

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031064**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.11.30

(21) Номер заявки
201290074

(22) Дата подачи заявки
2010.07.30

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ РИВАРОКСАБАНА

(31) P-200900218

(32) 2009.07.31

(33) SI

(43) 2012.07.30

(86) PCT/EP2010/004688

(87) WO 2011/012321 2011.02.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
Зупанциц Сильво, Пецавар Аница (SI)

(74) Представитель:
Харин А.В., Котов И.О. (RU)

(56) WO-A1-0147919

WO-A1-2007039132

WO-A1-2004060887

WO-A1-2009074249

ROEHRIG S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene 2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD-DOI:10.1021/JM050101D, vol. 48, 22 September 2005 (2005-09-22), pages 5900-5908, XP002418821, ISSN: 0022-2623, cited in the application, page 5903, paragraph 2

(57) Изобретение относится к ривароксабану, в частности, к способу получения ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и его кристаллизации для получения продукта, обладающего желаемыми качественными свойствами.

031064

B1

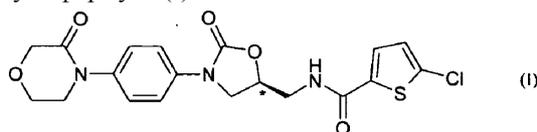
031064
B1

Изобретение относится к ривароксабану, в частности, к способу получения ривароксабана и его кристаллизации.

Предшествующий уровень техники

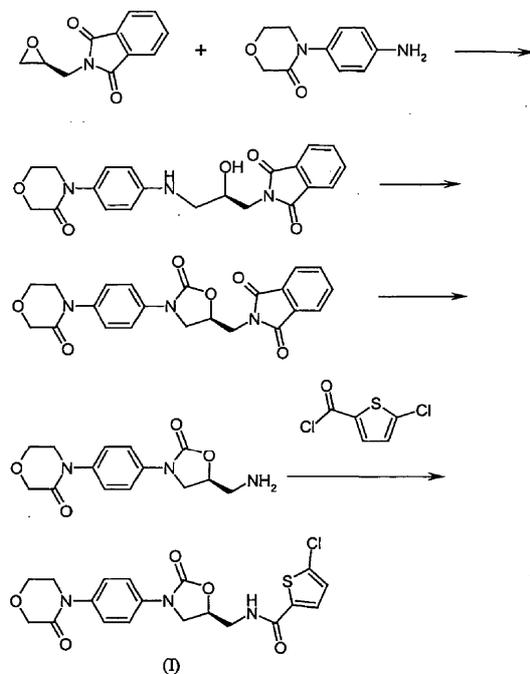
Ривароксабан представляет собой международное непатентованное название (МНН) антикоагулянтного соединения 5-хлор-N-{{(5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]оксазолидин-5-ил}метил}тиофен-2-карбоксамид, которое первоначально было описано в WO 01/47919 A1. Ривароксабан представляет собой низкомолекулярный ингибитор фактора свертывания крови Ха, и его применяют в профилактике и лечении тромбоземболических заболеваний, таких как сердечный приступ, стенокардия, реокклюзия и рестеноз после ангиопластики или шунтирования, апоплексия мозга, транзиторная ишемическая атака, обструктивные заболевания периферических артерий, эмболия сосудов легких и венозный тромбоз.

Ривароксабан соответствует формуле (I)



Способ получения ривароксабана, промежуточные соединения ривароксабана и их получение описаны, например, в WO 01/47919 (пример 44). В данном документе описан синтез ривароксабана из промежуточного соединения 2-({(5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолинил)фенил]-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона.

Данный способ проиллюстрирован на следующей схеме:



Данный способ демонстрирует различные недостатки в управлении реакцией, которое, в частности, оказывает неблагоприятное действие в отношении получения ривароксабана в промышленном масштабе. Кроме того, ривароксабан очищают путем "трудоемкой хроматографической очистки", т.е. путем флэш-хроматографии из смеси дихлорметан/метанол.

Подобный способ также описан в Journal of Medicinal chemistry, 2005, 48, 5900-5908 и DE 10129725.

В WO 2004/060887 описан способ получения ривароксабана из 5-хлортиофен-2-карбонилхлорида, (2S)-3-аминопропан-1,2-диола и 4-(4-аминофенил)-3-морфолинона. В данном синтезе применяют токсичные растворители или реагенты, что, по существу, неблагоприятно и, кроме того, данные токсичные вещества должны быть удалены из конечного продукта по нормативным требованиям, что означает дополнительные расходы. Согласно описанию продукт получают путем осаждения и фильтрации после охлаждения реакционной смеси толуол/1-метил-2-пирролидон, затем путем промывки водой и сушки.

Способ очистки также описан в WO 2005/068456, в котором неочищенный продукт суспендировали в уксусной кислоте и после осветляющей фильтрации получали путем охлаждения и осаждения. Затем осажденный продукт фильтровали, промывали уксусной кислотой и водой, и сушили.

В WO 2007/039132 описано получение альтернативных форм, таких как аморфная форма, полиморфная форма II и III. Дополнительные модификации, такие как гидрат, сольват NMP и соединение включения с ТГФ, также описаны в этом же документе.

Ривароксабан, получаемый в соответствии с WO 01/47919, имеет кристаллическую модификацию,

которая была обозначена как модификация I, и имеет температуру плавления, равную 232-233°C.

Характерные рентгеновские дифрактограммы формы I, II и III, гидрата и сольвата NMP описаны, например, в WO 2007/039132. В этом же документе также описан ИК-спектр, спектр Рамана и спектр в ближней ИК-области этих же форм.

Однако есть некоторые недостатки, связанные со способами, описанными в данной области техники. Данные недостатки включают использование трудоемкой хроматографии для очистки, которая может быть невыполнима в промышленном масштабе, применение токсичных веществ в ходе реакции и низкие выходы продукта. Другие недостатки включают использование менее применимых в промышленном масштабе растворителей, таких как уксусная кислота или NMP (2-нитро-2-метил-1-пропанол), поэтому по-прежнему существует необходимость в разработке улучшенного способа кристаллизации ривароксабана на основе недорогих растворителей, не оказывающих отрицательного воздействия на окружающую среду, который может быть получен с использованием простого и экономичного способа, который лучше подходит для промышленного применения.

