

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2017-207

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61P 25/20 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.04.2017**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **04.04.2018**

(Věstník č. 14/2018)

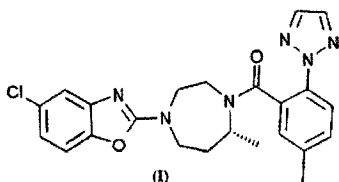
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, CZ
Michal Šimek, Jindřichův Hradec, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Jaroslava Svobodová, Křenice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, patentový zástupce, Vinohradská
37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Amorfní pevná forma suvorexantu
stabilizovaná aminokyselinami**

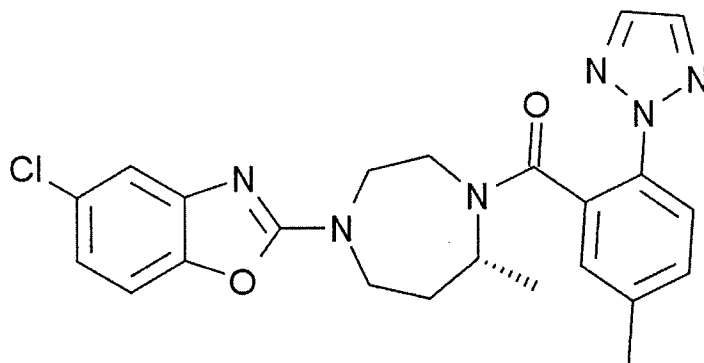
(57) Anotace:
Řešení se týká fyzikálně stabilních, amorfních forem suvorexantu vzorec (I), chemicky [(7R)-4-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanonu, stabilizovaných aminokyselinami, způsoby jejich přípravy. Dalším řešením je způsob přípravy stabilizované amorfní pevné formy suvorexantu, který spočívá v rozpuštění suvorexantu s aminokyselinou ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a/nebo prostým mletím suvorexantu s aminokyselinou.



Amorfní pevná forma suvorexantu stabilizovaná aminokyselinami

Oblast techniky

Vynález se týká fyzikálně stabilních, amorfních forem suvorexantu vzorec (I), chemicky [(7*R*)-4-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanonu, stabilizovaných aminokyselinami, způsobů její přípravy.



(I)

Suvorexant je vysoce selektivní antagonist orexinových receptorů OX1R a OX2R, který se používá k léčbě nespavosti. Léčivý přípravek obsahující suvorexant je v současné době schválen FDA (U. S. Food and Drug Administration) pod názvem Belsomra firmy Merck a je komerčně dostupný ve čtyřech různých dávkách 5, 10, 15 a 20 mg v jedné tabletě. V klinických studiích tento lékový přípravek ve srovnání s placebem prokázal zrychlený nástup účinku, tj. usínání a rovněž prodloužením doby spánku.

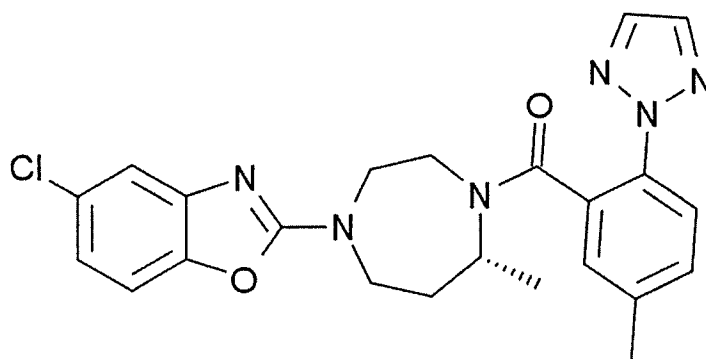
Dosavadní stav techniky

Suvorexant a jeho syntéza je popsána v patentové přihlášce WO2008069997. Reprodukci postupu uvedeného v této patentové přihlášce byla získána bílá pevná látka vykazující difraktogram a teplotu tání odpovídající formě I, později popsané v patentové přihlášce WO2012148553. V této patentové přihlášce je dále popsána také krystalická Forma II suvorexantu. Obě uvedené formy jsou dle této patentové přihlášky bezvodé a enantiotropně vztažené. Forma I je termodynamicky stabilní při teplotě menší než 35 °C, zatímco Forma II je stabilní při teplotě vyšší než 40 °C. Forma II vykazuje výhodné fyzikálně-chemické vlastnosti ve srovnání s formou I, např. lepší krystalinitu, filtrační vlastnosti, chemickou čistotu. Popis přípravy formy II představuje krystalizaci suvorexantu ze směsi isopropylacetát/heptan za použití sonifikace a oček Formy II při teplotě vyšší než 40 °C. Další polymorfní formy Suvorexantu, formy A, B, C, D, E, G a H jsou popsány v patentové přihlášce WO2014072961.

