

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 623

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013-526**
(22) Přihlášeno: **04.07.2013**
(40) Zveřejněno: **14.01.2015**
(Věstník č. 2/2015)
(47) Uděleno: **23.02.2017**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **05.04.2017**
(Věstník č. 14/2017)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2006/021776 A1.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Violetta Kiss, Pálfa H-7042, HU
Luděk Řidvan, Praha 10, CZ
Marcela Tkadlecová, Praha 6, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ

(74) Zástupce:

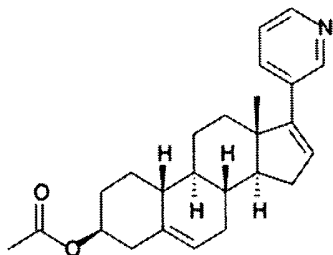
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:

Soli abirateronu acetátu

(57) Anotace:

Nové pevné formy solí abirateronu acetátu vzorce I a kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující benzensulfonovou a fumarovou, v krystalické nebo amorfní formě, jejich způsob přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice. Použití těchto solí pro přípravu abirateronu acetátu ve formě volné báze nebo ve formě jakékoliv jiné farmaceutické soli abirateronu acetátu je taktéž řešením předloženého vynálezu.



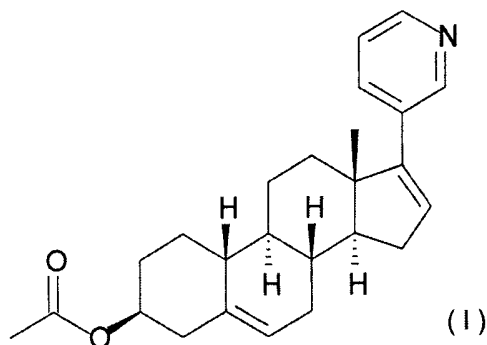
(1)

CZ 306623 B6

Soli abirateronu acetátuOblast techniky

5

Předmětem vynálezu jsou nové pevné formy abirateronu acetátu vzorce I,



10 v krystalické nebo amorfní formě, způsob jejich přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice. Použití těchto nových solí pro přípravu abirateronu acetátu ve formě volné báze nebo ve formě jakékoliv jiné farmaceutické soli abirateronu acetátu je rovněž předmětem vynálezu.

15 Dosavadní stav techniky

Sloučenina 3β-Acetoxy-17-(3-pyridyl)-androst-5,16-dien, známá pod názvem abirateron acetát (CAS 154229-18-2), je inhibitorem biosyntézy androgenů. Selektivně inhibuje enzym 17α-hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17), který katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na prekurzory testosteronu, DHEA, resp. androstendionu 17α-hydroxylací a štěpením vazby C17,20. Abirateron acetát se používá spolu s prednisonem nebo prednisolonek k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů. Abirateron acetát se *in vivo* metabolizuje na abirateron.

25 Příprava solí abirateronu acetátu a kyseliny vinné, octové, jablečné, methansulfonové, ditoluoyl-vinné, chlorovodíkové a sírové, je popsána v patentu WO2006021776. Dále je zde popsán postup pro přípravu abirateronu acetátu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli zahrnující izolaci soli, např. methansulfonátu, abirateronu acetátu z methyl terc-butyl etheru. Způsob čištění abirateronu acetátu pomocí soli trifluoromethanesulfonátu abirateronu acetátu je dále popsán v patentovém dokumentu CN102030798.

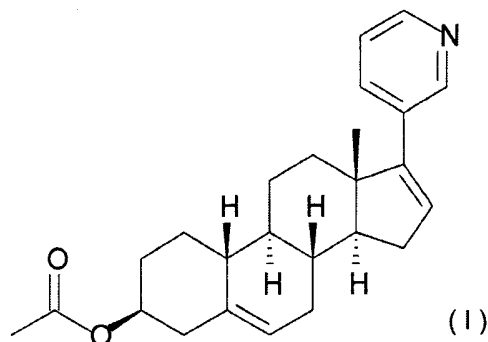
Některé soli abirateronu acetátu popsané v patentu WO2006021776 jsou připravovány s nízkým až středním výtěžkem a čistící efekt není dostatečný. K dosažení požadované čistoty je potřeba krystalizaci opakovat.

35

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové farmaceuticky akceptovatelné soli abirateronu acetátu vzorce I,

40



a kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující benzensulfonovou a fumarovou, a to v krystalické nebo amorfní formě, způsob jejich přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice. Použití těchto nových solí pro přípravu abirateronu acetátu ve formě volné báze nebo ve formě jakékoliv jiné farmaceutické soli abirateronu acetátu je rovněž předmětem vynálezu.

