



(51) МПК  
*C07D 209/52* (2006.01)  
*A61K 31/403* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011145054/04, 09.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 09.04.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 09.04.2009 US 61/167,918;  
 09.04.2009 EP 09157723.9;  
 06.11.2009 EP 09175259.2

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2013 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 20.01.2015 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 2008/131149 A2, 30.10.2008 (см.  
 прод.)(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 09.11.2011(86) Заявка РСТ:  
 EP 2010/054692 (09.04.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2010/115974 (14.10.2010)Адрес для переписки:  
 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,  
 секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

Артур ПИХЛЕР (AT),  
 Йозеф ВИЗЕР (AT),  
 Кристоф ЛАНГЕС (AT),  
 Милица ВУКИЦЕВИЦ (AT)(73) Патентообладатель(и):  
 САНДОЗ АГ (CH)

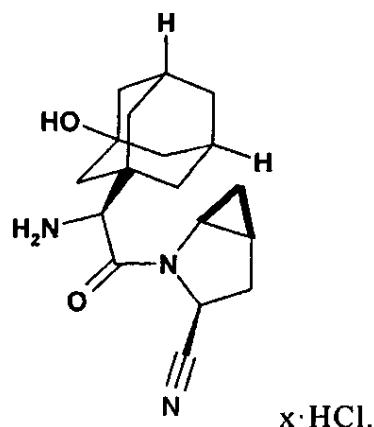
RU 2 539 590 C2

RU 2 539 590 C2

## (54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ САКСАГЛИПТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым безводным кристаллическим формам саксаглиптина гидрохлорида формулы, приведенной ниже. Описаны способы получения кристаллических форм саксаглиптина гидрохлорида. Кристаллические формы саксаглиптина ингибируют дипептидилпептидазу-4. 7 н. и 6 з.п. ф-лы, 4 табл., 11 ил., 5 пр.



(56) (продолжение):

RU 2286986 C2, 10.11.2006 Topics in Current Chemistry, v.198, 1998, 163-208

RU 2539590 C2

RU 2539590 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011145054/04, 09.04.2010

(24) Effective date for property rights:  
09.04.2010

Priority:

(30) Convention priority:  
09.04.2009 US 61/167,918;  
09.04.2009 EP 09157723.9;  
06.11.2009 EP 09175259.2

(43) Application published: 20.05.2013 Bull. № 14

(45) Date of publication: 20.01.2015 Bull. № 2

(85) Commencement of national phase: 09.11.2011

(86) PCT application:  
EP 2010/054692 (09.04.2010)

(87) PCT publication:  
WO 2010/115974 (14.10.2010)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,  
sektsija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"

(72) Inventor(s):  
Artur PIKhLER (AT),  
Jozef VIZER (AT),  
Kristof LANGES (AT),  
Militsa VUKITsEVITs (AT)

(73) Proprietor(s):  
SANDOZ AG (CH)

C2

C0

C6

C9

C3

C2

U

R

RU

2539590

C2

## (54) CRYSTALLINE FORMS OF SAXAGLIPTIN

(57) Abstract:

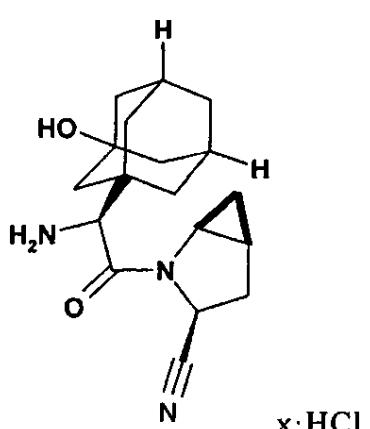
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to new anhydrous crystalline forms of saxagliptin hydrochloride of formula presented below

methods for producing the crystalline forms of saxagliptin hydrochloride.

EFFECT: crystalline forms of saxagliptin inhibit dipeptidylpeptidase-4.

13 cl, 4 tbl, 11 dwg, 5 ex



There are described

Настоящее изобретение относится к новым полиморфным формам саксаглиптина гидрохлорида, к их получению и к композициям, содержащим данные формы.

Саксаглиптин - (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокси-1-адамантил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил или его гидрохлоридная соль представляет

5 собой орально активный обратный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DD4), являющийся терапевтическим агентом для лечения сахарного диабета типа 2, ожирения или родственных заболеваний, и он описан, например, в примере 60 US 6,395,767 B2.

Некоторые кристаллические формы саксаглиптина и некоторые кислотно-аддитивные соли, включая саксаглиптина гидрохлорид, описаны в WO 2008131149 A2.

10 Существование различных кристаллических форм одного соединения известно как полиморфизм, и он свойственен некоторым соединениям, комплексам и псевдополиморфам. Каждая полиморфная форма обладает определенными физическими свойствами, такими как определенный профиль растворимости, другая температура плавления и/или другие пики рентгеновской дифракции.

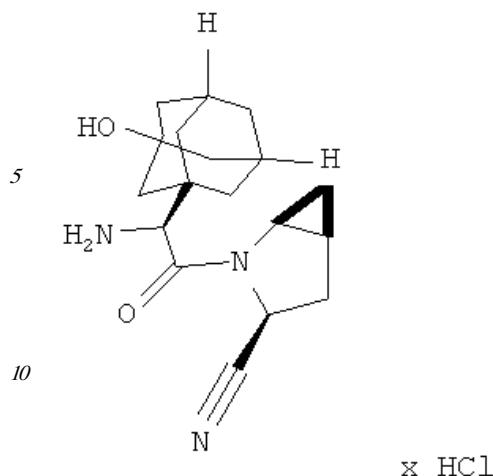
15 Поскольку растворимость каждого полиморфа может меняться, идентификация наличия фармацевтических полиморфов является важной для получения фармацевтических композиций с прогнозируемыми профилями растворимости. Желательно исследовать все твердые формы лекарственного вещества, включая все полиморфные формы, псевдополиморфы и гидраты, и определить стабильность, 20 растворимость и текучесть каждой полиморфной формы. Для общего ознакомления с полиморфами и оценки значимости свойств твердой фазы в фармацевтических продуктах рекомендуется обратить внимание, например, на Rolf Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH 2006.

Обнаружение новых полиморфных форм фармацевтически полезного соединения 25 дает новую возможность для улучшения рабочих характеристик фармацевтического продукта. Это расширяет список материалов, доступных для разработчика рецептур состава, например, фармацевтической дозированной формы лекарственного вещества с желаемым профилем высвобождения или иной желаемой характеристикой.

Известные полиморфные формы саксаглиптина гидрохлорида представляют собой 30 полностью гидратированные формы, имеющие относительно высокое содержание воды. Формы с высоким содержанием воды имеют некоторые недостатки, например склонность соединения к гидролизу, подобно саксаглиптину, который может проявлять пониженную химическую устойчивость, когда находится в таких формах. Кроме того, исходя из перспектив развития галеновых препаратов, массовые количества 35 фармацевтически активных ингредиентов, имеющих высокое содержание воды, имеют тенденцию комковаться или слипаться вместе, что иногда приводит к худшей обработке в процессах составления рецептур при получении фармацевтических композиций.

Таким образом, необходимо избежать одной или более таких проблем в известных кристаллических формах твердого саксаглиптина гидрохлорида.

40 В соответствии с настоящим изобретением предложены новые безводные формы саксаглиптина гидрохлорида, предпочтительно, формулы



имеющие содержание воды не более чем 1,5% мас./мас., предпочтительно, в по

15 существу чистой форме, в виде

- a) безводной формы, обозначенной как форма I-S,
- b) безводной формы, обозначенной как форма HT-S,
- c) безводной формы, обозначенной как форма HT-IV-S,
- d) безводной формы, обозначенной как форма IV-S.

20 Содержание воды определяют в соответствии с методом Карла Фишера.

Безводную форму саксаглиптина гидрохлорида в контексте настоящего изобретения определяют как форму саксаглиптина гидрохлорида, которая, после хранения при относительной влажности 30% при 25°C, демонстрирует содержание воды не более чем 1,5% мас./мас. в соответствии с методом Карла Фишера.

25 Подробное описание

Саксаглиптина гидрохлорид, используемый в качестве эдукта, имеет вид одной из известных форм, содержащих воду, например формы H2-1, H1.25-2 или H.75-3, как показано на стр.2, WO 2008/131149 A2.

#### Форма I-S

30 Первый объект настоящего изобретения относится к кристаллической форме саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма I-S, которая может быть охарактеризована рефлексами рентгеновской порошковой дифракции при около 6,7, 14,6, 15,2, 16,6 и 17,9±0,2 градусах 2-тэта, в частности, содержащей дополнительные пики при около 13,5, 24,5 и 28,1. Форма I-S саксаглиптина может быть дополнительно охарактеризована картиной PXRD по существу в соответствии с фиг.1.

35 Альтернативно кристаллическая форма I-S саксаглиптина гидрохлорида может быть охарактеризована инфракрасным спектром, содержащим пики при волновом числе 2907, 2853, 1637, 1589, 1462, 1391, 1318, 1045 и 775+/-2 см<sup>-1</sup>. Также форма I-S саксаглиптина гидрохлорида может быть охарактеризована FTIR спектром по существу 40 в соответствии с фиг.2.

Безводный кристаллический саксаглиптина гидрохлорид в виде формы I-S может быть получен кристаллизацией саксаглиптина гидрохлорида из спирта, предпочтительно, этанола в присутствии затравочных кристаллов формы I-S, например, так как описано в примере 2. Затравочные кристаллы формы I-S неожиданно получают посредством 45 растворения свободного основания полугидрата саксаглиптина в органическом растворителе, осаждения с дигидратом алкилгалогенида, удаления осажденного дигидрата моногидрохлорида саксаглиптина и кристаллизацией из маточного раствора после охлаждения (см. пример 1). Кристаллическая форма I-S саксаглиптина

гидрохлорида является особенно предпочтительной кристаллической формой, благодаря ее высокой химической стабильности в комбинации с ее высокой скоростью растворения.

#### Форма HT-S

Второй объект настоящего изобретения относится к кристаллической форме

5 саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма HT-S, которая может быть охарактеризована рефлексами рентгеновской порошковой дифракции при около 6,6, 11,5, 13,3, 16,7 и  $17,6\pm0,2$  градусах 2-тэта, в частности, содержащей дополнительные пики при около 11,5 и 15,3. Форма HT-S саксаглиптина может быть дополнительно охарактеризована картиной PXRD по существу в соответствии с фиг.4.

10 Альтернативно кристаллическая форма HT-S саксаглиптина гидрохлорида может быть охарактеризована инфракрасным спектром, содержащим пики при волновом числе 2906, 2854, 1637, 1649, 1574, 1513, 1459, 1338, 1124, 1032 и  $851+/-2\text{ cm}^{-1}$ . Также форма HT-S саксаглиптина гидрохлорида может быть охарактеризована FTIR спектром по существу в соответствии с фиг.5.

15 Кристаллический саксаглиптина гидрохлорид в форме HT-S может быть получен нагреванием известных форм саксаглиптина гидрохлорида при около  $160^{\circ}\text{C}-180^{\circ}\text{C}$  и выделением формы HT-S. В частности, форма HT-S может быть получена, как описано в примере 3.

#### Форма HT-IV-S

20 Третий объект настоящего изобретения относится к кристаллической форме саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма HT-IV-S, которая может быть охарактеризована рефлексами рентгеновской порошковой дифракции при около 2,6, 4,5, 6,8, 14,6 и  $18,1\pm0,2$  градусах 2-тэта. Форма HT-IV-S саксаглиптина может быть дополнительно охарактеризована картиной PXRD по существу в соответствии с фиг.7.

