

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036793**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.22

(21) Номер заявки
201891470

(22) Дата подачи заявки
2016.12.20

(51) Int. Cl. **C07D 409/10** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ ГЕМИГИДРАТА КАНАГЛИФЛОЗИНА

(31) **15201459.3; 16172070.1**

(32) **2015.12.21; 2016.05.31**

(33) **EP**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/EP2016/081861**

(87) **WO 2017/108752 2017.06.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Де Кейсер Рубен, Лапс Стейн,
Раммелоо Томас Йохан Ландевальд,
Вертс Кун Йохан Херман (BE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

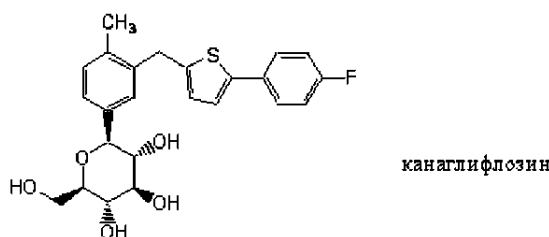
(56) **WO-A1-2011003976
WO-A1-2008069327**

(57) Изобретение относится к улучшенному способу получения кристаллов гемигидрата канаглифлозина, включающему последовательные стадии: а) получения раствора канаглифлозина в системе растворителей, содержащей воду в количестве от 0,37 до 1,50 вес.%, в кристаллизационном сосуде при концентрации и температурных условиях, которые обеспечивают полное растворение канаглифлозина; б) охлаждения указанного раствора до такой температуры, чтобы при добавлении затравочного кристалла начиналась кристаллизация; в) введения в раствор из стадии б) затравки в виде кристаллического гемигидрата канаглифлозина; г) охлаждения раствора из стадии в) до температуры в диапазоне от 35 до 47°C с целью получения кристаллической суспензии; д) удаления части кристаллической суспензии из кристаллизационного сосуда в количестве меньшем, чем количество всего содержимого, и проведения в указанной части уменьшения размера частиц, нагревания указанной части до температуры более высокой, чем температура кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде, и возвращения указанной части обратно в кристаллизационный сосуд; е) повторения стадии д) до тех пор, пока все содержимое кристаллизационного сосуда не пройдет от 0,8 до 100 циклов оборота; ж) выделения образовавшихся кристаллов гемигидрата канаглифлозина. Настоящий способ обеспечивает получение кристаллов гемигидрата канаглифлозина, характеризующихся узким распределением частиц по размеру.

B1**036793****036793****B1**

Изобретение относится к улучшенному способу кристаллизации для получения кристаллов гемигидрата канаглифлозина, характеризующихся узким распределением частиц по размеру, путем удаления небольшой части кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде из указанного сосуда и проведения в указанной части уменьшения размера частиц образующихся кристаллов с последующим нагреванием и повторным внесением указанной части кристаллической суспензии вновь в кристаллизационный сосуд, который выдерживают в определенном диапазоне температур.

Соединение 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]-бензол, известное под своим INN как канаглифлозин, проявляет ингибирующую активность в отношении натрий-зависимого транспортера глюкозы (SGLT), такого как, например, SGLT2, и одобрено для применения в лечении сахарного диабета II типа. Оно описано в WO 2005/012326 как соединение (84), имеющее следующую структуру:



Гемигидратная кристаллическая форма канаглифлозина раскрыта в WO 2008/069327.

В WO 2011/003976 раскрыт способ кристаллизации, включающий по меньшей мере один эпизод колебания температуры и по меньшей мере один эпизод механического уменьшения размера частиц с получением кристаллов гемигидрата канаглифлозина, характеризующихся узким распределением частиц по размеру и улучшенными свойствами текучести, насыпной плотности и плотности после утряски.

Для коммерческого применения обычно важно, чтобы активные фармацевтические ингредиенты (API) обладали хорошими технологическими характеристиками. Кроме того, часто существует необходимость в получении API в чистой и кристаллической форме, чтобы обеспечить соответствие составов определенным фармацевтическим требованиям.