Objasnění výkresů

- | | | |
|----|------------|---|
| 10 | Obrázek 1 | XRPD záznam soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové |
| | Obrázek 2 | DSC křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové |
| | Obrázek 3 | TGA křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové |
| | Obrázek 4 | DVS křivka soli abirateron acetátu a kyseliny benzensulfonové |
| 15 | Obrázek 5 | IR spektrum soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové |
| | Obrázek 6 | ¹ H-NMR spektrum soli abirateron acetátu a kyseliny benzensulfonové |
| | Obrázek 7 | NMR spektrum v pevné fázi – abirateronu acetátu (nahore) a soli abirateronu acetátu s benzensulfonovou kyselinou (dole) |
| 20 | Obrázek 8 | XRPD záznam soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové |
| | Obrázek 9 | DSC křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové |
| | Obrázek 10 | TGA křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové |
| | Obrázek 11 | DVS křivka soli abirateron acetátu a kyseliny p-toluensulfonové |
| | Obrázek 12 | IR spektrum soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové |
| | Obrázek 13 | ¹ H-NMR spektrum soli abirateron acetátu a kyseliny p-toluensulfonové |
| 25 | Obrázek 14 | NMR spektrum v pevné fázi – abirateronu acetátu (nahore) a soli abirateronu acetátu s p-toluensulfonovou kyselinou (dole) |
| | Obrázek 15 | XRPD záznam soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové |
| | Obrázek 16 | DSC křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové |
| | Obrázek 17 | TGA křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové |
| 30 | Obrázek 18 | DVS křivka soli abirateron acetátu a kyseliny fumarové |
| | Obrázek 19 | IR spektrum soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové |
| | Obrázek 20 | ¹ H-NMR spektrum soli abirateron acetátu a kyseliny fumarové |
| | Obrázek 21 | NMR spektrum v pevné fázi – soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové |

Podrobný popis vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou soli abirateronu acetátu ze skupiny benzensulfonát a fumarát. Tyto soli se ukázaly vhodné pro farmaceutické použití, zejména pro své výhodné fyzikálně-chemické vlastnosti a snadno reprodukovatelný způsob přípravy, který je vhodný i pro výrobu v průmyslovém měřítku. Výhodnost těchto pevných forem spočívá i v dobré zpracovatelnosti při přípravě farmaceutické kompozice a ve vysokém výtěžku a vysoké čistotě dosažitelné při jejich přípravě.

Vynález zahrnuje soli abirateronu acetátu s kyselinou benzensulfonovou a fumarovou v krystalické nebo amorfní formě.

Vynález dále zahrnuje soli abirateronu acetátu s kyselinou benzensulfonovou, a fumarovou v nesolvatované formě, solvatované formě i ve formě hydrátů.

Soli podle vynálezu mohou existovat v několika pevných formách v závislosti na zvolených podmínkách přípravy. Tyto formy se liší vnitřní strukturou (polymorfismus) a mohou vykazovat rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti. Vynález zahrnuje tyto jednotlivé polymorfy i jejich směsi v libovolném poměru.

Všechny soli podle vynálezu byly připraveny reakcí abirateronu acetátu s kyselinou ze skupiny zahrnující benzensulfonovou kyselinu a fumarovou kyselinu v rozpouštědle vybraném ze skupiny C1–C4 alkyl alkoholů. Tato rozpouštědla se ukázala vhodná pro přípravu solí abirateronu acetátu podle tohoto vynálezu ve vysokém výtěžku a vysoké čistotě. Rozpouštědla ze skupiny C1–C4 alkyl alkoholů jsou navíc vhodná i z hlediska bezpečnosti při přípravě farmaceuticky vhodných substancí. Ve výhodném provedení se ze skupiny C1–C4 alkyl alkoholů použije 2-propanol.

Reakce abirateronu acetátu s kyselinou benzensulfonovou nebo fumarovou se provádí při teplotě 40 až 60 °C, s výhodou při teplotě kolem 50 °C. Výsledná sůl se izoluje z reakční směsi po ochlazení na laboratorní teplotu, případně teplotu 20 °C až –10 °C.

Krystalická sůl abirateronu acetátu a benzensulfonové kyseliny podle vynálezu vykazuje charakteristický XRPD záznam, který je zobrazen na obrázku 1. XRPD záznam byl pořízen na zařízení X-Ray Powder Diffractometer (XTERT PRO MPD PANalytical).

Přehled nejvýznačnějších píků rentgenového difraktogramu je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1:

Pozice [°2θ]	Mezirovinná vzdálenost [nm]	Relativní intenzita [%]
540	1,6362	5,2
6,50	1,3584	11,8
8,04	1,0987	9,2
10,10	0,8751	15,1
12,23	0,7234	42,4
13,11	0,6749	7,1
14,50	0,6105	15,1
15,44	0,5735	12,3
16,43	0,5392	19,2
18,14	0,4887	100,0
18,82	0,4711	21,6
19,76	0,4489	13,3
21,06	0,4216	7,1
22,64	0,3924	7,5
23,17	0,3836	26,5
23,66	0,3757	21,6
24,16	0,3681	4,8
24,74	0,3596	3,3
25,07	0,3549	3,6
25,47	0,3494	2,4
26,36	0,3378	2,6
28,64	0,3114	3,3
29,31	0,3044	3,4
30,23	0,2954	2,7

5

Krystalická sůl abirateronu acetátu a benzensulfonové kyseliny může být dále charakterizována termickými analytickými metodami. DSC křivka (Perkin Elmer Pyris 1 DSC) na obrázku 2 měřená v rozsahu 50 až 220 °C ukazuje následující charakteristické hodnoty: $T_{\text{onset}}=203,5\text{ °C}$ a $T_{\text{peak}}=205,1\text{ °C}$. TGA křivka (Perkin Elmer TGA 6) na obrázku 3 ukazuje hmotnostní úbytek benzensulfonátu abirateronu acetátu 0,39 % v teplotním rozsahu 20 až 250 °C.