Как и любое синтетическое соединение, ривароксабан может содержать внешние соединения или примеси, которые могут поступать из многих источников. Данные вещества могут включать непрореагировавшие исходные вещества, побочные продукты реакции, продукты побочных реакций или продукты распада. Примеси в ривароксабанах или любом активном фармацевтическом компоненте (API) нежелательны и в крайних случаях даже могут быть вредны для пациента, выходящего лекарственной формой API, в которой присутствует достаточное количество примесей. В данной области техники также известно, что примеси в API могут возникать в результате распада самого API, связанного со стабильностью чистого API во время хранения, а также способа производства, включая химический синтез.

Согласно отчету по оценке Комитета по медицинским продуктам, предназначенным для человека (CHMP), для Ксарелто (Xarelto) (Европейское Агентство по оценке лекарственных препаратов, ЕМЕА 2008), т.е. продукта, содержащего ривароксабан в качестве активного вещества, было идентифицировано 18 технологических примесей, возникающих из исходных веществ и способа синтеза, включая следующие 3 примеси: ацетоксамид и бис-оксамин-мочевина, и триамид.

Поскольку способы известного уровня техники не удаляют эффективно некоторые примеси, также существует необходимость в разработке улучшенных способов очистки ривароксабана.

В частности, авторы изобретения определили дехлорированную примесь ривароксабана и предложили улучшенные способы очистки, уменьшающие уровень данной и других примесей в ривароксабанах.

Описание изобретения

Цель изобретения заключается в предложении способа получения ривароксабана, обладающего желаемыми качественными свойствами. Другая цель изобретения заключается в предложении способа, позволяющего получать кристаллические формы ривароксабана, обладающие однородной четко определенной морфологией с благоприятной скоростью растворения, биодоступностью, межиндивидуальной вариабельностью и химической стабильностью. Другая цель изобретения заключается в обеспечении способа для ривароксабана, демонстрирующего предпочтительные физические свойства, тем самым улучшающие фармакологические свойства лекарственного средства и/или его технологичность при включении в состав фармацевтических лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, драже, гранулы и порошки. Ривароксабан должен обладать однородной морфологией, отвечающей вышеуказанным требованиям, и должен быть доступен воспроизводимым образом в промышленном масштабе.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в предложении способа получения указанного ривароксабана, который также может быть получен на основе недорогих растворителей, не оказывающих отрицательного воздействия на окружающую среду, и может быть получен с использованием простого и экономичного способа, который лучше подходит для промышленного применения.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения ривароксабан, предпочтительно в чистой форме, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват получают способом, включающим следующие этапы:

- a) растворение ривароксабана в растворителе или смеси растворителей;
- b) кристаллизация ривароксабана;
- c) необязательно промывание и сушка кристаллов; и
- d) получение чистого ривароксабана.

В настоящем описании значение термина "чистый ривароксабан" описано ниже. Предпочтительно, ривароксабан, растворенный на этапе a) выше, не является чистым ривароксабаном, а имеет более низкую степень чистоты. Таким образом, первый аспект настоящего изобретения относится к способу очистки или получения чистого ривароксабана, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, включающему вышеуказанные этапы от a) до d).

В настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" предпочтительно могут представлять собой соли ривароксабана, образованные неорганическими или органическими кислотами, предпочтительно соли, образованные неорганическими кислотами, такими как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота или серная кислота. Примерами солей, образованных органическими кислотами, являются соли, образованные органическими карбоновыми или сульфоновыми

кислотами, такими как, например, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, молочная кислота, бензойная кислота или метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота или нафталиндисульфоновая кислота. Другие фармацевтически приемлемые соли представляют собой - без ограничения - соли, образованные традиционными основаниями, такие как, например, соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция или магния, или соли аммония, получаемые из аммиака или органических аминов, таких как например, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, дигидроабиетиламин или метилпиперидин.

В настоящем описании термин "сольваты" предпочтительно включает гидраты ривароксабана, т.е. которые образуют молекулу соединения (сольват) в твердом или жидком состоянии путем гидратации с водой. В гидратах молекулы воды присоединены за счет побочных валентностей под действием сил межмолекулярного взаимодействия, в частности водородных мостиков. Твердые гидраты содержат воду в виде так называемой кристаллизационной воды в стехиометрических соотношениях, при этом молекулы воды не должны быть эквивалентными с точки зрения состояния связывания. Примерами гидратов являются сесквигидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. В равной степени подходящими являются гидраты солей соединений согласно настоящему изобретению. Примеры фармацевтически приемлемых солей и сольватов/гидратов также приведены, например, в WO 01/47919 A.

В соответствии с первым вариантом способа согласно настоящему изобретению чистый ривароксабан получают путем обеспечения ривароксабана в растворителе для получения кристаллизационной смеси, а затем путем кристаллизации продукта из указанной кристаллизационной смеси путем понижения температуры от первой температуры T1 до второй температуры T2.

Предпочтительные растворители для приготовления кристаллизационной смеси выбраны из полярных органических растворителей, более предпочтительно они выбраны из ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетонитрила, 1-бутанола и смесей указанных веществ.

Для получения раствора температуру исходной суспензии можно повышать до температуры образования флегмы растворителя. Затем горячую кристаллизационную смесь охлаждают. Перед охлаждением кристаллизационную смесь предпочтительно фильтруют.

Во время кристаллизации ривароксабана температуру понижают от первой температуры T1 до второй температуры T2 в течение периода времени от 0,01 до 300 ч, предпочтительно от 0,1 до 50 ч, еще более предпочтительно в течение от 1 до 5 ч. Температуру можно понижать от температуры T1 до температуры T2 постепенно или шаг за шагом.

T1 предпочтительно находится в диапазоне от комнатной температуры (предпочтительно 20°C) до температуры образования флегмы растворителя, более предпочтительно равна примерно температуре образования флегмы, и T2 предпочтительно находится в диапазоне от -20 до 40°C, более предпочтительно от 0 до 30°C.

