

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

27 898

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-30580**

(22) Přihlášeno: **13.01.2015**

(47) Zapsáno: **02.03.2015**

(73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jindřich Richter, Pardubice, CZ
Kamal Jarrach, Praha 10, CZ
Violetta Kiss, H-7042 Pálfa, HU
Eszter Tieger, H-9963 Magyarlak, HU
Jaroslav Havlíček, Praha 4 - Chodov, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

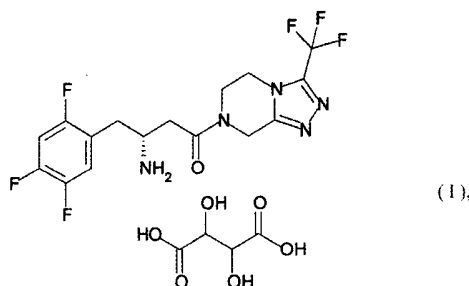
(54) Název užitého vzoru:
Krystalická modifikace 2 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4,]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

CZ 27898 U1

Krystalická modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Oblast technického řešení

Toto technické řešení se týká krystalické modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu
 5 Vzorce I,



postupu pro jeho přípravu, stejně tak jako uvedených forem v pevném stavu pro použití ve farmaceutických kompozicích.

10 Dosavadní stav techniky

Sitagliptin je selektivní inhibitor receptoru dipeptidyl-peptidázy-4 (DPP-4) používaný pro léčení cukrovky typu 2 s regulací hladiny glukózy (cukru) v krvi. DPP-4 je enzym, který reguluje inkretinové hormony. Hladina inkretinových hormonů se účinkem sitagliptinu zvyšuje a současně slinivka tvoří více inzulínu a snižuje se množství glukózy produkované játry. Tyto účinky snižující hladinu krevní glukózy napomáhají při regulaci cukrovky typu 2. Sitagliptin je popsán a seznam jeho farmaceuticky přijatelných solí je obecně zahrnut v přihlášce WO 03/004498.
 15

WO 2004/087650 popisuje volnou bázi sitagliptinu v krystalické formě.

WO 2005/003135 nárokuje dihydrogenfosfátovou sůl sitagliptinu a její krystalický monohydrát. Tři krystalické, bezvodé polymorfní formy fosfátu sitagliptinu a různé solváty jsou popsány a uveřejněny v přihlášce WO 2005/020920. WO 2005/030127 nárokuje čtvrtý bezvodý polymorf fosfátu sitagliptinu. Amorfni dihydrogenfosfát je popsán a uveřejněn v přihlášce WO 2006/033848. Další krystalické pevné fáze dihydrogenfosfátu sitagliptinu jsou popsány a nárokovány v přihláškách US 2009/247532 a WO 2010/131035. WO 2012/166420 nárokuje fosfátovou sůl sitagliptinu ve stechiometrickém poměru 2:1.
 20

Krystalické soli sitagliptinu a kyseliny chlorovodíkové, kyseliny D- a L-vinné, kyseliny *p*-toluensulfonové, kyseliny benzensulfonové a kyseliny (1*S*)-(+)- a (1*R*)-(-)-kafrsulfonové jsou uveřejněny v přihlášce WO 2005/072530.
 25

WO 2009/0855990 nárokuje krystalické soli sitagliptinu tvořené s kyselinou sulfonovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou benzoovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou jantarovou, kyselinou mléčnou a kyselinou fumarovou.
 30

WO 2010/000469 nárokuje různé polymorfní formy solí sitagliptinu a kyseliny chlorovodíkové, kyseliny fumarové, kyseliny sírové, kyseliny jantarové, kyseliny glykolové, kyseliny maleinové, kyseliny methansulfonové, kyseliny jablečné, kyseliny fosforečné, kyseliny mléčné a kyseliny citronové. Soli sitagliptinu tvořené s kyselinou ethansulfonovou, kyselinou mléčnou, kyselinou thiokyanatou a kyselinou glutarovou jsou uveřejněny v přihlášce WO 2010/012781.
 35

WO 2010/092090 popisuje soli sitagliptinu s kyselinou D- a L-glukuronovou, kyselinou glutarovou, kyselinou sírovou, kyselinou D- a L-mléčnou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou octovou, kyselinou D- a L-mandlovou, kyselinou kaprinovou, kyselinou benzo-

ovou, kyselinou hippurovou, kyselinou *trans*-skořicovou, kyselinou malonovou, kyselinou citrónovou, kyselinou 1-hydroxy-2-naftolovou, kyselinou krotonovou a kyselinou askorbovou.

WO 2011/018494 nárokuje různé krystalické formy soli sitagliptinu tvořené s kyselinou fumarovou.

- 5 WO 2012/007455 popisuje orotátovou sůl sitagliptinu v amorfní fázi.

Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, strany 141-151 popisuje, že sůl sitagliptinu s kyselinou fumarovou ve stechiometrickém poměru 2:1 byla použita pro studie in-vivo. Proto je cílem předloženého technického řešení poskytnout novou krystalickou modifikaci L-vínanové soli sitagliptinu s dobrou chemickou čistotou, chemickou a fyzikální stabilitou a dobrou zpracovatelností během své přípravy jako aktivní farmaceutickou přísadu. Z ekonomického hlediska je velmi důležité, že postup přípravy je vhodný pro aplikaci v průmyslovém měřítku a snadno reprodukovatelný.