25 Альтернативно кристаллическая форма HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида может быть охарактеризована инфракрасным спектром, содержащим пики при волновом числе 3495, 2921, 1637, 1616, 1464, 1242, 1103, 1013, 940 и  $774+/-2\text{ cm}^{-1}$ . Кроме того, форма HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида может быть охарактеризована FTIR спектром по существу в соответствии с фиг.8.

30 Кристаллический саксаглиптина гидрохлорид в форме HT-IV-S может быть получен удалением связанного растворителя из саксаглиптина-IV-S. В частности, форма HT-IV-S может быть получена посредством сушки формы IV-S, описанной ниже, в вакууме, например, при температуре окружающей среды до около  $100^{\circ}\text{C}$ , к примеру, при около  $80^{\circ}\text{C}\pm10^{\circ}\text{C}$ , несколько часов, например от 3 до 24 ч. В частности, форма HT-IV-S может быть получена как описано в примере 4. В одном из предпочтительных вариантов осуществления форму HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида получают способом, включающим следующие стадии:

- 35 а) растворение саксаглиптина моногидрохлорида в н-бутаноле,
- 40 б) удаление н-бутанола при пониженном давлении с получением остатка,
- в) добавление 2-метил-2-бутанола с получением суспензии,
- д) образование в суспензии сольватированной формы саксаглиптина гидрохлорида,
- е) удаление сольватированной формы из суспензии и
- ф) сушка сольватированной кристаллической формы, полученной на стадии
- е), с получением безводной кристаллической формы HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида. Сушку на стадии ф) предпочтительно осуществляют при  $80^{\circ}\text{C}+/-10^{\circ}\text{C}$  в течение 3-24 ч.

#### Форма IV-S

Форма IV-S саксаглиптина может быть охарактеризована рефлексами рентгеновской

порошковой дифракции при около 2,4, 4,1, 4,7, 6,3 и  $15,6 \pm 0,2$  градусах 2 тэта. Форма IV-S саксаглиптина может быть также охарактеризована картиной PXRD по существу в соответствии с фиг.10.

Кристаллический саксаглиптина гидрохлорид в виде формы IV-S может быть

- 5 предпочтительно получен кристаллизацией саксаглиптина гидрохлорида из трет-  
амилового спирта (2-метил-2-бутанола), как описано в примере 5. Раствор саксаглиптина  
гидрохлорида в н-бутаноле выпаривают досуха с получением аморфного или  
слабокристаллического остатка. После суспенсирования остатка в трет-амиловом  
спирте образуется новая кристаллическая форма IV-S саксаглиптина гидрохлорида,  
10 которая представляет собой сольват саксаглиптина гидрохлорида с трет-амиловым  
спиртом.

Форма IV-S саксаглиптина гидрохлорида является ценным промежуточным  
соединением для получения формы HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида.

Наиболее предпочтительно раствор саксаглиптина гидрохлорида получают с

- 15 использованием известной формы Дигидрат H2.1. После этого кристаллы выделяют  
и выдерживают при относительной влажности менее чем около 40%.

Фармацевтические составы и композиции

- Любая из кристаллических форм саксаглиптина гидрохлорида настоящего  
изобретения, описанная выше, может быть использована в различных фармацевтических  
20 составах для применения для лечения диабета и родственных заболеваний в соответствии  
с настоящим изобретением. Также настоящее изобретение относится к фармацевтической  
композиции, включающей любую из кристаллических форм саксаглиптина  
гидрохлорида, описанных ранее, и фармацевтически приемлемый носитель.

Новые кристаллические формы саксаглиптина гидрохлорида могут быть

- 25 использованы сами по себе или в комбинации с одним или несколькими видами  
антидиабетических агентов (применяемых для лечения диабета и родственных  
заболеваний) и/или одним или несколькими иными видами терапевтических агентов,  
которые могут быть введены орально в виде единой лекарственной дозированной  
формы, в виде отдельных лекарственных дозированных форм или в виде инъекции.

- 30 Другие виды антидиабетических агентов, которые необязательно могут быть  
использованы в комбинации с новыми кристаллическими формами соединения формулы  
I, представляют собой дополнительные антидиабетические агенты или  
антигипергликемические, гиполипидемические или липидмодулирующие агенты, включая  
стимуляторы секреции инсулина и другие антидиабетические агенты, предпочтительно  
35 имеющие механизм, отличный от ингибиования DP4, включающие бигуанидины,  
сульфонилмочевины, ингибиторы глюкозидазы, агонисты PPAR  $\gamma$ , такие как  
тиазолидиндионы, ингибиторы SGLT2, двойные антагонисты PPAR  $\alpha/\gamma$ , ингибиторы аР $^2$ ,  
ингибиторы гликогенфосфорилазы и/или меглитиниды, также как инсулин и/или  
глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) или его миметики.

- 40 Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции,  
содержащей новые кристаллические формы - форму I-S, форму HT-S, форму HT-IV или  
форму IV-S, соединения формулы I, с или без другого антидиабетического агента и/или  
другого терапевтического агента, в сочетании с фармацевтическим растворителем или  
разбавителем. Фармацевтическая композиция может быть составлена с использованием  
45 традиционных твердых или жидких растворителей или разбавителей и фармацевтических  
добавок, подходящих для желательного типа введения. Например, для введения  
оральным путем фармацевтическая композиция изобретения может быть в форме  
таблеток, капсул, гранул или порошков. Дозировка для взрослого человека

предпочтительно составляет от 5 мг до 1000 мг в день, предпочтительно от 5 до 100 мг в день, которая может быть введена в виде единичной дозы или в индивидуальных дозах 1-4 раза в день.

Фармацевтические композиции изобретения, содержащие кристаллическую форму

5 саксаглиптина гидрохлорида, в соответствии с настоящим изобретением, могут дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые предпочтительно выбирают из группы, состоящей из наполнителей, подсластителей, буферных веществ, глидантов, антиследящающих агентов, ароматизаторов, смазывающих веществ, консервантов, поверхностно-активных 10 веществ, увлажнителей, связующих веществ, разрыхлителей и загустителей. Другие эксципиенты, известные в области фармацевтических композиций, могут быть также использованы. Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать комбинацию 2 или более эксципиентов, также вместе с одним из представителей вышеупомянутой группы. Предпочтительно наполнители представляют собой также подсластители.

15 Обычная таблетка содержит один или несколько эксципиентов, таких как объемообразующие агенты, необязательно связующее вещество и необязательно разрыхлитель. Примеры объемообразующих агентов включают производные целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, крахмал, 20 прежелатинизированный крахмал, декстроза, маннит, фруктоза, ксилит, сорбит, кукурузный крахмал, неорганические соли, такие как кальциевые соли, например карбонат кальция, фосфат кальция, дикальций фосфат, декстрин или декстраты, кусковой сахар на основе мальтодекстрина и/или другие известные объемообразующие агенты или наполнители.

Примеры используемых связующих веществ включают гидроксипропилцеллюлозу, 25 PVP, крахмал, гидроксипропилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, так же как восковое связующее вещество, такое как карнаубский воск, полиэтилены и другие известные связующие вещества или их смеси.

Примеры разрыхлителей включают кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмал, гидроксипропилцеллюлозу, с низкой степенью замещения, так же как и другие 30 общезвестные разрыхлители.

Необязательно присутствующие смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеарат цинка, стеарат кальция, тальк, карнаубский воск, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, натрия лаурилсульфат или гидрированные 35 растительные масла и жиры, так же как и другие известные смазывающие вещества или их смеси.

Таблетки могут иметь покрытие, так что имеется ядро таблетки и внутреннее уплотняющее покрытие поверх ядра таблетки, второй слой покрытия, содержащий кристаллы настоящего изобретения, нанесенный на внутреннюю поверхность 40 уплотняющего покрытия ядра таблетки и, необязательно, наружный защитный слой покрытия, нанесенный на второй слой покрытия таблетки, как это раскрыто, например, в US 2005/0266080.

Также настояще изобретение относится к таким таблеткам с покрытием, как описаны в US 2005/0266080 A1, параграфах [0014]-[0073]. При этом следует понимать, что всякий раз, когда в US 2005/0266080 A1 используется термин «лекарственное средство», следует 45 использовать кристаллический саксаглиптина гидрохлорид настоящего изобретения вместо «лекарственного средства» US 2005/0266080 A1. Не конкретизируя, какая именно форма I-S, IV-S или НТ-IV-S используется, все стадии обычно осуществляют в таких условиях, чтобы избежать полиморфных превращений, например в условиях

относительно низкой относительной влажности.

Типичные капсулы для орального введения, содержащие новые кристаллические формы изобретения, содержат, например, лактозу, кроскармеллозу, стеарат магния или, например, натрия стеарилфумарат.

<sup>5</sup> Чистота

Авторами настоящего изобретения обнаружены пути стабилизации главным образом формы I-S, формы HT-IV-S и формы IV-S в процессе приготовления и хранения.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма I-S, где более чем 95% кристаллической формы саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S, устойчиво существует в указанной композиции в виде формы I-S, в частности, настоящее изобретение относится к таким фармацевтическим композициям, в которых форма I-S является единственной обнаруживаемой кристаллической формой саксаглиптина гидрохлорида.

<sup>15</sup> Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма HT-IV-S, где более чем 95% кристаллической формы саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма HT-IV-S, устойчиво существует в указанной композиции в виде формы HT-IV-S, в частности, настоящее изобретение <sup>20</sup> относится к таким фармацевтическим композициям, в которых форма HT-IV-S является единственной обнаруживаемой кристаллической формой саксаглиптина гидрохлорида.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма IV-S, где более чем 95% кристаллической формы саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как IV-S, устойчиво существует в указанной композиции в виде формы IV-S, в частности, настоящее изобретение относится к таким фармацевтическим композициям, в которых форма IV-S является единственной обнаруживаемой кристаллической формой саксаглиптина гидрохлорида.

Как определено в данной заявке, термин «устойчиво существует» обозначает, что

<sup>30</sup> даже после хранения фармацевтической композиции в течение 180 дней и, предпочтительно, даже после двух лет хранения, кристаллическая форма саксаглиптина гидрохлорида, изначально содержащая фармацевтическую композицию, все еще представляет собой кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида после хранения в течение указанного периода. Такие композиции могут быть получены при <sup>35</sup> исключении условий влажности, например, высокой относительной влажности воздуха, на стадиях приготовления. Кроме того, вышеуказанных условий влажности следует избегать при хранении, чтобы сохранить фармацевтическую композицию настоящего изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция <sup>40</sup> изобретения содержит кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S, в качестве единственной обнаруженной формы саксаглиптина гидрохлорида. Анализ полиморфного состояния саксаглиптина гидрохлорида в фармацевтической композиции может быть осуществлен посредством любого подходящего метода, известного из уровня техники, например XRPD.

<sup>45</sup> Равновесная влажность

Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция изобретения, содержащая кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S или форма HT-IV-S, имела равновесную относительную влажность менее 50%,

предпочтительно от 3% до 50%, более предпочтительно от 10% до 45%, предпочтительно от 15% до 45%, еще более предпочтительно от 15% до 40% или от 25% до 35%, по меньшей мере 180 дней, предпочтительно по меньшей мере два года.

Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция изобретения, содержащая

5 кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма IV-S, имела равновесную относительную влажность менее 40%, предпочтительно от 3% до 40%, более предпочтительно от 10% до 40%, предпочтительно от 15% до 40%, еще более предпочтительно от 15% до 40% или от 25% до 35%, по меньшей мере 180 дней, предпочтительно по меньшей мере два года.

