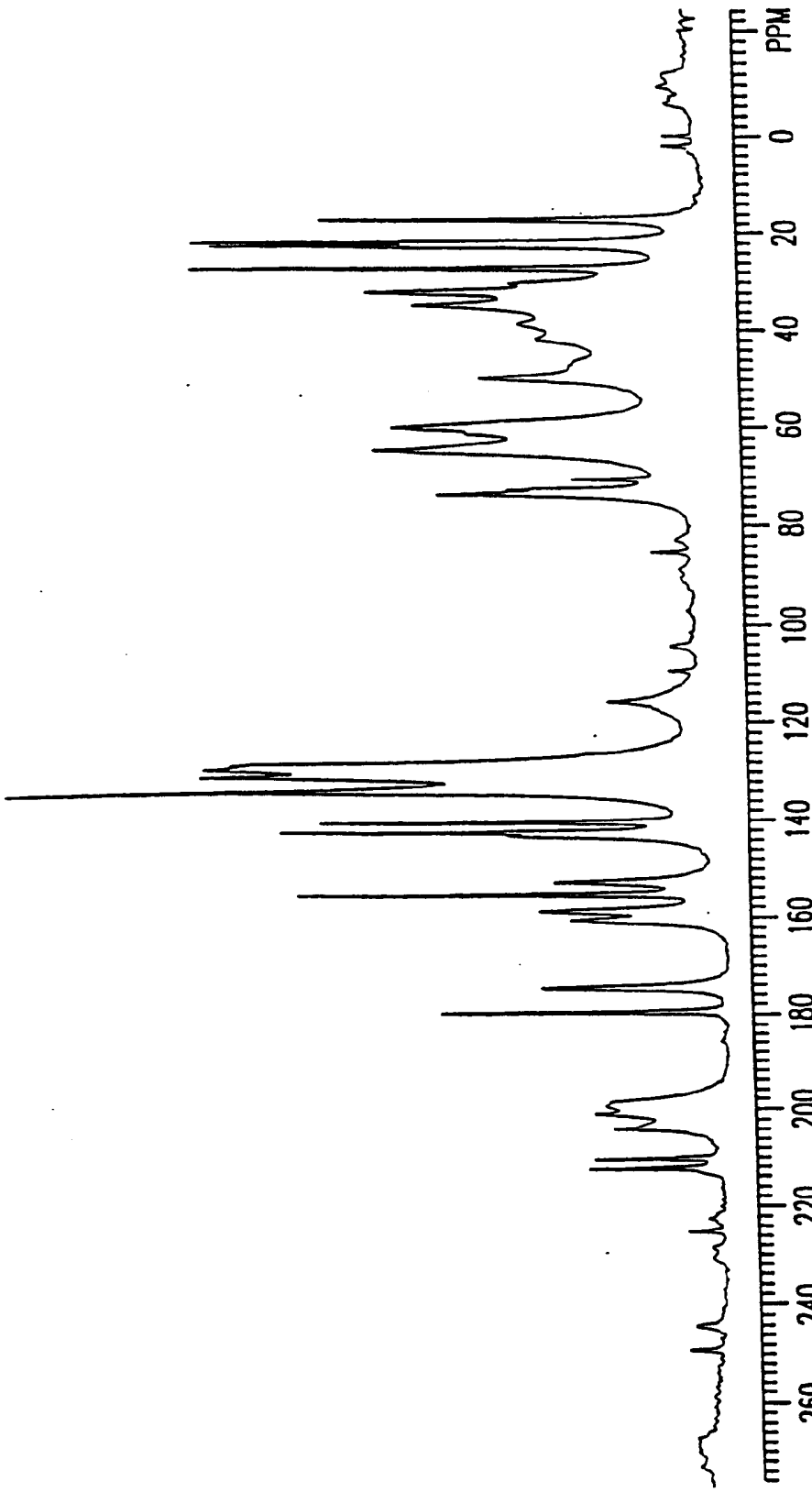

Hz
3700.0
3500.0
3300.0
3100.0
2900.0
2700.0
2500.0
2300.0
2100.0
1900.0
1700.0
1500.0
1300.0
1100.0
900.0
700.0
500.0
300.0
100.0
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
ГР.

