

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2015-758

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/47 (2006.01)

C07C 235/74 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.10.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.05.2017**
(Věstník č. 19/2017)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Michal Voslař, Praha 10 - Kolovraty, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman, Ivana Jirotková,
Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy vápenaté soli ethyl esteru (2R, 4S)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny, způsob jejich přípravy a použití

(57) Anotace:
Řešení se týká pevných krystalických forem vápenaté soli ethyl esteru (2R, 4S)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny vzorce I, známého jako AHU 377 nebo sacubitril, způsobu jejich přípravy a použití v léčivé formě pro léčbu hypertenze a srdečního selhání.

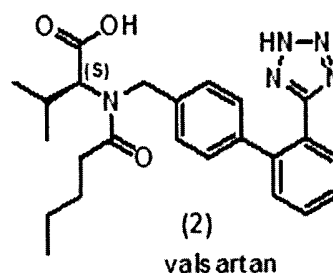
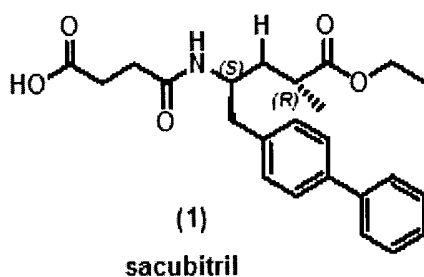
CZ 2015 - 758 A3

27.10.15

Pevné formy vápenaté soli ethyl esteru (2R, 4S)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny, způsob jejich přípravy a použití

Oblast techniky

Vynález se týká pevných forem vápenaté soli ethyl esteru (2R, 4S)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny vzorce **1**, známého jako AHU 377 nebo také sacubitril, způsobu jejich přípravy a použití v lékové formě pro léčbu hypertenze a srdečního selhání.



Sodná sůl sacubitrilu je složkou léčiva pro léčbu hypertenze a srdečního selhání. V patentových přihláškách (WO03059345 a WO2007056546) je popsána syntéza a terapeutické využití krystalického supramolekulárního komplexu sodné soli sacubitrilu a disodné soli valsartanu vzorce **2** v poměru obou složek 1:1, který krystaluje ve formě hemipentahemihydrátu. Tento supramolekulární komplex byl schválen úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu hypertenze a srdečního selhání.

Dosavadní stav techniky

Příprava sacubitrilu byla poprvé popsána v patentové přihlášce EP555175 a následně také v odborné publikaci (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1689-1700). Další možnosti syntézy sacubitrilu a jeho pokročilých intermediátů jsou popsány v následujících patentových přihláškách: WO2008031567, WO2008083967, WO2009090251, WO2011088797A, WO2012025501, WO2012025502 a WO 2014032627.

Vedle farmaceuticky preferované sodné soli sacubitrilu byly doposud v patentových přihláškách popsány i tři další farmaceuticky využitelné formy (WO2008031567, WO2008083967 a WO2003059345); jmenovitě to jsou: vápenatá sůl, sůl s triethanolaminem a tris(hydroxymethyl)aminomethanem. Data týkající se chemické čistoty těchto solí, jejich krystalové struktury a výtěžků jejich přípravy nebyla publikována.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou farmaceuticky akceptovatelné krystalické a semikrystalické formy vápenaté soli sacubitrilu a způsoby jejich přípravy. Tyto pevné formy vápenaté soli sacubitrilu jsou připravovány krystalizací, precipitací nebo odpařením z roztoku vápenaté soli sacubitrilu ve vhodném rozpouštědle nebo směsích rozpouštědel.

Předmětem vynálezu je krystalická forma I vápenaté soli sacubitrilu, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,6; 6,4; 14,5 a $19,6^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. V některých provedeních je krystalická forma I vápenaté soli sacubitrilu charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 8,4; 10,8; 17,7; 20,6 a $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. V některých provedeních je krystalická forma I vápenaté soli sacubitrilu dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 86°C .

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy krystalické formy I vápenaté soli sacubitrilu zahrnující:

- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu v jednom z rozpouštědel vybraném ze skupiny: ethanol, methanol, dimethylsulfoxid, butylacetát, acetonitril, izopropylalkohol, butanol, aceton nebo směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí od 25°C do bodu varu rozpouštědla;
- b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30°C do bodu varu rozpouštědla anebo odpařením z roztoku;
- c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.

Dalším předmětem vynálezu je krystalická forma II vápenaté soli sacubitrilu, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,2; 7,4; 12,9; 18,7 a $22,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. V některých provedeních je krystalická forma II vápenaté soli sacubitrilu charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 11,4; 16,2; 23,7 a $27,1 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. V některých provedeních je krystalická forma II vápenaté soli sacubitrilu dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 68°C .

