



(12) PATENT

(19) NO

(11) 341343

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20083425	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.02.08 PCT/EP2007/51196
(22)	Inng.dag	2008.08.05	(85)	Videreføringsdag	2008.08.05
(24)	Løpedag	2007.02.08	(30)	Prioritet	2006.02.10, GB, 0602778.3
(41)	Alm.tilgj	2008.09.09			
(45)	Meddelt	2017.10.16			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, GB-TW89GS BRENTFORD, MIDDLESEX, Storbritannia Reshma Chudasama, c/o GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, GB-SG12NY STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, Storbritannia Andrew Kennedy, c/o GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, GB-SG12NY STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, Storbritannia Leanda Jane Kindon, c/o GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, GB-SG12NY STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, Storbritannia Franck Patrick Mallett, c/o GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, GB-SG12NY STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, Storbritannia			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

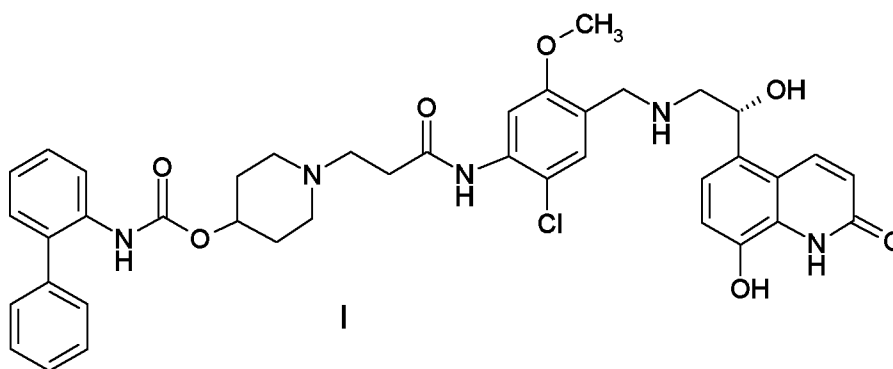
(54)	Benevnelse	Ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylaminometyl]-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-yl-ester, farmasøytisk preparat som omfatter ravsyresaltet, dets anvendelse, fremgangsmåte for fremstilling derav samt kombinasjon derav med et antiinflammatorisk middel
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004074246 A2 NO 20071307 A
(57)	Sammendrag	

Et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl]-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav for anvendelse i behandling av lungesykdommer.

Foreliggende oppfinnelse angår den krystallinske faststoff-formen Form 1 av ravsyresaltet av en bifenyylforbindelse. Foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av denne krystallinske faststoff-formen for fremstilling av et terapeutisk middel for behandling av lungesykdommer. Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske preparater som omfatter denne krystallinske faststoff-formen. Oppfinnelsen omfatter også en fremgangsmåte for fremstilling av nevnte faststoff-form, samt en kombinasjon som omfatter nevnte faststoff-form og et antiinflammatorisk middel og dennes anvendelse.

Mellomprodukter for fremstilling av saltet er også beskrevet.

Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, US) beskriver nye bifenyylforbindelser som er nyttige som terapeutiske midler for behandling av lungesykdommer, slik som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma. Spesielt er forbindelsen bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester spesifikt beskrevet i disse søknadene, fordi den har aktivitet både som muskarin antagonist og β 2-adrenergisk reseptoragonist. Den kjemiske strukturen av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester representeres ved formel I:



Terapeutiske midler som er nyttige for behandling av lungesykdommer, administreres fordelaktig direkte ned i luftveiene ved inhalering. I dette henseende har flere typer av farmasøytiske inhaleringsanordninger blitt utviklet for

administrering av terapeutisk midler ved inhalering, innbefattet tørrpulverinhalatorer (DPI), oppmålt-dose inhalatorer (MDI) og forstøverinhalatorer. Ved fremstilling av farmasøytiske preparater og formuleringer for anvendelse i slike anordninger, er det svært ønskelig å ha en krystallinsk form av det terapeutiske midlet, som verken er hygroskopisk eller henflytende og som har et relativt høyt smeltepunkt (dvs. større enn ca. 150 °C), derved tillates materialet å bli mikronisert uten vesentlig dekomponering eller tap av krystallinitet.

Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, US), side 135, som Eksempel 35, beskriver fremstillingen av forbindelsen med formel I, som di-trifluoracetatsaltet, i en lyofilisert form.

Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2005/029013, publikasjon nr. WO 2006/023454, innlevert 15. aug. 2005, (Theravance Inc, South San Francisco, California, US) beskriver krystallinsk 1,2-etandisulfonsyresalter av forbindelsen med formel I.

Det er fortsatt behov for å identifisere ytterligere stabile, ikke-henflytende, krystallinske saltformer av forbindelsen med formel I, som har et akseptabelt hygroskopisniva og et relativt høyt smeltepunkt.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et krystallinsk Form 1 ravsyresalt ifølge krav 1.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også et farmasøytisk preparat ifølge krav 4.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en kombinasjon ifølge krav 11.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også et krystallinsk Form 1 ravsyresalt for anvendelse i terapi eller som et medikament ifølge krav 14.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse ifølge krav 15 av et krystallinsk Form 1 ravsyresalt for fremstilling av et medikament for behandling av en lungesykdom.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse ifølge krav 17 av et krystallinsk Form 1 ravsyresalt og et steroid antiinflammatorisk middel for fremstilling av et medikament for behandling av en lungesykdom.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte ifølge krav 20 for fremstilling av det krystallinske Form 1 ravsyresaltet ifølge oppfinnelsen.

Særlige utførelsesformer av oppfinnelsen er angitt i de respektive uselvstendige kravene.

Foreliggende beskrivelse tilveiebringer et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, spesielt en krystallinsk, faststoffform derav eller et solvat derav.

I én utførelsesform har en krystallinsk form av saltet, ifølge foreliggende oppfinnelse, i det følgende henvist til som Form 1, et smeltepunkt større enn ca. 170 °C og er funnet å ikke være henflytende, endog når det eksponeres for atmosfærisk fuktighet. Ytterligere krystallinske saltformer, i det følgende henvist til som Form 2 og 3, har også blitt identifisert.

Blant andre anvendelser, er et ravsyresalt av forbindelsen med formel I nyttig for fremstilling av farmasøytiske preparater, som er forventet til være anvendelige for behandling av lungesykdommer. Følgelig, i en ytterligere utførelsesform, tilveiebringer foreliggende beskrivelse et farmasøytisk preparat som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, spesielt en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav.

I en spesiell utførelsesform omfatter det farmasøytiske preparatet, ifølge denne beskrivelse, ytterligere et steroid antiinflammatorisk middel, slik som et kortikosteroid; en muskarin antagonist eller en fosfodiesterase-4 inhibitor; eller en kombinasjon derav.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne beskrivelse et farmasøytisk preparat som omfatter en vandig isotonisk saltløsning som inneholder et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, hvor løsningen har en pH i området fra ca. 4 til ca. 6.

I enda en annen utførelsesform tilveiebringer denne beskrivelse en kombinasjon som omfatter:

(a) et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, spesielt en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav; og

5 (b) et steroid antiinflammatorisk middel.

Forbindelsen med formel I har aktivitet både som muskarin antagonist og β 2-adrenergisk reseptoragonist. Følgelig forventes et ravsyresalt, ifølge denne beskrivelse, å være anvendelig som et terapeutisk middel for behandling av lungesykdommer, slik som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom.

10 Følgelig, i ett av dens aspekter, tilveiebringer denne beskrivelse et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav for anvendelse for behandling av en lungesykdom, som omfatter administrering til en pasient med
15 behov for behandling av en terapeutisk effektiv mengde derav.

I tillegg, i et annet av dens aspekter, tilveiebringer denne beskrivelse et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]-piperidin-4-ylester eller et solvat derav for
20 anvendelse for å frembringe bronkodilatasjon i en pasient, som omfatter administrering ved inhalering til pasienten av en bronkodilatasjon-frembringende mengde av.

Denne beskrivelse tilveiebringer også et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav for anvendelse for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma, som omfatter administrering til en pasient med behov for
25 behandling av en terapeutisk effektiv mengde.

Denne beskrivelse rettes også mot fremgangsmåter for fremstilling av et ravsyresalt av forbindelsen med formel I, spesielt en krystallinsk form derav.
30

Følgelig tilveiebringer denne beskrivelse en fremgangsmåte for fremstilling av et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino)metyl}-5-

metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav; idet fremgangsmåten omfatter å bringe bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester i kontakt med ravsyre.

5 Dette saltdannende trinnet kan utføres hensiktsmessig ved anvendelse av den tilsvarende frie basen, fremstilt fra det tilsvarende trialkylsilyloksy-beskyttede forstadiet, uten behov for full isolering av den frie base-mellomformen.

Denne beskrivelse er også rettet mot et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, eller en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav, for anvendelse i terapi eller som et medikament.

I tillegg rettes denne beskrivelse mot anvendelse av et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, eller en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav for fremstilling av et medikament; spesielt for fremstilling av et medikament for behandling av en lungesykdom.

Denne beskrivelse er også rettet mot anvendelse av:

20 (a) et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, eller en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav; og

(b) et steroid antiinflammatorisk middel;
25 i fremstillingen av et medikament for behandling av en lungesykdom.

Denne beskrivelse er også rettet mot et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, eller en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav, i mikronisert form; og mot farmasøytiske preparater som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-

metoksyfenylkarbamoyl)etyl]-piperidin-4-ylester, eller en krystallinsk faststoff-form derav, eller et solvat derav, i mikronisert form.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

5 Forskjellige aspekter er illustrert med referanse til de ledsagende tegningene.

Figur 1 viser en differensiell scanning kalorimetri (DSC) kurve for en prøve av en første, krystallinsk faststoff-form av et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-
10 dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, ifølge foreliggende oppfinnelse, i det følgende henvist til som Form 1.

Figur 2 viser en differensiell scanning kalorimetri (DSC) kurve for en prøve av en andre, krystallinsk faststoff-form av et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-
15 dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, ifølge denne beskrivelse, i det følgende henvist til som Form 2.

Figur 3 viser en differensiell scanning kalorimetri (DSC) kurve for en prøve av en tredje, krystallinsk faststoff-form av et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-
20 dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, ifølge denne beskrivelse, i det følgende henvist til som Form 3.

Figur 4 viser et røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) mønster av en prøve av krystallinsk 1,2-ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-
25 metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester (Form 1).

Figur 5 viser et røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) mønster av en prøve av krystallinsk 1,2-ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-
metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester (Form 2).

30 Figur 6 viser et røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) mønster av en prøve av krystallinsk 1,2-ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-
metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester (Form 3).

Figur 7 viser et infrarødt (IR) absorpsjonsspektrum av en prøve av krystallinsk 1,2-ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl] piperidin-4-ylester (Form 1).

5 Figur 8 viser et infrarødt (IR) absorpsjonsspektrum av en prøve av krystallinsk 1,2-ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester (Form 2).

10 Figur 9 viser et infrarødt (IR) absorpsjonsspektrum av en prøve av krystallinsk 1,2-ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester (Form 3).

Figur 10 viser en fuktsorpsjonsprofil av en prøve av det krystallinske ravsyresaltet (Form 1).

15

Denne beskrivelse tilveiebringer et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, spesielt krystallinske faststoff-former (polymorfer) derav og innbefatter solvater derav. Det krystallinske ravsyresaltet, ifølge denne beskrivelse, kan være til stede som én eller flere forskjellige distinkte krystallinske faststoff-former. Foreliggende beskrivelse omfatter alle slike faststoff-former.

20

I én utførelsesform, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en første krystallinsk, faststoff-form av ravsyresaltet av forbindelsen med formel I: Form 1 derav.

25

I en ytterligere utførelsesform, tilveiebringer foreliggende beskrivelse en andre krystallinsk, faststoff-form av ravsyresaltet av forbindelsen med formel I: Form 2 derav.

I en ytterligere utførelsesform, tilveiebringer foreliggende beskrivelse en tredje krystallinsk, faststoff-form av ravsyresaltet av forbindelsen med formel I: Form 3 derav.

30

Det aktive terapeutiske midlet i disse saltene (dvs. forbindelsen med formel I) inneholder ett chiralt senter som har (*R*)-konfigurasjonen. Imidlertid vil det

forstås av fagfolk på området, at mindre mengder av (S)-stereoisomer kan være til stede i preparatene, ifølge foreliggende oppfinnelse, hvis ikke angitt på annen måte, forutsatt at hvilken som helst anvendbarhet av preparat som helhet betraktet, ikke elimineres ved tilstedeværelsen av en slik isomer.

5 Forbindelsen med formel I har blitt navngitt ved anvendelse av den kommersielt tilgjengelige AutoNom programvaren (MDL, San Leandro, California).

Definisjoner

10 Ved beskrivelse av forbindelsene, preparatene, metodene og prosessene, ifølge denne beskrivelse, har de følgende betegnelsene de følgende betydningene, hvis ikke angitt på annen måte.

 Betegnelsen "smeltepunkt" som anvendt her, betyr temperaturen ved begynnende smelting, som observert ved differensiell scanning kalorimetri.