10 Равновесную относительную влажность фармацевтических композиций, содержащих кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, измеряют посредством определения относительной влажности в % в воздухе исследуемого образца, например, фармацевтической композиции изобретения, содержащей кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S или форма HT-IV-S, после

15 установки равновесия влажности в закрытой системе при постоянной температуре в соответствии со следующим методом: используемое устройство представляет собой коммерчески доступную измерительную камеру Rotronic AW-VC, содержащую гигрометр типа BT-RS1. Исследуемый образец, например фармацевтическую композицию изобретения, загружают в лоток для образцов, который помещают в измерительную

20 камеру, терmostатируемую при температуре 25+-1°C, затем камеру закрывают и герметизируют. После установки равновесия относительной влажности, которое обычно проявляется в исчезновении отклонения индикатора, значение относительной влажности в % считывают с гигрометра. Относительную влажность обозначают как равновесную относительную влажность фармацевтических композиций, измеренную описанным

25 здесь способом. Наполнение камеры осуществляют таким образом, чтобы обеспечить полное заполнение данной камеры, в соответствии с инструкциями производителя. В том случае, если исследуемый образец представляет собой порошок или гранулы для орального введения, или жидкую супензию, данный образец непосредственно помещают в упомянутый выше лоток для образцов. В том случае, если исследуемый образец

30 представляет собой капсулу, определенное количество капсул раскрывают и их содержимое помещают в лоток для образцов. В том случае, если исследуемый образец представляет собой таблетку, определенное количество таблеток размалывают в ступе и помещают в лоток для образцов. В том случае, если предполагается, что равновесная влажность будет ниже 20%, вышеописанное получение исследуемых образцов перед

35 измерением и само измерение, как описано в данной заявке, проводят в перчаточном боксе, снабженном гигрометром, в котором устанавливают относительную влажность около 5%, например, посредством продувки сухого воздуха или азота. Вышеописанный метод измерения равновесной относительной влажности фармацевтических композиций изобретения в данной заявке также называется методом ERH.

40 Условия хранения

Фармацевтическую композицию настоящего изобретения, содержащую кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S, IV-S или форма HT-IV-S, предпочтительно хранят в относительно сухой среде, и предпочтительно следует убедиться, что среда хранения остается сухой в течение срока

45 годности фармацевтической композиции.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления соединения и композиции, особенно форму I-S и HT-IV-S настоящего изобретения, хранят в контейнере, способном поддерживать равновесную относительную влажность композиции ниже 50%,

предпочтительно от 10% до 45%, более предпочтительно от 15% до 40%, по меньшей мере 180 дней, более предпочтительно по меньшей мере два года. Этого можно достичь, например, путем использования тщательно герметизированного контейнера, или путем снабжения контейнера средством для поддержания композиции в относительно сухом виде.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к контейнеру, содержащему фармацевтическую композицию изобретения, содержащую кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма IV-S, где контейнер способен поддерживать равновесную относительную влажность

композиции ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, более предпочтительно от 15% до 40%, по меньшей мере 180 дней, более предпочтительно по меньшей мере два года. Этого можно достичь, например, путем использования тщательно герметизированного контейнера, или путем снабжения контейнера средством для поддержания композиции в относительно сухом виде.

Такими средствами для осушения могут быть, к примеру, мешки с влагопоглотителем, например такие, как коммерчески доступные под товарным знаком MINIPAX и содержащие 2 г молекулярных сит 4 Ангстрема; или контейнеры с влагопоглотителем, например такие, как коммерчески доступные под товарным знаком SORBIT и содержащие 1 г силикагеля; или капсулы с влагопоглотителем, например такие как коммерчески доступные под товарным знаком DRICAP и содержащие 0,9 г силикагеля, или осушительные патроны, содержащие 2 г силикагеля.

#### Контейнер для хранения

Продукты или промежуточные продукты, получаемые на различных стадиях описанных в данной заявке способов, предпочтительно хранят при относительной влажности окружающей среды ниже 50%, предпочтительно ниже 40%. Данные продукты, таким образом, могут храниться в алюминиевых гильзах или барабанах, в так называемых барабанах Nirosta®, как коммерчески доступные барабаны Miiller®. Упомянутые барабаны могут быть изготовлены газонепроницаемыми, например, воздухонепроницаемыми, посредством использования герметизирующих средств, таких как герметизирующие кольца для крышки барабана. Упомянутые продукты также могут храниться в контейнерах, изготовленных из алюминия или материала Nirosta®, как упомянуто ранее, в которых затворы или крышки снабжают герметизирующими средствами, такими как герметизирующие кольца.

Фармацевтические композиции изобретения, содержащие кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, в частности, обозначенную как форма I-S или форма II-IV-S, предпочтительно упаковывают или помещают в контейнеры, описанные в данной заявке, при относительной влажности окружающей среды ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%. Затем данные контейнеры тщательно закрывают, как описано в данной заявке. Предпочтительно упомянутые контейнеры используют для стабильного хранения фармацевтических композиций изобретения, например, при комнатной температуре, такой как температура от около 20°C до 30°C, к примеру при около 25°C, продолжительное время, например, по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 24 месяца, к примеру свыше по меньшей мере 24 месяцев, например свыше по меньшей мере около 30 месяцев, а именно свыше около 60 месяцев.

Фармацевтические композиции изобретения, содержащие кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, в частности, обозначенную как форма IV-S, предпочтительно упаковывают или помещают в контейнеры, описанные в данной заявке, при относительной влажности окружающей среды ниже 40%, предпочтительно

от 10% до 40%. Затем данные контейнеры тщательно закрывают, как описано в данной заявке. Предпочтительно упомянутые контейнеры используют для стабильного хранения фармацевтических композиций изобретения, например, при комнатной температуре, такой как температура от около 20°C до 30°C, к примеру при около 25°C,

- 5 продолжительное время, например, по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 24 месяца, к примеру свыше по меньшей мере 24 месяцев, например свыше по меньшей мере около 30 месяцев, а именно свыше около 60 месяцев.

Предпочтительным контейнером является бутылка, например, стеклянная или пластиковая бутылка, к примеру полиэтиленовая бутылка, а именно известная как *securitainer*, имеющая, например навинчивающийся колпачок, или блистер, к примеру алюминиевый блистер или стрип, например блистер, состоящий из 2 слоев алюминиевой фольги или стрипов, или блистер, содержащий фольгу Aclar® и защитную алюминиевую фольгу, или может быть любым другим подходящим контейнером. Наиболее предпочтительным из упомянутых контейнеров является газонепроницаемый контейнер, 15 такой как воздухонепроницаемый контейнер.

Предпочтительными контейнерами являются стеклянные или пластиковые бутылки, герметизированные алюминиевой мембраной, алюминий-алюминиевые блистеры или стрипы, или блистеры, содержащие фольгу Aclar® и защитную алюминиевую фольгу. Контейнеры в соответствии с изобретением получают посредством загрузки 20 фармацевтических композиций изобретения в данные контейнеры в условиях, описанных в настоящей заявке.

Предпочтительно контейнер в комбинации со средствами для осушения способен поддерживать равновесную относительную влажность фармацевтических композиций изобретения, содержащих кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, 25 обозначенную как форма I-S или форма HT-IV-S, ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере два года. В предпочтительном варианте осуществления контейнер дополнительно содержит газовую атмосферу с относительной влажностью ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%. Наполнение контейнера сухой газовой атмосферой, например сухим воздухом или 30 сухим азотом, может быть осуществлено согласно известному уровню техники.

Относительно формы IV-S контейнер в комбинации с высушивающими средствами способен поддерживать равновесную относительную влажность фармацевтической композиции ниже 40%, предпочтительно от 10% до 40%, по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительно по меньшей мере два года. В предпочтительном варианте 35 осуществления контейнер дополнительно содержит газовую атмосферу с относительной влажностью ниже 40%, предпочтительно от 10% до 40%.

Предпочтительными комбинациями контейнера и высушивающих средств являются 40 полиэтиленовые бутылки, запечатанные крышкой из алюминиевой фольги (PE-бутылки), содержащие капсулы с влагопоглотителем, и/или контейнеры, или стеклянные бутылки с осушительными патронами.

#### Получение композиций

При получении фармацевтических композиций изобретения, содержащих форму I-S, IV-S или форму HT-IV-S, необходимо уделять особое внимание как в отношении 45 влажности окружающей среды, так и равновесной относительной влажности композиции. Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции изобретения, содержащей кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S или форма HT-IV-S, включающему следующие стадии:

- а) смещение кристаллической формы саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма I-S или форма HT-IV-S, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами при относительной влажности ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, а в случае формы IV-S при относительной влажности ниже 40%,  
 5 предпочтительно от 10% до 40%;
- б) необязательное гранулирование смеси, полученной на стадии а), при относительной влажности ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, в случае формы I-S и HT-IV-S, и при относительной влажности ниже 40%, предпочтительно от 10% до 40%, в случае формы IV-S; и
- 10) дополнительная переработка смеси, полученной на стадии а), или гранулята, полученного на стадии б), при относительной влажности ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, в случае формы I-S и HT-IV-S, и при относительной влажности ниже 40%, предпочтительно от 10% до 40%, в случае формы IV-S, с получением фармацевтической композиции изобретения, содержащей кристаллическую форму
- 15 саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S или как форма HT-IV-S, или как форма IV-S. Предпочтительно, чтобы полученная фармацевтическая композиция демонстрировала равновесную относительную влажность ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, более предпочтительно от 15% до 30% или от 20% до 45% в случае формы I-S и HT-IV-S, и равновесную относительную влажность ниже 40%,
- 20 предпочтительно от 10 до 40%, более предпочтительно от 15 до 30% в случае формы IV-S.

Смесь, полученную на стадии а), или гранулят, полученный на стадии б), как описано выше, предпочтительно перерабатывают в оральную лекарственную дозированную форму, такую как капсула или таблетка, или гранулы для оральной супензии или в порошок для оральной супензии.

В предпочтительном варианте осуществления полученная фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S или форма HT-IV-S, демонстрирующая равновесную относительную влажность ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, помещают в контейнер, способный поддерживать равновесную относительную влажность ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, по меньшей мере 6 месяцев, например, в упомянутые выше контейнеры, которые необязательно могут содержать средство для осушения, достаточное для поддержания равновесной относительной влажности ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%.

Надлежащие условия хранения фармацевтических композиций изобретения, содержащих кристаллическую форму саксаглиптина гидрохлорида, обозначенную как форма I-S или форма HT-IV-S, являются важными для поддержания композиций в требуемой форме. Таким образом, для хранения фармацевтической композиции изобретения предпочтительно используют контейнер, способный поддерживать газовую атмосферу при относительной влажности ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, по меньшей мере 6 месяцев. Для стабилизации кристаллической формы саксаглиптина гидрохлорида, обозначенной как форма I-S или форма HT-IV-S, предпочтительно используют газовую атмосферу, имеющую относительную влажность ниже 50%, предпочтительно от 10% до 45%, и относительную влажность ниже 40%,  
 45 предпочтительно от 10 до 40%, в случае формы IV-S.