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy krystalické formy II vápenaté soli sacubitrilu zahrnující:

- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu ve směsi dioxan:voda (1:1) při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
- b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do bodu varu rozpouštědla anebo odpařením z roztoku;
- c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.

Dalším předmětem vynálezu je semikrystalická forma III vápenaté soli sacubitrilu, vykazující reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,0 a $4,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. V některých provedeních je semikrystalická forma III vápenaté soli sacubitrilu dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 124 °C.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy semikrystalické formy III vápenaté soli sacubitrilu zahrnující:

- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu v jednom z rozpouštědel vybraném ze skupiny: tetrahydrofuran, toluen, xylen, dichlormethan nebo směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
- b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do bodu varu rozpouštědla anebo odpařením z roztoku;
- c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.

Dalším předmětem vynálezu je semikrystalická pevná forma IV vápenaté soli sacubitrilu, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,6; 6,4 a $14,3 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. V některých provedeních je semikrystalická pevná forma IV vápenaté soli sacubitrilu dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 173 °C.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy semikrystalické formy IV vápenaté soli sacubitrilu zahrnující:

- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu v chloroformu při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
- b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do bodu varu rozpouštědla;
- c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.

Popis obrázků

Obrázek 1: RTG práškový záznam krystalické formy I vápenaté soli sacubitrilu

Obrázek 2: RTG práškový záznam krystalické formy II vápenaté soli sacubitrilu

Obrázek 3: RTG práškový záznam semikrystalická formy III vápenaté soli sacubitrilu

Obrázek 4: RTG práškový záznam semikrystalická formy IV vápenaté soli sacubitrilu

Podrobný popis vynálezu

Soli farmaceuticky aktivních látek mají obecně vyšší rozpustnost a biodostupnost než její odpovídající formy volných kyselin nebo bází.

Přestože je příprava soli reakcí kyseliny a báze způsobem známým, je vždy problémem získat uvedené soli v tuhém skupenství a v čistotě odpovídající nárokům pro jejich farmaceutické použití. Biologická dostupnost velmi závisí na tom, zda je získán produkt krystalický nebo amorf. Amorf produkt bývá rychleji rozpustný, často jej nelze získat v odpovídající kvalitě a bývá také nestabilní. Naproti tomu krystalický produkt je ve srovnání s amorf formou často stabilní se snadněji získatelnou čistotou a pomaleji se rozpouští. Řešením mohou být směsi amorf a krystalické tuhé fáze (semikrystalické formy).

Předložený vynález poskytuje několik pevných forem vápenaté soli sacubitrilu v krystalické formě nebo ve směsi krystalu a amorfu. V řešení jsou upřednostňovány krystalické formy vápenaté soli sacubitrilu.

Předmětem vynálezu jsou pevné formy vápenaté soli sacubitrilu v různém molárním poměru. V řešení jsou upřednostňovány molární poměry 2:1.

Pevné formy vápenaté soli sacubitrilu mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické nebo amorf formě, případně ve směsi amorf a krystalické tuhé fáze.

Tyto pevné formy mohou být jak bezvodé anebo nesolvatované, tak ve formě hydrátů/solvátů příslušných rozpouštědel.

Tyto nové pevné formy jsou vhodné k přípravě sacubitrilu o vysoké chemické a optické čistotě. Příprava nové pevné formy sacubitrilu je provedena reakcí cyklohexylamoniové soli

sacubitrilu s chloridem vápenatým ve vodě nebo směsi vody s vhodným organickým rozpouštědlem. Výsledný produkt této reakce je rekrystalizován ve vhodném rozpouštědle, kterým mohou být ketony, estery, étery, amidy, nitrily nebo organické kyseliny, alkoholy, alifatické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, voda nebo jejich směsi. Preferovány jsou alifatické C1-C4 alkoholy, ethery, chlorovaná rozpouštědla, voda nebo jejich směsi. Nejpoužívanějšími rozpouštědly ethanol, tetrahydrofuran, dioxan, chloroform, voda nebo jejich směsi.

Výsledný produkt je precipitován nebo krystalizován typicky při teplotách v rozmezí $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ do bodu varu rozpouštědla.