15 Betegnelsen "mikronisert form" betyr en form av partikler hvor minst ca. 90 % av partiklene har en diameter som er mindre enn ca. 10 µm.

 Betegnelsen "solvat" betyr et kompleks eller aggregat som er dannet av ett eller flere molekyler av et oppløst stoff, dvs. et ravsyreresalt av forbindelsen med formel I, og ett eller flere molekyler av et løsningsmiddel. Slike solvater har typisk et hovedsakelig fast, molart forhold av oppløst stoff og løsningsmiddel. Denne
20 betegnelsen omfatter også klatrater, innbefattet klatrater med vann. Typiske løsningsmidler omfatter, som eksempel, vann, metanol, etanol, isopropanol, eddiksyre og lignende. Når løsningsmidlet er vann, er solvatet som dannes et hydrat.

25 Betegnelsen "terapeutisk effektive mengde" betyr en mengde som er tilstrekkelig til å oppnå behandling, når den administreres til en pasient med behov for behandling.

 Betegnelsen "behandling av" eller "behandling" som anvendt her, betyr behandlingen av eller behandling av en sykdom eller medisinsk tilstand (slik som COPD) hos en pasient, slik som et pattedyr (spesielt et menneske) og omfatter:

30 (a) forhindre sykdommen eller den medisinske tilstanden fra å inntreffe, dvs. profylaktisk behandling av en pasient;

- (b) forbedre sykdommen eller den medisinske tilstanden, dvs. fjerne eller forårsake tilbakegang av sykdommen eller den medisinske tilstanden hos en pasient;
- (c) dempe sykdommen eller den medisinske tilstanden, dvs. saktne eller stanse utviklingen av sykdommen eller den medisinske tilstanden hos en pasient; eller
- (d) lindre symptomene fra sykdommen eller den medisinske tilstanden hos en pasient.

Betegnelsen "enhetsdoseform" angir en fysisk atskilt enhet, egnet til å dosere en pasient, dvs. hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av et salt, ifølge beskrivelsen, beregnet til å frembringe de ønskede terapeutiske effektene, enten alene eller i kombinasjon med én eller flere tilleggsenheter. For eksempel kan en slik enhetsdoseform være inhalatorkapsler eller blisterfilm med tørt pulver, en oppmålt dose fra en oppmålt-dose inhalator, kapsler, tabletter, piller, og lignende.

Ravsyresalter ifølge beskrivelsen

Et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, ifølge denne beskrivelse, kan fremstilles fra bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl] piperidin-4-ylester og ravsyre.

Et ravsyresalt, ifølge denne beskrivelse, inneholder typisk mellom ca. 0,90 og ca. 1,10 molare ekvivalenter av ravsyre pr. molar ekvivalent av forbindelsen med formel I; omfattende mellom ca. 0,95 og ca. 1,05 molare ekvivalenter av ravsyre pr. molar ekvivalent av forbindelsen med formel I. I en spesiell utførelsesform inneholder ravsyresaltet, ifølge denne beskrivelse, ca. 1 molar ekvivalent av ravsyre pr. molar ekvivalent av forbindelsen med formel I.

Det molare forholdet av ravsyre i forhold til bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester kan lett bestemmes ved forskjellige metoder som er tilgjengelige for fagfolk på området.

For eksempel kan slike molare forhold lett bestemmes ved ^1H NMR. Alternativt kan elementanalyse anvendes til å bestemme det molare forholdet.

5 Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4- $\{[(R)$ -2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]-piperidin-4-ylester kan hensiktsmessig fremstilles fra det tilsvarende 2-*tert*-(butyldimetylsilanyloksy)-beskyttede forstadiet. Dette forstadiet kan avbeskyttes ved anvendelse av en kilde for fluoridioner, slik som cesiumfluorid, med eddiksyre, i et løsningsmiddel, slik som metanol. Fremstillingen av det *tert*-(butyldimetylsilanyloksy)-beskyttede forstadiet, er beskrevet i Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2, på 10 side 135, Fremstilling 98.

Ravsyre er kommersielt tilgjengelig fra, for eksempel, Sigma-Aldrich Co. Ltd., Gillingham, UK. I én utførelsesform har ravsyren en renhet som er større enn, eller lik 99 % (som bestemt ved HPLC).

15 Et krystallinsk salt, ifølge denne beskrivelse, kan fremstilles ved å bringe bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4- $\{[(R)$ -2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester i kontakt med ca. 0,75 til ca. 1,3 molare ekvivalenter av ravsyre. Generelt blir denne reaksjonen utført i et inert fortynningsmiddel ved en temperatur i området fra ca. 0 °C til ca. 60 °C; heri ca. 20 °C til ca. 55 °C, slik som ca. 25 °C til 20 ca. 55 °C. Egnede inerte fortynningsmidler for denne reaksjonen omfatter, men er ikke begrenset til, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, etylacetat, tetrahydrofuran, diklormetan og lignende, eller en blanding derav, eventuelt inneholdende vann.

25 I én utførelsesform kan ravsyren tilsettes som en løsning i et løsningsmiddel, slik som etanol eller isopropanol, til en løsning av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4- $\{[(R)$ -2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester. Løsningen av det således dannede saltet, tillates deretter å avkjøles over 30 et tidsrom, eventuelt med kimsetting ved en mellomliggende temperatur, og eventuelt med omrøring, for å tillate danningen av krystallinsk produkt.

I en ytterligere utførelsesform tilsettes en løsning av ravsyre i etanol til en løsning av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4- $\{[(R)$ -2-hydroksy-2-(8-hydroksy-

2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl amino]metyl}-5-metoksyfenyl-karbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, i et lignende volum av tetrahydrofuran, ved en temperatur på ca. 55 °C, denne løsningen avkjøles deretter til ca. 45 °C, kimsettes, avkjøles deretter videre til ca. 20 °C og fortsetter omrøring over en forlenget periode, for eksempel ca. 48 timer, mens krystallinsk produkt dannes.

I en ytterligere utførelsesform kan en løsning av ravsyre i isopropanol settes til en løsning av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, i ca. tre ganger volumet av tetrahydrofuran, ved en temperatur på ca. 37 °C, denne løsningen kimsettes deretter og holdes så ved denne temperaturen i ca. fire timer, avkjøles deretter videre til ca. 15 °C over en periode på flere timer, for eksempel ca. 4 timer, og hensettes deretter ved denne temperaturen mens krystallinsk produkt dannes. Denne fremgangsmåten ble funnet å tilveiebringe overveiende Form 3.

I en ytterligere utførelsesform kan et krystallinsk ravsyresalt fremstilles fra forbindelsen med formel I, ved å tilsette porsjonsvis en løsning av ravsyre i etanol til en løsning av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester i etanol, ved en temperatur på ca. 50 °C, over en periode på ca. 4 timer, etterfulgt av tilsetningen av vann (ca. 10 til 15 volum %), og deretter temperatursykling, for eksempel over området 0 til 40 °C, gjennom en periode på flere dager, for eksempel 2 til 5 dager, typisk ca. 3 dager. Denne fremgangsmåten ble funnet å tilveiebringe overveiende Form 1.

I en ytterligere utførelsesform kan et krystallinsk ravsyresalt fremstilles fra forbindelsen med formel I, ved porsjonsvis tilsetning av en løsning av ravsyre til en suspensjon av forbindelsen med formel 1 i en inert væske, slik som metanol eller tetrahydrofuran, over en periode på timer, for eksempel 3 til 7 timer, typisk ca. 5 timer, ved en forhøyet temperatur, for eksempel i området 40 til 60 °C, typisk ca. 50 °C, og deretter utsette den resulterende oppslemmingen for temperatursykling, for eksempel over området 0 til 40 °C, gjennom en periode på flere dager, for eksempel 3 til 7 dager, typisk ca. 5 dager. Denne fremgangsmåten ble funnet å tilveiebringe overveiende Form 2 (løsningsmiddel = metanol) eller overveiende Form 3 (løsningsmiddel = THF), avhengig av løsningsmidlet som ble anvendt.

Ved de foregående fremgangsmåtene kan produktet fra avbeskyttelsen av det silylbeskyttede derivatet av forbindelsen med formel I, bringes i kontakt med ravsyre, uten behovet for full isolering eller rensing av mellomproduktet.

Det vil være åpenbart at renheten av det krystallinske saltet som ble fremstilt i begynnelsen, kan forbedres ved omkrystallisering. Dessuten kan betingelsene ved omkrystallisering velges, noe som bestemmer hvilken Form av saltet som oppnås.

Det har således blitt funnet at Form 1 kan fremstilles hensiktsmessig ved omkrystallisering i et ikke-løsningsmiddel, fra krystallinsk salt som opprinnelig ble fremstilt fra vandig THF, ved anvendelse av en lavere alkohol, slik som etanol eller isopropanol som ikke-løsningsmiddel. %-innholdet av vann er funnet til være viktig, idet for lite resultater i ufullstendig oppløsning, mens for mye fører til ufullstendig omkrystallisering og nedbrytning. Det er også funnet fordelaktig å begrense den øvre temperaturen som anvendes, for å unngå uønsket produktnedbrytning. Det ble funnet ønskelig å la omkrystallisering skje langsomt, over en periode på timer, for å bedre kvaliteten av krystallene som dannes på den måten. I motsetning synes løselighetsegenskapene og forskjell i løselighet mellom høyere og lavere temperaturer i en rekke enkle løsningsmidler, å hindre omkrystallisering i løsningsmiddel.

Følgelig, i en ytterligere utførelsesform, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av Form 1 av succinatsaltet, hvor fremgangsmåten omfatter trinnene:

- oppløsning av succinatsaltet i vandig THF (10 - 18 %, for eksempel 10 - 16 %), ved en temperatur i området 18 til 23 °C, for eksempel ca. 20 °C;
- tilsetning av et første volum av en lavere alkohol som et ikke-løsningsmiddel, for eksempel etanol eller isopropanol, spesielt isopropanol, og oppvarming til 32 - 40 °C, typisk 36 ± 3 °C;
- eventuelt kimsetting med Form 1;
- tilsetning av et andre volum av den lavere alkoholen, for eksempel over flere timer, fortrinnsvis ca. 12 timer;
- avkjøling til en temperatur i området 18 til 23 °C, for eksempel ca. 20 °C; og
- opsamling av det krystallinske produktet.

I spesiell utførelsesform oppløses et krystallinsk ravsyresalt, for eksempel Form 3 saltet, i tetrahydrofuran som inneholder 14 % vann, ved en temperatur på ca. 20 °C, hvor til et lignende volum av isopropanol deretter kan tilsettes.

Løsningen oppvarmes til ca. 36 °C, og kimkrystaller tilsettes deretter. Typisk er
 5 forholdet av vekten av kimkrystaller til vekten av krystallinsk salt i løsningen ca. 1:400. Løsningen omrøres deretter ved denne temperaturen en kort stund, for eksempel ca. 1 time, deretter tilsettes mer isopropanol over en periode på timer, for eksempel ca. 12 timer, i løpet av denne tiden inntreffer krystallisering. Etter en ytterligere kort periode, for eksempel ca. 1 time, avkjøles den således dannede
 10 suspensjonen til en temperatur på ca. 20 °C og henses for en ytterligere kort periode, for eksempel 1 time, før krystallinsk produkt, for eksempel Form 1 saltet, oppsamles ved filtrering.

Det er funnet nyttig å fremstille det krystallinske ravsyresaltet med et renhetsnivå som er egnet for anvendelse som en aktiv farmasøytisk bestanddel
 15 (API), gjennom en totrinnsprosess, som involverer startfremstillingen av en mellomkvalitet av saltet, etterfulgt av omkrystalliseringen av dette mellomkvalitetsproduktet på en kontrollert måte og med kimsetting, for å oppnå den ønskede Formen som har den ønskede krystallkvaliteten. I én utførelsesform isoleres mellomkvaliteten som i det vesentlige Formen 3, som en følge av de anvendte
 20 betingelsene, og dette omdannes deretter til den ønskede Formen 1 ved omkrystallisering i et ikke-løsningsmiddel.

Høyytelser polymorfe screening-teknikker, ved variasjon i krystalliseringsbetingelser, for eksempel, løsningsmiddel, temperatur, er nå utviklet og blir tilgjengelige for fagpersoner eller blir tilbudt fra kommersielle leverandører,
 25 slik som Avantium Technologies. Ytterligere krystallinske faststoff-former kan identifiseres ved anvendelse av slike høyytelseteknikker.