Podstata technického řešení

15 Cílem tohoto technického řešení je poskytnout novou krystalickou modifikaci L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 2, zejména v pevné formě vhodné pro orální podávání, která má výhody nad stavem techniky, například s ohledem na stabilitu, rozpustnost farmakologicky aktivní sloučeniny.

20 Toto technické řešení se dále týká farmaceutických formulací obsahujících novou krystalickou modifikaci L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 2.

Stručný popis obrázků

25 Obrázek 1 je záznam XRPD krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 2 je FTIR spektrum krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 3 je Ramanovo spektrum krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

30 Obrázek 4 je ¹³C-ssNMR spektrum krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 5 je ¹⁹F-ssNMR spektrum krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

35 Obrázek 6 je křivka DSC krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 7 je křivka TG krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Podrobný popis technického řešení

40 Technické řešení se týká nové krystalické modifikace L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označované jako krystalická Modifikace 2, která splňuje farmaceutické požadavky týkající se fyzikálně-chemických vlastností a stability a má výhody nad stavem techniky, například s ohledem na stabilitu, rozpustnost farmakologicky aktivní sloučeniny, a kterou lze vyrábět reproduko-

vatelným způsobem i v průmyslovém měřítku. Výše uvedeného cíle bylo dosaženo novou krystalickou modifikací L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 2.

- 5 Novou krystalickou modifikaci L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 2 lze získat s dobrým výtěžkem a vysokou čistotou.

Nová krystalická Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu podle tohoto technického řešení má charakteristický záznam XRPD, jak je znázorněno na Obrázku 1. Záznam XRPD byl zaznamenán na rentgenovém práškovém difraktometru (X'PERT PRO MPD PANalytical). Krystalická Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu vykazuje následující píky práškové difrakce, jak je znázorněno v Tabulce 1 níže:

Poz. [°2Th.]	d-vzdálenost [Å = 0,1 nm]	Rel. int. [%]
5,83	15,136	100,0
8,87	9,963	14,3
11,71	7,552	33,7
12,72	6,955	16,5

Poz. [°2Th.]	d-vzdálenost [Å = 0,1 nm]	Rel. int. [%]
13,87	6,379	11,8
15,63	5,667	53,6
16,83	5,265	14,6
17,73	5,000	63,7
18,27	4,852	25,8
19,61	4,524	17,7
20,95	4,237	40,5
21,24	4,181	42,8
21,96	4,043	17,3
23,57	3,771	39,8
25,58	3,479	61,1
26,44	3,369	68,6
27,75	3,212	12,3
28,87	3,090	15,6
29,94	3,042	11,2
30,90	2,968	5,5

Tabulka 1

Krystalickou Modifikaci 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze dále charakterizovat pomocí zkoumání FTIR, Ramanovou spektroskopií a NMR spektroskopií v pevném stavu. Obrázek 2 znázorňuje spektrum FTIR (Nicolet Thermo 6700) zahrnující charakteristické píky při 3446, 3364, 3035, 1668, 1627, 1276, 1148, 1023, 877 a 716 cm⁻¹ a Obrázek 3 znázorňuje Ramanovo spektrum (FT-Raman Bruker RFS 100/S) zahrnující charakteristické píky při 3091, 3036,

2970, 2913, 1631, 1512, 1370, 801,757 a 232 cm⁻¹. Obrázek 4 znázorňuje spektrum ¹³C-ssNMR (Bruker AVANCE 250 MHz) a Obrázek 5 znázorňuje spektrum ¹⁹F-ssNMR (Bruker AVANCE 250 MHz).

- 5 Krystalickou Modifikaci 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze dále popsat pomocí metod termické analýzy. Obrázek 6 znázorňuje křivku DSC (Mettler Toledo DSC 822e) měřenou v rozmezí 25 °C až 300 °C a poskytuje proces tání s $T_{\text{pik},1}=81,09$ °C a $T_{\text{pik},2}=197,94$ °C. Obrázek 7 ukazuje křivku TGA (Netzsch TG 209) znázorňující ztrátu hmotnosti 1,27 % v rozmezí 25 °C až 300 °C.

- 10 Způsob přípravy krystalické modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu.

Krystalickou Modifikaci 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze připravit postupem vytvoření soli a krystalizace zahrnujícím kroky

- 15 1) suspendování L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu;
2) míchání suspenze;
3) odfiltrování krystalů a vysušení.

- 20 V kroku 1) lze jako výchozí materiál použít jakoukoli krystalickou pevnou formu L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu. L-vínan (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze suspendovat ve směsích alkohol-voda, přednostně ve směsi rozpouštědel methanol-voda v objemovém poměru 90:10 až 50:50, přednostně 60:40. Teplota použitá pro suspendování závisí na počátečním množství a pevné formě výchozího materiálu, přednostně 20 °C až 30 °C, nejlépe 25 °C.

- 25 V kroku 2) lze suspenzi obsahující L-vínan (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu míchat po další 1 až 3 týdny, přednostně 2 týdny.