10

DVS analýza na obrázku 4 ukazuje mírnou změnu hmoty krystalického benzensulfonátu abirateronu acetátu, a to 1,1 % v rozsahu relativní vlhkosti prostředí 0 až 90 %. Tato sůl je tedy mírně hygroskopická.

- 5 Krystalická sůl abirateronu acetátu a benzensulfonové kyseliny, získaná postupem podle vynálezu popsaným výše, byla izolována ve vysokém výtěžku (62,6 %) a ve výborné čistotě (99,8 %).

Pro srovnání uvádíme amorfni sůl abirateronu acetátu a *p*-toluensulfonové kyseliny, vykazující charakteristický XRPD záznam, který je zobrazen na obrázku 8. XRPD záznam byl pořízen na zařízení X-Ray Powder Diffractometer (X'PERT PRO MPD PANalytical).

- 10 Amorfni sůl abirateronu acetátu a *p*-toluensulfonové kyseliny může být dále charakterizována termickými analytickými metodami. DSC křivka (Perkin Elmer Pyris 1 DSC) na obrázku 9 měřená v rozsahu 50 až 220 °C ukazuje následující charakteristické hodnoty: $T_{\text{peak},1} = 76,4$ °C (voda), $T_g = 96,6$ °C, $T_{\text{onset},2} = 109,8$ °C a $T_{\text{peak},2} = 132,0$ °C. TGA křivka (Perkin Elmer TGA 6) na obrázku 10 ukazuje hmotnostní úbytek *p*-toluensulfonátu abirateronu acetátu 2,91 % v teplotním rozsahu 20 až 240 °C.

DVS analýza na obrázku 11 ukazuje změnu hmoty krystalického *p*-toluensulfonátu abirateronu acetátu v rozsahu relativní vlhkosti prostředí 0 až 90 %. Pozorovaná absorpce vody je 15,5 % a ztráta vody při desorpci je 13,8 %, dochází tedy k zadržení vody v množství 1,7 %. To znamená, že amorfni sůl abirateronu acetátu a *p*-toluensulfonové kyseliny je hygroskopická.

- 20 Amorfni sůl abirateronu acetátu a *p*-toluensulfonové kyseliny, získaná obdobným postupem podle vynálezu popsaným výše, byla izolována ve výtěžku (72,3 %), ale ne v tak vysoké čistotě.

Krystalická sůl abirateronu acetátu a fumarové kyseliny podle vynálezu vykazuje charakteristický XRPD záznam, který je zobrazen na obrázku 15. XRPD záznam byl pořízen na zařízení X-Ray Powder Diffractometer (X'PERT PRO MPD PANalytical).

25

Přehled nejvýznačnějších píků rentgenového difraktogramu je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2:

30

Pozice [2θ]	Mezirovinná vzdálenost [nm]	Relativní intenzita [%]
6,09	1,4510	100,0
6,75	1,3076	16,8
8,95	0,9869	6,4
1,15	0,7926	8,7
12,23	0,7232	35,6
13,14	0,6733	20,8
13,93	0,6350	5,6
14,94	0,5924	12,2
16,54	0,5356	19,2

17,68	0,5013	13,8
18,33	0,4835	39,1
19,63	0,4519	14,8
19,93	0,4451	21,2
21,33	0,4162	36,7
22,53	0,3943	14,8
25,44	0,3498	9,7
27,22	0,3274	10,3
27,91	0,3194	14,7

5 Krystalická sůl abirateronu acetátu a fumarové kyseliny může být dále charakterizována termickými analytickými metodami. DSC křivka (Perkin Elmer Pyris 1 DSC) na obrázku 16 měřená v rozsahu 50 až 250 °C ukazuje následující charakteristické hodnoty: $T_{\text{onset}} = 162,9\text{ °C}$ a $T_{\text{peak}} = 165,1\text{ °C}$. TGA křivka (Perkin Elmer TGA 6) na obrázku 17 ukazuje hmotnostní úbytek fumarátu abirateronu acetátu 0,19 % v teplotním rozsahu 20 až 250 °C.

10 DVS analýza na obrázku 18 ukazuje zanedbatelnou změnu hmoty krystalického fumarátu abirateronu acetátu, a to 0,1 % v rozsahu relativní vlhkosti prostředí 0 až 90 %. Tato sůl je tedy nehygroskopická.