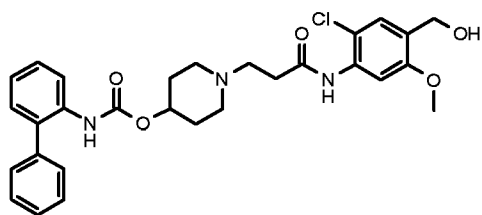
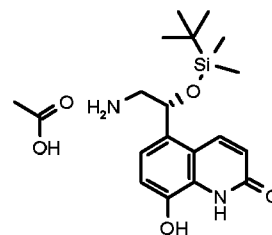
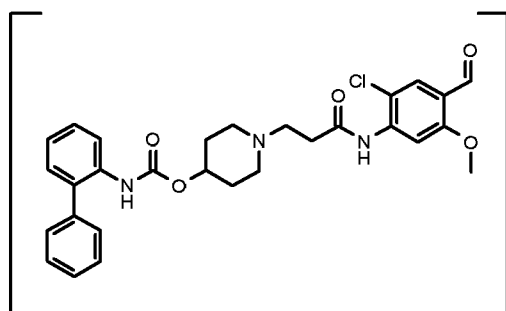
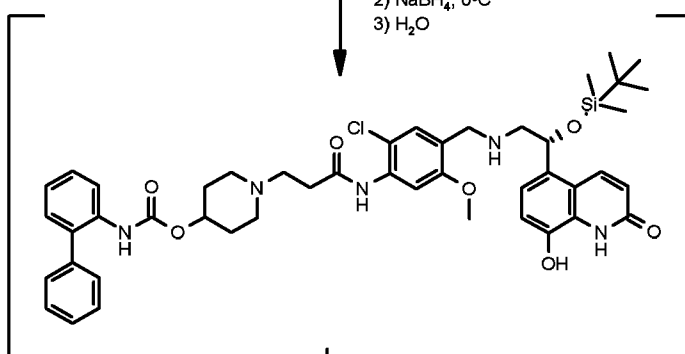
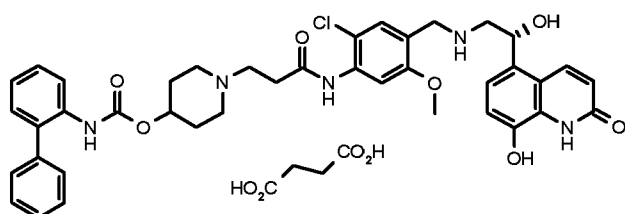
I et ytterligere aspekt, ifølge foreliggende beskrivelse, har det blitt funnet at en kvalitet av bifeny-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, som er egnet for anvendelse i en
 30 påfølgende formingsreaksjon for ravsyresalt (såkalt mellomkvalitetsforbindelse, startproduktet for trinn 3) kan fremstilles hensiktsmessig fra 1-(3-[[2-klor-4-(hydroksymetyl)-5-metoksyfenyl]amino]-3-oksopropyl)piperidin-4-yl bifeny-2-

ylkarbamat (Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2, på side 134, Fremstilling 96) i en tretrinns prosess, uten behovet for full isolering og rensning av mellomproduktene, fra trinnene 1 og 2, i henhold til skjema 1:

5

10

15

1) MnO_2 , Toluene, 65°C **TRINN 1**1) Toluene, MeOH, 65°C
2) NaBH_4 , 0°C
3) H_2O **TRINN 2**1) CsF , MeOH, 15°C
2) 2-methyl THF, H_2O
3) Ravsyre, THF, IPA, H_2O **TRINN 3**

Skjema 1

I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer foreliggende beskrivelse tre typiske, krystallinske faststoff-former av ravsyresaltet av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[[*(R)*-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl]-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester, formene 1, 2 og 3, som har blitt identifisert ved differensiell scanning kalorimetri (DSC). Den foretrukne, faststoff-formen, betegnet som Form 1, er karakterisert ved et høyt smeltepunkt, som vist ved en differensiell scanning kalorimetri (DSC) kurve, ved ca. 174 °C. De resterende faststoff-formene, Formene 2 og 3, er karakterisert ved smeltepunkter, som vist ved differensiell scanning kalorimetri (DSC) kurver, ved ca. 161 °C og 150 °C respektive.

Videre er Form 1 karakterisert ved et røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) mønster som har betydelige diffraksjonstopper ved 2θ -verdier på $5,0 \pm 0,3$, og $10,0 \pm 0,3$.

Videre er Form 2 karakterisert ved et røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) mønster som har betydelige diffraksjonstopper ved 2θ -verdier på $5,0 \pm 0,3$, og $9,9 \pm 0,3$.

Videre er Form 3 karakterisert ved et røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) mønster som har en betydelig diffraksjonstopp ved 2θ -verdi på $5,0 \pm 0,3$.

I tillegg er Form 1 karakterisert ved dens infrarøde (IR) absorpsjonsspektrum som viser betydelige absorpsjonsbånd ved ca.: 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, og 707 cm^{-1} .

I tillegg er Form 2 karakterisert ved dens infrarøde (IR) absorpsjonsspektrum som viser betydelige absorpsjonsbånd ved ca.: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839, og 750 cm^{-1} .

I tillegg er Form 3 karakterisert ved dens infrarøde (IR) absorpsjonsspektrum som viser betydelige absorpsjonsbånd ved ca.: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 og 721 cm^{-1} .

Form 1 er vist å ha en reversibel sorpsjons-/desorpsjonsprofil med et rimelig hygroskopisniva (dvs. mindre enn ca. 2,0 % vektøkning i fuktighetsområdet fra 30 % relativ fuktighet til 90 % relativ fuktighet), som vist fra dens dynamiske fuktsorpsjonsprofil. Disse egenskapene hos saltene, ifølge denne beskrivelse, er ytterligere illustrert i Eksempelene nedenfor.

Farmasøytiske preparater og formuleringer

Ravsyresaltet av forbindelsen med formel I kan typisk administreres til en pasient i form av et farmasøytisk preparat eller formulering. Slike farmasøytiske preparater kan administreres til pasienten gjennom enhver akseptabel administreringsvei som omfatter, men ikke begrenses til, inhalert, oral, nasal, topisk (innbefattet transdermal) og parenterale administreringsmåter, spesielt inhalert administrering. Imidlertid vil det forstås av fagfolk på området, at så snart det krystallinske saltet, ifølge foreliggende oppfinnelse, har blitt formulert, vil det ikke lenger være i en krystallinsk form, dvs. saltet kan være oppløst i en egnet bærer, eller den opprinnelige krystallinske formen.

Følgelig, i ett av dets preparataspekter, er denne beskrivelse rettet mot et farmasøytisk preparat som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer eller tilsetningsmiddel og et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav. Eventuelt kan slike farmasøytiske preparater inneholde andre terapeutiske og/eller formuleringsmidler, om ønsket.

De farmasøytiske preparatene inneholder typisk en terapeutisk effektiv mengde av et ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav. Typisk vil slike farmasøytiske preparater inneholde fra ca. 0,01 til ca. 95 % etter vekt av det aktive midlet; heri fra ca. 0,01 til ca. 30 % etter vekt; slik som fra ca. 0,01 til ca. 10 % etter vekt av det aktive midlet.

Hvilken som helst konvensjonell bærer eller tilsetningsmiddel kan anvendes i de farmasøytiske preparatene. Valg av en spesiell bærer eller tilsetningsmiddel, eller kombinasjoner av bærere eller tilsetningsmidler, vil avhenge av

administreringsmåten som anvendes for å behandle en spesiell pasient eller type av medisinsk tilstand eller sykdomstilstand. I dette henseende er fremstillingen av et egnet farmasøytisk preparat for en spesiell administreringsmåte godt innen rammen for personer innen de farmasøytiske fagområdene. Dessuten er

5 bestanddelene for slike preparater kommersielt tilgjengelige fra, for eksempel, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. Eksempelvis er ytterligere konvensjonelle formuleringsteknikker beskrevet i *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); and H. C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug*

10 *Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Representative eksempler på materialer som kan tjene som farmasøytisk akseptable bærere omfatter, men er ikke begrenset til de følgende: (1) sukker, slik som laktose, glukose og sukkrose; (2) stivelser, slik som maisstivelse og

15 potetstivelse; (3) cellulose og dens derivater, slik som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og celluloseacetat; (4) pulverisert tragant; (5) malt; (6) gelatin; (7) talk; (8) tilsetningsmidler, slik som kakaosmør og stikkpillevekser; (9) oljer, slik som peanøttolje, bomullsfrøolje, saflortistelolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og soyaolje; (10) glykoler, slik som propylenglykol; (11) polyoler, slik som

20 glyserin, sorbitol, mannitol og polyetylglykol; (12) estere, slik som etyloleat og etyllaurat; (13) agar; (14) buffermidler, slik som magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid; (15) alginsyre; (16) pyrogenfritt vann; (17) isotonisk saltløsning; (18) Ringers løsning; (19) etylalkohol; (20) fosfatbufferløsninger; (21) komprimerte drivgasser, slik som klorfluorkarboner og hydrofluorkarboner; og (22)

25 andre ikke-toksiske, compatible substanser som anvendes i farmasøytiske preparater.

De farmasøytiske preparatene er typisk fremstilt ved grundig og nøye blanding av et salt med en farmasøytisk akseptabel bærer og én eller flere valgfrie bestanddeler. Om nødvendig eller ønsket, kan den resulterende, homogent

30 blandede blandingen deretter formes eller fylles i tabletter, kapsler, piller, kanistere, patroner, dispensere og lignende ved anvendelse av konvensjonelle metoder og utstyr.

I én utførelsesform er de farmasøytiske preparatene egnet for administrering ved inhalering. Egnede farmasøytiske preparater for inhalert administrering vil typisk være i form av en aerosol eller et pulver. Slike preparater administreres generelt ved anvendelse av velkjente leverings-anordninger, slik
5 som en forstøverinhalator, en oppmålt-dose inhalator (MDI), en tørrpulverinhalator (DPI) eller en lignende leveringsanordning.

I en spesifikk utførelsesform administreres det farmasøytiske preparatet som inneholder det aktive midlet, ved inhalering ved anvendelse av en forstøverinhalator. Slike forstøveranordninger frembringer typisk en strøm av luft
10 med høy hastighet, som medfører at det farmasøytiske preparatet som inneholder det aktive midlet, sprayes som en tåke som føres nedi pasientens luftveier. Følgelig er det aktive midlet, når det er formulert for anvendelse i en forstøverinhalator, typisk oppløst i en egnet bærer for å danne en løsning. Egnede forstøveranordninger tilveiebringes kommersielt, for eksempel fra PARI
15 GmbH (Starnberg, tysk). Andre forstøveranordninger omfatter RespiMat (Boehringer Ingelheim) og de beskrevet, for eksempel, i U.S. Patent nr. 6,123,068 og WO 97/12687.

Et typisk farmasøytisk preparat for anvendelse i en forstøverinhalator omfatter en vandig løsning som inneholder fra ca. 0,05 µg/ml til ca. 10 mg/ml av et
20 ravsyresalt av forbindelse med formel I eller et solvat derav. I én utførelsesform, er den vandige forstøverformuleringen isotonisk. I én utførelsesform har den vandige forstøverformuleringen en pH i området fra ca. 4 til ca. 6. I en spesiell utførelsesform, er den vandige forstøverformuleringen bufret med citratbuffer til en pH på ca. 5. I en annen spesiell utførelsesform inneholder den vandige
25 forstøverformuleringen fra ca. 0,1 mg/ml til ca. 1,0 mg/ml frie baseekvivalenter av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester.

I en annen spesifikk utførelsesform administreres det farmasøytiske preparatet som inneholder det aktive midlet, ved inhalering ved anvendelse av en
30 tørrpulverinhalator. Slike tørrpulverinhalatorer administrerer typisk det aktive midlet som et fritt strømmende pulver som dispergeres i en pasients luftstrøm under innånding. For å oppnå et fritt strømmende pulver, er det aktive midlet

typisk formulert med et egnet tilsetningsmiddel slik som laktose, stivelse, mannitol, dekstrose, polymelkesyre (PLA), polylaktid-co-glykolid (PLGA) eller kombinasjoner derav. Typisk er det aktive midlet mikronisert og kombinert med en egnet bærer for å danne en blanding av mikroniserte partikler av respirabel størrelse, hvor

5 "mikronisert partikler" eller "mikronisert form" betyr at minst ca. 90 % av partiklene har en diameter som er mindre enn ca. 10 µm. Det tørre pulverpreparatet kan videre omfatte et tredje middel, slik som magnesiumstearat, i mengder fra 0,1 - 2 % vekt/vekt, for å stabilisere preparatet.

Et typisk farmasøytisk preparat for anvendelse i en tørrpulverinhalator

10 omfatter laktose, som har en partikkelstørrelse mellom ca. 1 µm og ca. 100 µm og mikroniserte partikler av et ravsyresalt av forbindelse med formel I eller et solvat derav.

Et slikt tørt pulverpreparat kan fremstilles, for eksempel, ved å kombinere laktosen med det aktive midlet og deretter tørrblande komponentene. Alternativt,

15 om ønsket, kan det aktive midlet formuleres uten et tilsetningsmiddel. Det farmasøytiske preparatet fylles deretter typisk på en tørrpulverdispenser, eller i inhaleringsblisterfilm, patroner eller kapsler for anvendelse med en tørrpulverleveringsanordning.

Eksempler på leveringsanordninger for tørrpulverinhalatorer innbefatter

20 Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (se, f.eks. U.S. Patent nr. 5,035,237); Diskus (GlaxoSmithKline) (se, f.eks. U.S. Patent nr. 6,378,519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (se, f.eks. U.S. Patent nr. 4,524,769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (se, f.eks. U.S. Patent nr. 4,353,365) og Handihaler (Boehringer Ingelheim). Ytterligere eksempler på egnede DPI-anordninger er

25 beskrevet i U.S. Patent nr. 5,415,162, 5,239,993, og 5,715,810, WO-A-2006/018261, og WO-A-03/061743, og referanser angitt der.