- 30 V kroku 3) lze získané krystaly izolovat jakýmkoli konvenčním způsobem, např. filtrací. Získaná krystalická Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu může být vysušena prosáváním vakuem nebo za laboratorních podmínek, přednostně prosáváním vakuem.

Příklady

Příklad 1

- 35 Příprava krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

500 mg (1,228 mmol) L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu bylo suspendováno v 7,5 ml směsi rozpouštědel z methanolu a vody s objemovým poměrem 60:40 při laboratorní teplotě.

- 40 Tato suspenze byla míchána při laboratorní teplotě po 2 týdny a poté byla výsledná pevná látka odfiltrována a vysušena na vzduchu prosáváním vakuem.

Výtěžek: 76 %

HPLC: 99,9 %

Analýza ¹H-NMR potvrdila strukturu se stechiometrií 1:1.

Stanovení obsahu vody vedlo k obsahu vody 1,7 %.

Příklad 2

Příprava krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

- 5 4,04 g (7,250 mmol) L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu bylo suspendováno v 81,4 ml směsi rozpouštědel z vody a 2-propanolu s objemovým poměrem 1:10 při laboratorní teplotě.

- Tato suspenze byla zahřáta až na 50 °C za stálého míchání při 200 ot./min. Tato suspenze byla míchána po další 1 hodinu při 50 °C a ochlazena zpět na 20 °C s rychlostí chlazení 15 °C/h a míchána po 2 hodiny při této teplotě.

Produkt byl zfiltrován a vysušen ve vakuové sušárně při 40 °C a 20 kPa (200 mbar) po 16 hodin.

Výtěžek: 96 %

HPLC: 99,8 %

Analýza ¹H-NMR potvrdila strukturu se stechiometrií 1:1.

- 15 Stanovení obsahu vody vedlo k obsahu vody 1,6 %.

Příklad 3

Příprava krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

- 20 1,12 g (2,750 mmol) (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu bylo rozpuštěno v 25 ml 2-propanolu zahříváním na 50 °C.

- 0,55 g (3,670 mmol) kyseliny L-vinné bylo rozpuštěno v 2,4 ml vody za laboratorní teploty a roztok kyseliny L-vinné byl přidán k roztoku (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu při 50 °C. Výsledná suspenze byla míchána po dalších 15 minut při 50 °C a ochlazena na 20 °C s rychlostí chlazení 15 °C/h a míchána po 1 hodinu při této teplotě.

Produkt byl zfiltrován a vysušen ve vakuové sušárně při 40 °C a 20 kPa (200 mbar) po 16 hodin.

Výtěžek: 65 %

HPLC: 99,6 %

- 30 Analýza ¹H-NMR potvrdila strukturu se stechiometrií 1:1.

Stanovení obsahu vody vedlo k obsahu vody 1,5 %.

Analýza - XRPD (rentgenová prášková difraktometrie)

Difraktogramy byly získány pomocí laboratorního difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical se zářením CuKα(λ= 1,542 Å).

- 35 Nastavení generátoru:

- excitační napětí 45 kV
- anodický proud 40 mA.

Popis skenu:

- typ skenu - gonio
- 40 - měřicí rozmezí 2 až 40° 2θ

- velikost kroku 0, 01° 2 θ

- doba kroku: 0,5 s.

Vzorek byl měřen, jak jsme ho obdrželi (nedrcený), na substrátu Si (držák s nulovým pozadím).

5 Optika dopadajícího svazku: programovatelné divergenční štěrby (ozářená délka 10 mm), 10 mm maska, 1/4° proti-rozptylová fixovaná štěrbina, 0,02 rad Sollerovy štěrby.

Optika difraktovaného svazku: detektor X'Celerator, skenovací mód, aktivní délka 2,122°, 0,02 rad Sollerovy štěrby, proti-rozptylová štěrbina 5,0 mm, Ni filtr.

Analýza - FTIR (infračervená s Fourierovou transformací) spektroskopie

FTIR spektra byla zaznamenána pomocí spektrometru Nicolet Thermo 6700.

10 Obecná nastavení:

Počet skenů vzorku: 45

Počet skenů pozadí: 45

Rozlišení: 4,000

Zesílení signálu vzorku na detektoru: 4,0

15 Optická rychlost: 0,6329

Štěrbina: 100,00

Analýza - Ramanova spektroskopie

FTIR spektra byla zaznamenána pomocí spektrometru FT-Raman Bruker RFS 100/S.

Obecná nastavení:

20 Excitační zdroj: Nd-YAG laser (1064 nm)

Použitá oblast spektra: 3600 až 200 cm⁻¹

Použitý výkon laseru: 250 mW

Detektor: Ge-diodový detektor chlazený kapalným dusíkem (D418-T)

Rozlišení: 4 cm⁻¹

25 Počet akumulací: 256

Geometrie rozptylu: 180° (zpětný rozptyl)

Štěrbina: 3,5 mm

Analýza - NMR

30 Pro ¹H NMR spektra byly použity NMR spektrometr Bruker AVANCE 500 MHz a DMSO jako rozpouštědlo. Stechiometrie solí byla stanovena z integrálů odpovídajících signálů API a proti-iontu.