V řešení jsou upřednostňovány krystalické formy vápenaté soli sacubitrilu (forma I a forma II), které pro svoji krystalickou podobu vynikají vysokou fyzikální a chemickou stabilitou. Připravené pevné formy vápenatých solí sacubitrilu vykazují dostatečně vysokou teplotu tání, fyzikální a chemickou stabilitu pro použití v lékové formě. Hlavní výhodou vápenatých solí sacubitrilu oproti sodné soli sacubitrilu je jejich vyšší fyzikální a chemická stabilita během skladování.

Vzorek vápenaté soli sacubitrilu (forma I) byl vystaven po dobu po dobu tří dnů teplotě $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ s 0% relativní vlhkostí (RV) a 75% RV. Během této doby nedošlo ke změně krystalického stavu vápenaté soli sacubitrilu. Stejný pokus byl proveden také se sodnou solí sacubitrilu, která vykazovala vysokou míru polymorfní nestability a při 75% RV docházelo k úplné amorfizaci vzorku (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Stability pevných forem solí sacubitrilu

vzorek	RTG prášková analýza	Výsledek po zatížení vzorku při $80\text{ }^{\circ}\text{C}/0\text{ }\%$ RV	Výsledek po zatížení vzorku při $80\text{ }^{\circ}\text{C}/75\text{ }\%$ RV
vápenatá sůl sacubitrilu	Krystalický vzorek (forma I)	Krystalický vzorek (forma I)I	Krystalický vzorek (forma I)I
sodná sůl sacubitrilu	Semikrystalická fáze	Semikrystalická fáze	Amorfní vzorek

Bylo zjištěno, že v případě testovaných podmínek u vápenaté soli sacubitrilu nedochází ke změně chemické čistoty.

Z popsanych postupů přípravy pevných forem vápenaté soli sacubitrilu je upřednostňován postup přípravy z ethanolu, kdy připravený krystalický produkt vykazuje vhodnou stabilitu pro použití v lékové formě. Krystalické formy vápenaté soli sacubitrilu lze připravit a izolovat s vysokým výtěžkem a vysokou chemickou čistotou.

Cyklohexylamoniová sůl sacubitrilu byla připravena podle postupu uvedeného v příkladu 1.

Vápenatá sůl sacubitrilu byla připravena podle postupu uvedeného v příkladu 2.

Krystalická forma I vápenaté soli sacubitrilu je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 2**. Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy I vápenaté soli sacubitrilu podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 3,6; 6,4; 14,5 a 19,6 ° $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 1**.

Tabulka 2

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,58	24,640	100,0
5,99	14,734	9,3
6,35	13,899	12,4
7,19	12,279	2,3
7,56	11,680	9,8
8,40	10,514	10,6
10,78	8,202	8,8
11,27	7,848	6,7
12,75	6,940	5,6
14,51	6,101	19,7
15,16	5,842	7,7
16,70	5,305	8,3
17,73	4,999	11,1
18,82	4,711	2,5
19,66	4,513	13,1
20,17	4,399	3,0
20,55	4,318	12,4
21,36	4,157	3,4
22,45	3,957	6,3
23,31	3,813	4,4
24,71	3,601	2,3
25,30	3,517	2,4
25,87	3,441	2,1

26,57	3,352	2,0
27,27	3,268	2,4
27,63	3,226	1,8
28,52	3,127	1,4
29,80	2,996	0,9
30,35	2,942	1,1

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy I vápenaté soli sacubitrilu 86 °C.

Krystalická forma II vápenaté soli sacubitrilu je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 3**. Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy II vápenaté soli sacubitrilu podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 3,2; 7,4; 12,9; 18,7 a 22,5 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 2**.

Tabulka 3

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,19	27,667	100,0
6,43	13,737	12,6
7,40	11,943	57,1
7,85	11,255	22,7
9,52	9,279	9,8
10,09	8,758	4,5
11,38	7,771	15,0
11,89	7,439	12,1
12,90	6,857	34,4
14,95	5,923	16,6
15,34	5,770	17,9
16,16	5,481	22,7
17,27	5,130	11,9
18,67	4,748	57,8
19,31	4,592	17,4
19,73	4,495	13,9
20,33	4,364	9,7
22,55	3,940	25,8
23,04	3,858	10,3
23,75	3,744	14,1
25,19	3,504	6,1
25,81	3,449	5,0

27,08	3,290	12,5
27,70	3,218	6,6
29,92	2,984	4,2
32,13	2,783	4,3

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy II vápenaté soli sacubitrilu 68 °C.

Semikrystalická forma III vápenaté soli sacubitrilu je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 4**. Tabulka 4 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky semikrystalické formy III vápenaté soli sacubitrilu podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: $4,0$ a $4,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 3**.