Технология кристаллизации имеет важное значение в получении API. В ходе кристаллизации определяют многие физико-химические характеристики API или лекарственной субстанции, в том числе кристаллическую полиморфную модификацию, форму, размер, распределение частиц по размеру, химическую чистоту и стабильность. Данные характеристики влияют на перемешиваемость, остаточный уровень растворителя, время высушивания, агломерацию, фрагментацию и истирание во время процесса выделения, что в свою очередь влияет на производство лекарственных препаратов при определении потока частиц, прессуемости, растворимости, скорости растворения и биодоступности. Технические требования к физическим свойствам API, которыми руководствуются при производстве лекарственных препаратов, являются очень узкими в том, что касается распределения частиц по размеру, насыпной плотности, электростатического заряда и текучести.

В WO 2011/003976 раскрыт способ кристаллизации, который обеспечивает получение кристаллов гемигидрата канаглифлозина, характеризующихся узким распределением частиц по размеру, где в ходе осуществления способа кристаллизации кристаллическую суспензию в кристаллизационном сосуде подвергают одному или нескольким эпизодам колебания температуры в сочетании с одним или несколькими эпизодами механического уменьшения размера частиц, отличающийся тем, что в ходе каждого эпизода колебания температуры или уменьшения размера частиц все содержимое кристаллизационного сосуда подвергают колебанию температуры или уменьшению размера частиц.

Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллов гемигидрата канаглифлозина, включающему последовательные стадии:

- a) получения раствора канаглифлозина в системе растворителей, содержащей воду в количестве от 0,37 до 1,50 вес.%, в кристаллизационном сосуде при концентрации и температурных условиях, которые обеспечивают полное растворение канаглифлозина;
- b) охлаждения указанного раствора до такой температуры, чтобы при добавлении затравочного кристалла начиналась кристаллизация;
- c) введения в раствор из стадии b) затравки в виде кристаллического гемигидрата канаглифлозина;
- d) охлаждения раствора из стадии c) до температуры в диапазоне от 35 до 47°C с целью получения кристаллической суспензии;
- e) удаления части кристаллической суспензии из кристаллизационного сосуда в количестве, меньшем, чем количество всего содержимого, и проведения в указанной части уменьшения размера частиц, нагревания указанной части до температуры, более высокой, чем температура кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде, и возвращения указанной части обратно в кристаллизационный сосуд;
- f) повторения стадии e) до тех пор, пока все содержимое кристаллизационного сосуда не пройдет от 0,8 до 100 циклов оборота;
- g) выделения образовавшихся кристаллов гемигидрата канаглифлозина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения система растворителей представляет собой органический алкиловый сложный эфир, такой как изопропилацетат.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения канаглифлозин на стадии а) добавляют в систему растворителей в виде безводного канаглифлозина.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения канаглифлозин на стадии а) добавляют в систему растворителей в виде гемигидрата или моногидрата.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения температура на стадии а) составляет от 70 до 75°C.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения температура на стадии b) находится в диапазоне от 54 до 58°C.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения температура на стадии d) находится в диапазоне от 40 до 42°C.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения количество канаглифлозина на стадии а) находится в диапазоне от 400 до 500 г/л.

При этом наиболее предпочтительно, когда количество затравочных кристаллов, применяемых на стадии с), находится в диапазоне от 0,1 до 1,0 вес. %.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения на стадии e) удаляемая часть кристаллической суспензии, которую подвергают уменьшению размера частиц, нагреванию и возвращению в кристаллизационный сосуд, находится в количестве в диапазоне от 5 до 50% всего содержимого кристаллизационного сосуда.

При этом наиболее предпочтительно, когда количество циклов оборота на стадии f) составляет от 10 до 40.

Способ кристаллизации согласно настоящему изобретению отличается от способа из предшествующего уровня техники, описанного в WO 2011/003976, тем, что в любой момент времени в ходе осуществления способа кристаллизации лишь некоторую долю всей кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде удаляют из кристаллизационного сосуда и подвергают уменьшению размера частиц образующихся кристаллов с последующим нагреванием и повторным внесением указанной доли кристаллической суспензии в кристаллизационный сосуд, который выдерживают при постоянной температуре или в определенном диапазоне температур. На фиг. 1 в разделе "Графические материалы" представлено графическое изображение установки из предшествующего уровня техники и новой установки.