I enda en annen spesifikk utførelsesform administreres det farmasøytiske preparatet som omfatter det aktive midlet, ved inhalering ved anvendelse av en oppmålt-dose inhalator. Slike oppmålt-dose inhalatorer leverer typisk en målt

30 mengde av det aktive midlet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ved anvendelse av komprimert drivgass. Følgelig omfatter farmasøytiske preparater, som administreres ved anvendelse av en oppmålt-dose inhalator, typisk en løsning eller suspensjon av det aktive midlet i et flytende drivmiddel. Ethvert egnet

flytende drivmiddel kan anvendes, innbefattet klorfluorkarboner, slik som CCl₃F, og hydrofluoralkaner (HFA), slik som 1,1,1,2-tetrafluoretan (HFA 134a) og 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-*n*-propan, (HFA 227). På grunn av bekymringer om at klorfluorkarboner påvirker ozonlaget, foretrekkes generelt formuleringer som inneholder HFA. Ytterligere valgfrie komponenter i HFA-formuleringer omfatter tilblandede løsningsmidler, slik som etanol eller pentan, og overflateaktive midler, slik som sorbitantrioleat, oleinsyre, lecitin, og glycerin. Se, for eksempel, U.S. Patent nr. 5,225,183, EP 0717987 A2, og WO 92/22286.

Et representativt farmasøytiske preparat for anvendelse i en oppmålt-dose inhalator omfatter fra ca. 0,01 % til ca. 5 % etter vekt av et ravsyresalt av forbindelse med formel I eller et solvat derav; fra ca. 0 % til ca. 20 % etter vekt etanol; og fra ca. 0 % til ca. 5 % etter vekt overflateaktivt middel; med resten som et HFA-drivmiddel.

Slike preparater fremstilles typisk ved tilsetning av avkjølt eller komprimert hydrofluoralkan til en egnet beholder som inneholder det aktive midlet, etanol (hvis til stede) og det overflateaktive midlet (hvis til stede). For å fremstille en suspensjon, mikroniseres det aktive midlet og kombineres deretter med drivmidlet. Formuleringen fylles deretter i en aerosolbeholder som utgjør en del av en oppmålt-dose inhalatoranordning. Eksempler på oppmålt-dose inhalatoranordninger som er utviklet spesifikt for anvendelse med HFA-drivmidler, er gitt i U.S. Patent nr. 6,006,745 og 6,143,277. Alternativt kan en suspensjonsformulering fremstilles ved å spraytørke et belegg av overflateaktivt middel på mikroniserte partikler av det aktive midlet. Se for eksempel WO 99/53901 og WO 00/61108.

For ytterligere eksempler på metoder for fremstilling av respirerbare partikler og formuleringer og anordninger som er egnet for doseinhalering, se U.S. Patent nr. 6,268,533, 5,983,956, 5,874,063, og 6,221,398, og WO 99/55319 og WO 00/30614.

De farmasøytiske preparatene kan også inneholde andre terapeutiske midler som administreres sammen med et ravsyresalt av forbindelse med formel I eller solvat derav. For eksempel kan de farmasøytiske preparatene videre omfatte ett eller flere terapeutiske midler valgt fra antiinflammatorisk midler (f.eks. steroide antiinflammatorisk midler, slik som kortikosteroider; og ikke-steroider

antiinflammatorisk midler (NSAID), fosfodiesterase IV-inhibitorer, antiinfektive midler (f.eks. antibiotika eller antivirale midler), antihistaminer, β_2 -adrenerge reseptoragonister, muskarin reseptorantagonister (dvs. antikolinerge midler) og lignende, spesielt et steroid antiinflammatorisk middel eller en muskarin reseptorantagonist. De andre terapeutiske midlene kan anvendes i form av farmasøytisk akseptable salter eller solvater. I tillegg kan de andre terapeutiske midlene, hvis det er formålstjenlig, anvendes som optisk rene stereoisomerer.

Om ønsket kan saltene også administreres i kombinasjon med et annet terapeutisk middel eller midler, slik som de beskrevet her. I denne utførelsesformen er komponentene ikke fysisk blandet sammen, men administreres samtidig eller sekvensielt som separate preparater. For eksempel kan et salt administreres ved inhalering samtidig eller sekvensielt med et steroid antiinflammatorisk middel, slik som et kortikosteroid, ved anvendelse av en leveringsanordning for inhalering som anvender separate kamre (f.eks. blisterpakninger) for hvert terapeutisk middel. Alternativt kan kombinasjonen administreres fra flerdelte leveringsanordninger, dvs. én leveringsanordning for hvert terapeutisk middel.

Representative, steroide antiinflammatorisk midler som kan anvendes med forbindelsene omfatter, men er ikke begrenset til metylprednisolon, prednisolon, deksametason, flutikasonpropionat, 6,9-difluor-17-[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11-hydroksy-16-metyl-3-oksoandrost-1,4-dien-17-karbotiosyre S-fluormetylester, 6,9-difluor-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-17-propionylloksyandrost-1,4-dien-17-karbotiosyre S-(2-oksoetrahydrofuran-3S-yl) ester, beklometasonester (f.eks. 17-propionatesteren eller 17,21- dipropionatesteren), budesonid, flunisolid, mometasonester (f.eks. furoatesteren), triamcinolon acetonid, rofleponid, ciclesonid, butixocortpropionat, RPR-106541, ST-126 og lignende, eller farmasøytisk akseptable salter derav. I en spesiell utførelsesform er det steroide antiinflammatorisk midlet $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-oksoandrost-1,4-dien- 17β -karbotiosyre S-fluormetylester eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Når anvendt, vil det steroide antiinflammatoriske midlet være til stede i det farmasøytiske preparatet i en terapeutisk effektiv mengde. Typisk vil det steroide antiinflammatoriske midlet

være til stede i en mengde som er tilstrekkelig til å gi fra ca. 0,05 µg til ca. 500 µg pr. dose.

Representative muskarin antagonister (dvs. antikolinerge midler) som kan anvendes med forbindelsene ifølge denne beskrivelse omfatter, men er ikke
 5 begrenset til, atropin, atropinsulfat, atropinoksid, metylatropinnitrat, homatropinhydrobromid, hyoscyamin (*d, l*) hydrobromid, skopolaminhydrobromid, ipratropiumbromid, oxitropiumbromid, tiotropiumbromid, metantelin, propantelinbromid, anisotropin metylbromid, klidiniumbromid, copyrrolat (Robinul), isopropamidjodid, mepenzolatbromid, tridiheksetylklorid (Pathilon), heksocyklum
 10 metylsulfat, cyklopentolathydroklorid, tropicamid, triheksyfenidylhydroklorid, pirenzepin, telenzepin, AF-DX 116 og metoktramin og lignende, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller, for de forbindelser listet opp som et salt, alternative farmasøytisk akseptable salt derav.

Representative antihistaminer, fosfodiesterase-4 (PDE4) inhibitorer eller
 15 blandede PDE3/PDE4 inhibitorer og β_2 -adrenerge reseptoragonister som kan anvendes med forbindelsene, ifølge denne beskrivelse, er beskrevet i Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2.

Andre terapeutiske midler som kan anvendes med forbindelser ifølge denne
 20 beskrivelse innbefatter for eksempel andre antiinflammatoriske midler, f.eks. NSAID (slik som natriumkromoglykat; nedokromil natrium; leukotrienantagonister (f.eks. monteleukast); inhibitorer av leukotrien syntese; iNOS-inhibitorer; proteaseinhibitorer, slik som tryptase- og elastaseinhibitorer; beta-2 integrinantagonister og adenosin reseptoragonister eller antagonister (f.eks.
 25 adenosin 2a-agonister); cytokinantagonister (f.eks. kjemokinantagonister slik som, et interleukin antistoff (IL antistoff), spesifikt, en IL-4 terapi, en IL-13 terapi, eller en kombinasjon derav); eller inhibitorer av cytokin syntese. Egnede doser for de andre terapeutiske midlene som administreres sammen med en forbindelse er i området ca. 0,05mg/dag til ca. 100 mg/dag.

30 De følgende formuleringene anskueliggjør representative farmasøytiske preparater:

Formuleringseksempel A

Et tørt pulver for administrering ved inhalering fremstilles som følger:

Bestanddeler	Mengde
Salt ifølge beskrivelsen	0,2 mg
Laktose	25 mg

5

Representativ prosedyre: Forbindelsen, ifølge beskrivelsen, mikroniseres og blandes deretter med laktose. Denne blandingen fylles deretter i en inhaleringspatron av gelatin. Innholdet i patronen administreres ved anvendelse av en pulverinhalator.

10

Formuleringseksempel B

En tørrpulverformulering for anvendelse i en tørrpulver inhaleringsanordning fremstilles som følger:

15

Representativ prosedyre: Et farmasøytisk preparat fremstilles og har et gjennomsnittlig formuleringsforhold av mikronisert salt, ifølge beskrivelsen, til laktose på 1:200. Preparatet pakkes i en tørrpulver inhaleringsanordning som er i stand til å levere mellom ca. 10 µg og ca. 100 µg av forbindelsen, ifølge oppfinnelsen, pr. dose.

20

Formuleringseksempel C

Et tørt pulver for administrering ved inhalering i en oppmålt-dose inhalator fremstilles som følger:

25

Representativ prosedyre: En suspensjon som inneholder 5 vekt % av et salt, ifølge beskrivelsen, og 0,1 vekt % lecitin fremstilles ved å dispergere 10 g av forbindelsen, ifølge beskrivelsen, som mikroniserte partikler med midlere størrelse mindre enn 10 µm, i en løsning som er fremstilt fra 0,2 g lecitin oppløst i 200 ml avmineralisert vann. Suspensjonen spraytørkes og det resulterende materialet mikroniseres til partikler som har en gjennomsnittlig diameter mindre enn 1,5 µm. Partiklene fylles i patroner med 1,1,1,2-tetrafluoretan under trykk.

30

Formuleringseksempel D

Et farmasøytisk preparat for anvendelse i en oppmålt-dose inhalator fremstilles som følger:

Representativ prosedyre: En suspensjon som inneholder 5 % salt, ifølge beskrivelsen, 0,5 % lecitin, og 0,5 % trehalose, fremstilles ved dispergering av 5 g aktiv bestanddel, som mikroniserte partikler med midlere størrelse mindre enn 10 µm, i en kolloidal løsning som er fremstilt fra 0,5 g trehalose og 0,5 g lecitin oppløst i 100 ml avmineralisert vann. Suspensjonen spraytørkes og det resulterende materialet mikroniseres til partikler som har en gjennomsnittlig diameter mindre enn 1,5 µm. Partiklene fylles i beholdere med 1,1,1,2-tetrafluoretan.

Formuleringseksempel E

Et farmasøytisk preparat for anvendelse i en forstøverinhalator fremstilles som følger:

Representativ prosedyre: En vandig aerosolformulering for anvendelse i en forstøver fremstilles ved oppløsning av 0,5 mg av saltet, ifølge beskrivelsen, i 1 ml av en 0,9 % natriumkloridløsning som er surgjort med sitronsyre. Blandingen omrøres og ultralydbehandles inntil den aktive bestanddelen er oppløst. pH i løsningen reguleres til en verdi av ca. 5 ved langsom tilsetning av NaOH.

Formuleringseksempel F

Bulkformuleringer ble fremstilt, inneholdende 0,8 %, 1,6 % og 4 % vekt/vekt av succinatsalt (Form 1, mikronisert for å gi en midlere størrelse av ca. 2 mikron) i laktosemonohydrat (som har en midlere størrelse på 70 - 90 mikron), for å gi 100, 200 og 500 µg av fri base (bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester) pr. blister, for anvendelse i en DISKUS™ tørrpulver inhaleringsanordning.

Formuleringer som ovenfor ble også fremstilt, men inneholdt også magnesiumstearat som et stabiliseringsmiddel, på nivåer fra 0,2 - 1 % vekt/vekt.

Anvendbarhet

Forbindelsen med formel I har aktivitet både som β_2 -adrenerg reseptoragonist og muskarin reseptorantagonist og derfor forventes et ravsyresalt

av forbindelsen med formel I, ifølge foreliggende beskrivelse, å være anvendelig som et terapeutisk middel for behandling av medisinske tilstander som er formidlet av β_2 -adrenerge reseptorer eller muskarine reseptorer, dvs. medisinske tilstander som forbedres ved behandling med en β_2 -adrenerg reseptoragonist eller en muskarin reseptorantagonist. Slike medisinske tilstander omfatter, som eksempel, lungesykdommer eller sykdommer omfattende de som er assosiert med reversibel luftveisobstruksjon, slik som kronisk obstruktiv lungesykdom (f.eks. kronisk og "hvesende" bronkitt og emfysem), astma, lungefibrose, allergisk rhinitt, rhinorrhea, og lignende. Andre tilstander som kan behandles, omfatter for tidlige veer, depresjon, kongestiv hjertesvikt, hudsykdommer (f.eks. inflammatoriske, allergiske, psoriatiske og proliferative hudsykdommer, tilstander hvor nedsettelse av peptisk surhet er ønskelig (f.eks. peptisk og gastrisk sårdannelse) og muskelsvinnsykdom.