Кристаллы могут быть подвергнуты этапу старения. Кристаллы, образующиеся при охлаждении, можно держать при температуре в пределах вышеуказанного диапазона, т.е. предпочтительно в пределах диапазона от -20 до 40°C, более предпочтительно от 0 до 30°C, в течение от 0,01 до 300 ч, более предпочтительно в течение от 0,1 до 50 ч, еще более предпочтительно в течение от 1 до 5 ч, и затем их выделяют, например, путем фильтрации.

Необязательно, раствор можно концентрировать путем выпаривания растворителя, предпочтительно при пониженном давлении.

Кристаллы предпочтительно промывают вышеуказанными растворителями и сушат при пониженном давлении от 150 до 800 мбар с получением ривароксабана. Температуры сушки предпочтительно составляют от 30 до 60°C, более предпочтительно от 40 до 50°C.

В соответствии с другим вариантом способа согласно настоящему изобретению кристаллизацию ривароксабана индуцируют путем добавления антирастворителя к раствору ривароксабана.

Раствор ривароксабана готовят путем обеспечения ривароксабана в растворителе. Температуру исходного раствора можно повышать до температуры образования флегмы растворителя.

Растворители в соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения предпочтительно выбраны из растворителей, обладающих растворимостью ривароксабана примерно 70 г/л при 100°C. Указанные растворители выбраны из полярных органических растворителей. Предпочтительные растворители представляют собой ДМСО (диметилсульфоксид), ДМФА (диметилформамид), ДМА (диметил-ацетамид), уксусную кислоту или смеси указанных веществ.

Необязательно, раствор можно концентрировать путем выпаривания растворителя при пониженном давлении.

Затем антирастворитель добавляют к раствору. Предпочтительно, антирастворитель, имеющий температуру от -20 до 50°C, предпочтительно от 0 до 25°C, добавляют к раствору ривароксабана, который предпочтительно держат при температуре от -20°C до температуры образования флегмы, предпочтительно от 0°C до температуры образования флегмы. Антирастворитель предпочтительно добавляют медленно, т.е. в течение периода времени от 0,01 до 24 ч, более предпочтительно в течение периода вре-

мени от 0,05 до 10 ч, еще более предпочтительно в течение периода времени от 0,1 до 5 ч. Во время добавления антирастворителя смесь предпочтительно перемешивают.

Предпочтительные антирастворители выбраны из воды, спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол, бутанол; сложных эфиров, таких как этилацетат, изопропилацетат; простых эфиров, таких как ТГФ (тетрагидрофуран), диоксан, трет-бутилметилловый эфир, диизопропиловый эфир; ацетонитрила, алканов, галогенированных алканов, ароматических углеводородов и смесей указанных веществ.

Антирастворитель предпочтительно добавляют к раствору ривароксабана в объемном отношении растворителя к антирастворителю от 1 : 10 до 1 : 50, предпочтительно от 1 : 15 до 1 : 25.

В качестве альтернативы раствор ривароксабана можно добавлять к антирастворителю. В данном случае температуру раствора предпочтительно поддерживают при температуре от -20°C до температуры образования флегмы, предпочтительно от 0 до 40°C , более предпочтительно примерно при комнатной температуре (предпочтительно 20°C) во время добавления антирастворителя. Антирастворитель предпочтительно имеет температуру от -20 до 50°C , предпочтительно от -10 до 30°C , еще более предпочтительно от 0 до 20°C . Раствор предпочтительно добавляют к антирастворителю постепенно, т.е. в течение периода времени от 0,01 до 24 ч, более предпочтительно в течение периода времени от 0,05 до 10 ч, еще более предпочтительно в течение периода времени от 0,1 до 5 ч. Во время добавления смесь предпочтительно перемешивают.

Перед смешиванием раствора ривароксабана и антирастворителя в соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения в указанный антирастворитель в качестве затравки могут быть внесены кристаллы желаемой полиморфной формы ривароксабана.

В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения кристаллы, в частности кристаллы, полученные в любом из способов согласно настоящему изобретению, могут быть подвергнуты этапу старения. Кристаллы, образующиеся при охлаждении, можно, например, держать при температуре в пределах вышеуказанного диапазона в течение от 0,01 до 300 ч, более предпочтительно в течение от 0,1 до 50 ч, еще более предпочтительно в течение от 1 до 5 ч, и затем их выделяют, например, путем фильтрации.

Кристаллы предпочтительно промывают вышеуказанными антирастворителями и предпочтительно сушат при пониженном давлении от 150 до 800 мбар с получением ривароксабана. Температура сушки предпочтительно составляет от 20 до 60°C , более предпочтительно от 40 до 50°C .

После получения кристаллов ривароксабана данные кристаллы можно использовать в качестве затравочного материала в дальнейших процессах. Указанный затравочный материал предпочтительно добавляют во время охлаждения раствора для инициации образования центров кристаллизации и сокращения времени старения для получения ривароксабана. Внесение указанного материала может быть использовано согласно любому из описанных вариантов.

Термин "чистый ривароксабан" означает ривароксабан, обладающий чистотой по меньшей мере 99,0% площади, предпочтительно по меньшей мере 99,5% площади, более предпочтительно по меньшей мере 99,7% площади. Чистота может быть определена с использованием метода ВЭЖХ высокого разрешения, указанного ниже.

Чистый ривароксабан согласно любому из описанных вариантов может быть получен в разных кристаллических формах, известных из уровня техники, описанного выше. Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения ривароксабан получают в форме кристаллической модификации I, описанной в WO 2007/039132. Предпочтительно, ривароксабан формы I, описанный в WO 2007/039132, не содержит другие полиморфные или аморфные формы ривароксабана. Термин "не содержащий другие полиморфные формы" означает, что от 90 до 100 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,8% продукта имеют необходимую полиморфную форму.

Оптически чистый ривароксабан согласно настоящему изобретению предпочтительно используют в качестве исходного вещества, т.е. ривароксабан, обладающий оптической чистотой в пределах диапазона от 99 до 100%, предпочтительно более 99,5% и наиболее предпочтительно более 99,8%.