ФИГ. 3

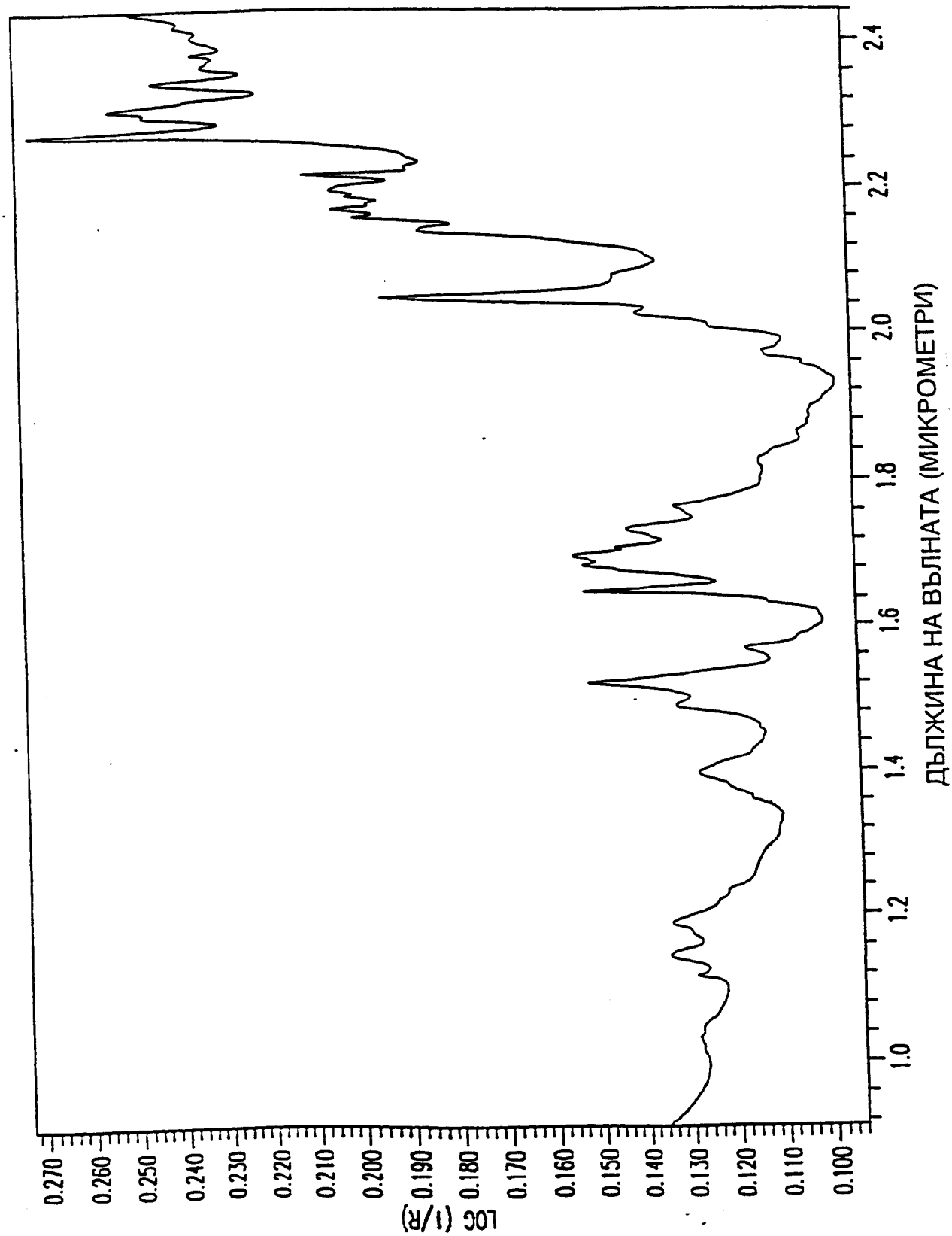

Hz
940.0
900.0
860.0
820.0
780.0
740.0
700.0
660.0
620.0
580.0
540.0
500.0
460.0
420.0
380.0
340.0
300.0
260.0
220.0
180.0
140.0
100.0
60.0
20.0
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
ГР.