Følgelig, i én utførelsesform, rettes denne beskrivelse mot et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[[*(R)*-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav for anvendelse for behandling av en lungesykdom omfattende administrering til en pasient med behov for behandling, av en terapeutisk effektiv mengde derav. Når anvendt for å behandle en lungesykdom, vil saltet ifølge denne beskrivelse typisk administreres ved inhalering i multiple doser pr. dag, i en enkel daglig dose eller en enkel ukentlig dose. Vanligvis vil dosen for behandling av en lungesykdom ligge i område fra ca. 10 µg/dag til ca. 200 µg/dag.

Når forbindelsene administreres ved inhalering, har forbindelsene ifølge denne beskrivelse typisk den effekt å tilveiebringe bronkodilatasjon. Følgelig, i en annen av dens aspekter, rettes denne beskrivelse mot et ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[[*(R)*-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav for anvendelse for å tilveiebringe bronkodilatasjon i en pasient med behov for bronkodilatasjon, som omfatter administrering til pasienten av en bronkodilatasjons-frembringende mengde derav. Vanligvis vil dosen for å tilveiebringe bronkodilatasjon ligge i området fra ca. 10 µg/dag til ca. 200 µg/dag.

I én utførelsesform rettes denne beskrivelse mot et ravsyesalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[[*(R)*-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-ylester eller et solvat derav for anvendelse for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma, som omfatter administrering til en pasient med behov for behandling, av en terapeutisk effektiv mengde derav. Når saltet, ifølge denne beskrivelse, anvendes for å behandle en COPD eller astma, administreres det typisk ved inhalering i multiple doser pr. dag eller i en enkel daglig dose. Vanligvis vil dosen for behandling av COPD eller astma ligge i område fra ca. 10 µg/dag til ca. 200 µg/dag. Som anvendt her, innbefatter COPD kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem (se, for eksempel Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2000: 343:269 - 78).

Når saltet, ifølge denne beskrivelse, anvendes for å behandle en lungesykdom, administreres det eventuelt i kombinasjon med andre terapeutiske midler. Følgelig, i en spesiell utførelsesform, omfatter de farmasøytiske preparatene og anvendelsene, ifølge denne beskrivelse, dessuten en terapeutisk effektiv mengde av et steroid antiinflammatorisk middel.

Egenskapene og anvendbarheten av ravsyesalter, ifølge denne beskrivelse, kan demonstreres ved anvendelse av forskjellige *in vitro* og *in vivo* forsøk som er velkjent for fagfolk på området. For eksempel er representative forsøk beskrevet i Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, California, US).

EKSEMPLER

De følgende Fremstillingene og Eksempelene er gitt for å illustrere spesifikke utførelsesformer. Disse spesifikke utførelsesformene har imidlertid ikke til hensikt å avgrense omfanget av foreliggende oppfinnelse på noen måte, hvis ikke spesifikt angitt.

Hvis ikke det er bemerket på annen måte, ble reagenser, utgangsmaterialer og løsningsmidler anskaffet fra kommersielle leverandører (slik som Sigma-Aldrich, Fluka og lignende) og ble anvendt uten ytterligere rensning.

1-(3-{[2-klor-4-(hydroksymetyl)-5-metoksyfenyl]amino}-3-oksopropyl)piperidin-4-ylbifenyl-2-ylkarbammat kan fremstilles i henhold til beskrivelsen som er gitt i Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2, på side 134, Fremstilling 96.

Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(tert-butyl(dimetyl)silanyloksy)-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino}metyl)-2-klor-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester kan fremstilles i henhold til beskrivelsen som er gitt i Internasjonal patentsøknad nr. PCT/US2004/004449, publikasjon nr. WO 2004/074246 A2, på side 135, Fremstilling 98.

Referanseeksempel 1: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino}metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt

1-(3-{[2-Klor-4-(hydroksymetyl)-5-metoksyfenyl]amino}-3-oksopropyl)piperidin-4-ylbifenyl-2-ylkarbammat (69 g) ble suspendert i toluen (480 ml) ved ~65 °C.

Mangandioksid (48 g) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved ~65 °C i ca. 6 timer. Blandingene ble deretter fortynnet med toluen (300 ml) og kiselgur (24 g) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket med toluen (180 ml) for å fjerne manganrestene. Den resulterende løsningen ble konsentrert til omlag halvdelen av det opprinnelige volumet (540 ml), avkjølt til ~20 °C og fortynnet med metanol (240 ml). 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy]etyl)-8-hydroksykinolin-2(1*H*)-on acetat (48,4 g) ble tilsatt

og blandingen ble omrørt ved ~65 °C inntil fullstendig oppløsning. Løsningen ble avkjølt til ~ -2 °C og natriumborhydrid (2,12 g) ble tilsatt i 4 porsjoner i løpet av 1 time. Etter fullført tilsetning ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av vann (300 ml). Blandingen ble omrørt grundig og deretter ble lagene atskilt ved ~20 °C.

5 Metanol (540 ml) ble tilsatt til det organiske laget og dette ble deretter konsentrert til ca. en tredjedel av det opprinnelige volumet. Ytterligere metanol (600 ml) ble tilsatt til residuumet som deretter ble konsentrert til ca. halvdelen av det opprinnelige volumet. Løsningen ble avkjølt til ~17 °C og cesiumfluorid (54,1 g) og eddiksyre (9,2 g) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt ved ~17 °C i

10 ca. 13 timer. Etter fullstendig reaksjon ble 2-metyltetrahydrofuran (605 ml) og vann (275 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt grundig og lagene ble deretter atskilt. Det organiske laget ble vasket med vandig, mettet natriumhydrogenkarbonatløsning (275 ml) og deretter vann (220 ml). Det organiske laget ble deretter konsentrert til ca. halvdelen av det opprinnelige volumet ved

15 vakuumdestillering, før det ble fortynnet med THF (500 ml)*. Løsningen ble oppvarmet til ~37 °C og en løsning av ravsyre (11,0 g) i isopropanol (250 ml) ble tilsatt. Løsningen ble deretter kimsatt (med Form 1), holdt ved ~37 °C i ca. 4 timer, avkjølt til ~15 °C i løpet av ca. 4 timer før den ble holdt ved ~15 °C i 84 timer. Det resulterende faste stoffet ble isolert ved filtrering, vasket med en

20 blanding av THF:isopropanol:vann (50:50:3, 300 ml) og TBME (300 ml) før det ble tørket under vakuum ved ~45 °C for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver som ble nesten utelukkende (~98 %) Form 3 (55,0 g).

1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6): δ (ppm): 10,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 9,5), 7,79 (s, 1H), 7,33 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, J = 8,0), 6,93 (d, 1H, J = 8,5), 6,49

25 (d, 1H, J = 10,0), 5,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H);

m/z: [M+H⁺] beregnet for C₄₀H₄₂ClN₅O₇, 740,29; funnet 740,24

30 * det organiske laget kan inndampes til tørrhet for å gi bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-Klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester, for påfølgende omdanning til succinatsalt.

Fremstilling 1: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester

5 1-(3-{[2-Klor-4-(hydroksymetyl)-5-metoksyfenyl]amino}-3-oksopropyl)piperidin-4-yl bifenyl-2-ylkarbammat (12,5 g) og mangandioksid (8 g) ble oppvarmet sammen i toluen (94 ml) ved ~60 °C i 5 timer. Mangandioksidet (8 g) ble deretter fjernet ved filtrering gjennom kiselgur (2 g), med vasking med toluen (2 x 3 ml). Den resulterende løsningen ble konsentrert (til ca. 100 ml) og deretter oppvarmet til

10 ~60 °C. 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy]etyl)-8-hydroksykinolin-2(1*H*)-on acetat (8 g) og metanol (19 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt inntil fullført oppløsning. Løsningen ble avkjølt til ~ -5 °C, natriumborhydrid (0,28 g) ble tilsatt og blandingen ble deretter omrørt i 2 timer. Vann (50 ml) ble deretter tilsatt for å stanse reaksjonen og blandingen ble omrørt kraftig ved 20 °C i 30 minutter.

15 Lagene ble atskilt og den vandige fasen ble kastet. Det organiske laget ble deretter løsningsmiddelbyttet inn i metanol (75 ml). Cesiumfluorid (11,4 g) og eddiksyre (1,7 g) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved 20 °C i ca. 22 timer. Blandingens volum ble redusert (til ca. 60 ml) og metyltetrahydrofuran (100 ml) og vann (50 ml) ble tilsatt for å muliggjøre en

20 fase separering. Det vandige laget ble kastet og det organiske laget ble inndampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (12,0 g, 70 %).

Eksempel 1: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt (Form 1)

25 Etanol (14 ml) ble tilsatt til bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl]amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester (1,5 g) og varmet ved ~70 °C i 1 time. Temperaturen ble deretter senket til 50 °C og ravsyre (251,25 mg, 1,05 ekv.) i etanol (2 ml) ble tilsatt porsjonsvis i løpet av ca. 4 timer. Etter at all syren var tilsatt, ble vann (2,25 ml) tilsatt, etterfulgt av ytterligere 30 min ved 50 °C.

30 Reaksjonen ble deretter temperatursykket mellom 0 °C og 40 °C over 3 dager. Det resulterende hvite, faste stoffet ble isolert ved filtrering, vasket med etanol og

tørket i en vakuumovn ved omgivelsestemperatur for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk, fast stoff (727 mg).

Referanseeksempel 2: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt (Form 2)

Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester (fremstilt som i Fremstilling 1) (200 mg) ble suspendert i metanol (1,5 ml) ved ~70 °C. En første porsjon (100 µl) av ravsyre i metanol ble tilsatt fra total ravsyre (67mg, 2,1 ekv.) i metanol (0,5 ml), og temperaturen ble redusert til 50 °C. Den gjenværende ravsyren i metanol ble tilsatt i ytterligere fire porsjoner (100 µl) i løpet av ca. 5 timer, med ytterligere metanol (1 ml) tilsatt etter 3 timer for å erstatte tapt løsningsmiddel. Etter ytterligere 30 min ble den resulterende oppslemmingen temperatursyklet mellom 0 °C og 40 °C over 5 dager. Det resulterende faste stoffet ble isolert ved filtrering, vasket med THF, tørket på filterpapir og deretter i en vakuumovn for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk, fast stoff (148 mg).

Referanseeksempel 3: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt (Form 2)

Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester (2 g) ble oppløst i metanol (16 ml) ved ~70 °C i løpet av en periode på 1 time. Etter ytterligere 1 time ble ravsyre (335 mg) i metanol (4 ml) tilsatt og dette ble hensatt til temperatursyklus mellom 0 °C og 40 °C over 2 dager. Det resulterende faste stoffet ble isolert ved filtrering, vasket med metanol, tørket på filterpapir og deretter tørket ved 40 °C i en vakuumovn natten over for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk, fast stoff (979 mg). Dette ble bekreftet ved DSC til være Form 2.

Referanseeksempel 4: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl})-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt (Form 3)

Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl})-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester (200 mg) ble suspendert i tetrahydrofuran (1,5 ml) ved ~70 °C. En første porsjon (100 µl) av ravsyre i metanol ble tilsatt fra total ravsyre (33,5 mg, 1,05 ekv.) i THF (0,5 ml) og temperaturen ble redusert til 50 °C. Den gjenværende ravsyren i metanol ble tilsatt i fire ytterlige porsjoner i løpet av ca. 5 timer, med ytterligere THF (1 ml) tilsatt etter 1 time for å erstatte tapt løsningsmiddel. Etter ytterligere 30 minutter, ble den resulterende oppslemmingen temperatursyklet mellom 0 °C og 40 °C over 5 dager. Det resulterende faste stoffet ble isolert ved filtrering, vasket med metanol, tørket på filterpapir natten over og deretter i en vakuumovn for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk, fast stoff (140 mg).

15

Eksempel 2: Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl})-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt (Form 1)

Bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-{{{(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl}amino}metyl})-5-metoksyfenylkarbamoyl)-etyl]piperidin-4-ylester ravsyresalt, fremstilt som i Eksempel 1 (363,6 g) ble oppløst i 14 % vann i tetrahydrofuran (2906 ml) ved ~20 °C og omrørt i 1,5 timer inntil en løsning ble dannet. Isopropanol (635 ml) ble tilsatt til den klare løsningen som deretter ble oppvarmet til 36 ±3 °C. Kim (0,91 g) ble tilsatt og løsningen ble omrørt ved ~36 ±3 °C i ca. 1 time. Isopropanol (6080 ml) ble deretter tilsatt til blandingen i løpet av ca. 12 timer. Suspensjonen ble deretter holdt ved 36 ±3 °C i ca. 1 time før den ble avkjølt til ~20 °C og holdt ved denne temperaturen i minst en ytterligere time. Den resulterende utfellingen ble isolert ved filtrering, vasket med THF:isopropanol:vann (70:25:5, 3636 ml) og deretter TBME (3636 ml) og tørket under vakuum ved ~60 °C for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk, fast stoff.