Данный улучшенный способ кристаллизации имеет несколько преимуществ:

сокращение общего времени процесса кристаллизации;

более высокая концентрация кристаллического материала в кристаллизационном сосуде, которую можно повысить для гемигидрата канаглифлозина от приблизительно 200 г/л для способа согласно WO 2011/003976 (т.е. примеру 1) до 500 г/л;

снижение воздействия на гемигидрат канаглифлозина повышенных температур, что потенциально снижает термическое разрушение: лишь небольшое количество всей кристаллизационной суспензии подвергают эпизоду колебания температуры, т.е. временному повышению температуры продолжительностью в секунду или несколько минут, тогда как оставшееся количество кристаллизационной суспензии в кристаллизационном сосуде выдерживают при постоянной более низкой температуре или в определенном - и более низком - диапазоне температур; и

повышение температуры в ходе эпизодов колебания температуры можно выполнять с помощью горячего теплообменника, что обуславливает необходимость потребления меньшего количества энергии, поскольку горячие теплообменники, как правило, характеризуются намного большим отношением площади поверхности к объему, чем традиционный кристаллизационный сосуд, что приводит к более эффективной теплопередаче.

При сравнении способа производства кристаллов гемигидрата канаглифлозина согласно настоящему изобретению со способом, заявленным в WO 2011/003976, наблюдаются следующие технические преимущества:

более высокая концентрация кристаллического материала в кристаллизационном сосуде, которую можно повысить от 200 г/л для способа из примера 1 в WO 2011/003976 до приблизительно 440-550 г/л, как продемонстрировано в примерах 1-5 настоящего изобретения;

часть способа кристаллизации согласно настоящему изобретению, в которой происходит циклическое изменение температуры/уменьшение размера частиц, является заметно более короткой: в примере 1 WO 2011/003976 часть, в которой происходит циклическое изменение температуры/уменьшение размера частиц, длится по меньшей мере 6 ч 55 мин, тогда как в примерах 1-5 изобретения данная часть, в которой происходит циклическое изменение температуры/уменьшение размера частиц, длится 2 ч.

Эффект сочетания уменьшения размера частиц и нагревания приводит к сужению распределения частиц по размеру, как изображено на фиг. 2. Уменьшение размера частиц, например, посредством размалывания или обработки ультразвуком, приводит к разрушению крупных или больших кристаллических частиц до меньших частиц, и повторное нагревание полученной в результате этого кристаллической суспензии приводит к растворению меньших кристаллических частиц. Сочетание обеих методик приво-

дит к сужению общего распределения частиц по размеру.

Количества воды от 0,37 до 1,50 вес.% в способе кристаллизации согласно настоящему изобретению для получения кристаллов гемигидрата канаглифлозина можно достичь разными путями. Например, способ кристаллизации можно начать на стадии а) путем растворения безводного канаглифлозина в системе растворителей и добавления воды до получения требуемого количества от 0,37 до 1,50 вес. %. В качестве альтернативы, можно растворить гидратированную форму канаглифлозина, такую как, например, гемигидрат канаглифлозина или моногидрат канаглифлозина, в системе растворителей, а затем добавлять или удалять воду, например, посредством фракционной перегонки, до получения требуемого количества от 0,37 до 1,50 вес.%.

В настоящем способе применимы следующие температурные условия:

стадия а): диапазоны температур от 65 до 80°C, в частности от 70 до 75°C;

стадия б) и стадия с): температура в метастабильной зоне при добавлении затравочных кристаллов находится в диапазонах от 50 до 64°C, в частности от 52 до 60°C, более конкретно от 54 до 58°C;

стадия д): с целью получения кристаллической суспензии температуру в кристаллизационном сосуде снижают до температуры в диапазоне от 30 до 49°C, или от 35 до 47°C, или от 38 до 45°C; или от 40 до 42°C; в качестве альтернативы, температуру можно поддерживать при постоянной температуре не ниже 40°C, например при 42°C;

стадия е): после уменьшения размера частиц кристаллическую суспензию нагревают до температуры, которая может быть такой же, как температура в кристаллизационном сосуде, или до более высокой температуры, не превышающей, однако, температуру, при которой в кристаллическую суспензию вводили затравку на стадии б).