V této patentové přihlášce jsou dále uvedeny příklady přípravy amorfnní formy suvorexantu a jeho pevných disperzí s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo excipienty (např. Kollidon VA64). Polymer použitý v kompozici zvyšuje rozpustnost suvorexantu a tím i jeho biodostupnost, je ve vodě rozpustný nebo snadno ve vodě dispergovatelný. Příklady přípravy těchto kompozic představují dva procesy: a) sprejové sušení roztoku suvorexantu a polymeru, popř. surfaktantu; a b) hot-melt extruzi směsi suvorexantu, polymeru, popř. surfaktantu. Farmaceutické kompozice skládající se ze suvorexantu nebo jeho soli a polymeru, popř. surfaktantu jsou popsány v patentové přihlášce WO2013181174. V patentové přihlášce WO2015164160 jsou popsány krystalické soli suvorexantu s kyselinou chlorovodíkovou, methansulfonovou dodecylsulfonovou a *p*-toluensulfonovou. V patentové přihlášce WO2015158910 jsou popsány amorfnní tuhé roztoky suvorexantu nebo jeho solí s využitím stabilizace pomocí polymerní matrice nebo nosiče na bázi SiO₂. Proces pro přípravu amorfnních forem ve vodě málo rozpustných aktivních farmaceutických látek pomocí vlhké granulace, mezi nimiž je zmíněn také suvorexant, je popsán v patentové přihlášce WO2016020305. Jiné pevné formy suvorexantu dosud nebyly popsány a proto je potřeba po vývoji nových forem, které jsou například výrazně více rozpustné a tím se významně zvyšuje biodostupnost této aktivní farmaceutické látky ve srovnání s krystalickou formou anebo s dosud známými amorfnními formami a je tak více výhodná pro použití ve farmaceutických kompozicích.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je stabilizovaná amorfnní pevná forma suvorexantu vzorce (I), chemicky [(7*R*)-4-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanonu,



(I)

její fyzikálně-chemická charakterizace a způsoby její přípravy. Překvapivě bylo zjištěno, že amorfnní pevné formy suvorexantu stabilizované vybranými aminokyselinami s výhodou s aminokyselinami ze skupiny fenylalanin, tryptofan vykazují v závislosti na použité aminokyselině, vyšší rychlost rozpouštění v porovnání s amorfnní formou suvorexantu. V případě

stabilizace amorfního suvorexantu pomocí *L*-tryptofanu byla rychlost rozpuštění 33krát vyšší než u krystalické formy I a 5krát vyšší ve srovnání s amorfni formou suvorexantu. V případě stabilizace suvorexantu pomocí *L*-fenylalaninu byla rychlost rozpouštění shodná s rychlostí rozpouštění amorfni formy bez stabilizace. Tento vzorek však vykazuje nejnižší stabilitu při zatížení vzorku vyšší teplotou. V případě použití jiných aminokyselin jako například valinu, alaninu a prolinu se nepodařilo amorfni vzorek vůbec připravit.

Předmětem vynálezu je tedy amorfni pevná forma suvorexantu vzorce I, chemicky [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanonu, obsahující alespoň jednu aminokyselinu ke stabilizaci amorfni formy suvorexantu. Ve výhodném provedení je alespoň jedna aminokyselina použita ke stabilizaci amorfni formy suvorexantu je fenylalanin a/nebo tryptofan. Dále je předmětem vynálezu amorfni pevná forma suvorexantu stabilizovaná fenylalaninem a vykazující v RTG práškovém záznamu charakteristické amorfni haló s maximem pásu $18,4 \pm 2^\circ$ 2 theta. Ještě dále je předmětem vynálezu amorfni pevná forma suvorexantu stabilizovaná tryptofanem a vykazující v RTG práškovém záznamu charakteristické amorfni haló s maximem pásu $19,5 \pm 2^\circ$ 2 theta.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy stabilizované amorfni pevné formy suvorexantu, vyznačující se tím, že je připravena rozpuštěním suvorexantu s aminokyselinou ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, nebo prostým mletím suvorexantu s aminokyselinou. Ve výhodném provedení je vybrané vhodné rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel vybráno ze skupiny zahrnující: ketony, estery, étery, amidy, nitrily, nebo organické kyseliny, alkoholy, alifatické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, vodu nebo jejich směsi, s výhodou v dichlormethanu, acetonu, ethanolu, ethylacetátu, isopropanolu, acetonitrilu, tetrahydrofuranu, vodě nebo jejich směsi. V dalším výhodném provedení je suvorexant rozpuštěn v aminokyselině, kterou je tryptofan a/nebo fenylalanin. V dalším výhodném provedení je způsob přípravy stabilizované amorfni pevné formy suvorexantu, kde výsledný produkt je izolován odpařením rozpouštědla a/nebo sprejovým sušením.

Ještě dalším předmětem tohoto vynálezu je použití amorfni pevné formy suvorexantu obsahující alespoň jednu aminokyselinu ke stabilizaci amorfni formy suvorexantu pro přípravu farmaceutické kompozice. Ve výhodném provedení je amorfni pevné formy suvorexantu obsahující alespoň jednu aminokyselinu použita pro přípravu farmaceutické kompozice, pro léčbu nespavosti a jiných poruch spánku.