Чистый ривароксабан согласно настоящему изобретению предпочтительно стабилен в течение по меньшей мере 18 месяцев при хранении при $25^{\circ}\text{C}/\text{ОВ } 60\%$ и в течение 6 месяцев при $40^{\circ}\text{C}/\text{ОВ } 75\%$.

Ривароксабан согласно настоящему изобретению предпочтительно имеет средний размер частиц в диапазоне от 5 до 300 мкм, предпочтительно от 20 до 150 мкм, более предпочтительно от 50 до 100 мкм. В настоящем описании термин "средний размер частиц" или "размер частиц" относится к среднеобъемному диаметру частиц.

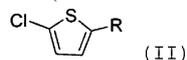
Ривароксабан может быть дополнительно микронизирован с получением частиц с $d_{90} < 60$ мкм, более предпочтительно $d_{90} < 40$ мкм и наиболее предпочтительно $d_{90} < 30$ мкм. В настоящем описании $d_{90} < x$ означает, что по меньшей мере 90 об.% частиц имеют размер меньше x .

Размер частиц может быть определен путем рассеяния лазерного излучения, например, с использованием устройства Malvern Mastersizer MS 2000, оснащенного модулем диспергирования Hydro S, с использованием очищенной воды в качестве разбавляющей среды. Микронизированный ривароксабан может быть получен, например, путем одно- или многостадийной микронизации в сухом состоянии с использованием сухих мельниц, таких как режущие мельницы, штифтовые мельницы/дезинтеграторы, мо-

лотковые мельницы, струйные мельницы, струйные мельницы с псевдооживленным слоем, шаровые мельницы и роликовые мельницы.

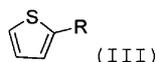
В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения ривароксабан можно дополнительно агломерировать или гранулировать. Средний размер агломерированных или гранулированных частиц, например, может находиться в диапазоне от 20 до 300 мкм, предпочтительно от 30 до 200 мкм. Агломерацию и грануляцию используют для улучшения физических свойств, таких как текучесть и/или прессуемость продукта.

Способы синтеза ривароксабана, известные из уровня техники, включают 5-хлортиофен-2-карбонилхлорид в качестве исходного вещества (соединение формулы (II), где R = -COCl).

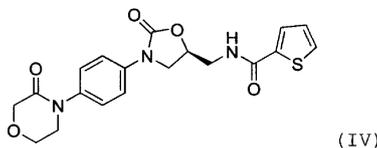


5-Хлортиофен-2-карбонилхлорид согласно известному уровню техники может быть получен из 5-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (соединение формулы (II), где R = -COOH).

Неожиданно обнаружили, что дехлорированные соединения тиофенового кольца (соединение формулы (III))



могут действовать в условиях реакции с получением соединения дехлорированного ривароксабана (соединение формулы (IV)).



Соединение формулы IV представляет собой (S)-N-((2-оксо-3-(4-(3-оксоморфолино)фенил)оксазолидин-5-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид, определяемый химической формулой: $C_{19}H_{19}N_3O_5S$ и молекулярной массой 401,44 г/моль.

Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили улучшенную очистку от дехлорированных соединений формулы (III) и их последующих аналогов в ходе реакции и условиях выделения способа синтеза.

Соединения формул (II) и (III) определяют как содержащие R, представляющий собой -COOH, COX, где X представляет собой галоген, выбранный из Cl, F, Br, J, предпочтительно X представляет собой Cl; или соединения (II) и (III) представляют собой ангидриды.

Одна из стратегий управления, установленных авторами настоящего изобретения, заключалась в определении очистки от дехлорированных примесей в ходе химического синтеза ривароксабана, а затем установке достаточных ограничений качества исходного реагента, используемого для синтеза ривароксабана. Во время синтеза ривароксабана одно или более промежуточных соединений подвергаются экстракции и кристаллизации в ходе исследований реакции. Несмотря на то что каждое промежуточное соединение и его соответствующая дехлорированная примесь структурно похожи и имеют схожую растворимость, существуют небольшие различия физико-химических свойств. Таким образом, авторы настоящего изобретения проводили эксперименты по очистке с определением количества дехлорированной примеси, которое удаляют посредством процессов обработки путем экстракции и перекристаллизации.

Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом согласно настоящему изобретению предложен способ синтеза ривароксабана (или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата), содержащего количество дехлорированного ривароксабана, выбранное из не более примерно

A) 0,2%, предпочтительно,

B) не более примерно 0,15% или предпочтительно,

C) не более примерно 0,10%, при этом указанный способ включает:

a) получение одного или более образцов одной или более партий соединений формулы (II);

b) измерение содержания соединений формулы (III) в каждом из образцов (a);

c) выбор партии соединения формулы (II), которая содержит чистые соединения формулы (II), на основе измерения соединения формулы (III), проводимого на этапе (b); и

d) применение партии, выбранной на этапе (c) для синтеза ривароксабана. Чистота соединения формулы (II) предпочтительно может составлять более примерно 97%, предпочтительно более примерно 98%, наиболее предпочтительно более примерно 99%. Предпочтительно, содержание соединений формулы (III) в используемой партии соединения формулы (II) составляет менее примерно 3%, предпочтительно менее примерно 2%, более предпочтительно менее примерно 1%, более предпочтительно менее примерно 0,5%, более предпочтительно менее примерно 0,1%. Чистоту/содержание можно определять как % площади, например, с использованием метода ВЭЖХ, известного из уровня техники.

Ривароксабан согласно настоящему изобретению терапевтически стабилен и, в частности, подходит для получения лекарственных средств.