Охлаждение кристаллической суспензии на стадии б) и стадии д) можно выполнять согласно определенному температурному профилю охлаждения. Например, температурный профиль охлаждения может представлять собой линейный профиль, например, имеющий значение 0,5, 0,75, 1, 2°C/мин или любое другое значение. В качестве альтернативы можно применять кубический профиль охлаждения.

Нагревание кристаллической суспензии на стадии е) можно выполнять согласно определенному температурному профилю нагревания. Например, температурный профиль нагревания может представлять собой линейный профиль, например, имеющий значение 0,5, 0,75, 1, 2°C/мин или любое другое значение. В качестве альтернативы можно применять кубический профиль нагревания.

Количество канаглифлозина на стадии а) способа кристаллизации может составлять до 500 г/л и на практике находится в диапазоне от 200 до 500 г/л или от 400 до 500 г/л.

Количество затравочных кристаллов, применяемых на стадии с), как правило, находится в диапазоне от 0,1 до 5,0% вес./вес., в частности количество составляет 0,25% вес./вес.

Затравочные кристаллы кристаллического гемигидрата канаглифлозина для применения в способе кристаллизации согласно настоящему изобретению можно получать посредством самопроизвольной кристаллизации гемигидрата канаглифлозина из медленно охлаждаемого перенасыщенного раствора канаглифлозина, растворенного в изопропилацетате, содержащем воду в количестве от 0,37 до 1,50 вес.%, и можно применять в их выделенной форме либо размолотыми до более мелких частиц. В качестве альтернативы, затравочные кристаллы также можно получать с помощью способов кристаллизации для получения гемигидратной кристаллической формы канаглифлозина, описанных в WO 2008/069327 или WO 2011/003976. Затравочные кристаллы, применяемые в демонстрационных примерах 1-5, получали с помощью способа из WO 2011/003976.

На стадии е) количество кристаллической суспензии из кристаллизационного сосуда, которое удаляют из кристаллизационного сосуда и подвергают уменьшению размера частиц и нагреванию и затем возвращают в кристаллизационный сосуд, является меньшим, чем количество всего содержимого кристаллизационного сосуда. Удаляемая часть или доля всей кристаллической суспензии, затем подвергаемая уменьшению размера частиц и нагреванию, представляет собой любое количество от 1 до 80%, или от 1 до 70%, или от 2 до 60%, или от 5 до 50% всего содержимого кристаллизационного сосуда. Стадию удаления части всей кристаллической суспензии и проведения в ней уменьшения размера частиц, ее нагревания и возвращения в кристаллизационный сосуд повторяют на стадии ф) до тех пор, пока все содержимое кристаллизационного сосуда не пройдет от 0,8 до 100 циклов оборота.

Удаление и возвращение небольшого количества кристаллизационной суспензии из кристаллизационного сосуда на стадии е) можно осуществлять посредством насоса и трубопроводной системы. С помощью указанных насоса и трубопроводной системы кристаллизационную суспензию вносят в блок, в котором происходит уменьшение размера частиц, и блок для нагревания, такой как один или несколько горячих теплообменников. Если уменьшение размера частиц выполняют с помощью резательной машины, указанная машина может также одновременно функционировать в качестве насосной системы.

Выделение кристаллов гемигидрата канаглифлозина на стадии г) из кристаллизационного сосуда можно осуществлять с помощью любых традиционных способов, как, например, путем фильтрации или центрифугирования.

Уменьшение размера частиц кристаллов гемигидрата канаглифлозина в суспензии можно выполнять посредством мокрого размалывания или мокрого дробления с помощью резательной машины, такой

как высокоскоростное роторно-статорное устройство или мельница с большими сдвиговыми усилиями. Подходящие резательные машины представляют собой, например, машины типа Turfax®, magic LAB® или типа Dispax-Reactor®, продаваемые IKA®-Werke GmbH & Co. KG в Германии. В данных размалывающих машинах с большими сдвиговыми усилиями можно применять различные типы размалывающих дисков, такие как "генераторы 2G, 4M и 6F", в зависимости от требуемого размера частиц и/или времени размалывания.