Popis obrázků

Obr. 1. RTG práškový záznam amorfnní pevné formy suvorexantu stabilizované *L*-fenylalaninem (mletí)

Obr. 2. RTG práškový záznam amorfnní pevné formy suvorexantu stabilizované *L*-fenylalaninem (sprejové sušení)

Obr. 3. RTG práškový záznam amorfnní pevné formy suvorexantu *L*-tryptofanem (mletí)

Obr. 4. RTG práškový záznam amorfnní pevné formy suvorexantu *L*-tryptofanem (sprejové sušení)

Podrobný popis vynálezu

Obecně může farmaceuticky aktivní látka existovat jako krystalická, amorfnní nebo semikrystalická. Krystalické účinné látky vykazují uspořádanost na dlouhou vzdálenost (nad 100 Å), ostrý bod tání a mohou být popsány příslušnými parametry vnitřní struktury (mřížkové parametry, mezirovinné vzdálenosti, pozice atomů, prostorová grupa symetrie apod.). Amorfnní a semikrystalické účinné látky vykazují uspořádanost na krátkou vzdálenost (pod 100 Å), teplotu skelného přechodu a jejich strukturu nelze vyjádřit žádnými strukturními parametry. RTG prášková záznam amorfnních látek tak vykazuje charakteristické amorfnní haló. Přestože jsou krystalické účinné látky ve farmaceutických kompozicích používány častěji, tak amorfnní formy ve srovnání s formami krystalickými vykazují řadu výhod jako vyšší rozpustnost, rozpouštěcí rychlost a lepší disoluční profil, což představuje značnou výhodu zejména pro látky s nízkou rozpustností.

Vynález popisuje amorfnní pevnou formu suvorexantu stabilizovanou pomocí aminokyselin. Amorfnní povaha této pevné formy významně zvyšuje biodostupnost této aktivní farmaceutické látky ve srovnání s krystalickou formou anebo doposud známými amorfnními formami a je se tak více výhodná pro použití ve farmaceutických kompozicích.

Příprava zde popsané amorfnní pevné formy suvorexantu je provedena mletím nebo rozpouštěním aminokyselin se suvorexantem 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, estery nebo jejich směsi. Nejpoužívanějšími rozpouštědly jsou aceton, ethanol, ethylacetát, isopropanol, acetonitril, tetrahydrofuran, voda nebo jejich směsi.

Výsledný produkt je získán společným mletím nebo odpařením rozpouštědla. RTG práškový záznam amorfnní pevné formy suvorexantu s *L*-fenylalaninem (připraveného podle příkladu 4) je uvedený na **obrázku 2**. Tato amorfnní forma vykazuje v RTG práškovém záznamu

charakteristické amorfnní haló s maximem pásu $18,4 \pm 2^\circ 2 \theta$. Difrakční pásy náležejí příměsi krystalické příměsi fenylalaninu. Difrakční pásy náležející krystalickému suvorexantu nejsou přítomny. Teplota skelného přechodu amorfnního suvorexantu s fenylalaninem podle tohoto vynálezu $62,3^\circ \text{C}$.

RTG práškový záznam amorfnní pevné formy suvorexantu s *L*-tryptofanem (připraveného podle příkladu 6) je uvedený na **obrázku 4**. Tato amorfnní forma vykazuje v RTG práškovém záznamu charakteristické amorfnní haló s maximem pásu $19,5 \pm 2^\circ 2 \theta$. Teplota skelného přechodu amorfnního suvorexantu s tryptofanem podle tohoto příkladu $65,3^\circ \text{C}$.

Vzorky amorfnní pevné formy suvorexantu stabilizované *L*-fenylalaninem a *L*-tryptofanem byly spolu s nestabilizovanou amorfnní formou suvorexantu vystaveny po dobu po dobu sedmi dnů teplotě 60°C s 10 % RV. Bylo zjištěno, že vzorky suvorexantu stabilizované aminokyselinami vykazují za testovaných podmínek vyšší stabilitu než amorfnní suvorexant bez stabilizace. U amorfnní pevné formy bez stabilizace došlo k úplné krystalizaci vzorku na krystalickou formu I. V případě stabilizace amorfnní formy suvorexantu pomocí *L*-tryptofanu byl vzorek za testovaných podmínek bez změny amorfnního stavu (viz tab. 1).

Tabulka 1: Stabilita amorfnních pevných forem suvorexantu

Vzorek	RTG prášková analýza	Výsledek po zatížení vzorku při $60^\circ \text{C}/10\% \text{ RV}$
amorfnní forma (podle příkladu 2)	AMORFNNÍ VZOREK	po 7 dnech úplná konverze suvorexantu na formu I
stabilizovaná amorfnní forma (podle příkladu 4)	AMORFNNÍ VZOREK s krystalickou příměsí <i>L</i> -fenylalaninu	po 7 dnech částečná krystalizace suvorexantu na formu I
stabilizovaná amorfnní forma (podle příkladu 6)	AMORFNNÍ VZOREK	Amorfnní vzorek - stabilní nejméně po dobu 7 dní

Metodou pravé disoluce z disku bylo zjištěno, že při použití stabilizované amorfnní formy suvorexantu pomocí *L*-tryptofanu je rychlost rozpouštění $300 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ při stabilizaci

amorfní formy suvorexantu *L*-fenylalaninu byla rychlost rozpouštění $50 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$. Tyto stabilizované amorfní formy suvorexantu budou vykazovat vyšší biodostupnost v porovnání s krystalickou formou suvorexantu a vyšší nebo srovnatelnou rozpustnost v porovnání s nestabilizovanou amorfní formou suvorexantu (viz tab. 2).