30

Eksempel 3 - Termisk analyse

DSC-termogrammer av faststoff-formene, Form 1, 2 og 3, ble oppnådd ved anvendelse av et TA Instruments Q1000 calorimeter nummer: 970001.901, og serienummer: 1000-0126. Prøven ble veid i en aluminiumsskål, et skållokk ble plassert ovenpå og krympet lett, uten å lukke skålen. Forsøkene ble utført ved å anvende en oppvarmningshastighet på 10 °C min⁻¹.

Et representativt DSC-termogram for en prøve av hver av Formene 1, 2 og 3 ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl)amino]metyl)-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl] piperidin-4-ylester, som fremstilt ved metoden beskrevet i Eksempel 1, og Referanseeksempler 2 og 4, er vist i Figur 1 til 3.

Eksempel 4 - Røntgen-pulverdiffraksjon

Røntgen-pulverdiffraksjon (XRPD) data av faststoff-formene, Form 1, 2 og 3 ble oppnådd på et PAnalytical X.Pert Pro pulverdiffraktometer, modell PW3040/60, ved anvendelse av en XCelerator detektor. Akkvisisjonsbetingelsene var: stråling: Cu K α , generatorspenning: 40 kV, generatorstrøm: 45 mA, startvinkel: 2,0° 2 θ , sluttvinkel: 40.0° 2 θ , trinnstørrelse: 0,0167° 2 θ , tid pr. trinn: 31,75 sekunder. Prøven ble fremstilt ved å montere noen få milligram av prøve på en silisiumskive (null bakgrunn), som resulterte i et tynt lag av pulver. Karakteristiske XRPD-vinkler og d-avstander er registrert i Tabell 1 for en prøve av hver av formene Form 1, 2 og 3, som fremstilt ved metoden beskrevet i Eksempel 1 og Referanseeksempler 2 og 4.

Tabell 1. Karakteristiske XRPD-topposisjoner for Formene 1- 3.

Form 1		Form 2		Form 3	
2 θ	d- avstand/Å	2 θ	d- avstand/Å	2 θ	d- avstand/Å
5,0	17,7	5,0	17,8	5,0	17,6
5,7	15,6	5,7	15,5	7,2	12,3
7,1	12,4	7,1	12,4	11,2	7,9
10,0	8,9	9,0*	9,8*	14,3	6,2
12,6	7,0	9,9	9,0	15,6	5,7
13,8	6,4	13,8	6,4	17,4*	5,1*
14,4	6,1	14,2	6,2	20,5	4,3
15,5	5,7	16,6	5,3	21,5	4,1
16,1	5,5	17,5	5,1	25,6	3,5
16,4	5,4	19,7	4,5	25,9	3,4
16,9	5,3	<u>20,7</u>	<u>4,3</u>		
17,8	5,0	21,4	4,2		
18,5	4,8	25,8	3,4		
20,2	4,4				
20,5	4,3				
21,4	4,1				
25,3	3,5				
25,8	3,5				
26,3*	3,4*				

Karakteristiske topposisjoner og beregnede d-avstander er oppsummert i Tabell 1. Disse ble beregnet fra rådata ved anvendelse av Highscore programvare. Topper markert med en * atskiller disse formene fra de andre. Andre topper (understreket og i uthevet skrift) atskiller også formene, imidlertid er der skuldre eller lavintensitetstopper av en annen form i kort avstand som gjør disse toppene mindre spesifikke enn de med en avtonet bakgrunn.

10 XRPD-data er illustrert i Figurene 4 til 6, henholdsvis.

Eksempel 5 - FT-IR

FT-IR spektrum av de faste formene, Formene 1, 2 og 3, ble registrert ved anvendelse av et Nicolet Avatar 360 FT-IR spektrometer, utstyrt med en Diamond/ZnSe ATR Accessory ved 4 cm^{-1} oppløsning, over frekvensområdet 4000 til 700 cm^{-1} .

Form 1-bånd ble observert ved: 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, og 707 cm^{-1} .

Form 2-bånd ble observert ved: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839, og 750 cm^{-1} .

Form 3-bånd ble observert ved: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 og 721 cm^{-1} .

Dataene for en representativ prøve av hver av Formene 1, 2 og 3 er vist i Figurene 7 til 9, henholdsvis.

Eksempel 6 - Dynamisk fuktsorpsjonsvurdering

En dynamisk fuktsorpsjon (DVS) profil av Form 1 ble oppnådd ved anvendelse av en SMS DVS-1 med vann som et reagens ved $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. 20 - 30 mg av prøve ble plassert i en glasskuvette og bragt i likevekt ved 30 % RH. % RH ble økt til 90 % i 10 % trinn. % RH ble deretter redusert til 0 % i 10 % trinn og til slutt økt til 30 % RH, igjen i 10 % trinn. Resultatene av to sorpsjon-/desorpsjonssykler er vist i Figur 10.

DVS-profilen viser at succinatsaltet, Form 1, har en reversibel sorpsjon-/desorpsjonsprofil med et rimelig nivå av hygroskopisitet (mindre enn ca. 2,0 % vektøkning i fuktighetsområdet fra 30 % relativ fuktighet til 90 % relativ fuktighet). Den reversible fuktighet sorpsjon-/desorpsjonsprofilen viser at Form 1

succiantsaltet, ifølge foreliggende oppfinnelse, har en akseptabel hygroskopisitet og er ikke henflytende, derved gjør det egnet for farmasøytisk utvikling.

P A T E N T K R A V

5

1. Ravsyresalt av bifenyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-[(*R*)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etylamino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-yl-ester som er den krystallinske faststoff-

10

k a r a k t e r i s e r t v e d et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med diffraksjonstopper ved 2θ verdier på 5,0, 5,7, 7,1, 10,0, 12,6, 13,8, 14,4, 15,5, 16,1, 16,4, 16,9, 17,8, 18,5, 20,2, 20,5, 21,4, 25,3, 25,8 og 26,3.

15

2. Krystallinsk Form 1 ravsyresalt ifølge krav 1, hvor saltet er kjennetegnet ved:

i) en differensiell scanning kalorimetri kurve som viser et smeltepunkt i området fra 170 °C til 180 °C; eller

20

ii) et infrarødt absorpsjonsspektrum med betydelige bånd ved omtrent 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, og 707 cm^{-1} .

25

3. Krystallinsk Form 1 ravsyresalt ifølge krav 1 eller 2, som er i mikronisert form.

4. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og et krystallinsk Form 1 ravsyresalt ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3.

30

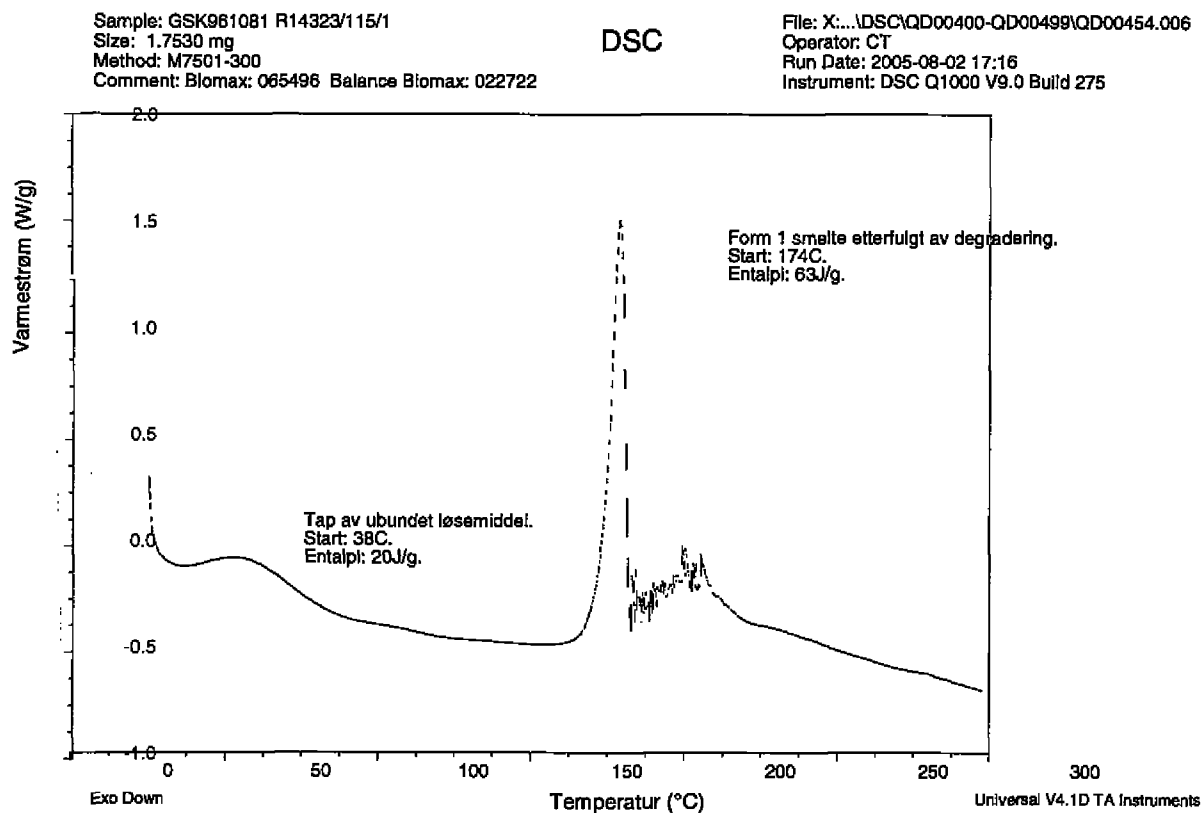
5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 4, hvor preparatet dessuten omfatter et steroid antiinflammatorisk middel.

6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvor det steroide antiinflammatoriske midlet er $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-oksoandrost-1,4-dien- 17β -karbotiosyre S-fluormetylester eller et solvat derav.
- 5 7. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvor det steroide antiinflammatoriske midlet er flutikasonpropionat.
8. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 7, hvor preparatet er formulert for administrering ved inhalering.
- 10 9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 4, som er i mikronisert form.
10. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8, hvor bærereren er laktose, stivelse, mannitol, dekstrose, polymelkesyre, polylaktid-co-glykolid eller en kombinasjon derav.
- 15 11. Kombinasjon som omfatter:
 - (a) et krystallinsk Form 1 ravsyresalt ifølge krav 1 eller 2; og
 - (b) et steroid antiinflammatorisk middel.
- 20 12. Kombinasjon ifølge krav 11, hvor det steroide antiinflammatoriske midlet er $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-oksoandrost-1,4-dien- 17β -karbotiosyre S-fluormetylester eller et solvat derav.
- 25 13. Kombinasjon ifølge krav 11, hvor det steroide antiinflammatoriske midlet er flutikasonpropionat.
14. Krystallinsk Form 1 ravsyresalt av bifenyyl-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4-
 30 {[(R)-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-yl-ester ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse i terapi eller som et medikament.

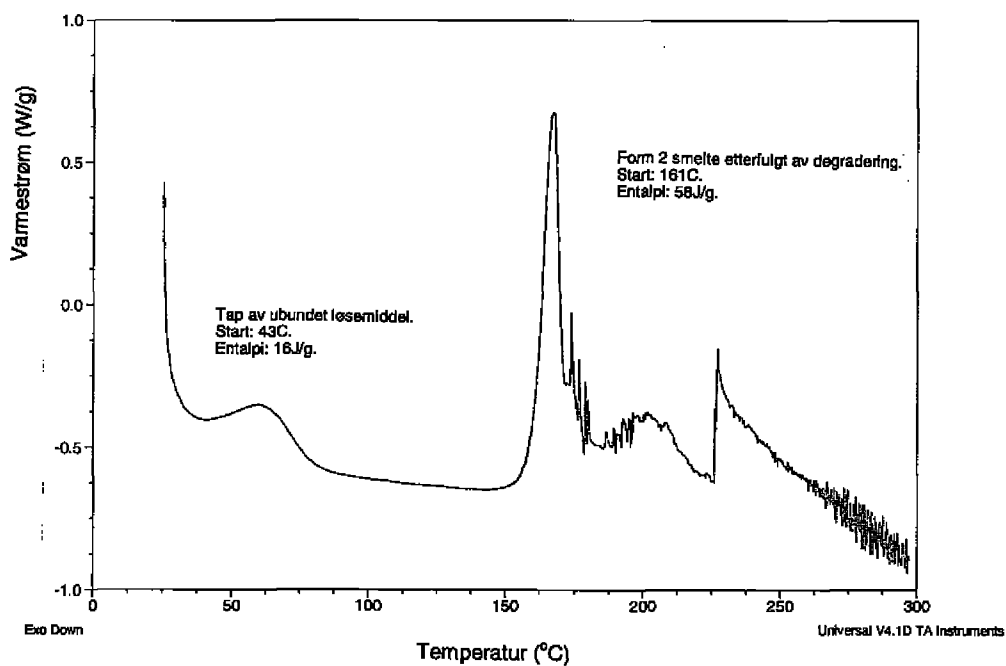
15. Anvendelse av et krystallinsk Form 1 ravsyresalt av bifeny-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4- $\{[(R)$ -2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-yl ester ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, for fremstilling av et medikament
5 for behandling av en lungesykdom.
16. Anvendelse ifølge krav 15, hvor lungesykdommen er kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma.
- 10 17. Anvendelse av:
(a) et krystallinsk Form 1 ravsyresalt av bifeny-2-ylkarbaminsyre 1-[2-(2-klor-4- $\{[(R)$ -2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-5-yl)etyl-amino]metyl}-5-metoksyfenylkarbamoyl)etyl]piperidin-4-yl-ester ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3; og
15 (b) et steroid antiinflammatorisk middel;
i fremstillingen av et medikament for behandling av en lungesykdom.
18. Anvendelse ifølge krav 17, hvor det steroide antiinflammatoriske midlet er 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-oksoandrost-1,4-dien-17 β -karbotiosyre S-fluormetylester eller et solvat derav.
20
19. Anvendelse ifølge krav 17, hvor det steroide antiinflammatoriske midlet er flutikasonpropionat.
- 25 20. Fremgangsmåte for fremstilling av Form 1 ravsyresaltet ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter trinnene:
oppløsning av ravsyresaltet i vandig THF (10 - 18 %, for eksempel 10 - 16 %), ved en temperatur i området 18 til 23 °C, for eksempel omkring 20 °C;
tilsetning av et første volum av en lavere alkohol, for eksempel etanol eller
30 isopropanol, spesielt isopropanol, og oppvarming til 32 - 40 °C;
eventuelt kimsetting med Form 1;
tilsetning av et andre volum av den lavere alkoholen, for eksempel over flere timer, fortrinnsvis omkring 12 timer;

avkjøling til temperatur i området 18 til 23 °C, for eksempel omkring 20 °C; og oppsamling av det krystallinske produktet.