Krystalická sůl abirateronu acetátu a fumarové kyseliny, získaná postupem podle vynálezu popsaným výše, vykazovala výbornou čistotu 99,9 %.

15 Nové soli abirateronu acetátu podle vynálezu jsou snadno připravitelné jednostupňovým procesem v prostředí rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel ze skupiny C1–C4 alkyl alkoholů, s výhodou 2–propanolu, a to v dobrém až výborném výtěžku a chemické čistotě.

20 Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1

25 Příprava soli abirateronu acetátu a benzensulfonové kyseliny

250 mg (0,662 mmol) abirateronu acetátu bylo rozpuštěno v 2,5 ml 2–propanolu při teplotě 50 °C. 105 mg (0,662 mmol) benzensulfonové kyseliny bylo rozpuštěno v 2–propanolu při laboratorní teplotě a takto připravený roztok byl po kapkách přidáván k roztoku API o teplotě 50 °C.

30 Roztok byl při teplotě 50 °C míchán v uzavřené ampuli po dobu alespoň 1 hodiny, následně ochlazen na laboratorní teplotu a míchán přes noc. Získaná suspenze byla zfiltrována a sušena za vakua při laboratorní teplotě. Výtěžek: 222 mg (62,6 %)

Metodou $^1\text{H-NMR}$ byl stanoven stechiometrický poměr abirateronu acetátu a benzenesulfonové kyseliny přibližně 1:1.

35

Příklad 2

Příprava soli abirateronu acetátu a *p*-toluensulfonové kyseliny – nevykazující vysokou čistotu
 250 mg (0,662 mmol) abirateronu acetátu bylo rozpuštěno v 2,5 ml 2-propanolu při teplotě
 50 °C. 126 mg (0,662 mmol) *p*-toluensulfonové kyseliny bylo rozpuštěno v 2-propanolu při
 5 laboratorní teplotě a takto připravený roztok byl po kapkách přidáván k roztoku API o teplotě
 50 °C.

Roztok byl při teplotě 50 °C míchán v uzavřené ampuli po dobu alespoň 1 hodiny, následně
 ochlazen na laboratorní teplotu a míchán přes noc. Získaná suspenze byla zfiltrována a sušena za
 10 vakua při laboratorní teplotě. Výtěžek: 272 mg (72,3 %)

Metodou ¹H-NMR byl stanoven stechiometrický poměr abirateronu acetátu a *p*-toluensulfonové
 kyseliny přibližně 1:1.

15 Příklad 3

Příprava soli abirateronu acetátu a fumarové kyseliny

250 mg (0,662 mmol) abirateronu acetátu bylo rozpuštěno v 2,5 ml 2-propanolu při teplotě
 20 50 °C. 154 mg (1,324 mmol) fumarové kyseliny bylo rozpuštěno v 2-propanolu při laboratorní
 teplotě a takto připravený roztok byl po kapkách přidáván k roztoku API o teplotě 50 °C.

Roztok byl při teplotě 50 °C míchán v uzavřené ampuli po dobu alespoň 1 hodiny, následně
 ochlazen na laboratorní teplotu a míchán přes noc. Získaná suspenze byla zfiltrována sušena za
 vakua při laboratorní teplotě. Výtěžek: 205 mg (50,8 %)

25 Metodou ¹H-NMR byl stanoven stechiometrický poměr abirateronu acetátu a fumarové kyseliny
 přibližně 1:1,5.

Seznam analytických metod

30 Analýza–NMR (Nukleární magnetická rezonance)

¹H NMR spectra byla pořízena pomocí přístroje AVANCE 500 MHz a za použití dimethylsul-
 foxidu (DMSO) jako rozpouštědla. Stechiometrie solí byla určena na základě integrálů přísluš-
 ných signálů pro API a příslušnou kyselinu.

¹³C CP-MAS ss NMR spectra byla pořízena pomocí přístroje Bruker 400 WB spectrometer (4
 35 mm rotory, frekvence 13 kHz). Spektra solí byla porovnávána se spektrem původní API.

Analýza – XRPD (Rentgenová difrakce)

Difraktogramy byly pořízeny pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité
 záření CuKα (λ = 0,1542 nm (1,542Å)).

40

Generátor settings:

- excitační napětí 45 kV
- anodový proud 40 mA.

Popis snímání:

- 45 – rozsah měření 2 až 40° 2θ
- velikost kroku 0,01° 2θ
- čas kroku: 0,5 s.

50 Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení
 primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku

10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka $\frac{1}{4}$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

5 Analýza – DSC (Diferenční snímací kalorimetrie)

DSC měření bylo prováděno na zařízení Perkin Elmer Pyris 1 DSC. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla přibližně 3,5 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 50 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0N2 o průtoku 20 ml/min.

10

Analýza – TGA (Termogravimetrická analýza)

TGA měření bylo prováděno na zařízení Perkin Elmer TGA 6. Vzorky byly odváženy (19 až 22 mg) do keramického kelímku, jako nosný plyn byl použit dusík. Měření se provádělo v teplotním rozsahu 20 až 250 °C při rychlosti ohřevu 10 °C/min.