Tabulka 2: Rychlost rozpouštění amorfních pevných forem suvorexantu

Vzorek	Rychlost rozpouštění ($\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)
amorfní forma (podle příkladu 2)	50
stabilizovaná amorfní forma (podle příkladu 4)	50
stabilizovaná amorfní forma (podle příkladu 6)	300

Bylo zjištěno, že zvolený způsob stabilizace amorfního stavu suvorexantu neovlivňuje jeho chemickou čistotu.

Připravené amorfní pevné formy suvorexantu stabilizovaná aminokyselinami podle tohoto vynálezu může být použity při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet. 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. Tyto tablety mohou být potaženy běžnými povlaky např. polyvinylakohol nebo polyethylenglykol.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Experimentální část

Sprejové sušení

Odstranění rozpouštědla pomocí sprejové sušárny bylo provedeno za pomoci laboratorní sprejové sušárny BUCHI B290. Průtok nosného plynu $40 \text{ m}^3/\text{hod.}$, teplota na vstupu 90°C , teplota na výstupu 58°C , rychlost dávkování roztoku 9 %, aspirátor 91 %, teplota kondenzační smyčky 0°C .

Mletí

Mletí vzorků bylo prováděno za pomoci laboratorního kulového mlýnu Mixer Mill MM 200 Retsch®. K mletí byly použity nerezové mlecí nádoby o objemu 25 ml se dvěma nerezovými kuličkami o průměru 12 mm. Vzorky byly melty s frekvencí 25 Hz po dobu 90 min.

RTG prášková difrakce

Difraktogram byl získán na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,02° 2 θ při setrvání na reflexi 300 s. Měření probíhalo na plochém vzorku, který byl nanesen na Si destičku. 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 amorfních forem suvorexantu byly měřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μL) 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 = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

Stanovení rychlosti rozpouštění metodou pravé disoluce

Rychlost rozpouštění byla změřena na přístroji Sirius Inform. Disky pro pravou disoluci s povrchem dostupným k rozpouštění 50 mm² byly připraveny pomocí přidavného lisu. Doba lisování byla 60 sekund pod lisovacím tlakem 80 kg. Disoluce byla provedena v 40 ml roztoku o pH 1,2 (67 mM HCl, 33 mM NaCl), při konstantní rychlosti míchání 100 RPM. Vzorky byly odečítány v 0,5 minutových intervalech a koncentrace rozpuštěného suvorexantu byla stanovena pomocí integrované UV sondy.

Příklady

Následující příklady provedení slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků. Jakékoliv další modifikace složení či výrobních způsobů jsou možné, pokud budou učiněny v souladu se zachováním stability účinné látek.

Příklad 1**Příprava krystalické formy suvorexantu (forma I)**

Krystalický volná báze suvorexantu (forma I) byla připravena podle postupu uvedeného v patentu (WO 2012/148553). Teplota tání podle DSC 123,7 °C. Rychlost rozpouštění krystalické formy suvorexantu (forma I) 9 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$.

Příklad 2**Příprava amorfni formy volné báze suvorexantu (bez stabilizace)**

Navážka Suvorexantu (forma I) 4 g byla za pokojové teploty rozpuštěna ve 110 ml acetonu. Tento roztok byl odpařen na vakuové rotační odparce při teplotě 60 °C a tlaku 1,5 kPa. Produkt byl vysušen při 40 °C ve vakuové sušárně při tlaku 20 kPa přes noc. Výtěžek 90 %. Teplota skelného přechodu amorfniho suvorexantu bez stabilizace podle DSC 68,6 °C. Rychlost rozpouštění krystalické formy suvorexantu (forma I) 50 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$.

Příklad 3**Příprava amorfni formy volné báze suvorexantu stabilizované fenylalaninem (mletí)**

Navážka suvorexantu 397 mg a *L*-fenylalaninu 145 mg byla mleta pomocí laboratorního kulového mlýnu. Výtěžek 95 %. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 1. Teplota skelného přechodu amorfniho suvorexantu s fenylalaninem podle tohoto příkladu 71,6 °C.

Příklad 4**Příprava amorfni formy volné báze suvorexantu stabilizované fenylalaninem (sprejovým sušením)**

Navážka suvorexantu 1400 mg a *L*-fenylalaninu 513 mg byla rozpuštěna ve 250 ml směsi tetrahydrofuran:voda (4:1 *V:V*). Roztok byl sprejově usušen. Výtěžek 75 %. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 2. Teplota skelného přechodu amorfniho suvorexantu s fenylalaninem podle tohoto příkladu 62,3 °C. Rychlost rozpouštění krystalické formy suvorexantu (forma I) 50 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$.