Фармацевтические композиции могут находиться в твердой или жидкой лекарственной форме. Ти-

пичные твердые лекарственные формы включают таблетки, капсулы, саше, пастилки, порошки, пилюли, драже или гранулы. Твердая лекарственная форма может представлять собой, например, лекарственную форму с немедленным высвобождением, быстрорастворимую лекарственную форму, распадающуюся во рту лекарственную форму, лекарственную форму с модифицированным высвобождением, лиофилизированную лекарственную форму, лекарственную форму с отсроченным высвобождением, лекарственную форму с продленным высвобождением, лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, лекарственную форму с пульсирующим высвобождением, смешанную лекарственную форму с немедленным и модифицированным высвобождением или их комбинацию. Твердые лекарственные формы являются предпочтительными. Более предпочтительно, твердая лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением, дающую преимущества в отношении биодоступности активного соединения.

Фармацевтические лекарственные формы, содержащие ривароксабан, могут быть получены способом, включающим этапы смешивания ривароксабана согласно настоящему изобретению по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом и включения указанной смеси в фармацевтическую лекарственную форму. Ривароксабан и один или более эксципиенты могут быть смешаны в присутствии или в отсутствии растворителя.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к следующим пунктам.

1. Способ получения ривароксабана, предпочтительно чистого ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий следующие стадии:

- a) растворение ривароксабана в растворителе или смеси растворителей,
- b) кристаллизация ривароксабана,
- c) необязательно промывание и сушка кристаллов, и
- d) получение чистого ривароксабана,

при этом чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,0% площади, определенной путем ВЭЖХ.

2. Способ получения ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по п.1, отличающийся тем, что кристаллизацию в соответствии с b) осуществляют путем либо:

(i) понижения температуры кристаллизационной смеси ривароксабана от температуры в пределах от комнатной температуры до температуры образования флегмы растворителя, до температуры в пределах диапазона от -20 до 40°C,

(ii) добавления антирастворителя к раствору ривароксабана в растворителе, либо

(iii) добавления раствора ривароксабана в растворителе к антирастворителю.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что растворитель со стадии (i) выбран из группы полярных органических растворителей, предпочтительно из ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетонитрила, 1-бутанола и смесей указанных веществ.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что растворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из полярных органических растворителей, предпочтительно из ДМСО, ДМФА, ДМА, уксусной кислоты или смесей указанных веществ.

5. Способ по п.2 или 4, отличающийся тем, что антирастворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из воды, спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол, бутанол; сложных эфиров, таких как этилацетат, изопропилацетат; простых эфиров, таких как ТГФ, диоксан, трет-бутилметилловый эфир, диизопропиловый эфир; ацетонитрила, алканов, галогенированных алканов, ароматических углеводов и смесей указанных веществ.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,5% площади, определенной путем ВЭЖХ.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,7% площади, определенной путем ВЭЖХ.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором чистый ривароксабан находится в кристаллической форме I.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором чистый ривароксабан стабилен в течение по меньшей мере 18 месяцев при хранении при 25°C при относительной влажности (ОВ) 60%.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором полученный продукт содержит менее 0,2% площади дехлорированного ривароксабана, определенной путем ВЭЖХ.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором полученный продукт содержит менее 0,1% площади дехлорированного ривароксабана, определенной путем ВЭЖХ.

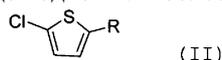
12. Способ по любому из пп.1-11, в котором полученный продукт содержит менее 0,05% площади дехлорированного ривароксабана, определенной путем ВЭЖХ.

13. Способ синтеза ривароксабана, содержащего количество дехлорированного ривароксабана, выбранное из не более чем примерно:

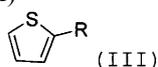
- A) 0,2%,
- B) не более примерно 0,15% или
- C) не более примерно 0,10%,

при этом указанный способ включает:

a) получение одного или более образцов одной или более партий соединений формулы (II)



b) измерение содержания соединений (III)



в каждом из образцов (a);

с) выбор партии соединения формулы (II), которая содержит чистые соединения формулы (II) на основе измерения соединения формулы (III), проводимого на стадии (b); и

d) применение партии, выбранной на стадии (c), для синтеза ривароксабана.

при этом R формул (II) и (III) определяют как R, представляющий собой -COOH, COX, где X представляет собой галоген, выбранный из Cl, F, Br, J; или соединения (II) и (III) представляют собой ангидриды.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая чистый ривароксабан, полученный по любому из пп.1-13.

В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения % значения количества дехлорированного ривароксабана и % значения чистоты ривароксабана, приведенные в настоящем описании, представляют собой % значения площади, в частности, определяемые методом ВЭЖХ высокого разрешения, описанным в настоящем документе.

Ниже настоящее изобретение будет описано путем использования примеров. В указанных примерах ВЭЖХ высокого разрешения применяют для определения чистоты ривароксабана. Тесты проводят в колонке с гиперсилом BDS C18 (Hypersil BDS C18) (150 × 4,6 мм внутренний диаметр, частицы 3 мкм). Подвижная фаза представляет собой градиент элюентов А и В. (Элюент А: 0,01М дигидрофосфат аммония, рН, доведенный до 5,0 с помощью фосфорной кислоты; элюент В: ацетонитрил:вода). Хроматограф оснащен УФ-детектором, установленным на 250 нм, скорость потока составляет 1,0 мл/мин при 25°C. Результаты выражают в виде % площади.

Порошковые дифракционные рентгенограммы получали с помощью порошкового дифрактометра Philips PW3040/60 X'Pert, детектора X'celerator при CuK α-излучении, 1,54178 Å, 3° < 2θ < 30°.

Примеры

Пример 1.

Смесь 1 г ривароксабана и 2 мл диметилсульфоксида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 10 мл тетрагидрофурана. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 71%

Чистота ВЭЖХ: 99,74%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,06%, примесь дехлорированного ривароксабана (время удерживания 13,7 мин): 0,07%.

Пример 2.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл диметилсульфоксида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 20 мл воды. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 94%.

Чистота ВЭЖХ: 99,44%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,03%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 3.

Смесь 1 г ривароксабана и 2 мл диметилсульфоксида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 10 мл ацетонитрила. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 84%.

Чистота ВЭЖХ: 99,70%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,06%, дехлорированный ривароксабан 0,08%.

Пример 4.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл диметилсульфоксида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса постепенно добавляли 7 мл этанола. Продукт осаждали и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили при 40-50°C при пониженном

давлении.