15

Analýza –DVS (Dynamická sorpce par)

Záznamy dynamické sorpce par byly pořízeny pomocí přístroje DVS Advantage 1 od firmy Surface Measurement Systems. Navážka vzorku do křemenné mističky byla mezi 18,5 až 20,1 mg a teplota v přístroji se pohybovala v rozmezí 25,3 až 25,4 °C.

20

Použitý měřicí program: vzorek byl zatížen dvěma cykly sorpce a desorpce, kdy se vzorek nejprve vystaví stoupající relativní v rozsahu 0 % až 90 % (sorpce) a poté klesající relativní vlhkosti 90 % až 0 % (desorpce), celé se ještě jednou opakuje. Jako nosný plyn byl použit dusík.

25 Přehled výsledků analytických metod pro jednotlivé soli podle vynálezu:

A) Sůl abirateronu acetátu a benzensulfonové kyseliny

	A
¹H-NMR	1:1
HPLC	99,8
XRPD	krystalická forma
DSC	T _{onset} =203,5 °C T _{peak} =205,1 °C C
TGA	0,4 % do 250 °C

30

B) Sůl abirateronu acetátu a p-toluensulfonové kyseliny

	B
¹H-NMR	1:1
HPLC	84,9
XRPD	amorfní forma
DSC	T _{peak,1} =76,4 °C T _g =96,6 °C T _{onset,2} =109,8 °C T _{peak,2} =132,0 °C
TGA	2,9 % do 250 °C

C) Sůl abirateronu acetátu a fumarové kyseliny

	C
¹H-NMR	1:1,5
HPLC	99,9
XRPD	krystalická forma
DSC	T _{onset} =162,9 °C T _{peak} =165,1 °C
TGA	0,2 % do 250 °C

5

10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sůl abirateronu acetátu a kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující kyselinu benzensulfonovou a fumarovou.
2. Sůl abirateronu acetátu a benzensulfonové kyseliny.
3. Sůl podle nároku 2 v krystalické nebo amorfní formě.
4. Sůl podle nároku 3 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické hodnoty v XRPD záznamu, použité záření CuK α λ = 0,1542 nm: 6,5; 12,2; 18,1 a 23,2 $\pm$ 0,2° 2 θ $\pm$ 0,2° 2 θ .
5. Sůl podle nároku 4, která vykazuje následující charakteristické hodnoty v XRPD záznamu, použité záření CuK α λ = 0,1542 nm: 6,5; 10,1; 12,2; 14,5; 16,4; 18,1; 18,8 a 23,2 $\pm$ 0,2° 2 θ $\pm$ 0,2° 2 θ .
6. Sůl abirateronu acetátu a fumarové kyseliny.

25

7. Sůl podle nároku 6 v krystalické nebo amorfní formě.

8. Sůl podle nároku 7 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické hodnoty v XRPD záznamu: 6,1; 12,2; 18,3 a $21,3 \pm 0,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

9. Sůl podle nároku 8 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické hodnoty v XRPD záznamu: 6,1; 12,2; 16,5; 18,3; 19,9; 21,3 a $27,9 \pm 0,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

10. Způsob přípravy soli abirateronu acetátu definované v kterémkoliv z nároků 1 až 9 zahrnující reakci abirateronu acetátu s příslušnou kyselinou v rozpouštědle ze skupiny C1 až C4 alkyl-alkoholů a izolaci vzniklé soli z reakční směsi.

11. Způsob přípravy podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije rozpouštědlo 2-propanol.

12. Způsob přípravy podle nároku 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí při teplotě 40 až 60 °C, s výhodou při teplotě 50 °C.