После того как фармацевтическую композицию изобретения загрузили в упомянутые в настоящей заявке контейнеры, данные контейнеры тщательно закрывают, например, тщательно или герметично запаивают, например, таким образом, чтобы предотвратить

любую диффузию газовой атмосферы через стенки и/или крышку контейнера. Способы тщательной герметизации и/или закрытия указанных контейнеров известны, например герметизация горлышка стеклянных или пластиковых бутылок алюминиевой мембраной методом индукционного запаивания, а также установкой крышки, например винтовой 5 крышки, или запечатывание алюминий-алюминиевых блистеров, содержащих пленку Aclar® и алюминиевую защитную фольгу, или стрипов путем тепловой запайки в соответствии, например, с аналогичными известными способами.

Используемая в описанных в данной заявке способах температура предпочтительно является комнатной температурой, например, температурой от около 20°C до около 10 30°C, такой как около 25°C.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1: картина PXRD формы I-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.2: FTIR спектр формы I-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.3: ДСК формы I-S саксаглиптина гидрохлорида

15 Фиг.4: картина PXRD формы HT-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.5: FTIR спектр формы HT-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.6: ДСК формы HT-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.7: картина PXRD формы HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.8: FTIR спектр формы HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида

20 Фиг.9: ДСК формы HT-IV-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.10: картина PXRD формы IV-S саксаглиптина гидрохлорида

Фиг.11: ТГА формы IV-S саксаглиптина гидрохлорида

## ПРИМЕРЫ

Картинами рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) получают на дифрактометре

25 PANalytical X'Pert PRO, снабженном тэтта/2-тэтта гониометром с геометрией просвечивания, Сг-Ка<sub>1,2</sub> - излучение (длина волны излучения 0,15419 нм) с

фокусирующим зеркалом и твердофазным детектором PIXcel. Картинами снимают при напряжении на трубке 40 кВ, токе 40 мА, с шагом 0,006° 2θ и 80 с на шаг в диапазоне

30 углов от 2 до 40° 2θ в условиях окружающей среды. Обычная точность значений 2θ находится в диапазоне примерно ±0,2° 2θ. Т.е. дифракционный пик, проявляющийся при 5,0° 2θ, может находиться от 4,8° 2θ до 5,2° 2θ для большинства рентгеновских дифрактометров в стандартных условиях.

Инфракрасные (ИК) спектры получают при помощи МКП Golden Gate<sup>TM</sup> Single Reflection Diamond ATR (ослабленное общее отражение) ячейки и спектрометра Brucker

35 Tensor 27 FTIR с разрешением 4 cm<sup>-1</sup>. Для получения спектра образец вещества на кончике шпателя наносят в порошкообразном виде на поверхность алмаза. Затем образец впрессовывают в алмаз при помощи сапфировой наковальни и производят запись спектра. Спектр чистого алмаза используют в качестве фонового. Точность

40 определения волновых чисел обычно находится в диапазоне примерно ±2 cm<sup>-1</sup>. Т.е.

инфракрасный пик при 1716 cm<sup>-1</sup> может находиться от 1714 до 1718 cm<sup>-1</sup> для большинства ИК-спектрометров в стандартных условиях.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводят на DSC 7 (Perkin-45 Elmer, Norwalk, CT, USA) с программным обеспечением Pyris. Примерно 4 мг образца отвешивают в 25 мкл алюминиевую кювету. В качестве продувочного газа применяют сухой азот (расход: 20 мл/мин). В рамках настоящей заявки, признак «T<sub>нач.</sub>»,

определенный по данным ДСК, обозначает температуру, соответствующую точке

пересечения базовой линии до начала пика с экстраполированной касательной перехода.

Термогравиметрический анализ проводят с помощью термогравиметрической системы TGA-7 и программного обеспечения Pyris Software для Windows NT (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA), 50 мкл платиновых ячеек, с продувкой газообразным азотом (продувка образца: 20 мл/мин, продувка весов: 40 мл/мин).

Изотерму влагопоглощения снимают на анализаторе SPS-11 (MD Mess-technik, Ulm, D). Цикл измерений начинают с относительной влажности (OB) 0%, и с шагом 10% доходят до OB 90%, и с шагом 5% доходят до OB 95%. Равновесные условия для каждого шага устанавливают по постоянной массе  $\pm 0,003\%$  после 49 мин. Температура составляет 10 25 $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ .

Метод ВЭЖХ проводят в следующих условиях:

Колонка: YMC-Ultra HT Pro C 18 3,0x50,0 мм, 2 мкм

Элюент А: 10 мМ сульфаминовая кислота

Элюент В: 250 мл 10 мМ SAS+750 мл ацетонитрила

Скорость потока: 0,64 мл/мин

Температура: 15 $^{\circ}\text{C}$

Детекция: УФ при 210 нм

Градиент:

20	t [мин]	0	10	12	12,1	15
	% B	0	70	70	0	0

Время остановки: 15 мин

Концентрация образца: около 0,5 мг/мл

Растворитель: Элюент А

25 Впрыскиваемый объем: 5 мкл

#### ПРИМЕР 1

Получение безводной формы I-S саксаглиптина моногидрохлорида:

4,58 г свободного основания полугидрата саксаглиптина растворяют в 230 мл ацетона.

К данному раствору при перемешивании добавляют 2,2 мл триметилхлорсилана. По 30 истечении одного часа смесь, содержащую гелеобразный осадок, выпаривают. К твердому остатку добавляют 80 мл этанола и полученную суспензию перемешивают в открытой колбе около часа. Продукт отфильтровывают, промывают трет-бутилметиловым эфиром, а затем сушат в вакуумной печи, получая 1,65 г дигидрата саксаглиптина моногидрохлорида. Полиморфизм дигидрата саксаглиптина 35 моногидрохлорида определяют рентгеновской дифракцией, FT-IR и ДСК.

Маточный раствор помещают в рефрижератор при -5 $^{\circ}\text{C}$  на 48 ч. Неожиданно из маточного раствора образуется дополнительное количество кристаллов. Полученный таким образом кристаллический осадок отфильтровывают, промывают трет-бутилметиловым эфиром, а затем сушат в вакуумной печи. Кристаллы анализируют и, 40 как обнаруживают, представляют собой 1,22 г саксаглиптина моногидрохлорида.

Установлено, что полученный из маточного раствора продукт является новой безводной полиморфной формой саксаглиптина моногидрохлорида, обозначенной как форма I-S.

45 Чистота по ВЭЖХ: 99,7% по площади (максимум единичной примеси 0,09%, общие примеси 0,33%).

Картина рентгеновской порошковой дифракции формы I-S саксаглиптина моногидрохлорида показана на фиг.1. Характеристические углы, d-расстояния и относительные интенсивности XRPD приведены в таблице 1.

Таблица 1

Углы 2-тэта, значения d и относительные интенсивности формы

Угол [2-тэта°]	Значение d [Ангстрем]	Отн. инт. [%]
6,72	13,145	100
10,30	8,591	4
11,68	7,577	3
13,52	6,548	12
14,63	6,054	46
15,15	5,846	36
16,60	5,340	32
17,91	4,952	53
18,80	4,721	7
19,19	4,624	7
20,33	4,368	4
21,46	4,141	4
22,17	4,010	5
24,50	3,634	17
27,01	3,301	6

Угол [2-тэта°]	Значение d [Ангстрем]	Отн. инт. [%]
28,16	3,169	12
29,78	3,001	9
30,59	2,922	9
31,33	2,855	9
31,87	2,808	3
34,27	2,616	4
36,25	2,478	5

Кристаллическая форма I-S саксаглиптина моногидрохлорида, полученная ранее, имеет ИК-спектр нарушенного полного отражения с полосами поглощения при 2907, 2853, 1637, 1589, 1462, 1391, 1318, 1045, 1014 и 775  $\text{см}^{-1}$  ( $\pm 2$  см; фиг.2).

Полученную кристаллическую форму I-S подвергают дифференциальному термическому анализу. Как видно из фиг.3 (нижняя кривая), кристаллическая форма I-S не показывает значительную эндотерму дегидратации, а только пик при 241°C ( $T_{\text{нач}}$  230°C; скорость нагрева 10°C/мин, микрокапсула).

Ионы хлора, как обнаружено, на уровне 10,7% (теоретически 10,08%).

Содержание воды полученной кристаллической формы I-S составляет 1,2 мас./мас., как определено с использованием прибора Карла Фишера. При относительной влажности около 50% и 25°C форма I-S саксаглиптина гидрохлорида показывает содержание воды около 1,5%. При снижении относительной влажности при 25°C содержание воды уменьшается до около 0,5%. Данный процесс является обратимым при выдерживании саксаглиптина гидрохлорида при влажности около 50%.

Форма I-S стабильна при относительной влажности ниже 50%. При относительной влажности выше приблизительно 50% форма I-S превращается в известный дигидрат H2-1. Данное превращение не обратимо.

## ПРИМЕР 2

Получение безводной формы I-S саксаглиптина моногидрохлорида из этанола при использовании затравки:

2,31 г саксаглиптина моногидрохлорида сусpendируют в 62 мл этанола и полученную смесь кипятят с обратным холодильником. Горячий раствор фильтруют, а затем вносят затравку продукта примера 1. Полученную смесь охлаждают до 25°C, а затем на всю ночь помещают в рефрижератор. Белое твердое вещество собирают фильтрованием и сушат в вакуумной печи, получая 0,78 г формы I-S саксаглиптина моногидрохлорида.

**ПРИМЕР 3**

Получение формы HT-S саксаглиптина моногидрохлорида:

10 мг дигидрата саксаглиптина моногидрохлорида нагревают до 180°C в атмосфере азота со скоростью 10°K/мин. Получают форму HT-S.

5 Картину рентгеновской порошковой дифракции формы HT-S саксаглиптина моногидрохлорида показана на фиг.4. Характеристические углы, d-расстояния и относительные интенсивности XRPD приведены в таблице 2.

Таблица 2

Углы 2-тэта, значения d и относительные интенсивности формы HT-S

Угол [2-тэта°]	Значение d [Ангстрем]	Отн. инт. [%]
6,62	13,357	100
7,63	11,591	3
10,11	8,749	7
11,48	7,707	7
12,08	7,326	3
13,27	6,673	14
15,28	5,799	40
16,69	5,313	18
17,60	5,039	35
19,15	4,635	8
19,97	4,446	14
21,32	4,168	9
24,11	3,691	9

Кристаллическая форма HT-S саксаглиптина моногидрохлорида, полученная ранее, имеет ИК-спектр нарушенного полного отражения с полосами поглощения при 2906,

25 2854, 1649, 1574, 1513, 1459, 1338, 1124, 1032 и 851  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; фиг.5).

Полученную кристаллическую форму HT-S подвергают дифференциальному термическому анализу. Как видно из фиг.6 (нижняя кривая), кристаллическая форма HT-S не показывает значительную эндотерму дегидратации, а только пик при 230°C (скорость нагрева 10°C/мин, микрокапсула).

30 Полученная кристаллическая форма HT-S демонстрирует потерю воды не более чем 0,5% мас./мас., исходя из термогравиметрического анализа (фиг.6, верхняя линия).

**ПРИМЕР 4**

Получение формы HT-IV-S

Стадия 1, получение формы IV-S

35 105 мг формы H2-1 дигидрата саксаглиптина моногидрохлорида растворяют в 11 мл н-бутанола. Полученный раствор фильтруют, и растворитель удаляют под вакуумом при приблизительно 20 мбар с использованием роторного вакуумного испарителя. К остатку добавляют 4 мл трет-амилового спирта и получают суспензию. Суспензию перемешивают 3 дня, полученные кристаллы выделяют отсасыванием и выдерживают в десикаторе при относительной влажности около 30% в течение ночи.