Выход: 93%.

Чистота ВЭЖХ: 99,52%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,10%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 5.

Смесь 1 г ривароксабана и 2 мл диметилсульфоксида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 10 мл этилацетата. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 93%.

Чистота ВЭЖХ: 99,48%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,11%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 6.

Смесь 1 г ривароксабана и 2 мл диметилсульфоксида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 10 мл воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 97%.

Чистота ВЭЖХ: 99,25%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,20%, дехлорированный ривароксабан 0,12%.

Пример 7.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 25 мл ацетона. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 86%.

Чистота ВЭЖХ: 99,56%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,08%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 8.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 25 мл ацетона. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 90%.

Чистота ВЭЖХ: 99,51%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,04%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 9.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 20 мл ацетона. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 92%.

Чистота ВЭЖХ: 99,38%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,15%, дехлорированный ривароксабан 0,10%.

Пример 10.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 25 мл тетрагидрофурана. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 71%.

Чистота ВЭЖХ: 99,58%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,08%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 11.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор концентрировали с получением твердого остатка, который суспендировали в 20 мл этанола. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 96%.

Чистота ВЭЖХ: 99,26%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,21%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 12.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор концентрировали с получением твердого остатка, который суспендировали в 20 мл этилацетата. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали этилацетатом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 97%.

Чистота ВЭЖХ: 99,36%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,16%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 13.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор концентрировали с получением твердого остатка, который суспендировали в 20 мл тетрагидрофурана. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали тетрагидрофураном и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 96%.

Чистота ВЭЖХ: 99,33%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,17%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 14.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор концентрировали с получением твердого остатка, который суспендировали в 20 мл изопропилацетата. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали изопропилацетатом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 99%.

Чистота ВЭЖХ: 99,28%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,22%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 15.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор концентрировали с получением твердого остатка, который суспендировали в 20 мл воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 98%.

Чистота ВЭЖХ: 99,23%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,19%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 16.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл N,N-диметилформамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 25 мл воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 97%.

Чистота ВЭЖХ: 99,27%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,21%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 17.

Смесь 1 г ривароксабана и 5 мл N,N-диметилацетамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 20 мл воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 86%.

Чистота ВЭЖХ: 99,14%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,03%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 18.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилацетамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 4 мл воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой. К влажному продукту добавляли 10 мл этанола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Продукт фильтровали, промывали этанолом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 93%.

Чистота ВЭЖХ: 99,52%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,08%, дехлорированный ривароксабан 0,10%.

Пример 19.

Смесь 1 г ривароксабана и 10 мл N,N-диметилацетамида нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 50 мл ацетона. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 82%.

Чистота ВЭЖХ: 99,61%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,09%, дехлорированный ривароксабан 0,08%.

Пример 20.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 40 мл ацетона. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали ацетоном и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 80%.

Чистота ВЭЖХ: 99,62%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,07%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 21.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. К полученной суспензии, охлажденной до комнатной температуры, постепенно добавляли 40 мл трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали ТВМЕ и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 96%.

Чистота ВЭЖХ: 99,51%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,07%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 22.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор медленно охлаждали и в ходе данного процесса осаждали продукт. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и в течение 2 ч при 0°C. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 86%.

Чистота ВЭЖХ: 99,54%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,06%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 23.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 30 мл этанола. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 89%.

Чистота ВЭЖХ: 99,49%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,09%, дехлорированный ривароксабан 0,10%.

Пример 24.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 30 мл изопропилацетата. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали изопропилацетатом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 91%.

Чистота ВЭЖХ: 99,43%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,11%, дехлорированный ривароксабан 0,10%.

Пример 25.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 30 мл 1-бутанола. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали 1-бутанолом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 90%.

Чистота ВЭЖХ: 99,42%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,09%, дехлорированный ривароксабан 0,11%.

Пример 26.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 30 мл воды. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 92%.

Чистота ВЭЖХ: 99,62%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,06%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 27.

Смесь 1 г ривароксабана и 20 мл уксусной кислоты нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор медленно вливали в 30 мл 1,4-диоксана. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали 1,4-диоксаном и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 81%.

Чистота ВЭЖХ: 99,57%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,07%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 28.

Смесь 1 г ривароксабана и 52 мл ацетонитрила нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор фильтровали, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 0°C в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 97%.

Чистота ВЭЖХ: 99,67%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,03%, дехлорированный ривароксабан 0,08%.

Пример 29.

Смесь 1 г ривароксабана и 30 мл ацетона нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор фильтровали, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 0°C в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали, промывали ацетоном и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 94%.

Чистота ВЭЖХ: 99,50%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,13%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 30.

Смесь 1 г ривароксабана и 30 мл 2-бутанола нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор фильтровали, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 0°C в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали, промывали 2-бутаноном и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 93%.

Чистота ВЭЖХ: 99,52%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,11%, дехлорированный ривароксабан 0,09%.

Пример 31.

Смесь 1 г ривароксабана и 30 мл 1-бутанола нагревали с получением прозрачного раствора. Указанный горячий раствор фильтровали, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 0°C в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали, промывали 1-бутанолом и сушили при 40-50°C при пониженном давлении.

Выход: 97%.

Чистота ВЭЖХ: 99,50%, примеси (время удерживания 7,0 мин): 0,09%, дехлорированный ривароксабан 0,10%.

Ривароксабан согласно примерам с 1 по 31 получали в кристаллической форме I.

Пример 32. Синтез ривароксабана.

а.) Синтез 4-фенилморфолин-3-она.

В 5-л четырехгорлой колбе нагревали воду (3 л), этанол (1 л) и 2-(фениламино)этанол (1 кг, 7,300 моль) до 38°C при перемешивании. Затем одновременно добавляли хлорацетилхлорид (2,47 кг, 3 экв.) и 45% раствор гидроксида натрия (NaOH 1,9 кг/H₂O 3,1 л, 6,2 экв.) при температуре 38-45°C в течение от 60 до 80 мин; pH от 10 до 13; и перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Затем его охлаждали до 8°C и перемешивали при данной температуре в течение еще 30 мин. Осажденный продукт отфильтровывали и дважды промывали 2,5 кг воды, каждый раз деминерализованной водой при 2°C. Влажный продукт сушили до постоянной массы при 50°C при пониженном давлении с получением 1,4 кг продукта (выход 68%).