Tabulka 4

Poloha [$^\circ 2\text{Th.}$]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$] [$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,19	27,667	100,0
6,43	13,737	12,6
7,40	11,943	57,1
7,85	11,255	22,7
9,52	9,279	9,8
10,09	8,758	4,5
11,38	7,771	15,0
11,89	7,439	12,1
12,90	6,857	34,4
14,95	5,923	16,6
15,34	5,770	17,9
16,16	5,481	22,7
17,27	5,130	11,9
18,67	4,748	57,8
19,31	4,592	17,4
19,73	4,495	13,9
20,33	4,364	9,7
22,55	3,940	25,8
23,04	3,858	10,3
23,75	3,744	14,1
25,19	3,504	6,1
25,81	3,449	5,0
27,08	3,290	12,5

27,70	3,218	6,6
29,92	2,984	4,2
32,13	2,783	4,3

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání semikrystalické formy III vápenaté soli sacubitrilu 124 °C.

Semikrystalická forma IV vápenaté soli sacubitrilu je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 5**. Tabulka 5 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky semikrystalické formy IV vápenaté soli sacubitrilu podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 4,6, 6,4 a 14,3 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 4**.

Tabulka 5

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,58	19,270	100,0
6,42	13,762	39,9
9,26	9,542	6,3
10,33	8,553	13,4
14,28	6,199	35,4
17,02	5,205	12,2
19,10	4,644	23,9
22,28	3,988	22,9
26,92	3,310	23,6

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání semikrystalické formy IV vápenaté soli sacubitrilu 173 °C.

Přípravené pevné formy vápenatých solí sacubitrilu podle tohoto vynálezu mohou být použity při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet nebo kapslí. Takovéto farmaceutické kompozice mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny plniv (např. laktóza), pojiv (např. mikrokrystalická celulóza), desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy), lubrikantů (např. magnezium stearát), surfaktantů, atd. Vápenatá sůl sacubitrilu může být smíchána s uvedenými excipienty, prosítována přes síto a výsledná směs může být ztabletována nebo naplněna do kapslí. Tablety mohou být dále potaženy běžnými povlaky, např. polyvinylakoholem nebo polyethylenglykolem.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přípravu nových pevných forem vápenaté soli sacubitrilu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Experimentální část

RTG prášková difrakce

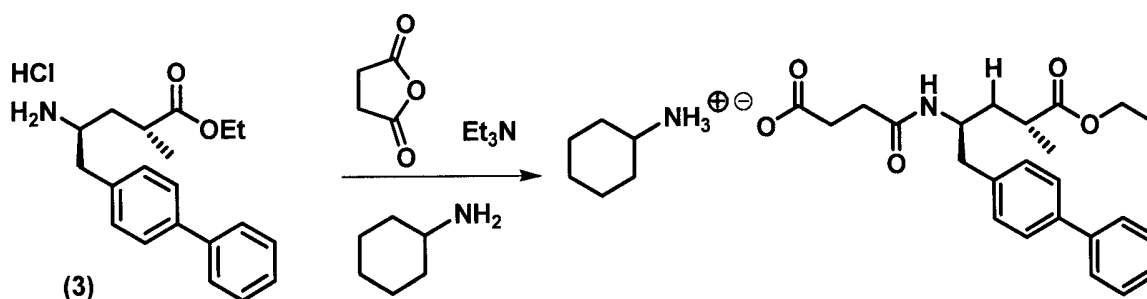
Difraktogramy byly získány na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda=1.542$ Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

Záznamy nových pevných vápenatých solí sacubitrilu byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μ L) byla mezi 4-5 mg a rychlost ohřevu 5 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostí ohřevu 5 °C/min (Amplituda = 0,8 °C a Perioda = 60s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

Příklady

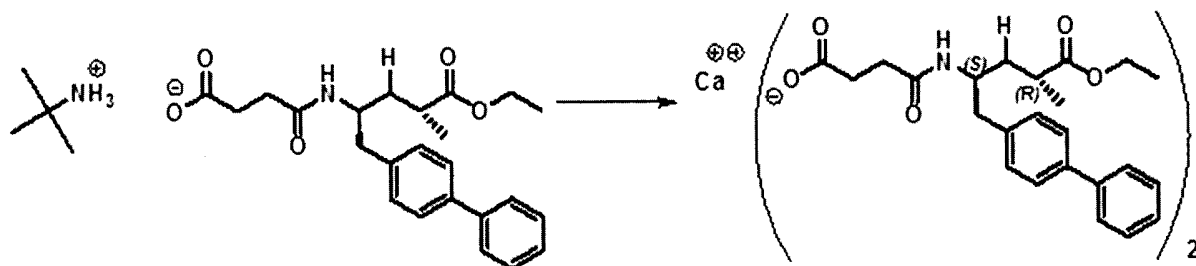
Příklad 1 - sůl sacubitrilu s cyklohexylaminem