Другим способом уменьшения размера частиц может быть обработка ультразвуком, при которой кристаллическую суспензию подвергают воздействию энергии ультразвуковых волн, частота которых превышает частоту, воспринимаемую человеческим ухом, т.е. является более высокой, чем 16 кГц-20 кГц, с помощью ультразвукового зонда, помещаемого в кристаллическую суспензию.

Анализ размера частиц кристаллов гемигидрата канаглифлозина в суспензии в ходе осуществления способа кристаллизации можно выполнять с помощью методик рассеяния света, таких как измерение коэффициента отражения сфокусированного пучка (FBRM), с применением, например, продукции Lasentec® от Mettler-Toledo. В качестве альтернативы, образцы можно отбирать в разные моменты времени в ходе осуществления способа кристаллизации и анализировать с помощью методик лазерной дифракции с применением подходящего оборудования, такого как, например, лазерный дифрактометр Malvern Mastersizer 2000 (Malvern, Великобритания).

После уменьшения размера частиц и перед возвращением кристаллической суспензии в кристаллизационный сосуд указанную суспензию нагревают до температуры, равной температуре кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде или немного превышающей ее. В ходе нагревания наименьшие кристаллические частицы растворяются и могут перекристаллизовываться в кристаллизационном сосуде. Сочетание уменьшения размера частиц, которое приводит к разрушению больших кристаллических частиц до меньших частиц, и повторного нагревания, которое приводит к растворению меньших кристаллических частиц, приводит к сужению общего распределения частиц по размеру.

Повторное нагревание кристаллической суспензии после уменьшения размера частиц можно выполнять с помощью одного или нескольких горячих теплообменников или любых других средств, известных специалисту в данной области, таких как, например, малый кристаллизационный сосуд.

Последовательность подачи части кристаллической суспензии, находящейся в кристаллизационном сосуде, в размещенную снаружи резательную машину, повторного нагревания с помощью одного или нескольких горячих теплообменников и возвращения в кристаллизационный сосуд повторяют до тех пор, пока не будет достигнуто требуемое распределение частиц по размеру. Обычно чем больше количество циклов оборота, тем уже становится распределение частиц по размеру. Один цикл оборота кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде соответствует прохождению стадии уменьшения размера частиц и сопутствующей стадии повторного нагревания полным объемом кристаллизационной суспензии. На практике количество таких циклов оборота находится в диапазоне от 0,8 до 100, или от 5 до 50, или от 10 до 40.

Пример 1.

Раствор канаглифлозина (1 моль) в изопропилацетате (1,0 л) нагревали до 70°C и фильтровали через угольный фильтр. Раствор вносили в кристаллизационный сосуд, и количество воды доводили до 1,05 вес. %.

Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до 54°C, в него вводили затравку в виде кристаллов гемигидрата канаглифлозина (1,13 г, 0,25% вес./вес.), и его перемешивали в течение 15 мин.

Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 42°C с применением профиля линейного охлаждения и выдерживали при 40°C.

Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающим диском 2P), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 55°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 2 ч и затем прекращали.

Кристаллизационную суспензию перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 20°C при одновременном прибавлении изопропилацетата (1,116 литра), кристаллы гемигидрата канаглифлозина выделяли посредством фильтрации, промывали изопропилацетатом и высушивали в вакууме.

Графическое изображение распределения частиц по размеру для гемигидрата канаглифлозина, полученного с помощью классического способа охладительной кристаллизации, можно найти на фиг. 3. Распределение частиц по размеру для гемигидрата канаглифлозина, полученное после выполнения способа кристаллизации из примера 1, изображено на фиг. 4. Как можно увидеть при сравнении обеих фигур, на которых изображены распределения частиц по размеру, распределение частиц по размеру для кристаллического гемигидрата канаглифлозина, полученное с помощью способа согласно настоящему изобретению, не демонстрирует наличие двойного распределения и является более узким распределени-

ем частиц по размеру.

Пример 2.