Příklad 5

Příprava amorfnní formy volné báze suvorexantu stabilizované tryptofanem (mletí)

Navážka suvorexantu 404 mg a *L*-tryptofanu 183 mg byla mleta pomocí laboratorního kulového mlýnu. Výtěžek 93 %. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 3. Teplota skelného přechodu amorfnního suvorexantu s tryptofanem podle tohoto příkladu 76,5 °C.

Příklad 6**Příprava amorfnní formy volné báze suvorexantu stabilizované tryptofanem (sprejovým sušením)**

Navážka suvorexantu 1370 mg a *L*-tryptofanu 621 mg byla rozpuštěna ve 250 ml směsi tetrahydrofuran:voda (4:1 *V:V*). Roztok byl sprejově usušen. Výtěžek 80 %. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 4. Teplota skelného přechodu amorfnního suvorexantu s tryptofanem podle tohoto příkladu 65,3 °C. Rychlost rozpouštění krystalické formy suvorexantu (forma I) 300 µg·min⁻¹·cm⁻².

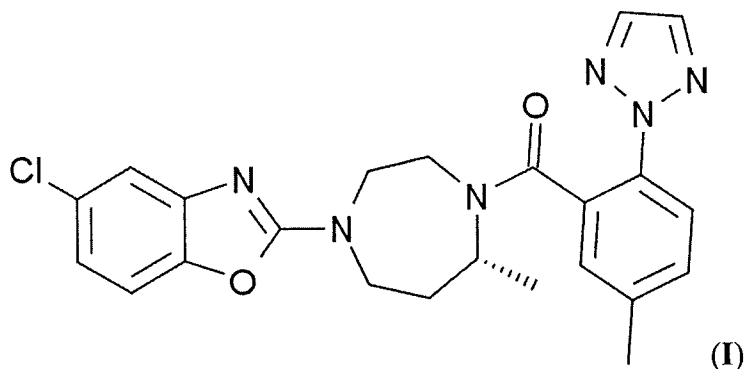
Příklad 7**Stanovení rychlosti rozpouštění**

Z připravených pevný forem (krystalický suvorexant (forma I), amorfnní suvorexant bez stabilizace, amorfnní formy suvorexantu stabilizovaný *L*-fenyl alaninem a *L*-tryptofanem) byly za pomocí lisu vylišovány disky pro pravou disoluci. Disoluce byla provedena v 40 ml roztoku o pH 1,2 (67 mM HCl, 33 mM NaCl), při konstantní rychlosti míchání 100 RPM. Vzorky byly odebrány v 0,5 minutových intervalech a koncentrace rozpuštěného suvorexantu byla stanovena pomocí integrované UV sondy.

577016487
13.04.17
PV 2077-202

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amorfnní pevná forma suvorexantu vzorce I, chemicky [(7*R*)-4-(5-chlor-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanonu, obsahující alespoň jednu aminokyselinu ke stabilizaci amorfnní formy suvorexantu.



2. Amorfnní pevná forma suvorexantu podle nároku 1, kde alespoň jedna aminokyselina použita ke stabilizaci amorfnní formy suvorexantu je fenylalanin a/nebo tryptofan.
3. Amorfnní pevná forma suvorexantu stabilizovaná fenylalaninem podle nároku 1 nebo 2, vykazující v RTG práškovém záznamu charakteristické amorfnní haló s maximem pásu $18,4 \pm 2^\circ$ 2 theta.
4. Amorfnní pevná forma suvorexantu stabilizovaná tryptofanem podle nároku 1 nebo 2, vykazující v RTG práškovém záznamu charakteristické amorfnní haló s maximem pásu $19,5 \pm 2^\circ$ 2 theta.
5. Způsob přípravy stabilizované amorfnní pevné formy suvorexantu podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že je připravena rozpuštěním suvorexantu s aminokyselinou ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, nebo prostým mletím suvorexantu s aminokyselinou.
6. Způsob přípravy podle nároku 5, *vyznačující se tím*, že při přípravě suvorexantu s aminokyselinou ve vhodném rozpouštědle je rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel vybrána ze skupiny zahrnující: ketony, estery, étery, amidy, nitrily, nebo organické kyseliny, alkoholy, alifatické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, vodu