40 Выход: 97 мг формы IV-S саксаглиптина гидрохлорида

Стадия 2, получение формы HT-IV-S

45 Кристаллический продукт IV-S саксаглиптина гидрохлорида сушат в вакуумной печи при 50°C приблизительно 10 ч в вакууме около 40°C, а затем сушат при 80°C в течение 5 ч, получая кристаллическую форму HT-IV-S.

Вода (KF):0,7%

Образец выдерживают при относительно влажности 45-49% в течение 12 ч.

Вода(KP):1,2%

Изменений кристаллической формы не наблюдают (FTIR).

Картина рентгеновской порошковой дифракции формы НТ-IV-S саксаглиптина моногидрохлорида показана на фиг.7. Характеристические углы, d-расстояния и относительные интенсивности XRPD приведены в таблице 3.

5

Таблица 3

Углы 2-тета, значения d и относительные интенсивности формы НТ-IV-S

Угол [2-тета°]	Значение d [Ангстрем]	Отн. инт. [%]
2,56	34,561	100
4,46	19,832	69
5,14	17,191	6
6,82	12,965	74
7,73	11,433	7
8,94	9,889	6

Угол [2-тета°] 13,69	Значение d [Ангстрем] 6,47	Отн. инт. [%] 15
13,93	6,357	6
14,64	6,05	70
15,1	5,866	23
15,77	5,618	20
15,97	5,551	35
16,6	5,342	6
17,19	5,158	23
18,14	4,89	54
18,88	4,7	17
20,27	4,381	9
26,99	3,304	6
27,67	3,223	5
28,11	3,175	7
28,47	3,135	7
29,53	3,026	13
31,92	2,804	7

10

15

20

25

30

35

45

Кристаллическая форма НТ-IV-S саксаглиптина гидрохлорида, полученная ранее, имеет ИК-спектр нарушенного полного отражения с полосами поглощения при волновых числах 3495, 2921, 1637, 1616, 1464, 1242, 1103, 1013, 940 и 774  $\text{см}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ ; фиг.8).

Полученную кристаллическую форму НТ-IV-S подвергают дифференциальному термическому анализу. Как видно из фиг.9 кристаллическая форма НТ-IV-S не показывает значительную эндотерму дегидратации, а только пик при 240°C ( $T_{\text{нач}} 232^\circ\text{C}$ . (скорость нагрева 10°C/мин, микрокапсула).

#### ПРИМЕР 5

Получение формы IV-S саксаглиптина моногидрохлорида

105 мг формы Н2-1 дигидрата саксаглиптина моногидрохлорида растворяют в 11 мл н-бутанола. Полученный раствор фильтруют, и растворитель удаляют под вакуумом при приблизительно 20 мбар с использованием роторного вакуумного испарителя. К остатку добавляют 4 мл трет-амилового спирта и получают супензию. Супензию перемешивают 3 дня, полученные кристаллы выделяют отсасыванием, и выдерживают в десикаторе при относительной влажности около 30% в течение ночи.

Выход: 97 мг

Картина рентгеновской порошковой дифракции формы IV-S саксаглиптина моногидрохлорида показана на фиг.10. Характеристические углы, d-расстояния и относительные интенсивности XRPD приведены в таблице 4.

Таблица 4

Углы 2-тэта, значения d и относительные интенсивности формы IV-S

Угол [2-тэта°]	Значение d [Ангстрем]	Отн. инт. [%]
2,35	37,566	14
4,08	21,652	100
4,72	18,738	15
6,25	14,143	29
13,91	6,368	6
14,51	6,104	23
14,89	5,948	5
15,64	5,667	39
16,69	5,312	22
18,55	4,784	29
19,37	4,582	10
19,8	4,484	6

Полученную кристаллическую форму IV-S подвергают дифференциальному

термическому анализу. Как видно из фиг.11, кристаллическая форма IV-S показывает потерю массы около 12,8%, начиная со 100°C. Такая потеря массы соответствует 2,86 молям воды.

Анализ поглощения влаги показывает содержание воды 13,1% при относительной влажности 40% и 25°C, что соответствует 2,94 молям воды. Анализ поглощения влаги показывает содержание воды 12,8%, что соответствует относительной влажности 2,86% при 0% относительной влажности. Процесс является обратимым.

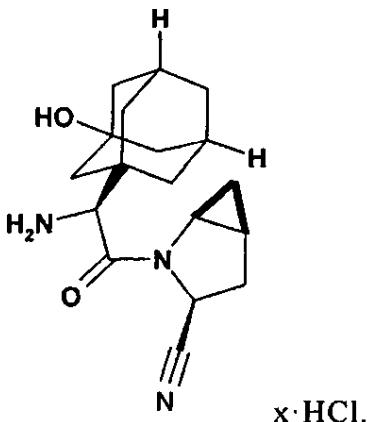
При относительной влажности около 40% форма IV-S необратимо превращается в известную форму Дигидрат H2-1.

#### Формула изобретения

1. Безводные кристаллические формы саксаглиптина гидрохлорида, имеющие

содержание воды не более 1,5% мас./мас.

2. Саксаглиптина гидрохлорид по п.1 формулы



3. Кристаллическая форма I-S саксаглиптина гидрохлорида по меньшей мере по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики при  $6,7 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$  и  $17,9 \pm 0,2$  градусах 2-тэта, в частности дополнительно содержащей пики при  $24,5 \pm 0,2$  и  $28,2 \pm 0,2$  градусах 2-тэта, и/или инфракрасным спектром, содержащим пики при волновых числах 2907, 2853, 1637, 1589, 1462, 1391, 1318, 1045, 1014 и  $775 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

4. Кристаллическая форма HT-S саксаглиптина гидрохлорида по меньшей мере по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции,

содержащей пики при  $6,6\pm0,2$ ,  $13,3\pm0,2$  и  $17,6\pm0,2$  градусах 2-тэта, в частности дополнительно содержащей пики при  $11,5\pm0,2$  и  $16,7\pm0,2$  градусах 2-тэта, и/или инфракрасным спектром, содержащим пики при волновых числах 2906, 2854, 1649, 1574, 1513, 1459, 1338, 1124, 1032 и  $851 +/- 2 \text{ см}^{-1}$ .

<sup>5</sup> 5. Кристаллическая форма НТ-IV-S саксаглиптина гидрохлорида по меньшей мере по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики при  $2,6$ ,  $4,5$ ,  $6,8$ ,  $14,6$  и  $18,1\pm0,2$  градусах 2-тэта, в частности дополнительно содержащей пики при  $2,6 \pm0,2$  и  $6,8\pm0,2$  2-тэта, и/или инфракрасным спектром, содержащим пики при волновых числах 3495, 2921, 1637, 1616, 1464, 1242, 10<sup>10</sup> 1103, 1013, 940 и  $774 +/- 2 \text{ см}^{-1}$ .

6. Кристаллическая форма IV-S саксаглиптина гидрохлорида по меньшей мере по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся картиной рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики при  $2,4$ ,  $4,1$ ,  $4,7$ ,  $6,3$  и  $15,6\pm0,2$  градусах 2-тэта.

<sup>15</sup> 7. Фармацевтическая композиция, ингибирующая дипептидилпептидазу-4, содержащая кристаллическую форму саксаглиптина по одному из пп.1-6 в эффективном количестве.

8. Способ получения кристаллической формы I-S саксаглиптина гидрохлорида по п.3, включающий стадию кристаллизации саксаглиптина гидрохлорида из спирта в присутствии затравочных кристаллов формы I-S саксаглиптина гидрохлорида.

<sup>20</sup> 9. Способ получения кристаллической формы НТ-S саксаглиптина гидрохлорида по п.4, включающий стадию нагревания известных кристаллических форм саксаглиптина гидрохлорида - формы Н2-1, Н1.25-2 или Н.75-3, при около  $160\text{--}180^\circ\text{C}$ , и выделение формы НТ-S.

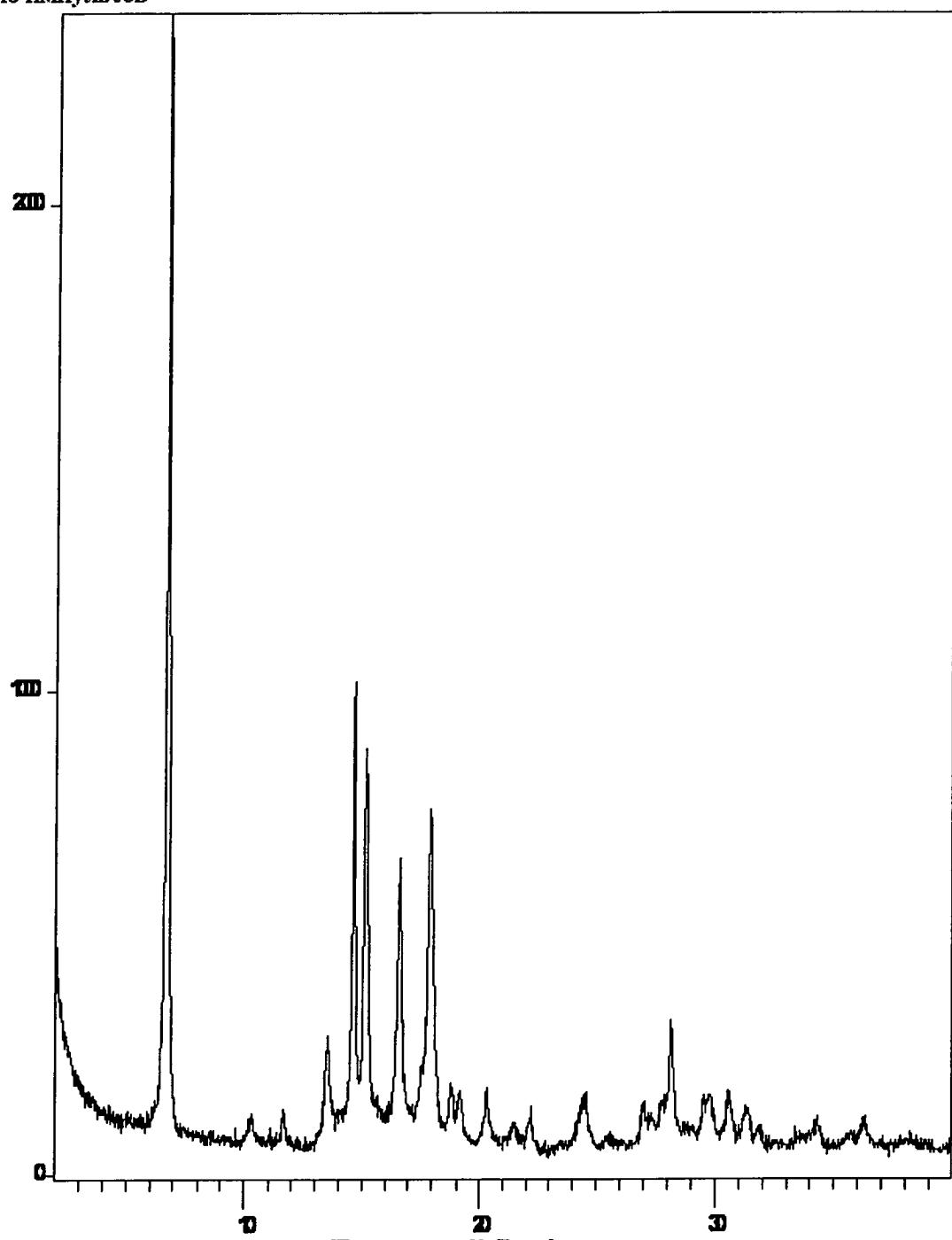
<sup>25</sup> 10. Применение кристаллической формы саксаглиптина гидрохлорида по одному из пп.1-6 самой по себе или в комбинации с одним или несколькими типами антидиабетических агентов, которые могут быть введены орально в единой лекарственной дозированной форме, для получения лекарственного средства, ингибирующего дипептидилпептидазу-4, в индивидуальной лекарственной дозированной форме или в виде инъекции.