¹³C a ¹⁹F ss NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker 400 WB v 4 mm rotorech s frekvencí rotace 13 kHz. Spektra solí byla porovnána se spektrem původní API, protože tvorba solí by měla být doprovázena změnami pozic signálů API a přítomností signálů proti-iontu.

35 *Analýza - DSC (diferenční skenovací kalorimetrie)*

Měření DSC byla prováděna na přístroji Mettler Toledo DSC822e.

40 Vzorky byly naváženy v hliníkových pánvičkách a víčkách (20 µl) a měřeny v proudu dusíku (50 ml/min). Zkoumání byla prováděna v rozmezí teploty 25 °C až 300 °C s rychlostí ohřevu 10 °C/min. Teploty specifikované ve vztahu k analýzám DSC jsou teploty maxima píku a teplota nástupu píků. Specifické teplo se udává v J/g.

Hmotnost vzorku byla asi 3 až 4 mg.

Analýza - TGA (termogravimetrická analýza)

TGA byly prováděny na přístroji Netzsch TG 209.

5 Vzorky byly naváženy v hliníkových pánvičkách (85 µl) a měřeny v proudu dusíku. Zkoumání TGA byla prováděna v rozmezí teploty 25 °C až 300 °C s rychlostí ohřevu 10 °C/min.

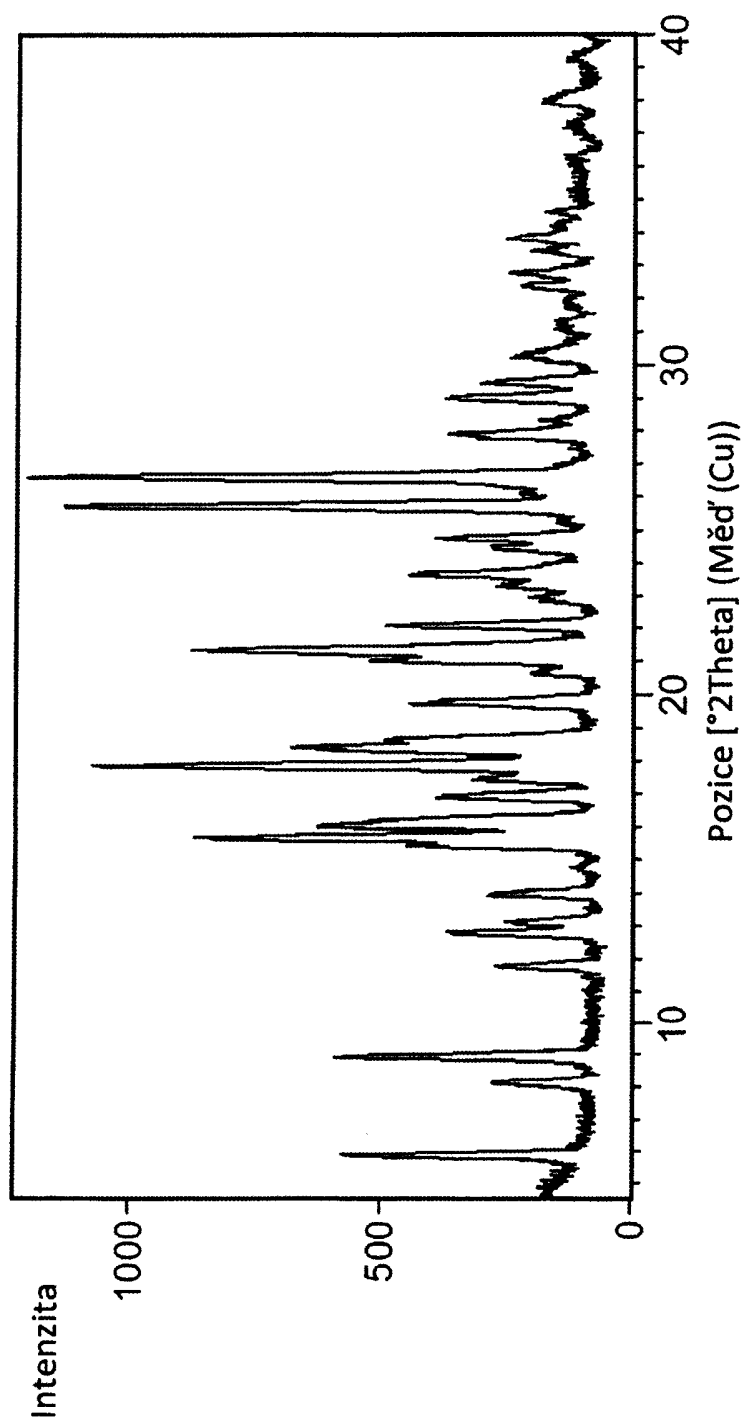
Hmotnost vzorku byla asi 5 až 6 mg.