017016781
13.04.17
JV 2017-2017

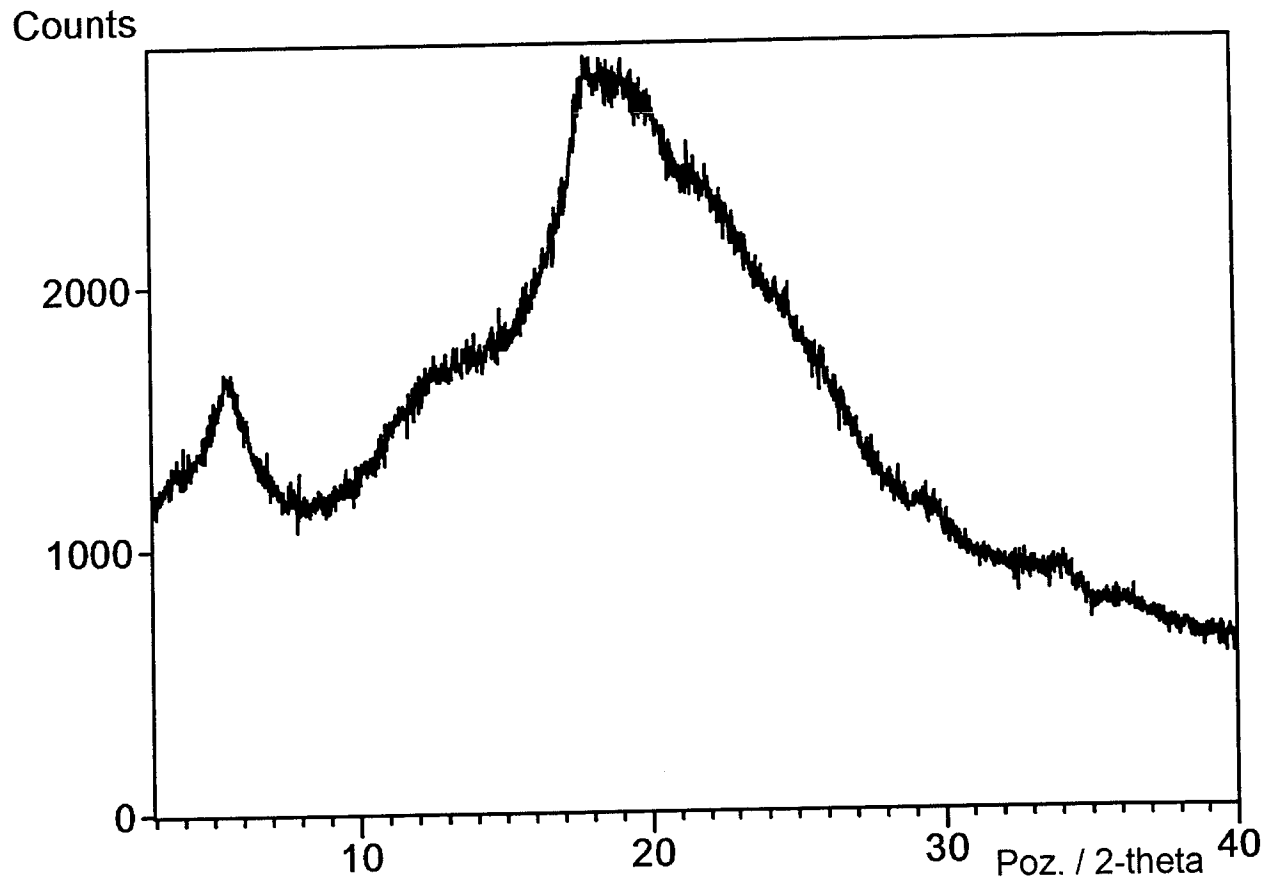
nebo jejich směsi, s výhodou v dichlormethanu, acetonu, ethanolu, ethylacetátu, isopropanolu, acetonitrilu, tetrahydrofuranu, vodě nebo jejich směsi.

7. Způsob přípravy podle nároků 5 až 6, *vyznačující se tím*, že aminokyselinou je tryptofan a/nebo fenylalanin.
8. Způsob přípravy podle nároků 5 až 7, *vyznačující se tím*, že výsledný produkt je izolován odpařením rozpouštědla a/nebo sprejovým sušením.
9. Použití amorfnní pevné formy suvorexantu podle nároků 1 až 4, pro přípravu farmaceutické kompozice.
10. Použití amorfnní pevné formy suvorexantu podle nároku 10, pro léčbu nespavosti a jiných poruch spánku.