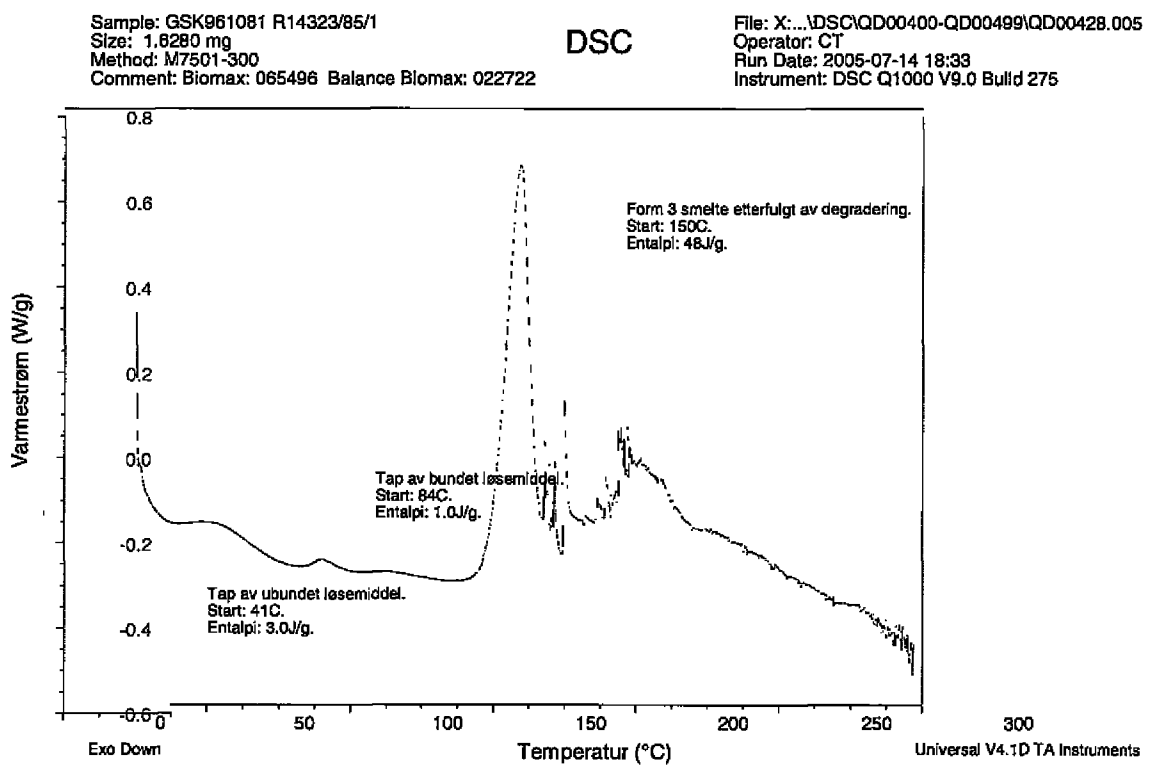
Figur 1



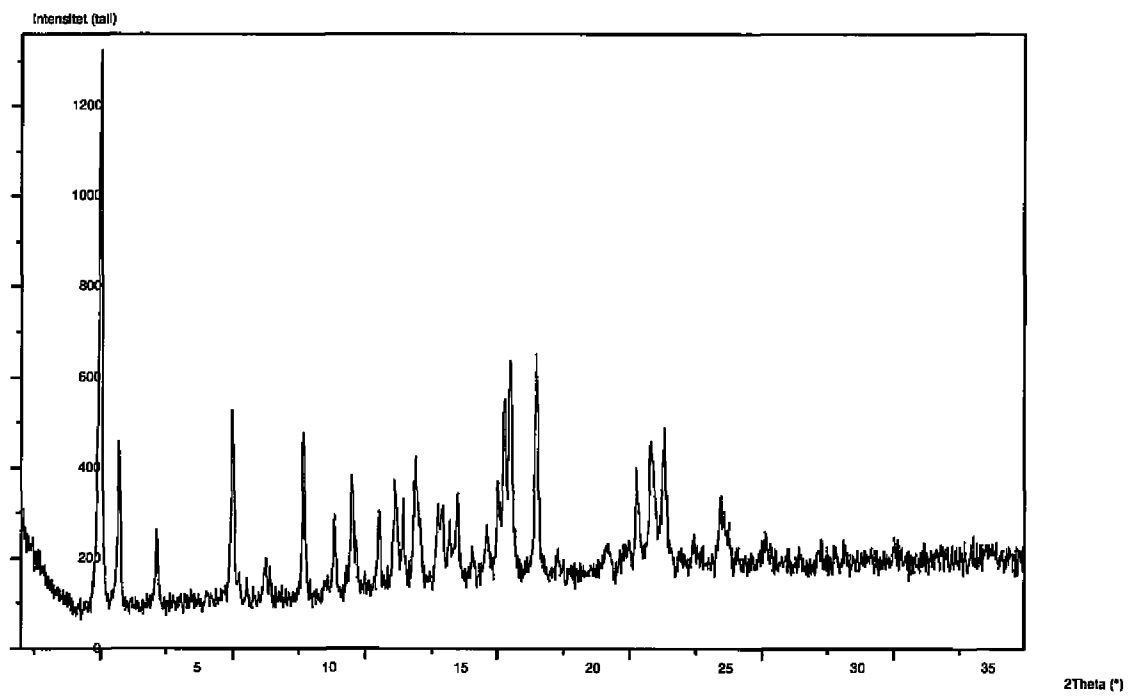
Figur 2

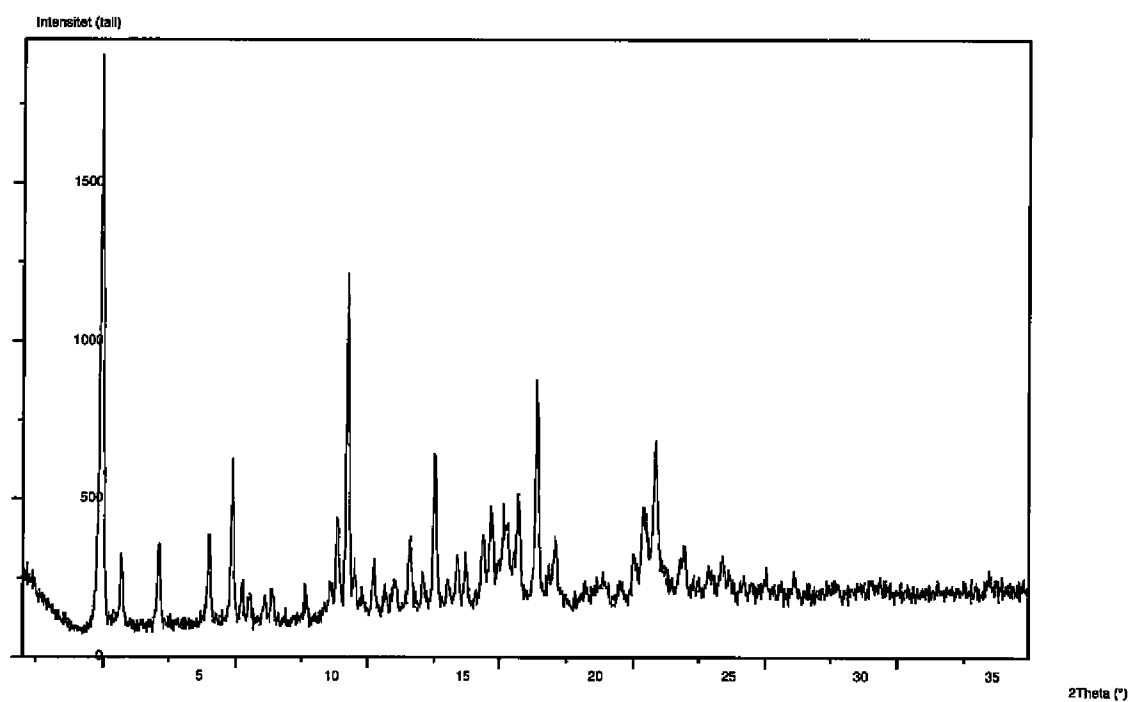
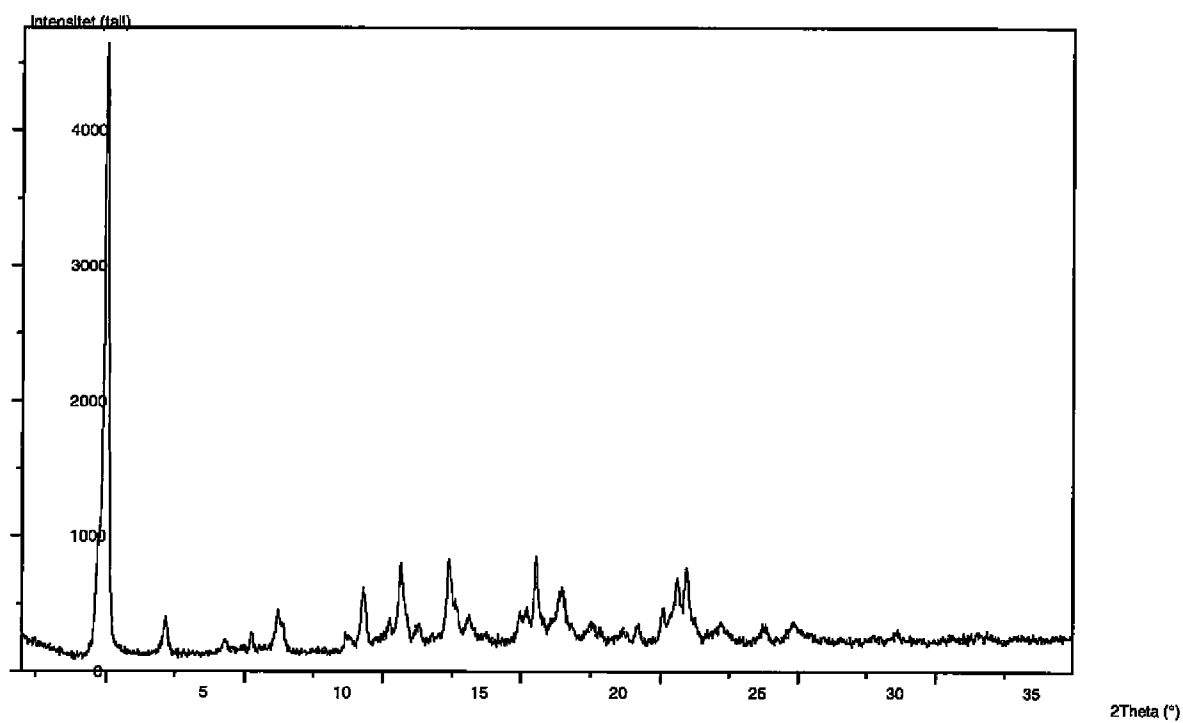