<sup>30</sup> 11. Фармацевтическая композиция, ингибирующая дипептидилпептидазу-4, содержащая кристаллический саксаглиптина гидрохлорид по одному из пп.1-6, где равновесная относительная влажность композиции составляет ниже 50%.

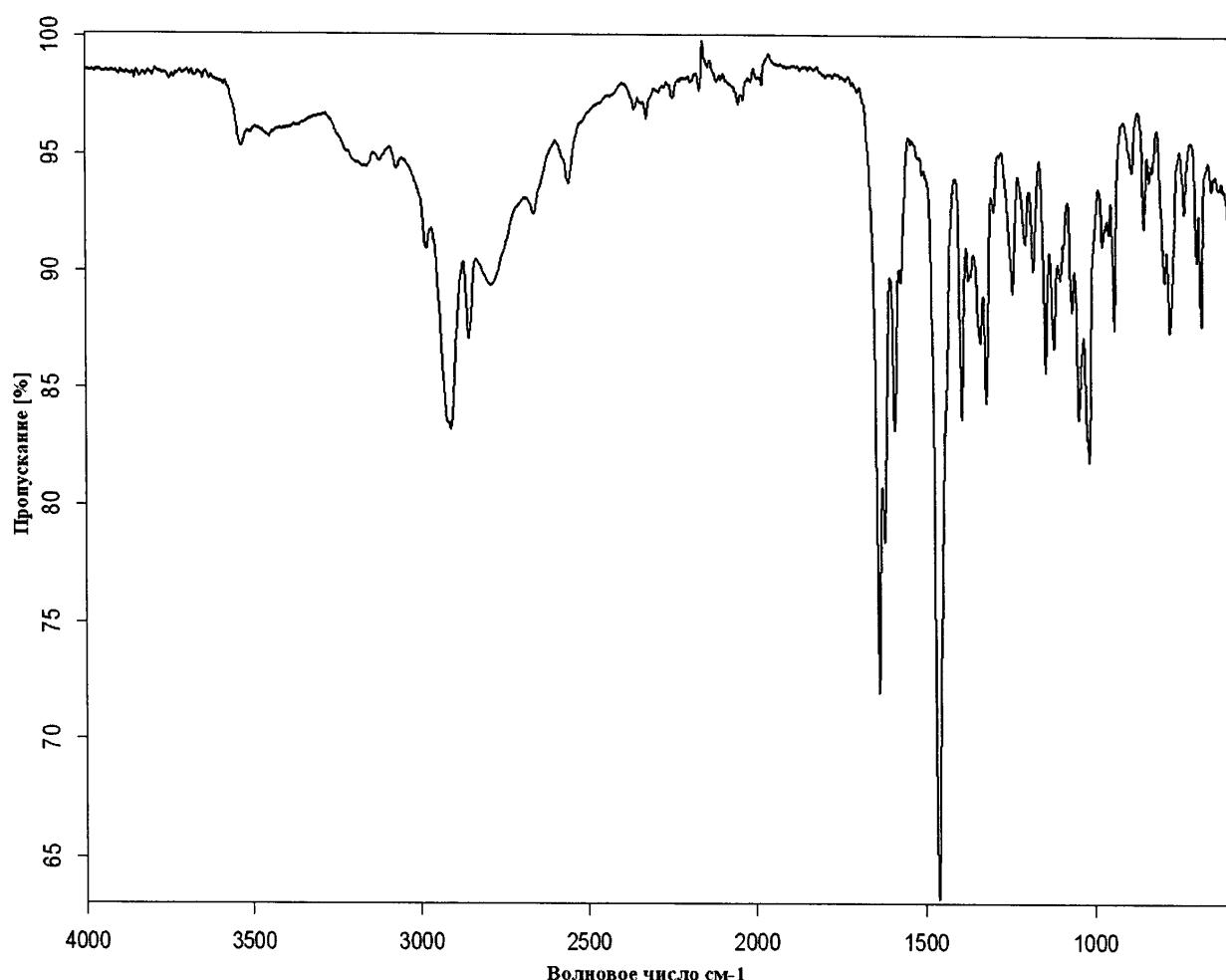
12. Фармацевтическая композиция по п.11, где равновесная относительная влажность композиции составляет от 10% до 40%.

<sup>35</sup> 13. Применение формы IV-S саксаглиптина гидрохлорида по п.6 для получения формы НТ-IV-S саксаглиптина гидрохлорида по п.5.