б.) Синтез 4-(4-нитрофенил)-3-морфолинона.

В трехгорлой колбе соединение, полученное согласно а.) (500 г, 2,824 моль), вводили при температуре 10°C 4 порциями в концентрированную серную кислоту (1 л) в течение 30 мин. Затем смесь нагре-

вали до 30°C в течение 30 мин. Раствор охлаждали до -5°C и смешивали в течение одного ч с 65% азотной кислотой (205 мл, 0,98 экв.). Смесь перемешивали при -5°C в течение одного ч. Затем смесь помещали в ледяную воду (2,5 кг), осадок фильтровали и промывали водой (0,5 л × 2). 1300 мл воды отмеряли в фильтр при 10°C, с 25% водным раствором аммиака (200 мл). Суспензию смешивали с 7 л ацетона и нагревали до 50°C. Затем фазы разделяли; перегоняли 12 л смеси ацетон/вода, из которой продукт выпадал в осадок. Суспензию охлаждали до 10°C и перемешивали в течение еще 30 мин и выделяли продукт. Влажный продукт промывали 400 мл холодного ацетона и сушили при 50°C при пониженном давлении с получением 432 г продукта (выход 69%).

с.) Синтез 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она.

В 5-л колбе MeOH (2 л), 4-(4-нитрофенил)-3-морфолинон (204 г), Ni Ренея (50 г) перемешивали при 40-50°C в атмосфере H₂ в течение 24 ч и катализатор отфильтровывали. Раствор концентрировали при пониженном давлении и оставшееся твердое вещество сушили до постоянной массы при 50°C при пониженном давлении. Получали количество продукта, равное 148,3 г (выход 85%).

d.) Синтез (R)-2-(2-гидрокси-3-(4-(3-оксоморфолино)фениламино)пропил)изоиндолин-1,3-диона.

Суспензию (S)-2-(оксиран-2-илметил)изоиндолин-1,3-диона (4,5 кг, 1,22 экв.) и 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она (3,286 кг, 17,088 моль) в смеси этанол/вода (42 л/16 кг) нагревали при 60°C в течение 36 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, осадок фильтровали и сушили в вакууме. Получали количество продукта, равное 5,1 кг (выход 75,4%).

e.) Синтез (S)-2-((2-оксо-3-(4-(3-оксоморфолино)фенил)оксазолидин-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона.

N,N-Карбонилдиимидазол (2,897 кг, 1,47 экв.) добавляли к суспензии соединения согласно d.) (5,1 кг, 12,114 моль) в толуоле (49 л). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, затем при 60°C добавляли этанол (14 л). После охлаждения до 25°C осадок фильтровали и получали 4,8 кг (S)-2-((2-оксо-3-(4-(3-оксоморфолино)фенил)оксазолидин-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде бесцветного твердого вещества (выход 88,3%).

f.) Синтез (S)-4-(4-(5-(аминометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)морфолин-3-она.

Метиламин (35% в этаноле, 5 кг) добавляли к суспензии соединения согласно e.) (4,79 кг) в этаноле (36 кг). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 4 ч. После охлаждения до 58-60°C всего 7 л 5M раствора соляной кислоты добавляли до pH, равного 2,7, после чего продукт начинал кристаллизоваться. После охлаждения до 20°C осажденный продукт реакции отфильтровывали с отсасыванием, промывали CH₂Cl₂ (8 л × 2), а затем сушили с получением 3,11 кг продукта (выход 83,7%).

g.) Синтез ривароксабана.

N,N-карбонилдиимидазол (1,444 кг, 1,2 экв.) медленно добавляли к суспензии 5-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (1200 г, 7,430 моль) в ДМФА (8 л) при ниже 0°C и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем к смеси добавляли Et₃N (900 г, 1,2 экв.) при 0°C и также добавляли соединение согласно f.) (2500 г, 1,03 экв.) в течение 30 мин и перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Добавляли ледяную воду (10 кг) и затем продукт осаждали из раствора. Продукт отфильтровывали и получали неочищенный продукт (2400 г).

h.) Кристаллизация.

2400 г неочищенного продукта согласно g.) суспендировали в 8 л уксусной кислоты и нагревали до 110-115°C. Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 15 мин, после осветляющей фильтрации охлаждали до 20°C. Осажденный продукт отфильтровывали с отсасыванием, промывали уксусной кислотой и водой, а затем сушили. Получали количество ривароксабана, равное 2,020 кг.

Пример 33. Одностадийная микронизация ривароксабана.

Ривароксабан микронизировали с использованием одностадийного измельчения. Использовали струйную мельницу с псевдооживленным слоем с впускным соплом Вентури (Venturi), работающим при давлении примерно 12 бар, кольцевом давлении примерно 11 бар и дозирующем массовом потоке 20-30 г/мин (Jetmill MC50, Jet Pharma S.A.). Определяли, что получаемый ривароксабан обладал распределением частиц по размеру d₉₀ < 15 мкм.

Удельную площадь поверхности ривароксабана измеряли с помощью системы сорбции газа на основе поглощения азота с использованием 6-точечного метода Брунауэра, Эммета и Тейлора (BET). Указанное измерение демонстрировало изменение от 0,4 м²/г до измельчения до 7 м²/г после микронизации.

Пример 34. Многостадийная микронизация ривароксабана.

Ривароксабан микронизировали с использованием многостадийного измельчения. На первой стадии использовали струйную мельницу с псевдооживленным слоем с впускным соплом Вентури, работающим при давлении примерно 6 бар, кольцевом давлении примерно 4 бара и дозирующем массовом потоке 20-30 г/мин (Jetmill MC50, Jet Pharma S.A.). Определяли, что получаемый ривароксабан обладал распределением частиц по размеру d₉₀ < 50 мкм.