D 17026487
13.04.17
9/2017-207

Obrázky

1/4

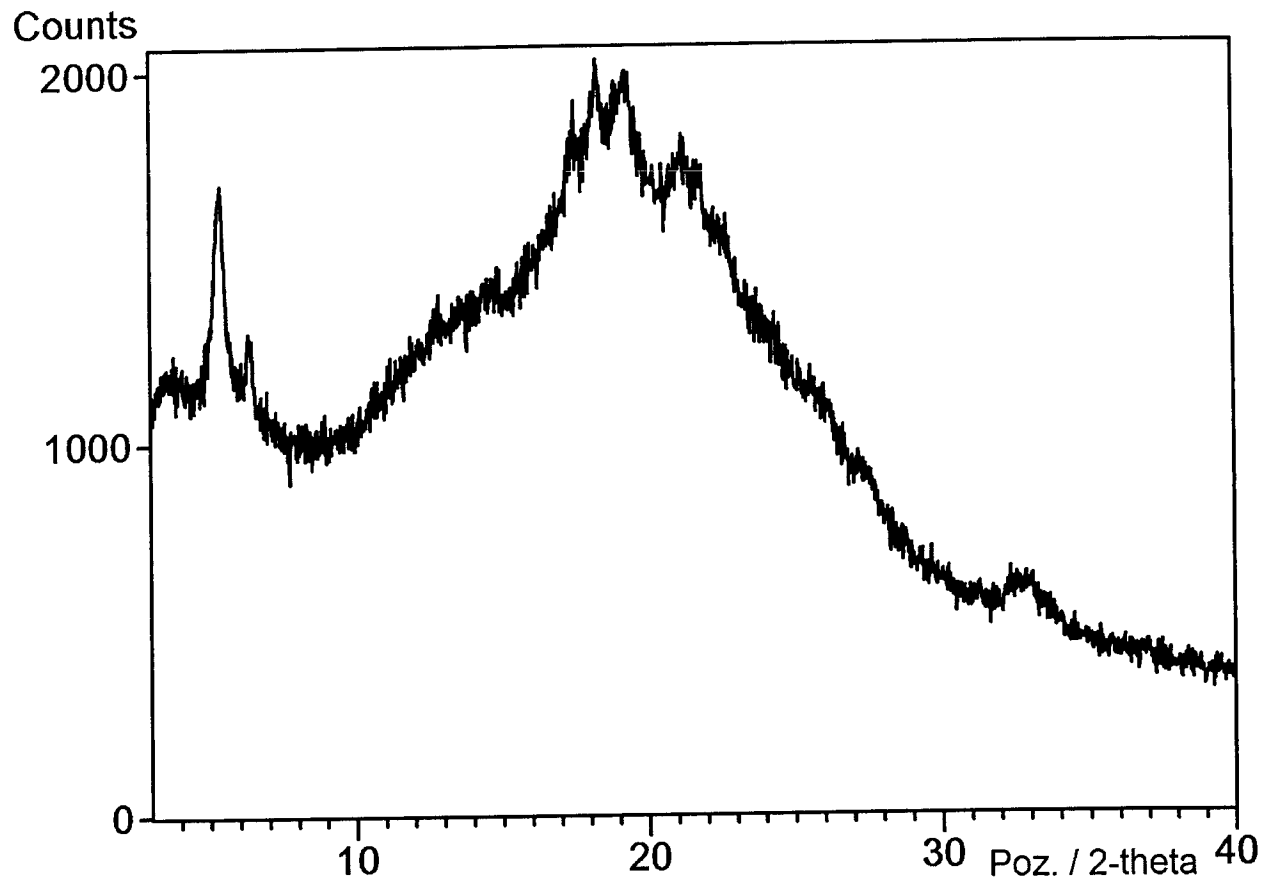


Obr. 1.