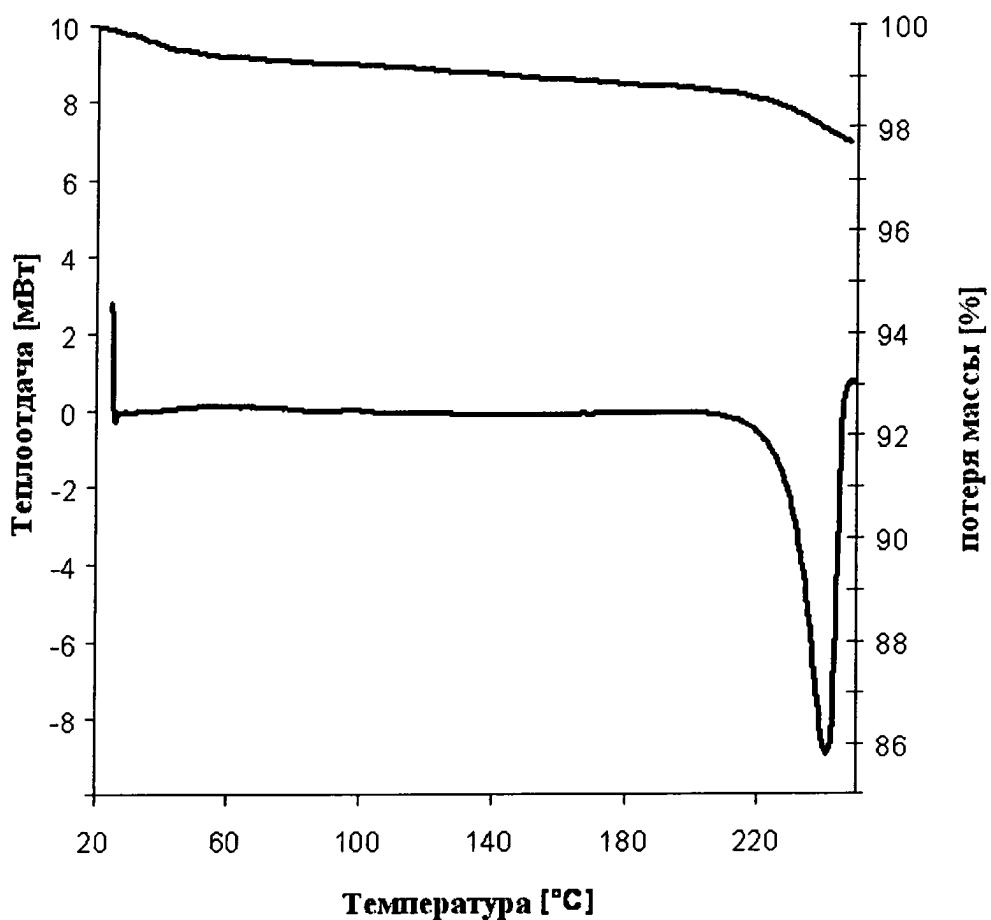
Число импульсов



Фиг. 1

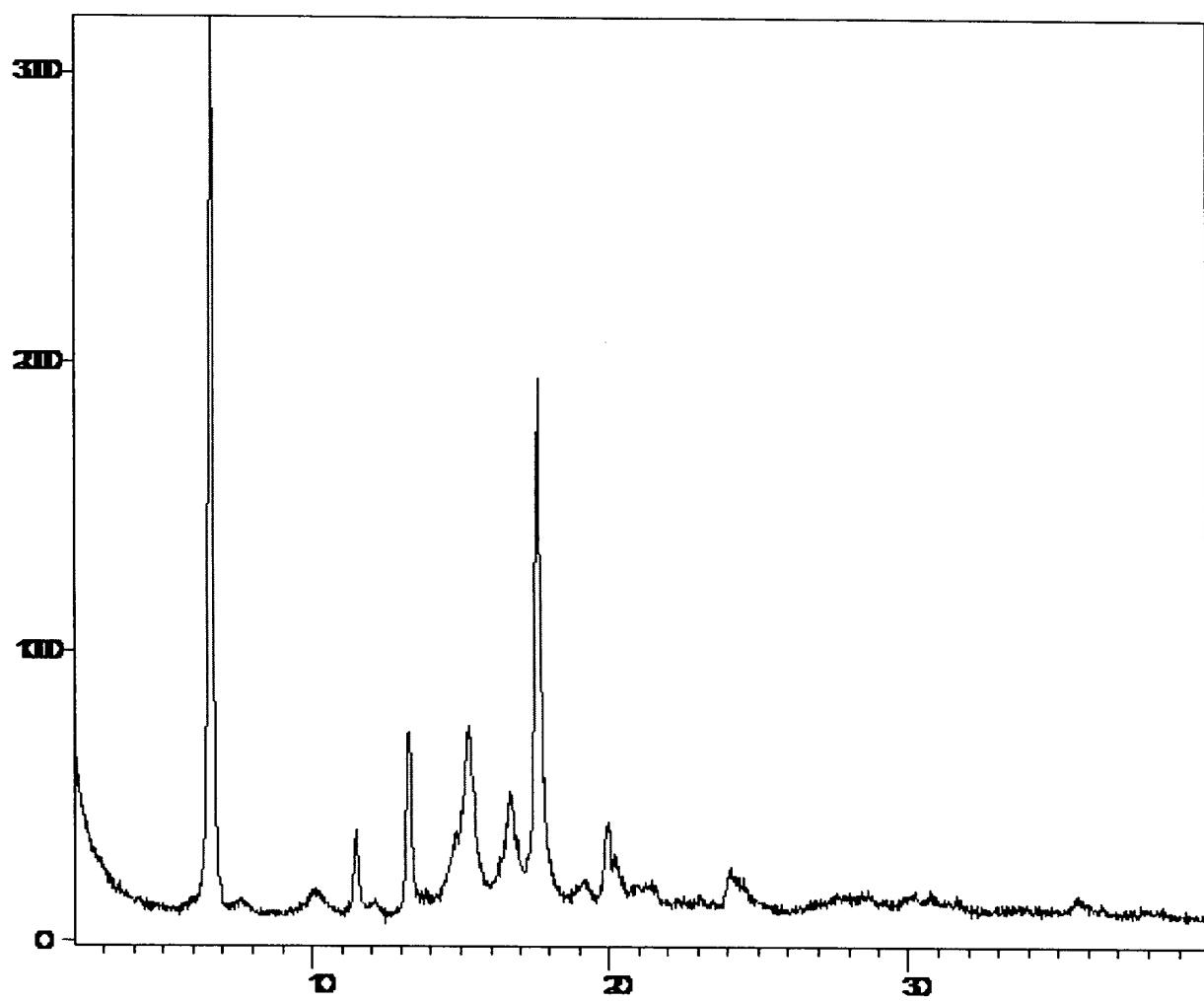


Фиг. 2



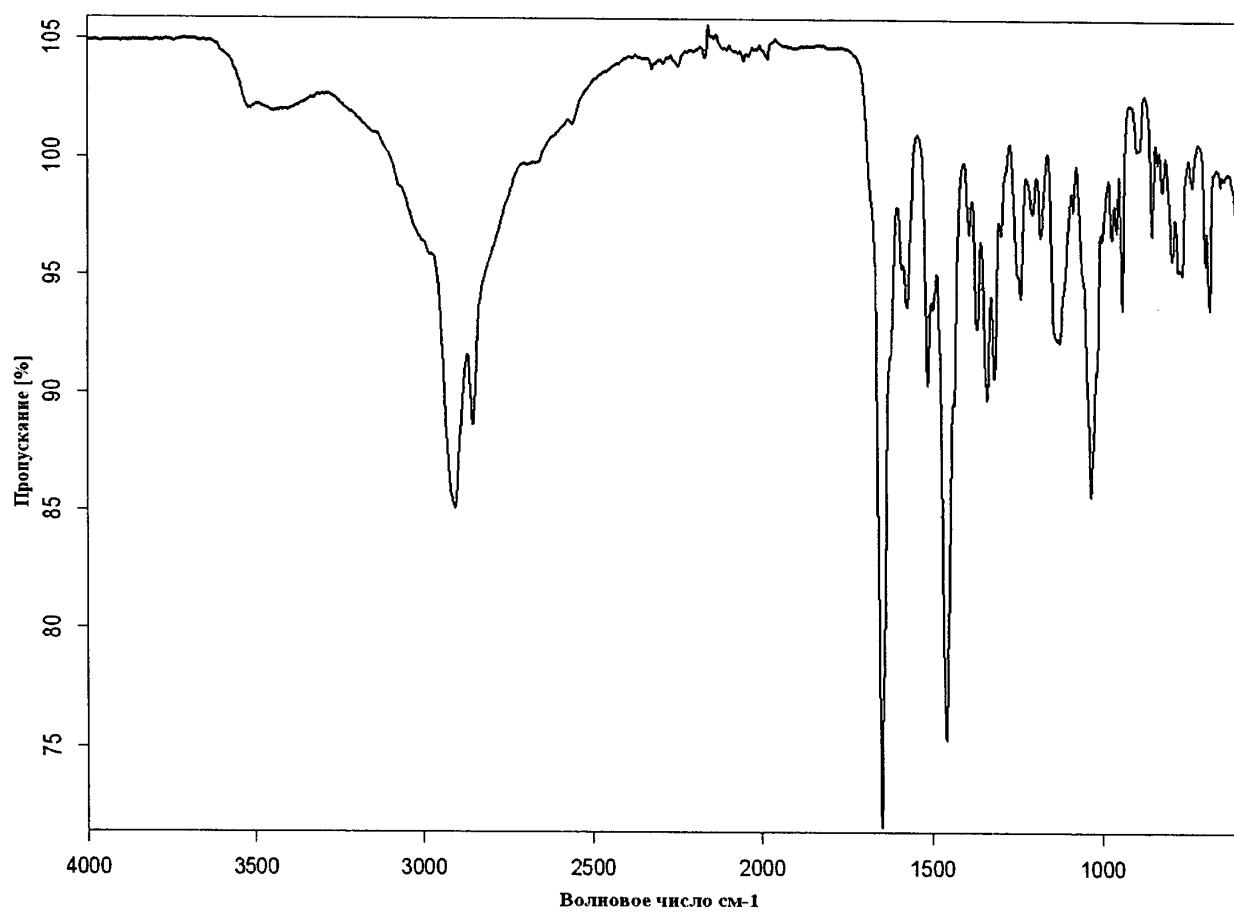
Фиг. 3

Число импульсов

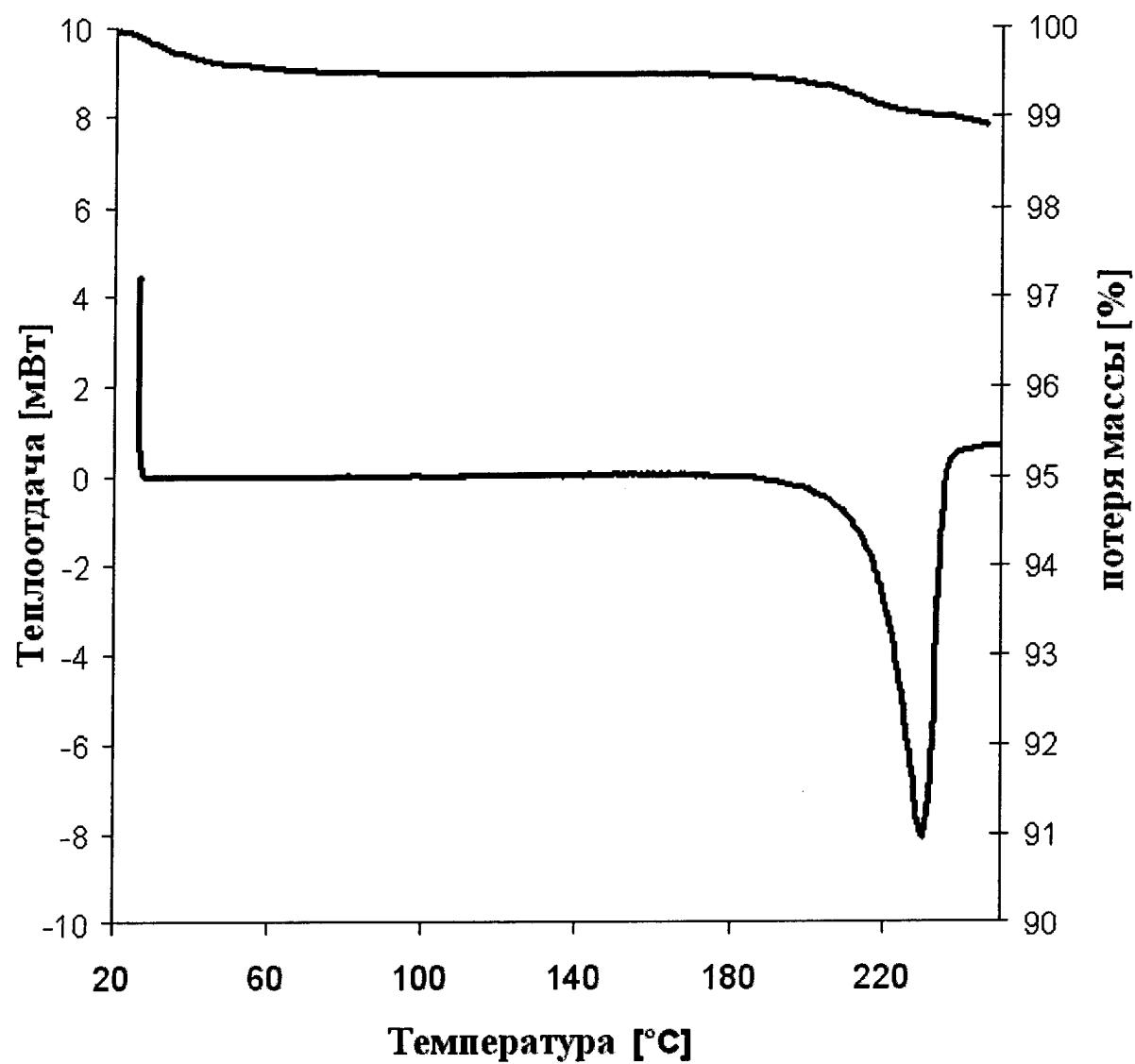


Положение [2 Тэта] (Медь (Cu))