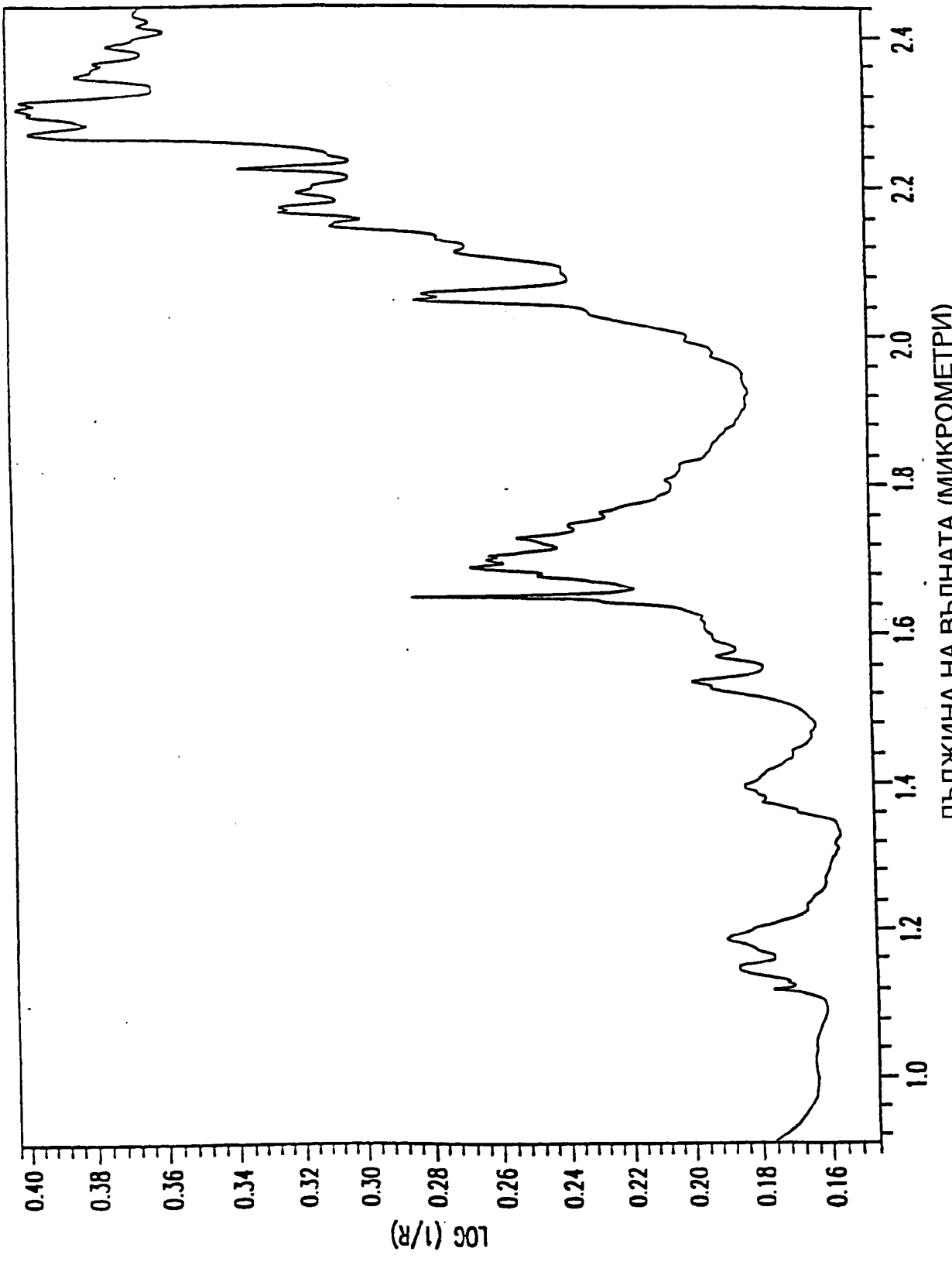

ФИГ.4




ФИГ.5

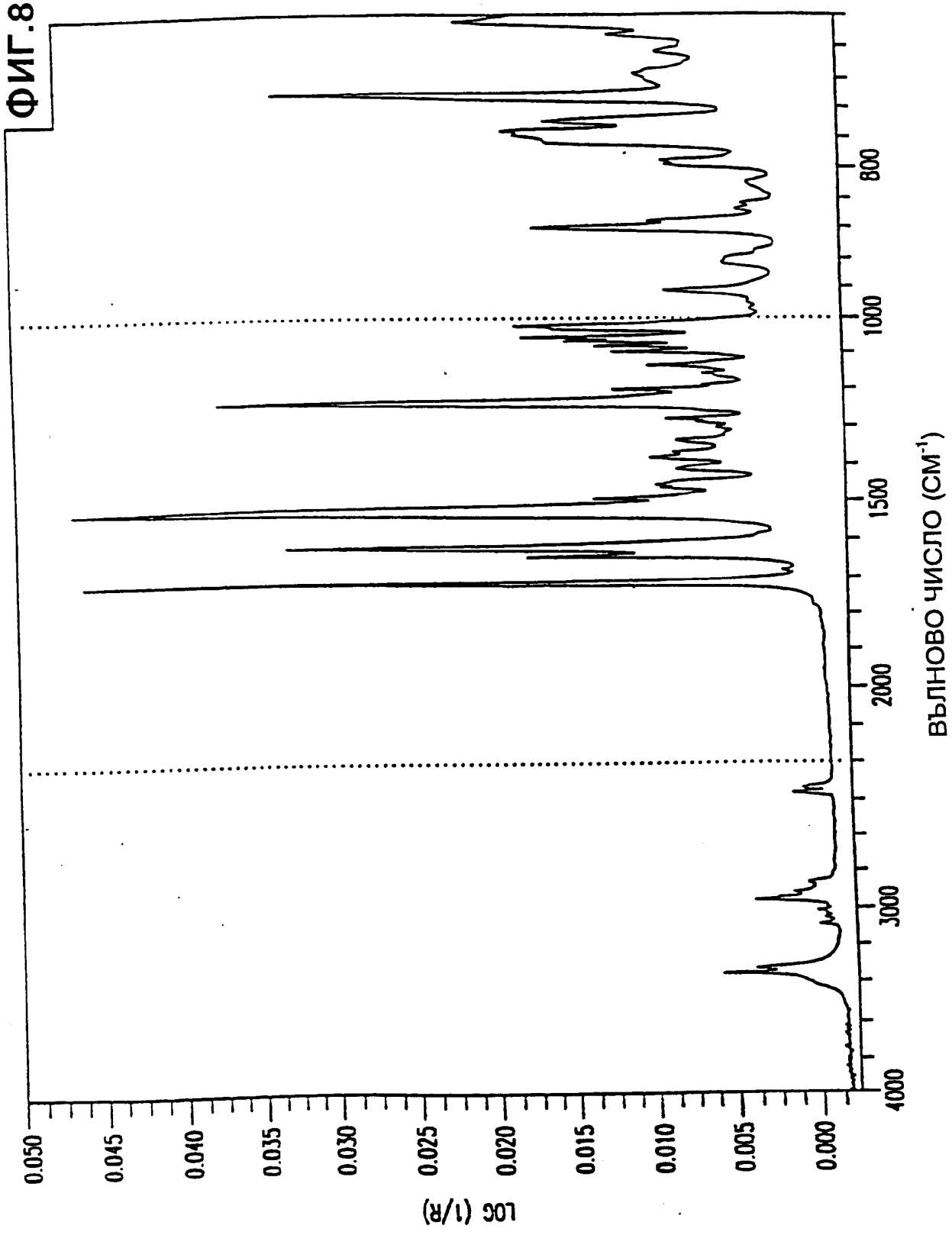

0.270
0.260
0.250
0.240
0.230
0.220
0.210
0.200
0.190
0.180
0.170
0.160
0.150
0.140
0.130
0.120
0.110
0.100
LOG (1/R)
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
ДЪЛЖИНА НА ВЪЛНАТА (МИКРОМЕТРИ)