K 10 g hydrochloridu aminu (3) bylo přidáno 100 ml ethylacetatu a 6 ml triethylaminu. Směs byla míchána za laboratorní teploty přibližně 10 minut. Následoval přídavek 4,3 g sukcinanhydridu a míchání směsi za laboratorní teploty po dobu 5 hodin. Pak bylo přidáno 6,5

ml cyklohexylaminu a míchání směsi za laboratorní teploty. Směs byla očkována krystalickou solí sacubitrilu s cyklohexylaminem připravenou v předchozích pokusech. Vyloučená krystalická sůl cyklohexylaminu se sacubitrilem byla izolována filtrací, promyta matečným louhem, použitým rozpouštědlem a sušena za vakua.

Příklad 2 - vápenatá sůl sacubitrilu



K 21 g cyklohexyl-amoniové soli sacubitrilu v 500 ml tříhrdlé baňce bylo přidáno 210 ml vody. Vzniklý roztok byl za míchání v lázni vytemperován na 30 °C. Dále byl za intenzivního míchání přikapáván roztok chloridu vápenatého, který vznikl rozpuštěním 6,05 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 30 ml vody. Vzniklá suspenze byla ponechána míchat při 30 °C po dobu 30 min. Poté byl pevný podíl oddělen filtrací. Filtrační koláč byl promyt 80 ml vody ve dvou podílech a dále byl ponechán na fritě po dobu cca 1 h. Vlhký filtrační koláč byl sušen ve vakuové sušárně při tlaku 15 kPa po dobu 12 h. za laboratorní teploty a dále při 45 °C po dobu 24 hod.

Příklad 3 – Příprava krystalické formy I vápenaté soli sacubitrilu

Navážka vápenaté soli sacubitrilu 104,0 mg byla ve skleněné vialce rozpuštěna v 0,3 ml ethanolu (98 %) při 78 °C za míchání na magnetické míchačce. Vzniklý roztok byl ponechán volně ochladit a odpařit v digestoři po dobu 48 hod. RTG práškový záznam na obr. 1. Teplota tání podle DSC 86 °C.

Příklad 4 – Příprava krystalické formy II vápenaté soli sacubitrilu

Navážka vápenaté soli sacubitrilu 99,4 mg byla ve skleněné vialce rozpuštěna v 0,4 ml směsi dioxan:voda (1:1 *V:V*) při 100 °C za míchání na magnetické míchačce. Vzniklý roztok byl odpařen ve vakuové sušárně při teplotě 25 °C a tlaku 20 kPa. RTG práškový záznam na obr. 2. Teplota tání podle DSC 68 °C.

Příklad 5 – Příprava semikrystalické formy III vápenaté soli sacubitrilu

Navážka vápenaté soli sacubitrilu 103,6 mg byla ve skleněné vialce rozpuštěna v 0,2 ml tetrahydrofuranu při 66 °C za míchání na magnetické míchačce. Vzniklý roztok byl odpařen ve vakuové sušárně při teplotě 25 °C a tlaku 20 kPa. RTG práškový záznam na obr. 3. Teplota tání podle DSC 124 °C.

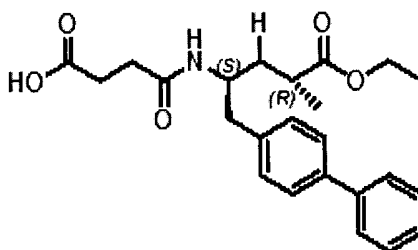
Příklad 6 – Příprava semikrystalické formy IV vápenaté soli sacubitrilu

Navážka vápenaté soli sacubitrilu 104,5 mg byla ve skleněné vialce rozpuštěna v 0,2 ml chloroformu při 58 °C za míchání na magnetické míchačce. Vzniklý roztok byl rychle ochlazen na - 20 °C vložení do ledové lázně s obsahem NaCl. Pevný podíl byl z roztoku oddělen filtrací. Filtrační koláč byl ponechán volně vyschnout v digestoři po dobu 48 hod. RTG práškový záznam na obr. 4. Teplota tání podle DSC 173 °C.

27.10.15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vápenatá sůl ethyl esteru (2*R*, 4*S*)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny vzorce 1, *vyznačující se tím*, že je v pevné formě, s výhodou v krystalické nebo semikrystalické formě.