317016421
13.04.17

2/4

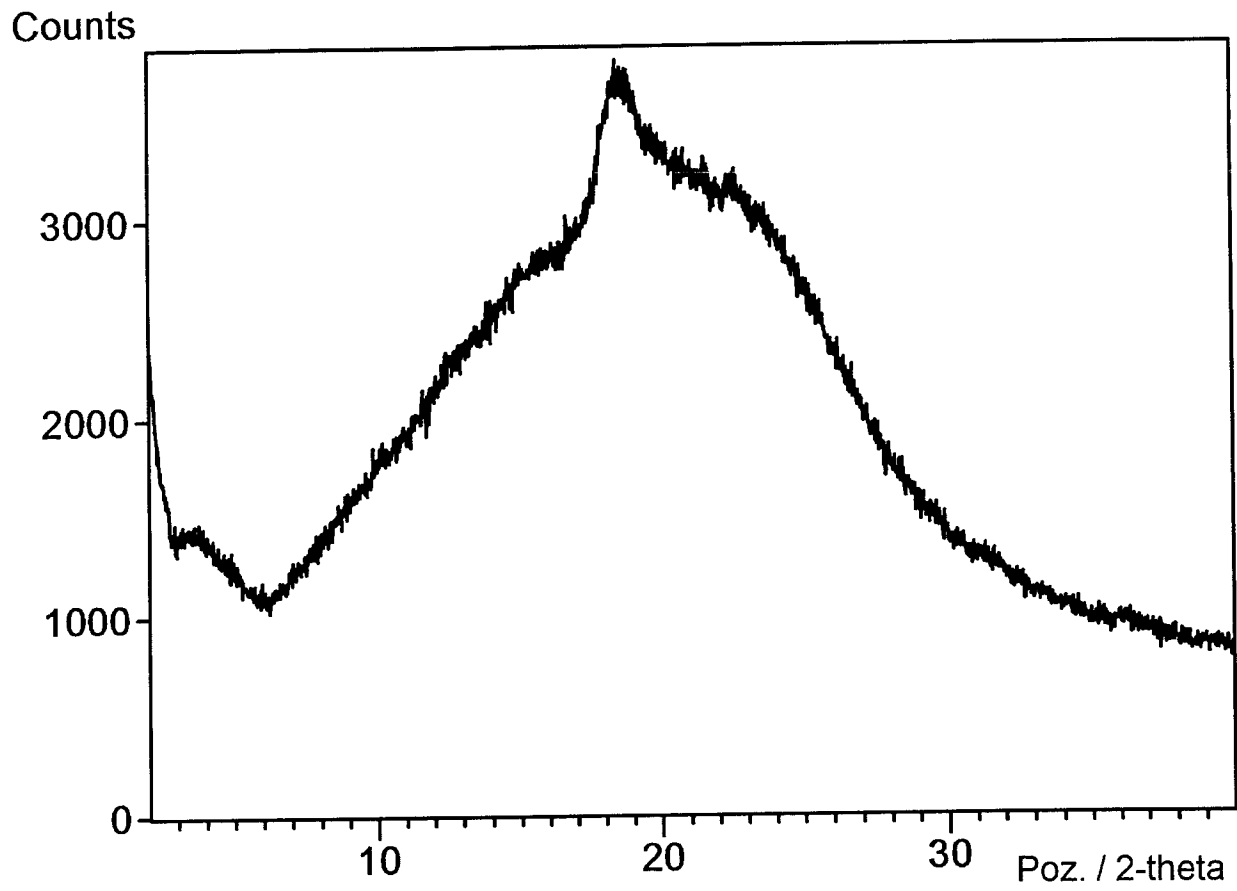
7V 207-207



Obr. 2.

D77036787
13.04.17
7V 207 - 207

3/4



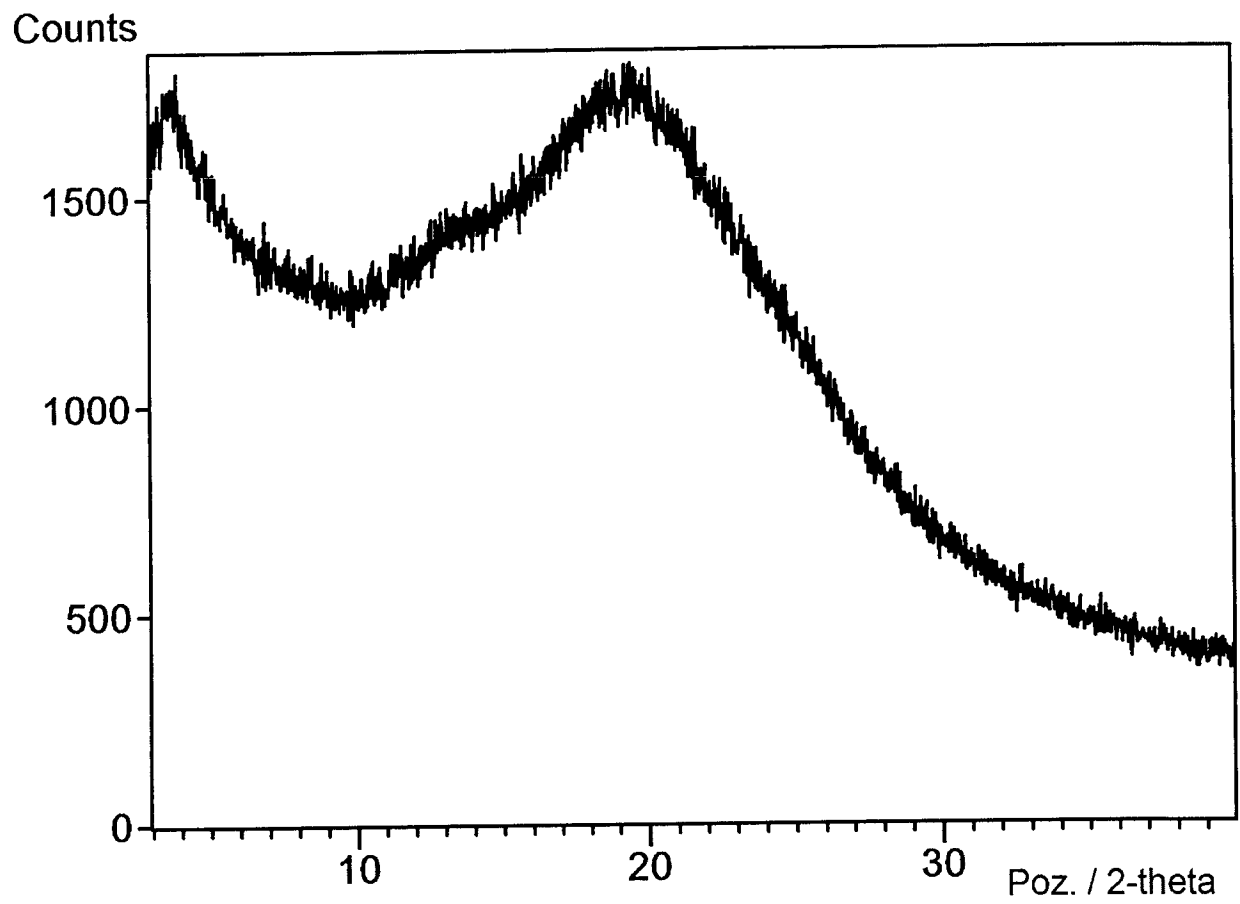
Obr. 3.

D17026981

13.04.17

PV 2072-207

4/4



Obr. 4.