Затем ривароксабан микронизировали на второй стадии с помощью впускного сопла Вентури, работающего при давлении примерно 12 бар, кольцевом давлении примерно 11 бар и дозирующем массо-

вом потоке 20-30 г/мин (Jetmill MC50, Jet Pharma S.A.). Определяли, что получаемый ривароксабан обладал распределением частиц по размеру $d_{90} < 10$ мкм.

Пример 35. Совместное измельчение ривароксабана с гидрофильным эксципиентом.

50 г ривароксабана и 100 г сорбита совместно измельчали с использованием воздушоструйной мельницы с давлением воздуха на входе, равным примерно 9 бар, и давлением измельчения примерно 8,5 бар. Полученную смесь совместно измельченного ривароксабана и гидрофильного эксципиента микронизировали, как описано выше в примере 33 или 34.

Следующие фармацевтические композиции получали с использованием ривароксабана согласно настоящему изобретению.

Пример 36. Получение таблеток путем прямого прессования.

Композиции таблеток получали следующим образом.

	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Лаурилсульфат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,5	2,5
Маннит	42,5	42,5					
Высушенная распылением лактоза			42,5		38,5	43,9	43,9
Целлюлоза, микрокристаллическая	30,0				30,0	40,0	30,0
Гидрофосфат кальция		30,0	30,0	68,5			
Лимонная кислота							10,0
Кросповидон				4,0			
Кроскармеллоза					4,0	3,0	3,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6
Общая масса (мг)	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	100,0	100,0

Микронизированный ривароксабан согласно примеру 33 смешивали в сухом виде с другими эксципиентами. Полученную смесь подвергали прямому прессованию с образованием таблеток.

Пример 37. Получение таблеток путем сухой грануляции.

Композиции таблеток получали следующим образом.

	5A	5B	5C	5D	5E
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Лаурилсульфат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Маннит	42,5	42,5			
Высушенная распылением лактоза			42,5		38,5
Целлюлоза, микрокристаллическая	30,0				30,0
Гидрофосфат кальция		30,0	30,0	68,5	
Кросповидон				4,0	
Кроскармеллоза					4,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Общая масса (мг)	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0

Ривароксабан смешивали с другими эксципиентами за исключением стеарата магния, просеивали и снова смешивали. Смесь подвергали сухой грануляции с помощью роликового пресса с использованием лабораторного устройства Fitzpatrick. Полученную прессованную массу измельчали на гранулы, смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки.

Пример 38. Получение таблеток путем грануляции из расплава.

Композиции таблеток получали следующим образом.

	6A	6B	6C
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0
ПЭГ 6000	15,0		
Полоксамер 188		15,0	15,0
Маннит	41,5	43,5	
Кукурузный крахмал			43,5
Кросповидон	8,0	6,0	6,0
Целлюлоза, микрористаллическая	10,0	10,0	10,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5
Общая масса (мг)	85,0	85,0	85,0

Ривароксабан смешивали с другими эксципиентами (за исключением коллоидного диоксида кремния) в устройстве для грануляции с большим усилием сдвига при температуре примерно 55-70°C в течение от примерно 5 до 15 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и смешивали с коллоидным диоксидом кремния. Полученную смесь прессовали в таблетки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий следующие стадии:

- растворение ривароксабана в растворителе или смеси растворителей;
- кристаллизация ривароксабана;
- получение чистого ривароксабана,

при этом чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,0% площади, определенной путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), где кристаллизацию в соответствии со стадией (b) осуществляют путем либо:

- понижения температуры кристаллизационной смеси ривароксабана, содержащей ривароксабан и растворитель, от температуры в диапазоне начиная с комнатной температуры до температуры образования флегмы указанного растворителя, до температуры в пределах диапазона от -20 до 40°C,
- добавления антирастворителя к раствору ривароксабана в растворителе, либо
- добавления раствора ривароксабана в растворителе к антирастворителю.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворитель со стадии (i) выбран из группы полярных органических растворителей, предпочтительно из ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетонитрила, 1-бутанола и смесей указанных веществ.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из полярных органических растворителей, предпочтительно из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида (ДМА), уксусной кислоты или смесей указанных веществ.

4. Способ по п.1 или 3, отличающийся тем, что антирастворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из воды, спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол, бутанол; сложных эфиров, таких как этилацетат, изопропилацетат; простых эфиров, таких как тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, трет-бутилметилловый эфир, диизопропиловый эфир; ацетонитрила, алканов, галогенированных алканов, ароматических углеводородов и смесей указанных веществ.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,5% площади, определенной путем ВЭЖХ.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,7% площади, определенной путем ВЭЖХ.

7. Способ по любому из пп.1-6, где чистый ривароксабан стабилен в течение по меньшей мере 18 месяцев при хранении при 25°C при относительной влажности (ОВ) 60%.

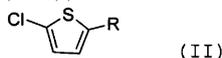
8. Способ по любому из пп.1-7, где полученный продукт содержит менее 0,2% площади дехлорированного ривароксабана, определенной путем ВЭЖХ.

9. Способ по любому из пп.1-8, где полученный продукт содержит менее 0,1% площади дехлорированного ривароксабана, определенной путем ВЭЖХ.

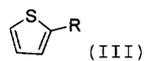
10. Способ по любому из пп.1-9, где полученный продукт содержит менее 0,05% площади дехлорированного ривароксабана, определенной путем ВЭЖХ.

11. Способ по любому из пп.1-10, где ривароксабан, который используют на стадии (a), был получен способом, включающим:

- получение одного или более образцов одной или нескольких партий соединений формулы (II)



- измерение содержания соединения формулы (III)



в каждом из образцов со стадии (а);
с') выбор партии соединения формулы (II), содержащей чистое соединение формулы (II) на основе измерения соединения формулы (III), проводимого на стадии (b); и
d') применение партии, выбранной на стадии (с), для синтеза ривароксабана,
при этом R в формулах (II) и (III) определяют как R, представляющий собой -COOH, COX, где X представляет собой галоген, выбранный из Cl, F, Br, I; или соединения (II) и (III) представляют собой ангидриды.