Figur 3

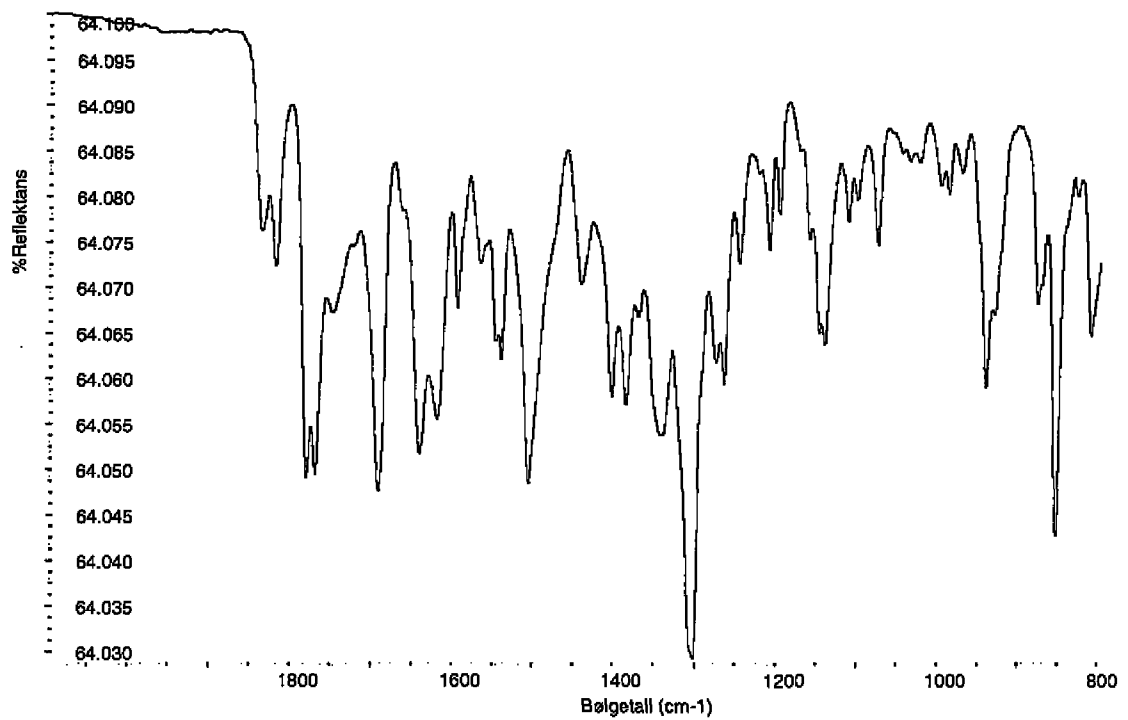
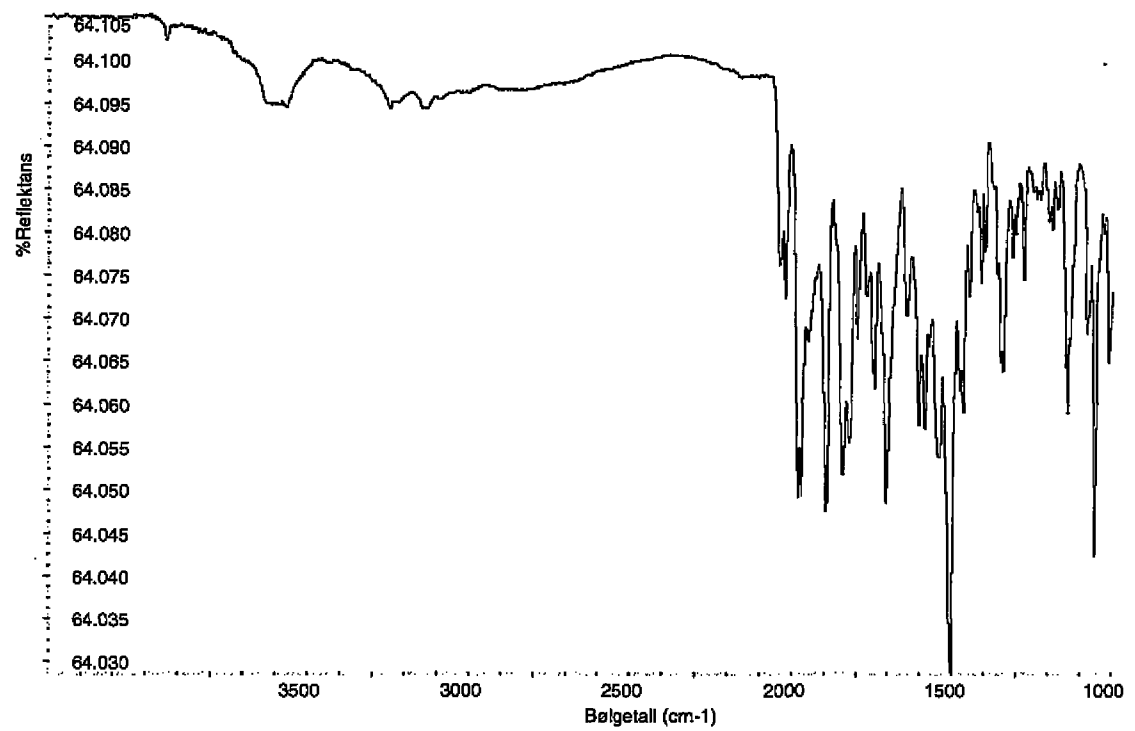


Figur 4



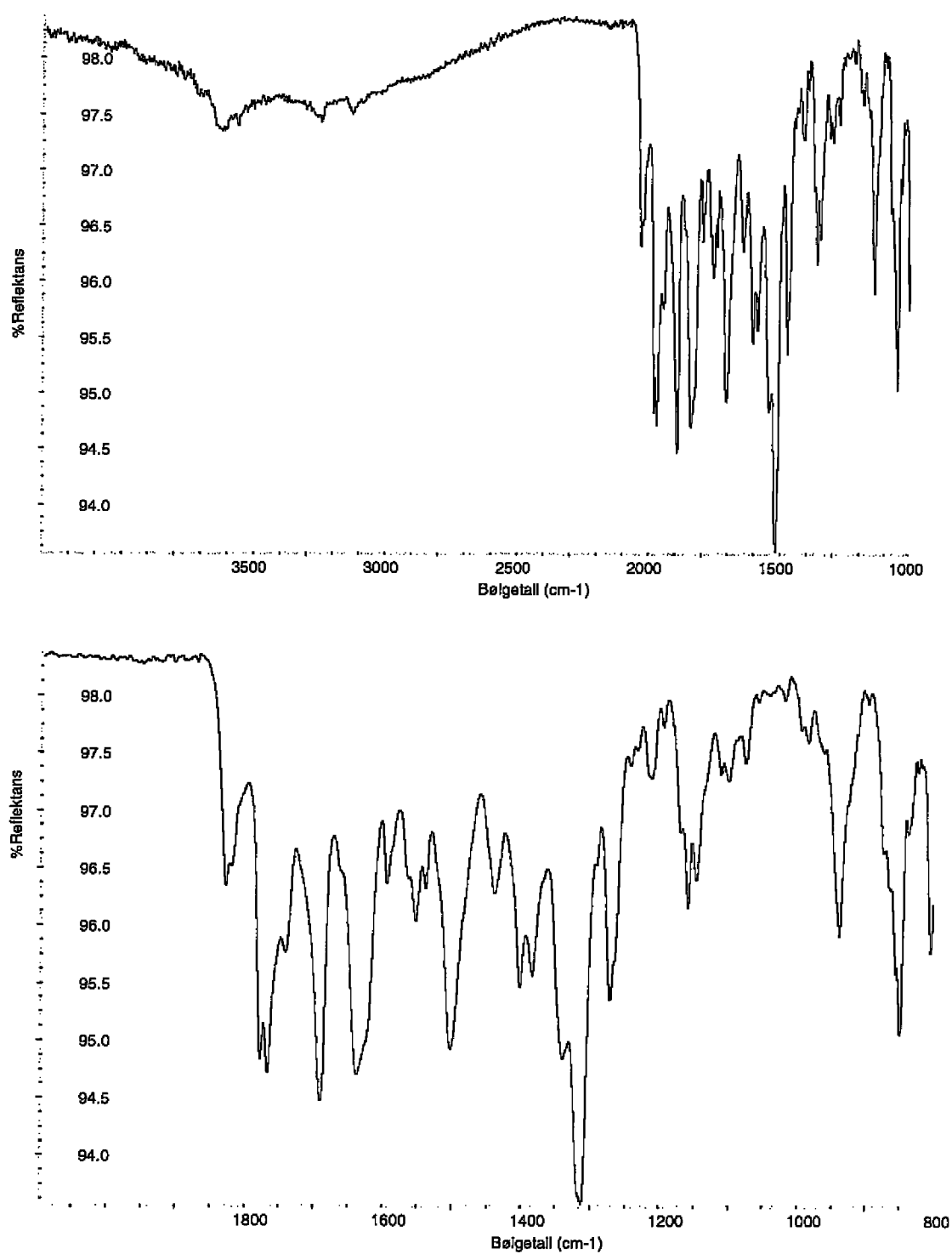
Figur 5**Figur 6**

Figur 7

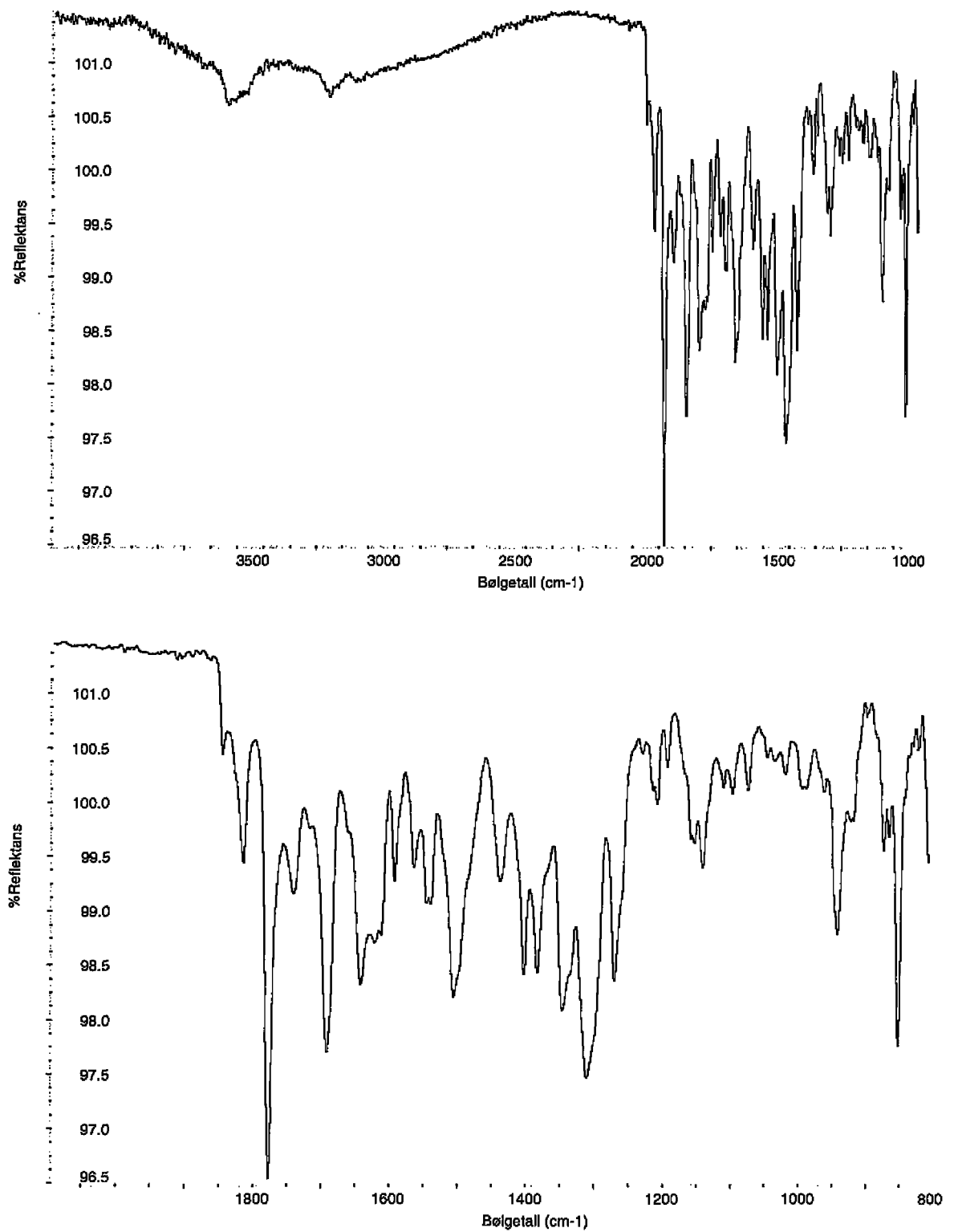


(Data er presentert som 4000-700 cm⁻¹ (top) og 2000-700cm⁻¹ (bunn))

Figur 8



(Data er presentert som 4000-700 cm^{-1} (top) og 2000-700 cm^{-1} (bunn))

Figur 9

(Data er presentert som 4000-700 cm⁻¹ (top) og 2000-700cm⁻¹ (bunn).)

Figur 10 - Dynamisk "Damp Sorption Assessment" av ravsyre saltet, Form 1