NÁROKY NA OCHRANU

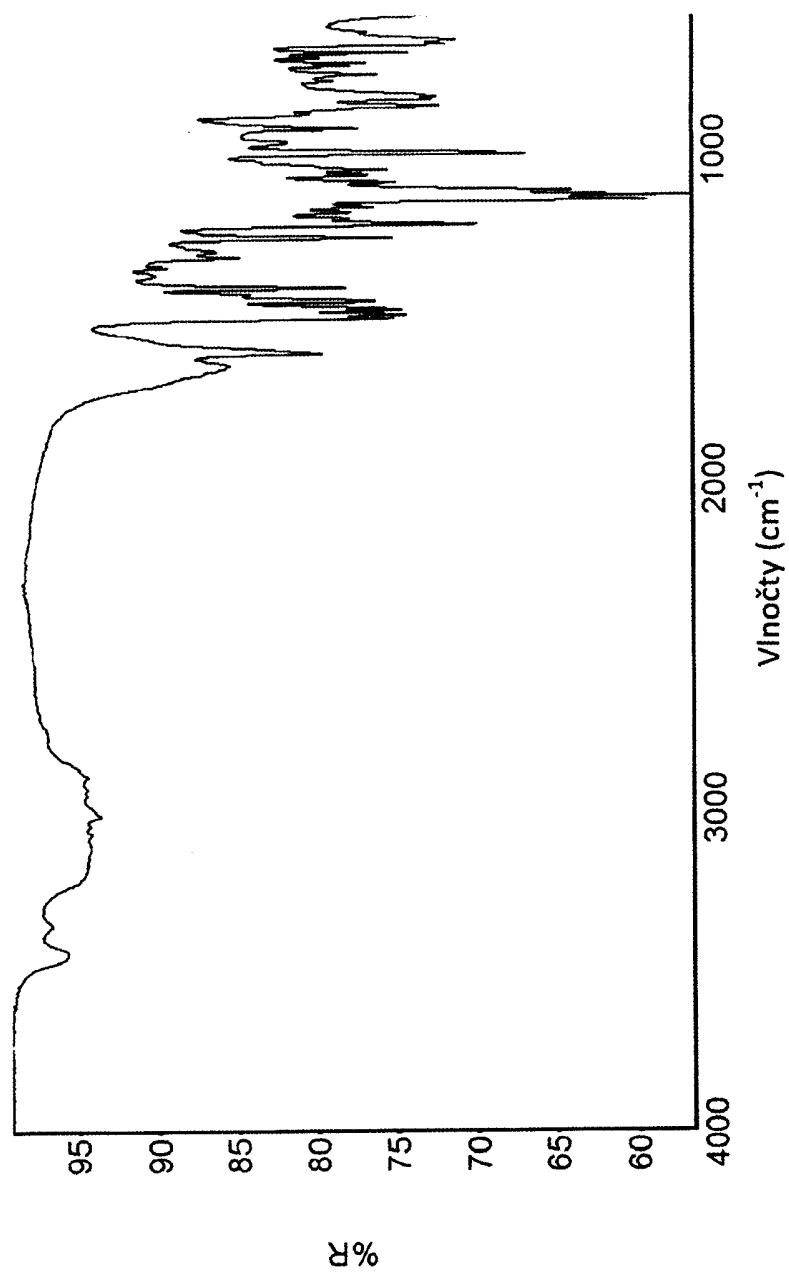
1. Krystalická Modifikace 2 L-vínanové soli sitagliptinu, vykazující následující charakteristické difrakční píky: 5,83; 15,63; 17,73; 25,58; 26,44 ± 0,2° 2-theta.
- 10 2. Krystalická Modifikace 2, podle nároku 1, která dále vykazuje následující charakteristické difrakční píky: 11,71; 18,27; 20,95; 21,24; 23,57 ± 0,2° 2-theta.