Раствор канаглифлозина (1 моль) в изопропилацетате (1,0 литр) нагревали до 72°C и фильтровали через угольный фильтр. Раствор вносили в кристаллизационный сосуд, и количество воды доводили до 1,05 вес. %.

Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до 56°C, в него вводили затравку в виде кристаллов гемигидрата канаглифлозина (1,13 г, 0,25% вес./вес.), и его перемешивали в течение 15 мин.

Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 42°C с применением профиля линейного охлаждения и выдерживали при 42°C.

Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающим диском 2P или 4M), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 53°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 2 часов и затем прекращали.

Кристаллизационную суспензию перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 18°C при одновременном прибавлении изопропилацетата (1,116 литра), кристаллы гемигидрата канаглифлозина выделяли посредством фильтрации, промывали изопропилацетатом и высушивали в вакууме.

Пример 3.

Раствор канаглифлозина (1,25 моль) в изопропилацетате (1,0 л) нагревали до 72°C и фильтровали через угольный фильтр. Раствор вносили в кристаллизационный сосуд, и количество воды доводили до 1,10 вес. %.

Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до 56°C, в него вводили затравку в виде кристаллов гемигидрата канаглифлозина (1,27 г, 0,25% вес./вес.), и его перемешивали в течение 15 мин.

Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 42°C с применением профиля линейного охлаждения и выдерживали при 42°C.

Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин.) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающими дисками 2P и 4M), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 55°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 2 часов и затем прекращали.

Кристаллизационную суспензию перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 18°C при одновременном прибавлении изопропилацетата (1,116 л), кристаллы гемигидрата канаглифлозина выделяли посредством фильтрации, промывали изопропилацетатом и высушивали в вакууме.

Пример 4.

Раствор канаглифлозина (1 моль) в изопропилацетате (1,0 литр) нагревали до 70°C и фильтровали через угольный фильтр. Раствор вносили в кристаллизационный сосуд и количество воды доводили до 1,10 вес. %.

Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до 56°C, в него вводили затравку в виде кристаллов гемигидрата канаглифлозина (1,13 г, 0,25% вес./вес.), и его перемешивали в течение 15 мин.

Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 42°C с применением профиля линейного охлаждения и выдерживали при 42°C.

Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающими дисками 2P, 4M и 6F), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 55°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 2 ч и затем прекращали.

Кристаллизационную суспензию перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 18°C при одновременном прибавлении изопропилацетата (1,116 л), кристаллы гемигидрата канаглифлозина выделяли посредством фильтрации, промывали изопропилацетатом и высушивали в вакууме.

Пример 5.

Раствор канаглифлозина (1 моль) в изопропилацетате (1,0 л) нагревали до 70°C и фильтровали через угольный фильтр. Раствор вносили в кристаллизационный сосуд, и количество воды доводили до 1,15 вес. %.

Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до 58°C, в него вводили затравку в виде кристаллов гемигидрата канаглифлозина (1,13 г, 0,25% вес./вес.), и его перемешивали в течение 15

мин.

Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 42°C с применением профиля линейного охлаждения и выдерживали при 42°C.

Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающим диском 2Р), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 57°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 2 ч и затем прекращали.

Кристаллизационную суспензию перемешивали в течение 15 мин и затем охлаждали до 18°C при одновременном прибавлении изопропилацетата (1,116 литра), кристаллы гемигидрата канаглифлозина выделяли посредством фильтрации, промывали изопропилацетатом и высушивали в вакууме.

Пример 6.

Суспензию ингибитора МТР метилового сложного эфира (+)-фенил-(4-{4-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (204 г, 0,357 моль) в изопропанол (1781 мл) нагревали до 75°C. Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до 67°C, в него вводили затравку в виде кристаллов МТР (1,5 г, 0,5% вес./вес.), и его перемешивали в течение 2 ч. Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 58°C с применением профиля нелинейного охлаждения в течение 1,5 ч. Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающими дисками 2Р и 4М), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 63°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание (последовательно до 63, 60 и 57°C) и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 3 ч 20 мин при нелинейном охлаждении до 20°C.

Пример 7.