ФИГ. 6

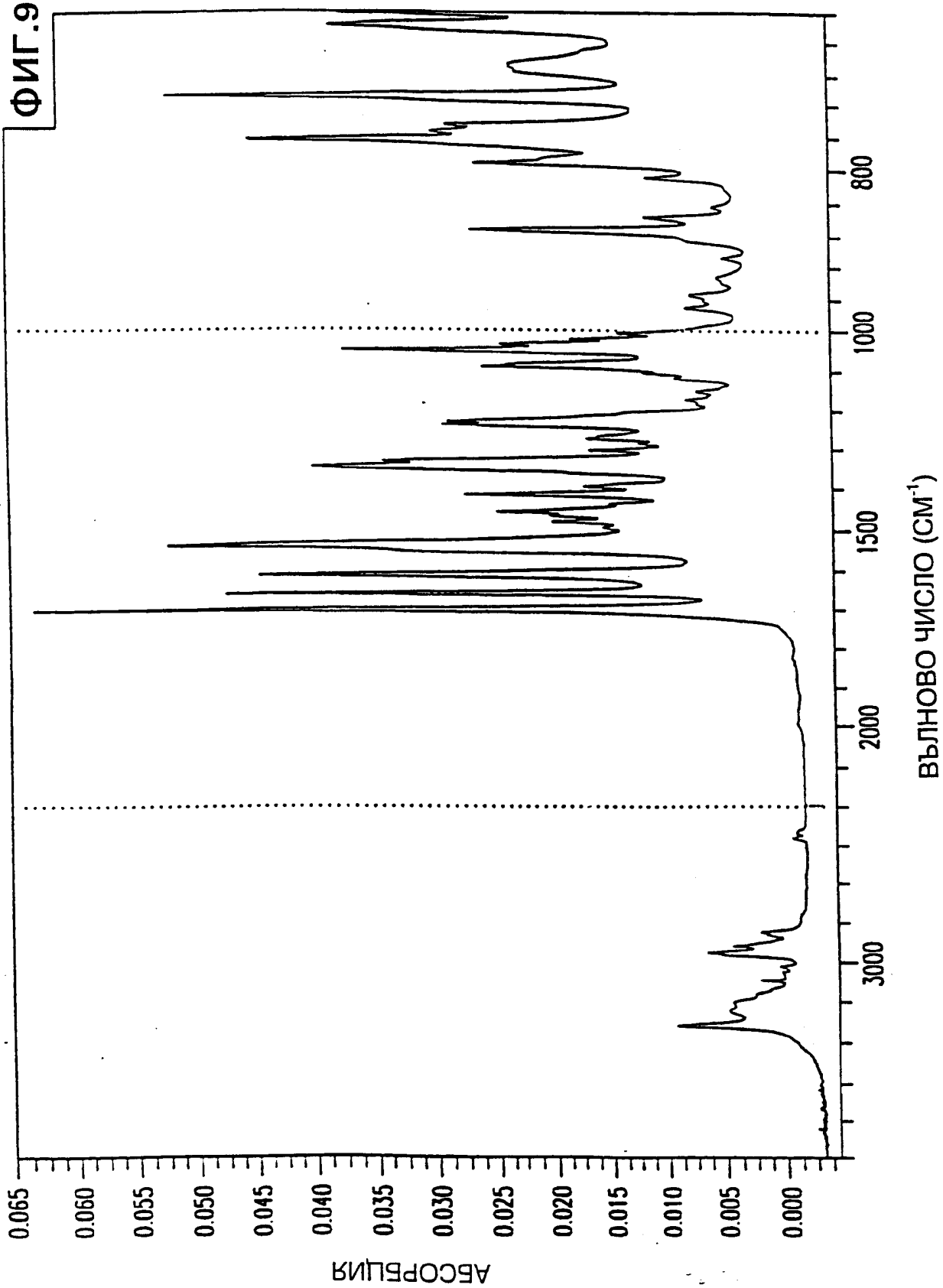

LOG (1/R)
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
0.16
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
ДЪЛЖИНА НА ВЪЛНАТА (МИКРОМЕТРИ)