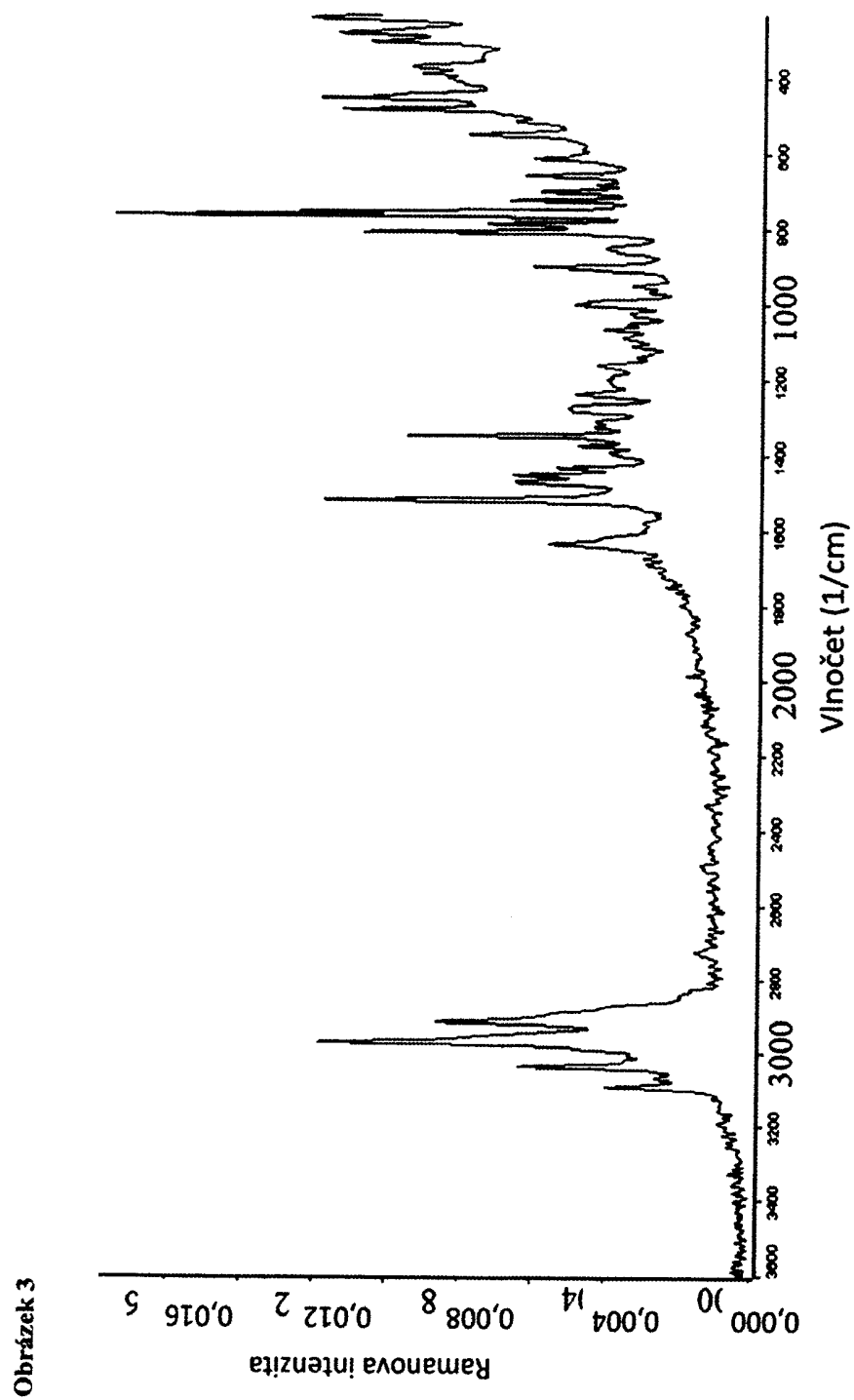
7 výkresů

Obrázek 1

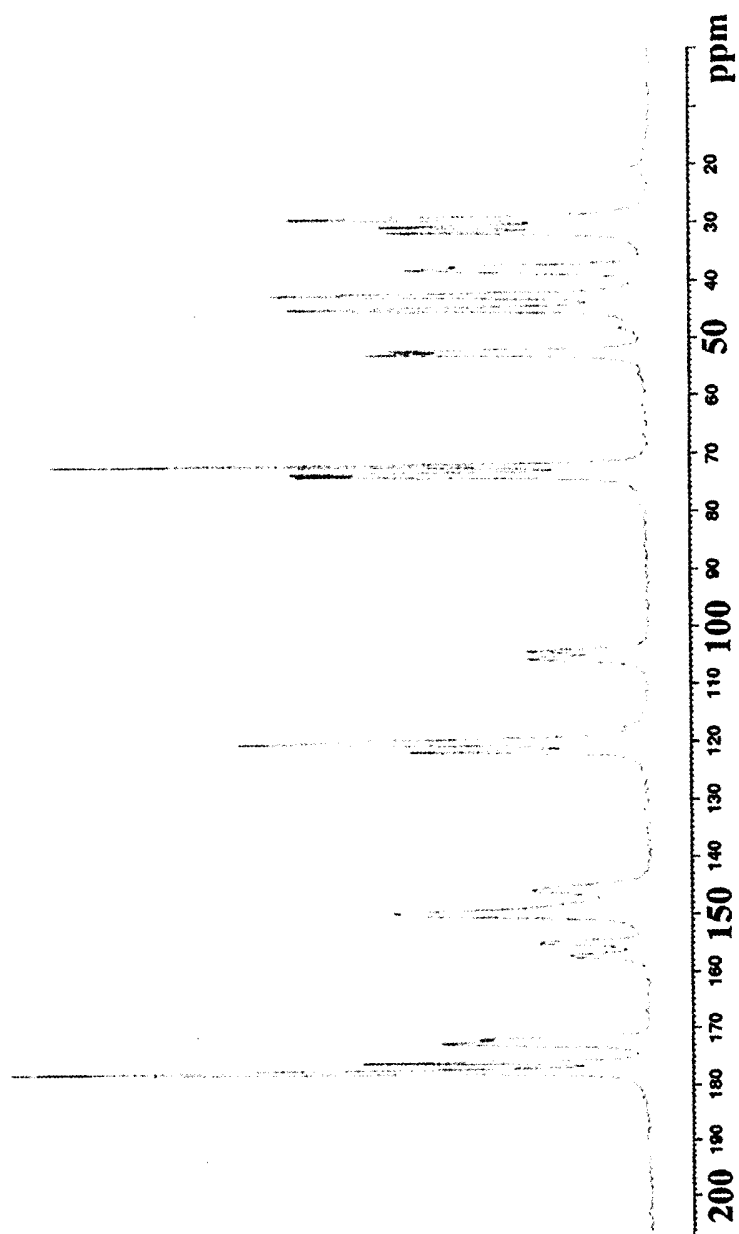