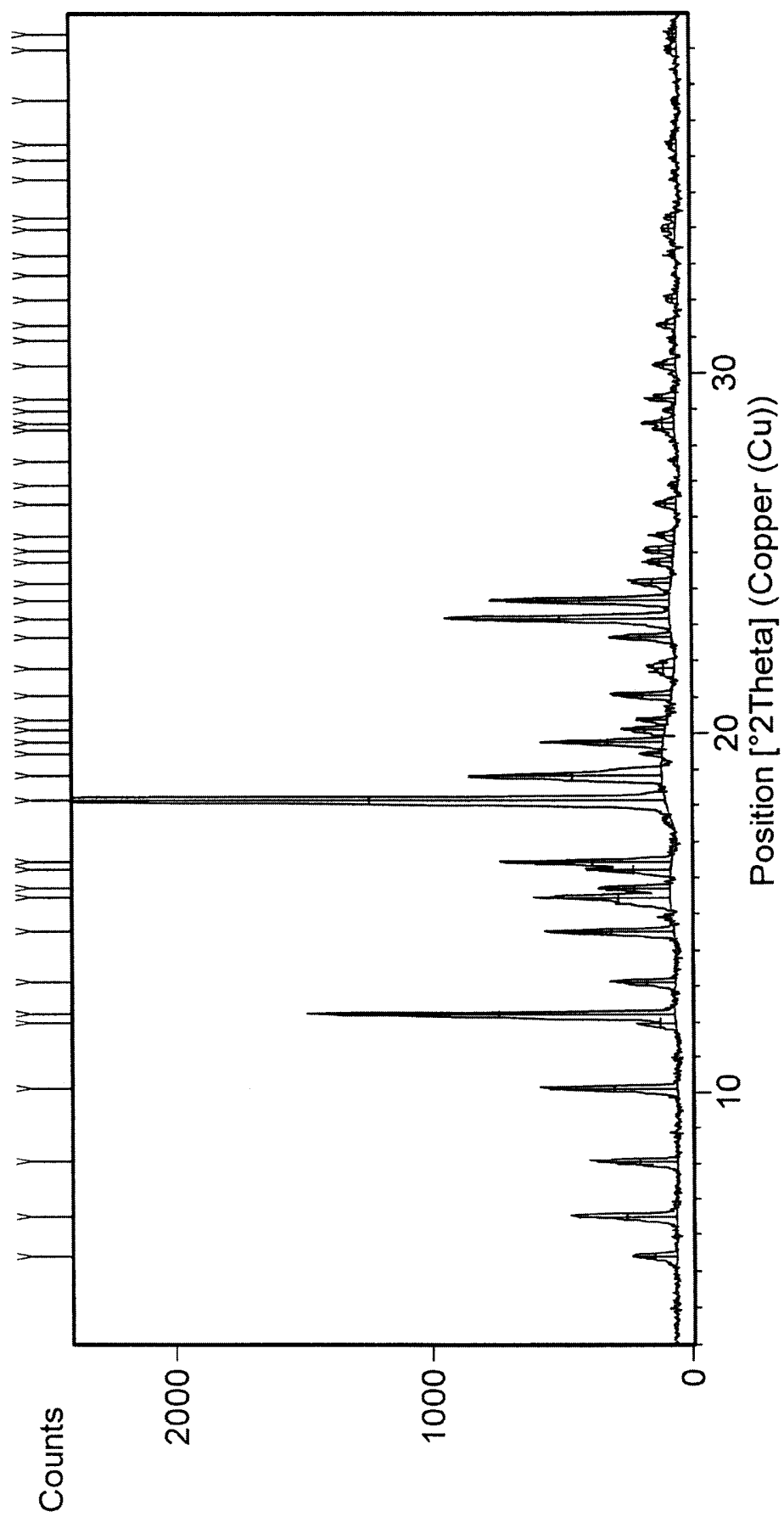
13. Způsob přípravy podle nároku 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se sůl abirateronu acetátu dále izoluje při laboratorní teplotě.

14. Použití soli abirateronu acetátu definované v kterémkoliv z nároků 1 až 9 pro přípravu farmaceutické kompozice.

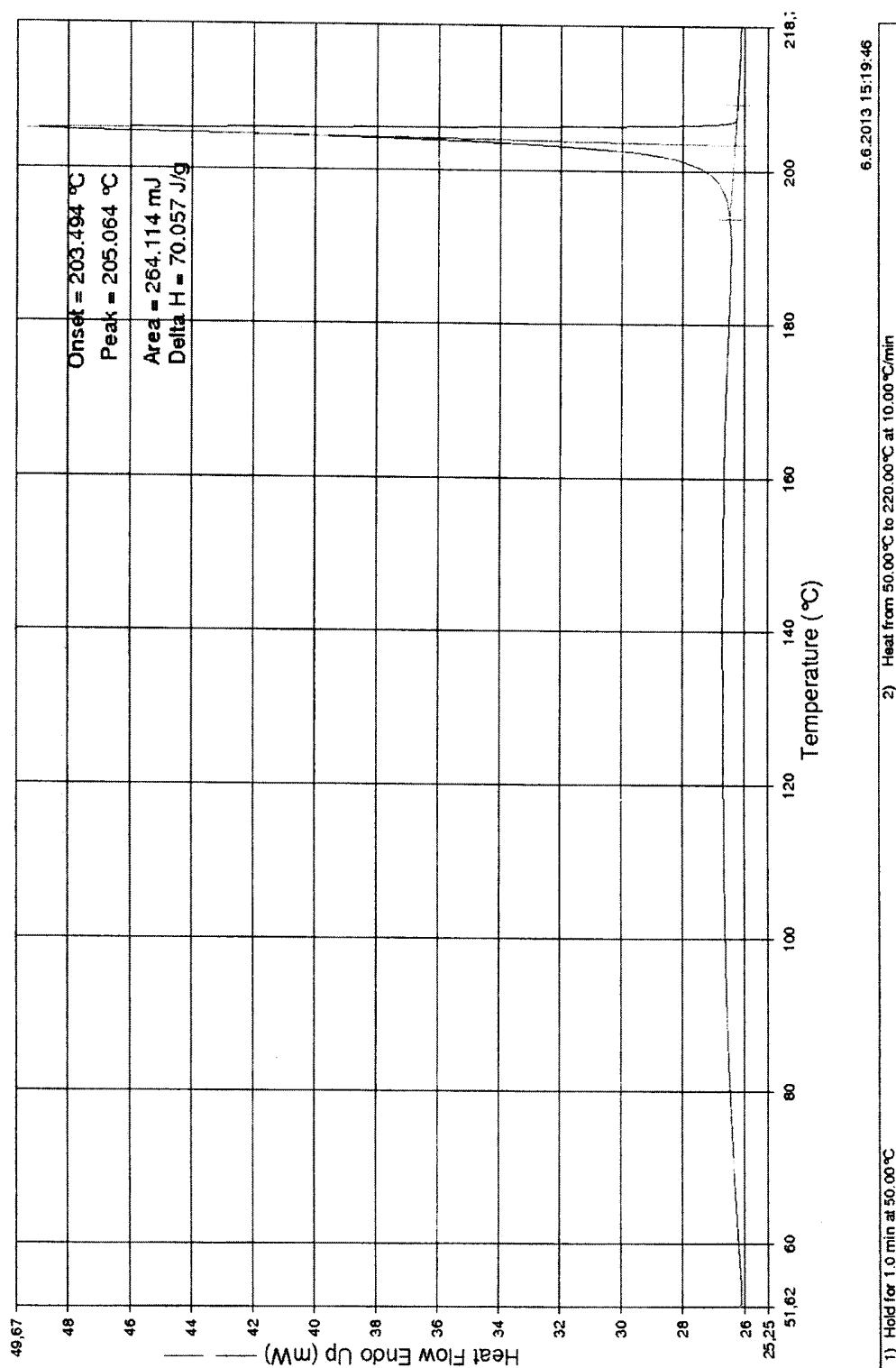
15. Použití soli abirateronu acetátu definované v kterémkoliv z nároků 1 až 9 pro přípravu abirateronu acetátu ve formě volné báze nebo ve formě jakékoliv jiné farmaceuticky přijatelné soli.