(1)

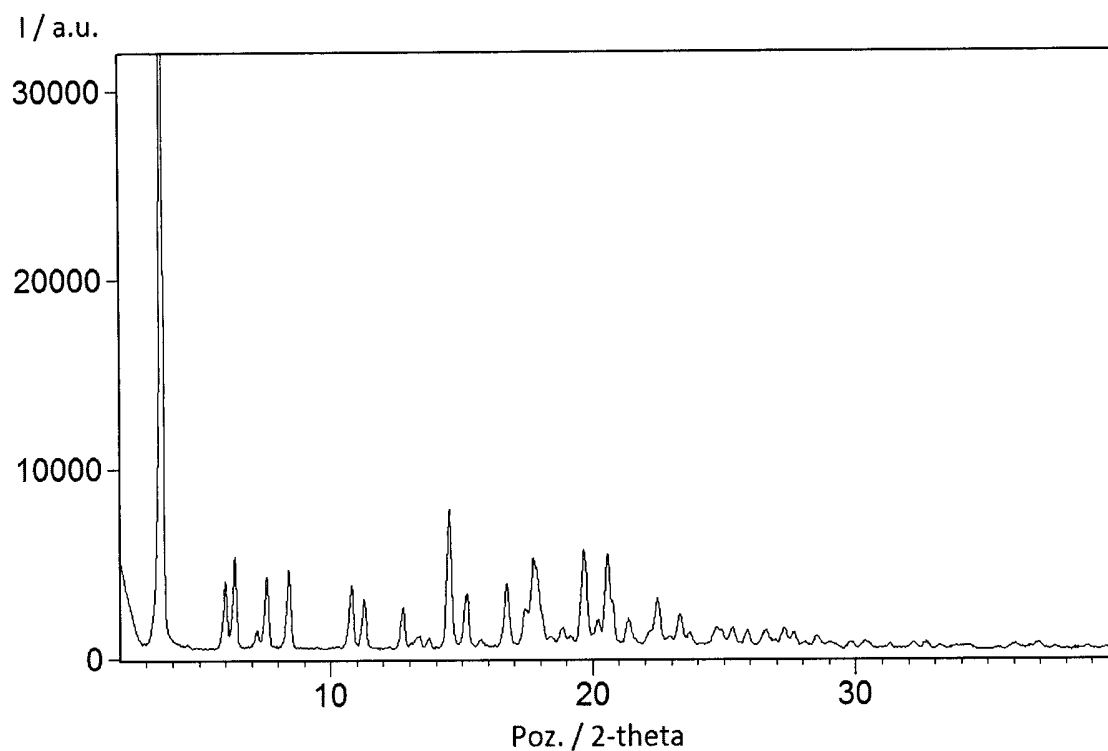
2. Krystalická forma I soli podle nároku 1, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,6; 6,4; 14,5 a 19,6 ° $\pm$ 0,2° 2-theta.
3. Krystalická forma I podle nároku 2, charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 8,4; 10,8; 17,7; 20,6 a 22,5 ° $\pm$ 0,2° 2-theta.
4. Krystalická forma I podle nároku 2 nebo 3, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 86 °C.
5. Způsob přípravy krystalické formy I podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, *vyznačující se tím*, že zahrnuje kroky:
 - a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu v jednom z rozpouštědel vybraném ze skupiny: ethanol, methanol, dimethylsulfoxid, butylacetát, acetonitril, izopropylalkohol, butanol, aceton nebo směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
 - b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do bodu varu rozpouštědla anebo odpařením z roztoku;
 - c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.
6. Krystalická forma II soli podle nároku 1, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,2; 7,4; 12,9; 18,7 a 22,5 $\pm$ 0,2° 2-theta.
7. Krystalická forma II podle nároku 6, charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 11,4; 16,2; 23,7 a 27,1 $\pm$ 0,2° 2-theta.
8. Krystalická forma II podle nároku 6 nebo 7, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 68 °C.