ФИГ.7

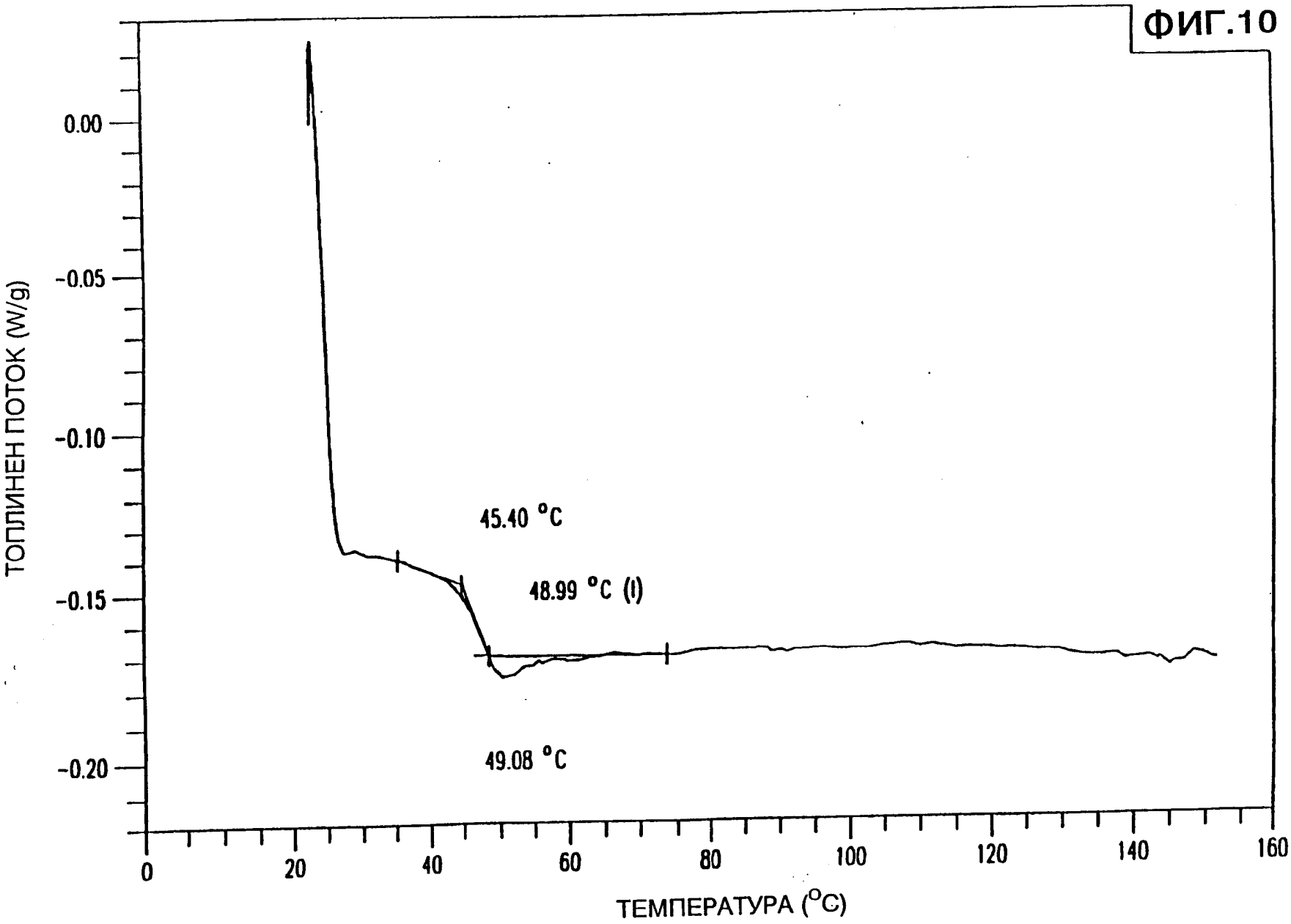
ФИГ.8


0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
LOG (1/R)
4000
3000
2000
1500
1000
800
ВЪЛНОВО ЧИСЛО (СМ-1)

ФИГ.9


АБСОРБЦИЯ
0.065
0.060
0.055
0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
3000
2000
1500
1000
800
ВЪЛНОВО ЧИСЛО (СМ-1)

ФИГ.10


0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
ТОПЛИНЕН ПОТОК (W/g)
45.40 °C
48.99 °C (I)
49.08 °C
0
20
40
60
80
100
120
140
160
ТЕМПЕРАТУРА (°C)