Фиг. 4

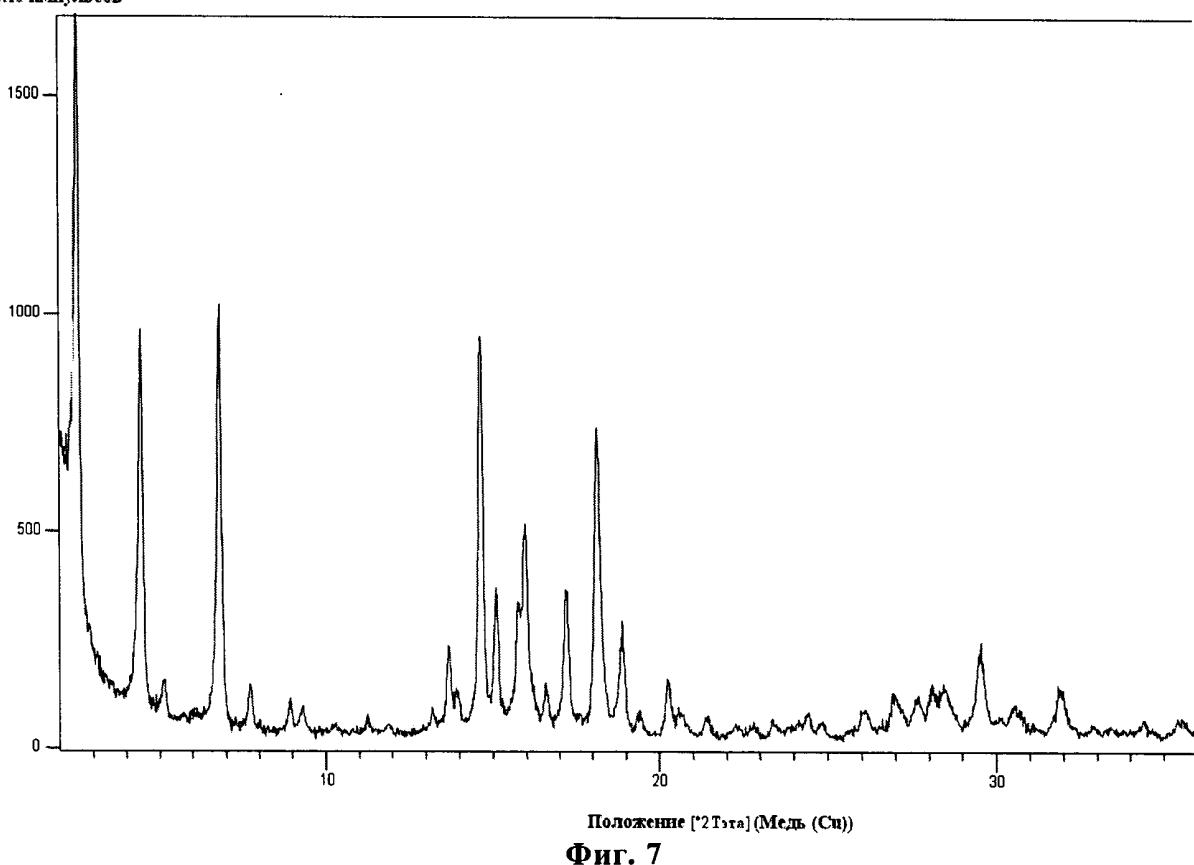


Фиг. 5

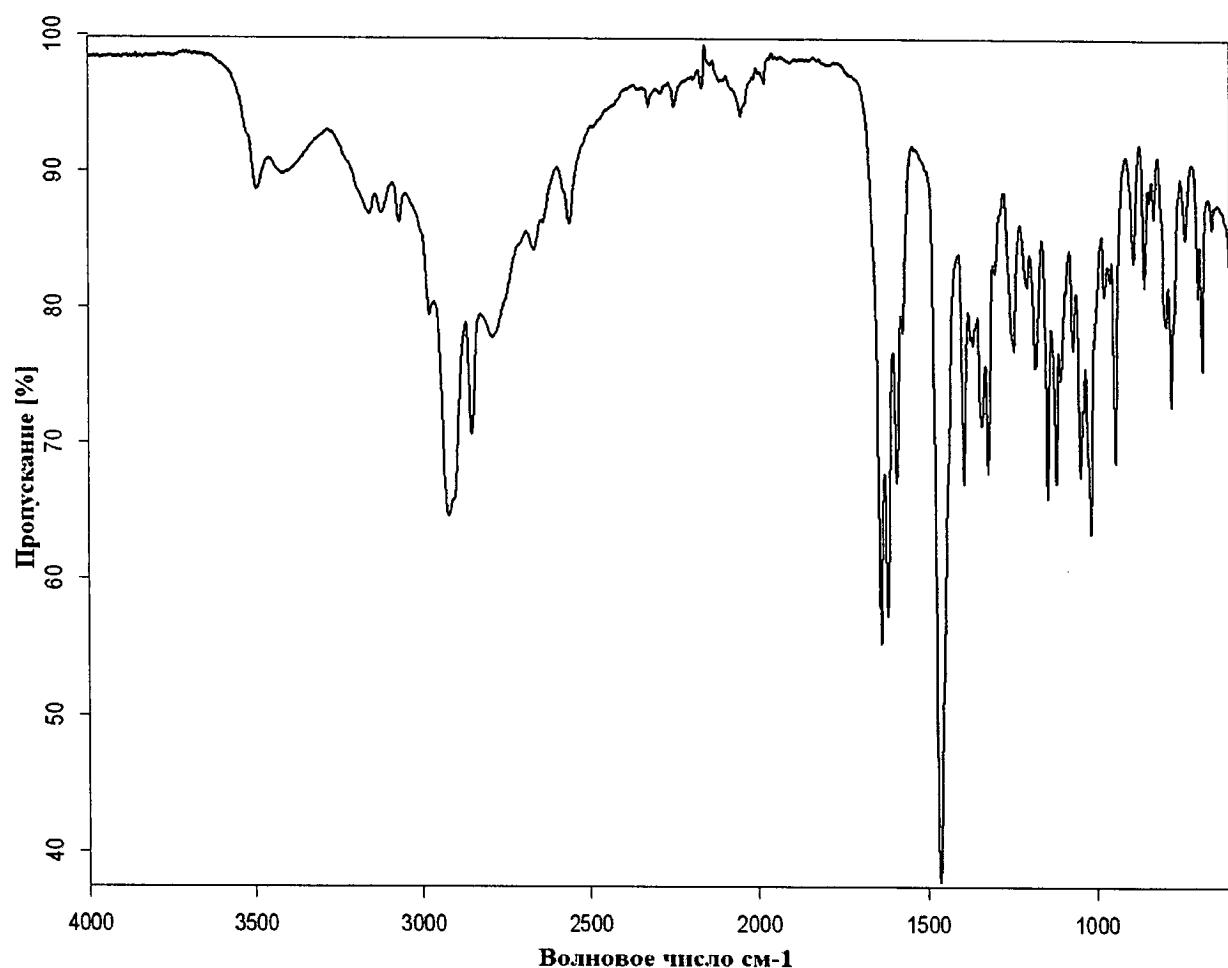


Фиг. 6

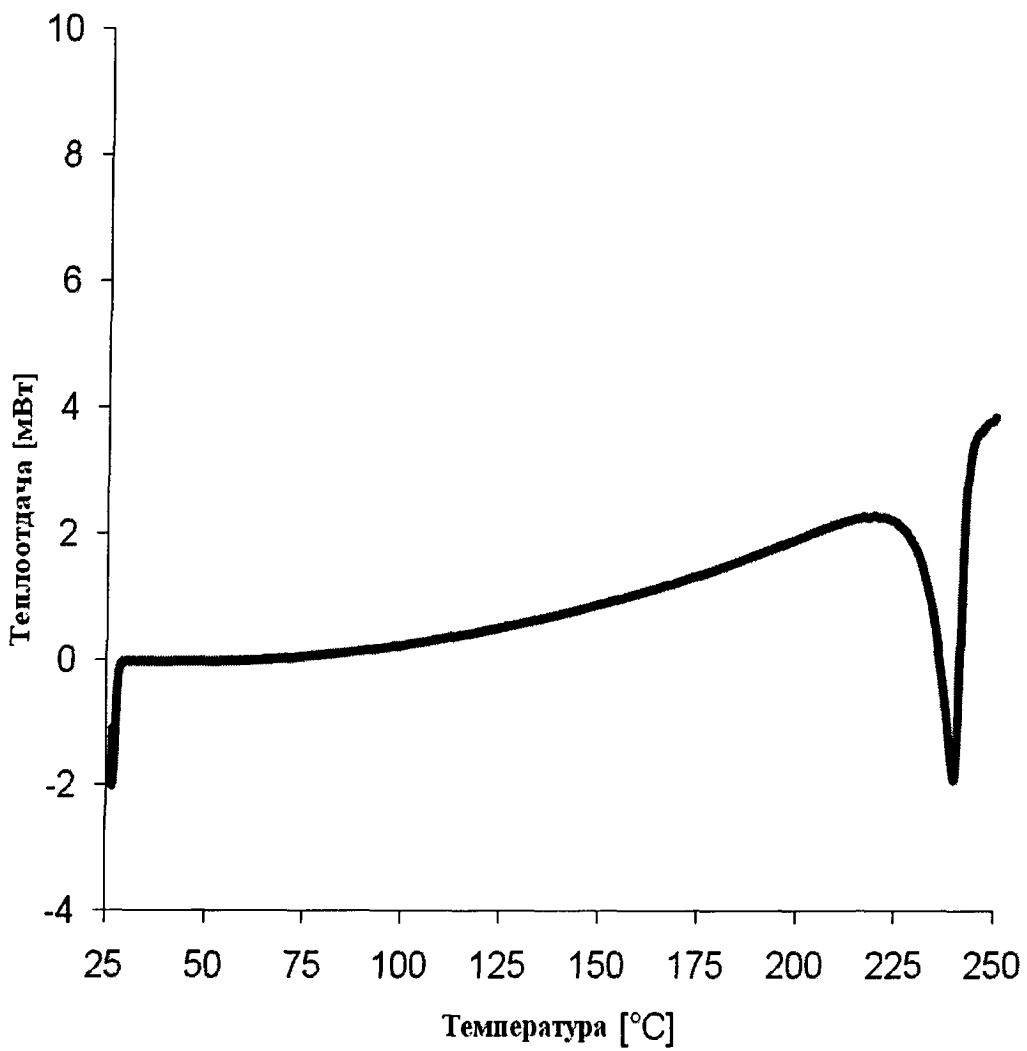
Число импульсов



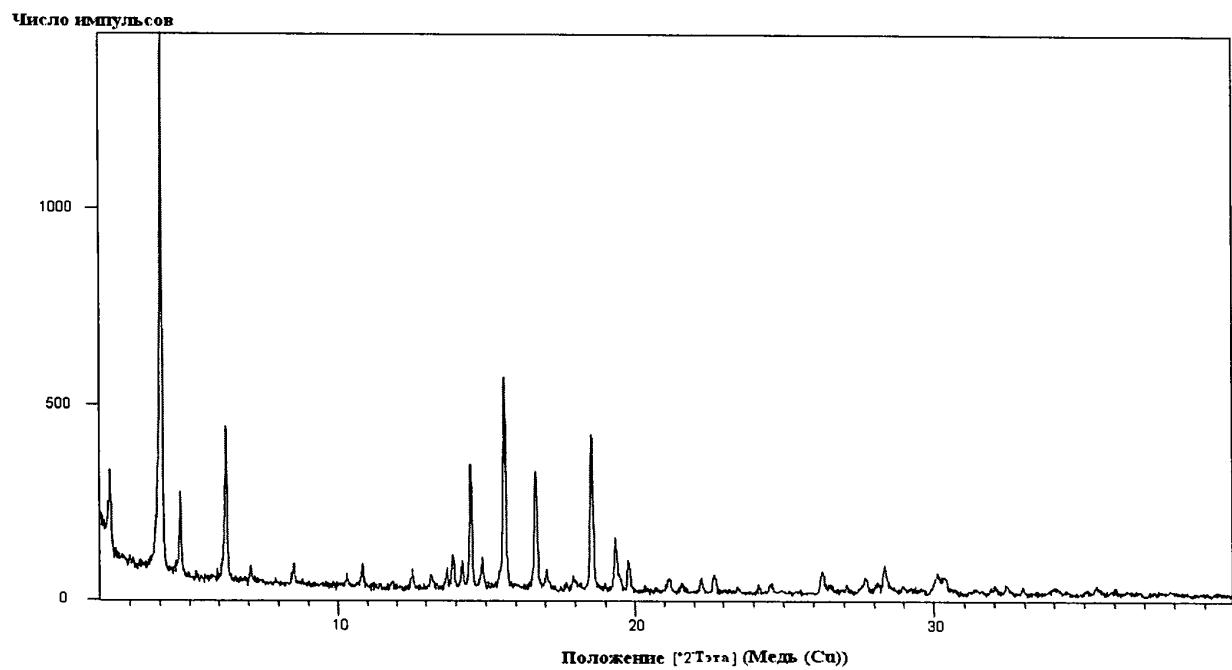
Фиг. 7



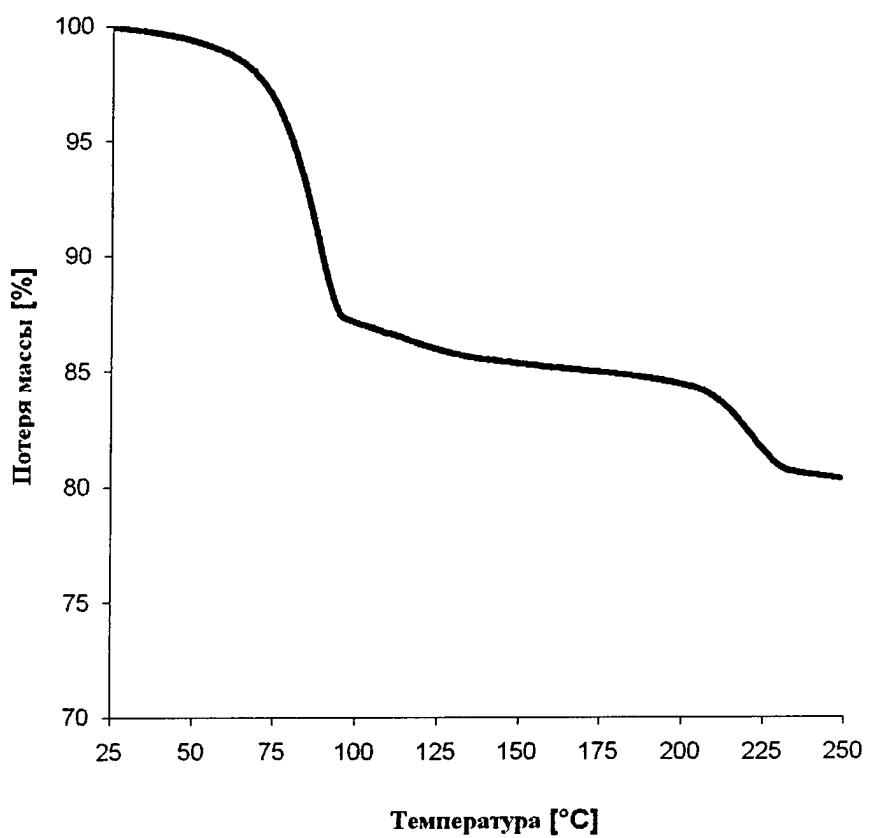
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11