9. Způsob přípravy krystalické formy II podle kteréhokoliv z nároků 6 až 8, *vyznačující se tím*, že zahrnuje kroky:
- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu ve směsi dioxan:voda (1:1) při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
 - b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do bodu varu rozpouštědla anebo odpařením z roztoku;
 - c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.
10. Semikrystalická forma III soli podle nároku 1, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,0 a $4,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
11. Semikrystalická forma III podle nároku 10, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 124 °C.
12. Způsob přípravy semikrystalické formy III podle kteréhokoliv z nároků 10 nebo 11, *vyznačující se tím*, že zahrnuje kroky:
- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu v jednom z rozpouštědel vybraném ze skupiny: tetrahydrofuran, toluen, xylen, dichlormethan nebo jejich směsi při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
 - b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do bodu varu rozpouštědla anebo odpařením z roztoku;
 - c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.
13. Semikrystalická forma IV soli podle nároku 1, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 4,6; 6,4 a $14,3 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
14. Semikrystalická forma IV podle nároku 13, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 173 °C.
15. Způsob přípravy semikrystalické formy IV podle kteréhokoliv z nároků 13 nebo 14, *vyznačující se tím*, že zahrnuje kroky:
- a/ rozpuštění vápenaté soli sacubitrilu v chloroformu při teplotě v rozmezí od 25 °C do bodu varu rozpouštědla;
 - b/ vyloučení pevného podílu krystalizací nebo precipitací při teplotách v rozmezí -30 °C do 0 °C;
 - c/ izolaci vyloučeného pevného podílu.
16. Použití semikrystalické formy vápenaté soli sacubitrilu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, 6 až 8, 10, 11, 13 a 14 pro přípravu farmaceutické kompozice.

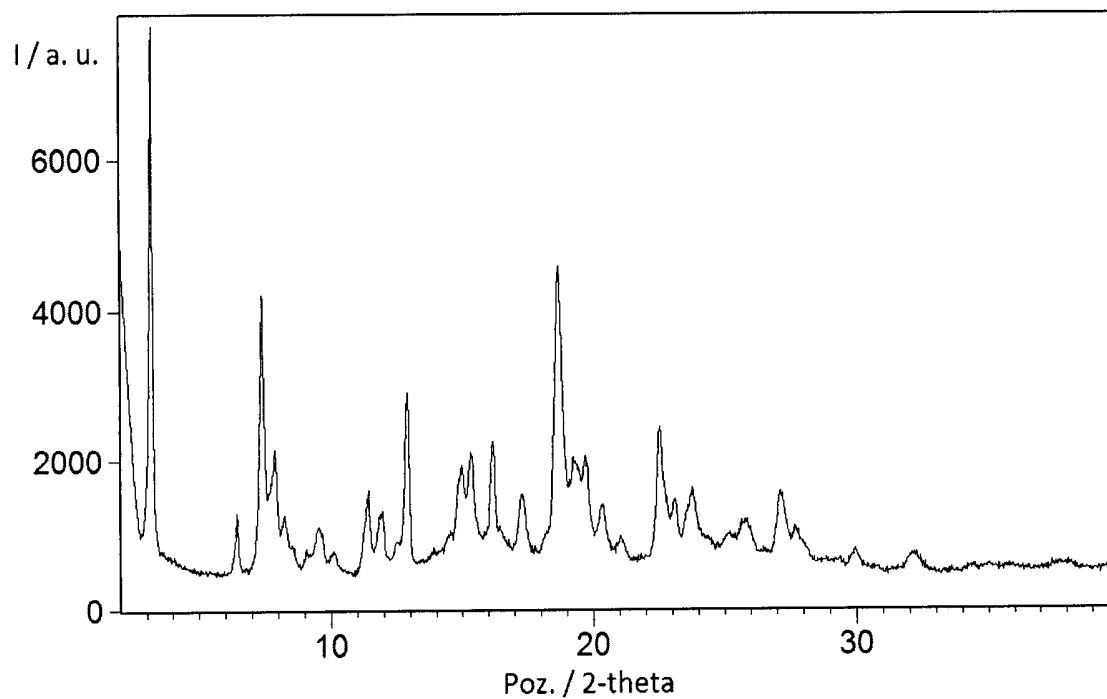
17. Farmaceutická kompozice *vyznačující se tím*, že obsahuje alespoň jednu vápenatou sůl sacubitrilu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, 6 až 8, 10, 11, 13 a 14 a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.