Суспензию ингибитора МТР метилового сложного эфира (+)-фенил-(4-{4-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (204 г, 0,357 моль) в изопропанол (1781 мл) нагревали до 75°C. Раствор в кристаллизационном сосуде перемешивали, охлаждали до появления самопроизвольной кристаллизации. Его нагревали до тех пор, пока он не становился поддающимся перемешиванию (68°C). Кристаллизационную суспензию в кристаллизационном сосуде охлаждали до 58°C с применением профиля нелинейного охлаждения в течение 1,5 ч. Затем некоторое количество кристаллизационной суспензии прокачивали (1600 мл/мин) через мельницу с большими сдвиговыми усилиями (типа Dispax-Reactor® DR 2000/20 от IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Германия, с размалывающими дисками 2Р и 4М), нагревали с помощью горячего теплообменника до температуры 63°C и возвращали в кристаллизационный сосуд. Размалывание с большими сдвиговыми усилиями, нагревание (последовательно до 63, 60 и 57°C) и прокачивание обратно в кристаллизационный сосуд выполняли в течение 3 ч 20 мин при нелинейном охлаждении до 20°C.

Описание графических материалов

Фиг. 1 - сравнение оборудования установки для осуществления способа из предшествующего уровня техники согласно WO 2011/003976 и улучшенной установки, в которой применяются размещенная снаружи резательная машина и горячий теплообменник;

фиг. 2 - сужение распределения частиц по размеру посредством сочетания уменьшения размера частиц и нагревания;

фиг. 3 - распределение частиц по размеру для гемигидрата канаглифлозина в начале осуществления примера 1;

фиг. 4 - распределение частиц по размеру для гемигидрата канаглифлозина в конце осуществления примера 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллов гемигидрата канаглифлозина, включающий последовательные стадии:

а) получения раствора канаглифлозина в системе растворителей, содержащей воду в количестве от 0,37 до 1,50 вес.%, в кристаллизационном сосуде при концентрации и температурных условиях, которые обеспечивают полное растворение канаглифлозина;

б) охлаждения указанного раствора до такой температуры, чтобы при добавлении затравочного кристалла начиналась кристаллизация;

с) введения в раствор из стадии б) затравки в виде кристаллического гемигидрата канаглифлозина;

д) охлаждения раствора из стадии с) до температуры в диапазоне от 35 до 47°C с целью получения кристаллической суспензии;

е) удаления части кристаллической суспензии из кристаллизационного сосуда в количестве, мень-

шем, чем количество всего содержимого, и проведения в указанной части уменьшения размера частиц, нагревания указанной части до температуры более высокой, чем температура кристаллической суспензии в кристаллизационном сосуде, и возвращения указанной части обратно в кристаллизационный сосуд;

f) повторения стадии e) до тех пор, пока все содержимое кристаллизационного сосуда не пройдет от 0,8 до 100 циклов оборота;

g) выделения образовавшихся кристаллов гемигидрата канаглифлозина.

2. Способ по п.1, где система растворителей представляет собой органический алкиловый сложный эфир, такой как изопропилацетат.

3. Способ по п.1 или 2, где канаглифлозин на стадии a) добавляют в систему растворителей в виде безводного канаглифлозина.

4. Способ по п.1 или 2, где канаглифлозин на стадии a) добавляют в систему растворителей в виде гемигидрата или моногидрата.

5. Способ по п.3 или 4, где температура на стадии a) составляет от 70 до 75°C.

6. Способ по п.5, где температура на стадии b) находится в диапазоне от 54 до 58°C.