Obrázek 2

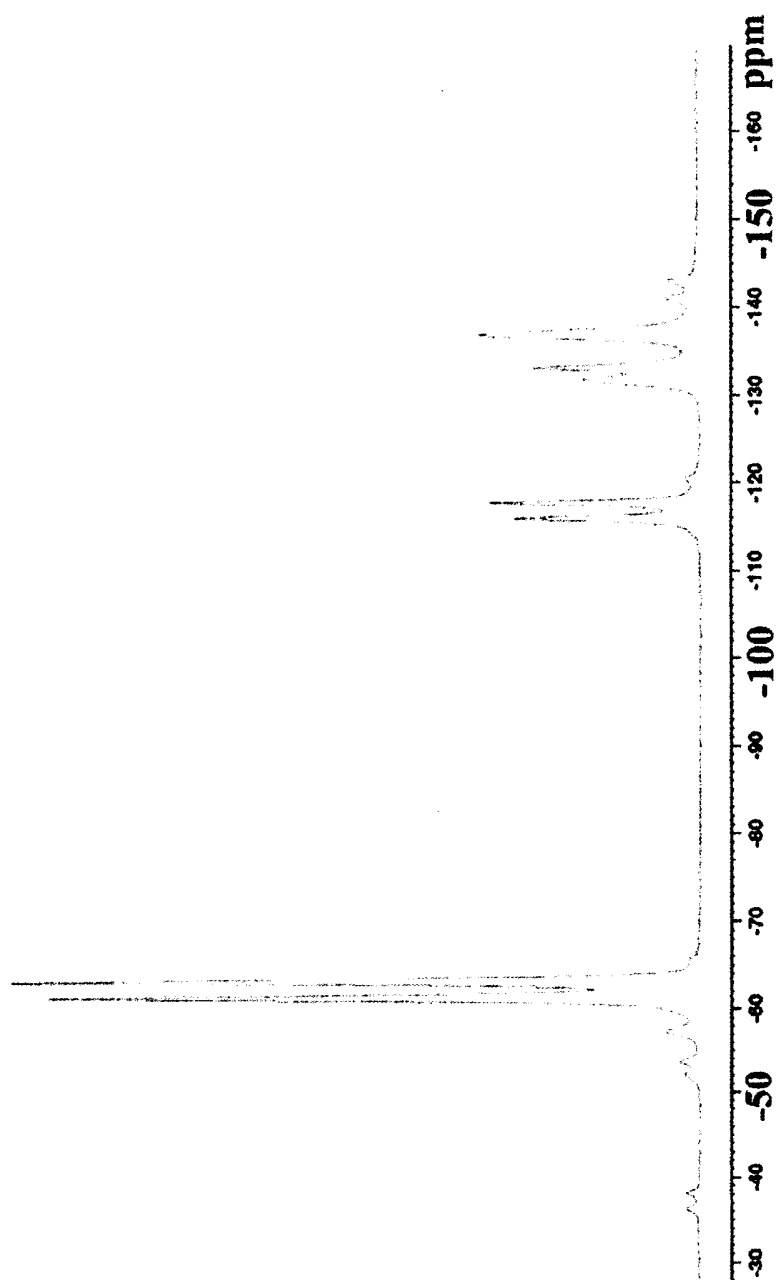




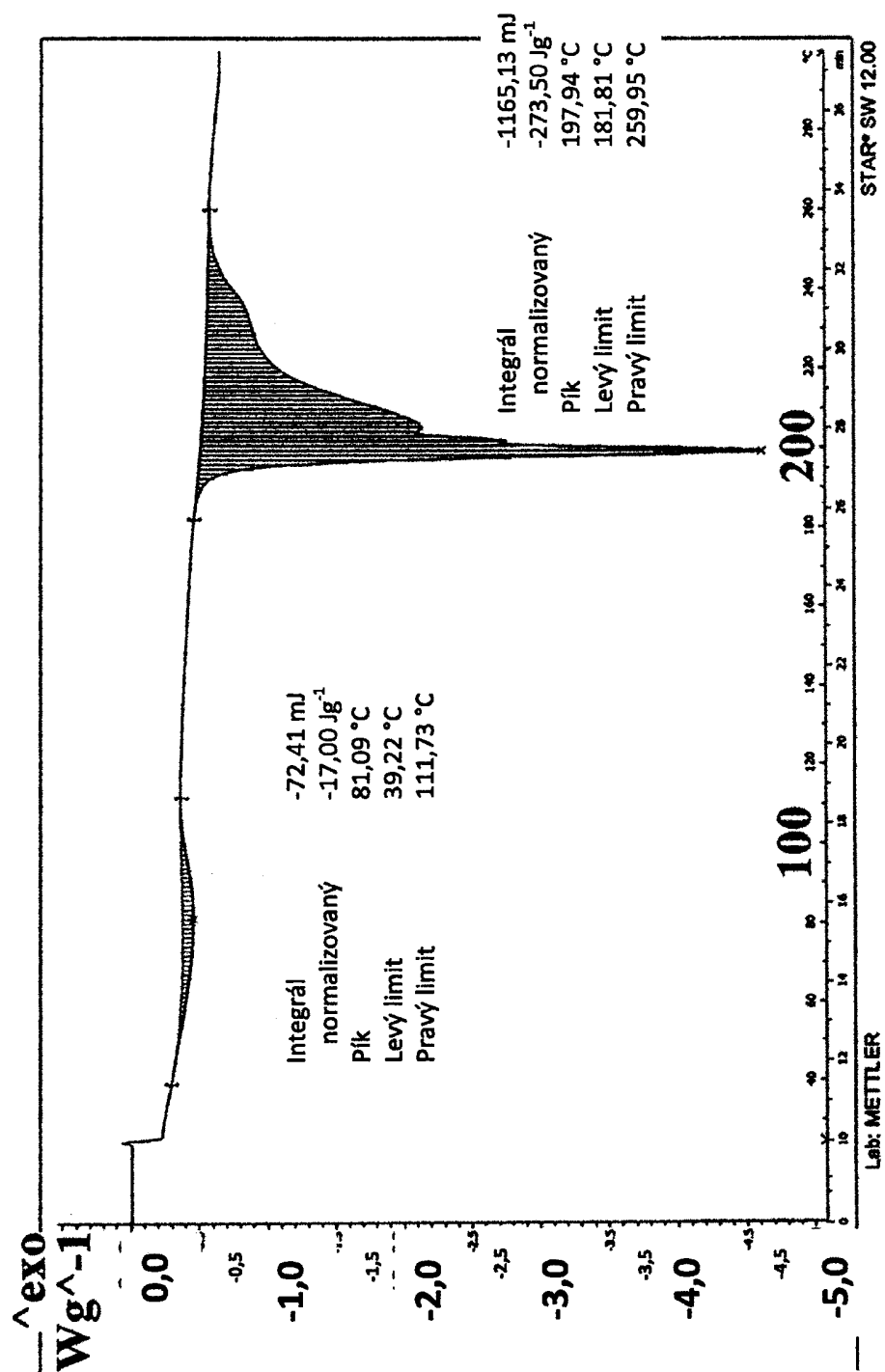