17
1/2

27.10.15



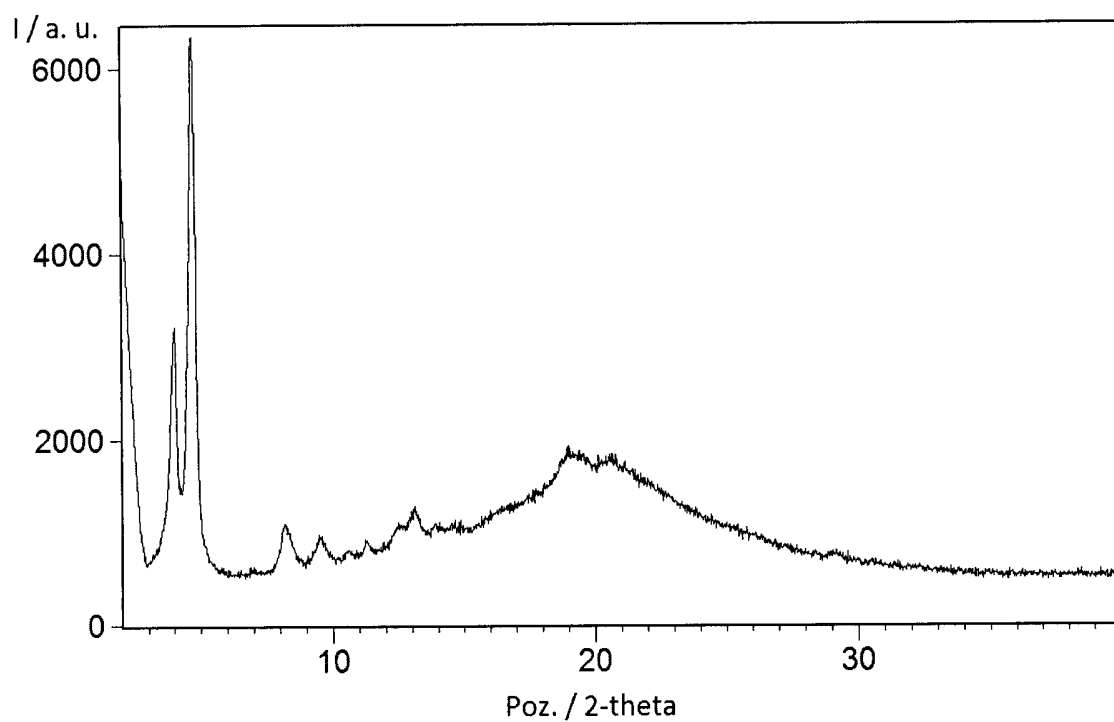
Obrázek 1



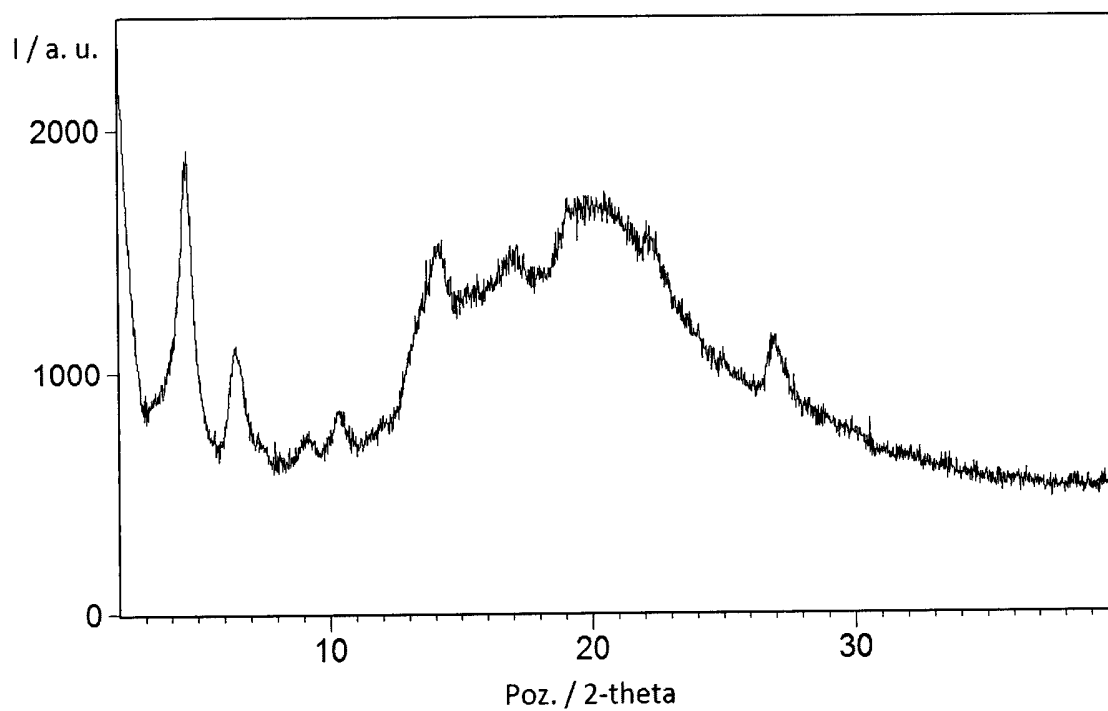
Obrázek 2

18
212

27.10.15



Obrázek 3



Obrázek 4