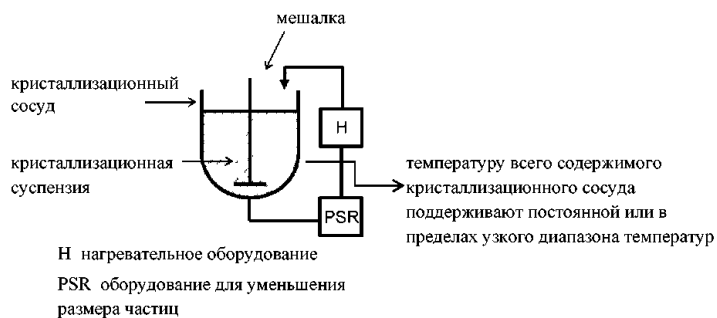
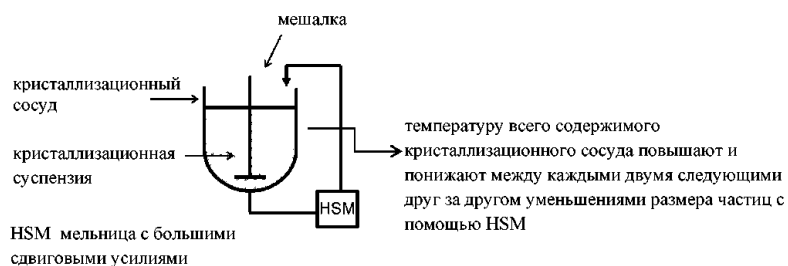
7. Способ по п.6, где температура на стадии d) находится в диапазоне от 40 до 42°C.

8. Способ по п.7, где количество канаглифлозина на стадии a) находится в диапазоне от 400 до 500 г/л.

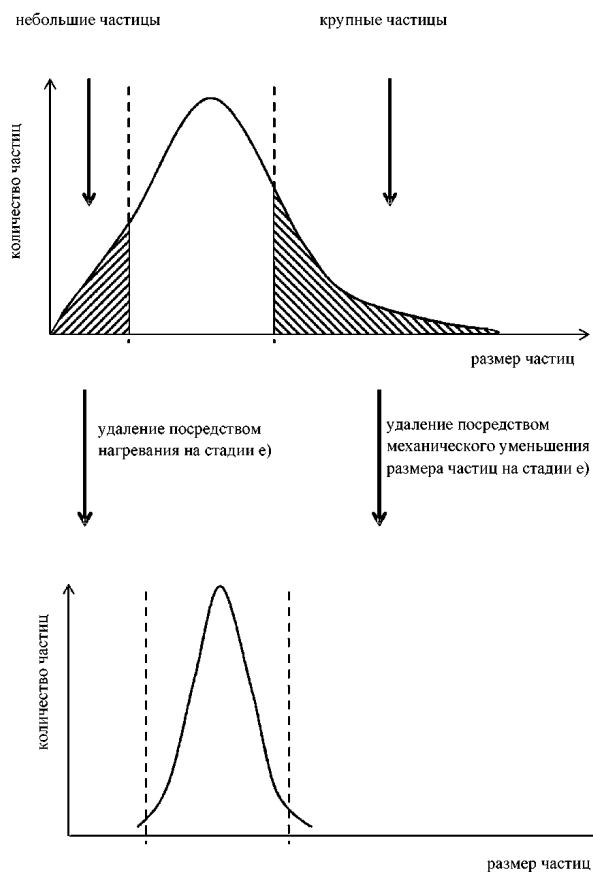
9. Способ по п.8, где количество затравочных кристаллов, применяемых на стадии c), находится в диапазоне от 0,1 до 1,0 вес. %.

10. Способ по любому из пп.1-9, где на стадии e) удаляемая часть кристаллической суспензии, которую подвергают уменьшению размера частиц, нагреванию и возвращению в кристаллизационный сосуд, находится в количестве в диапазоне от 5 до 50% всего содержимого кристаллизационного сосуда.

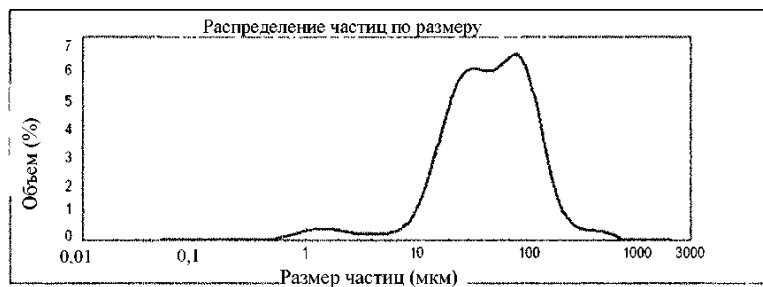
11. Способ по п.9, где количество циклов оборота на стадии f) составляет от 10 до 40.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