Obrázek 4



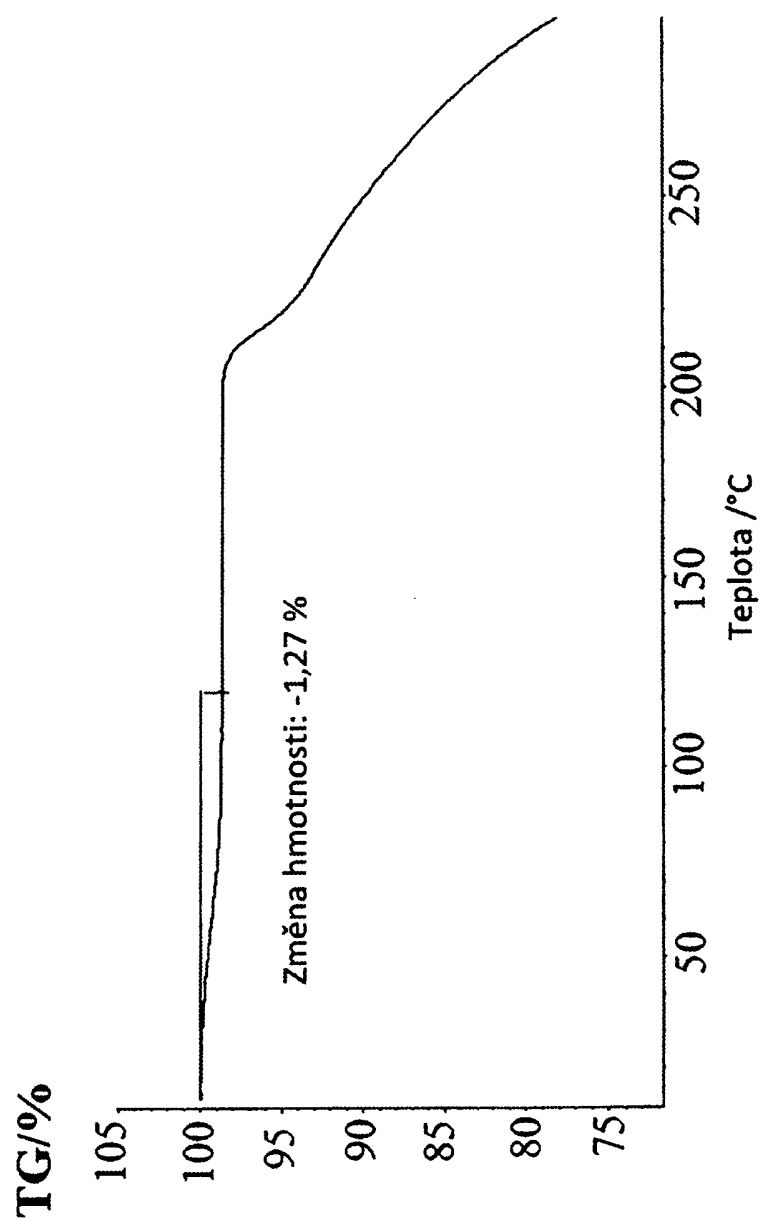
Obrázek 5



Obrázek 6



Obrázek 7



Konec dokumentu