21 výkresů

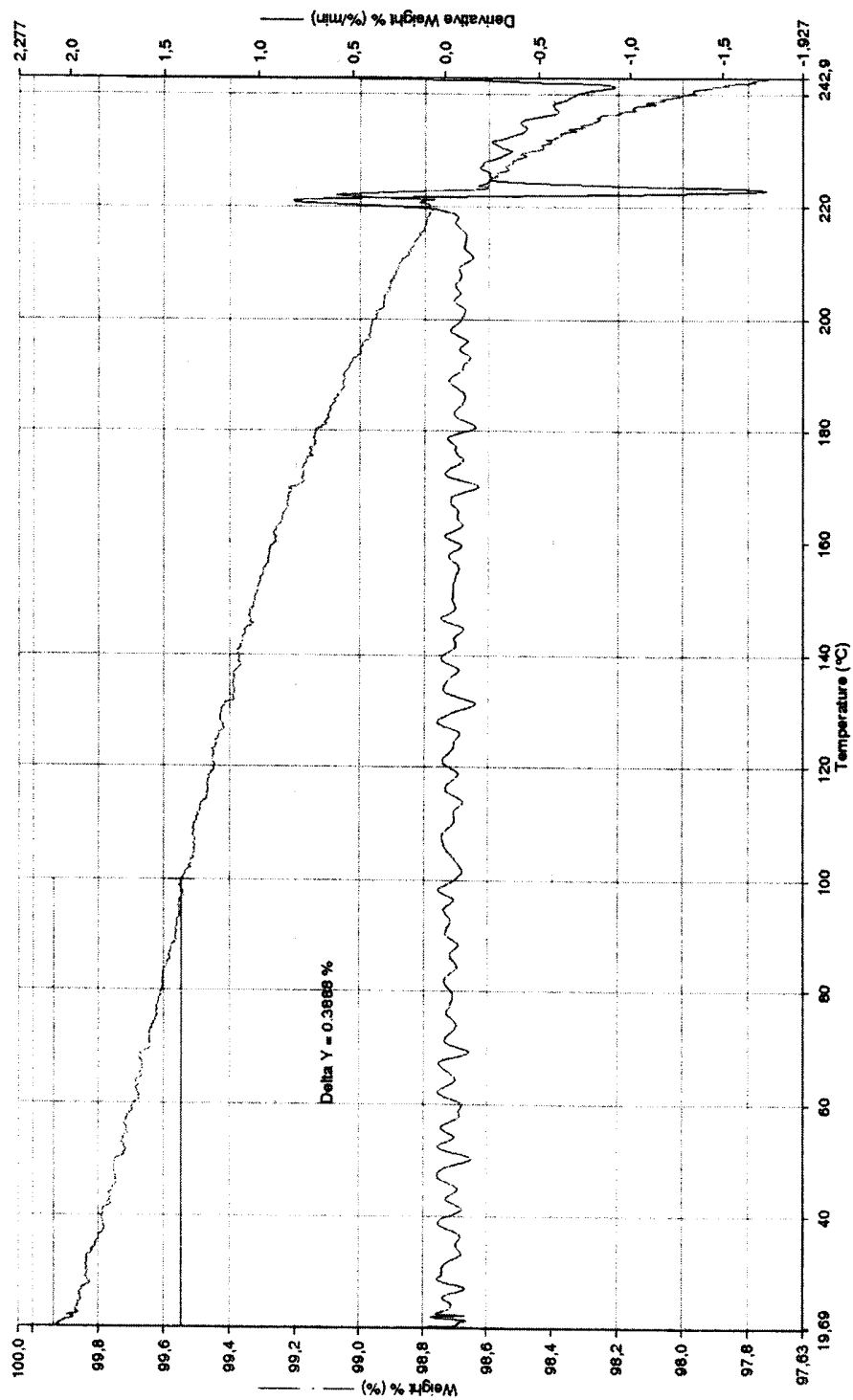
Obrázek 1 XRPD záznam soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové



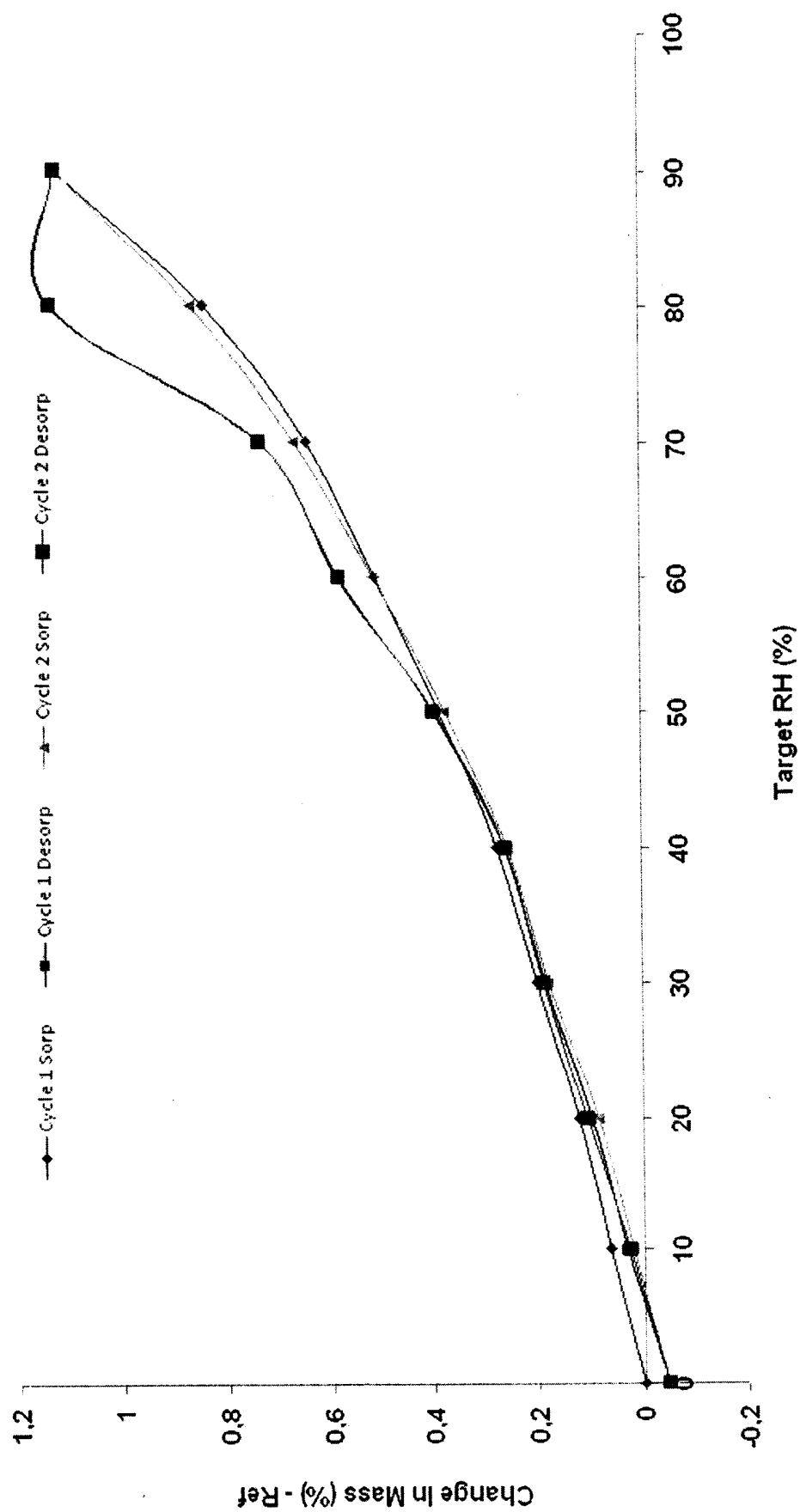
Obrázek 2 DSC křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové



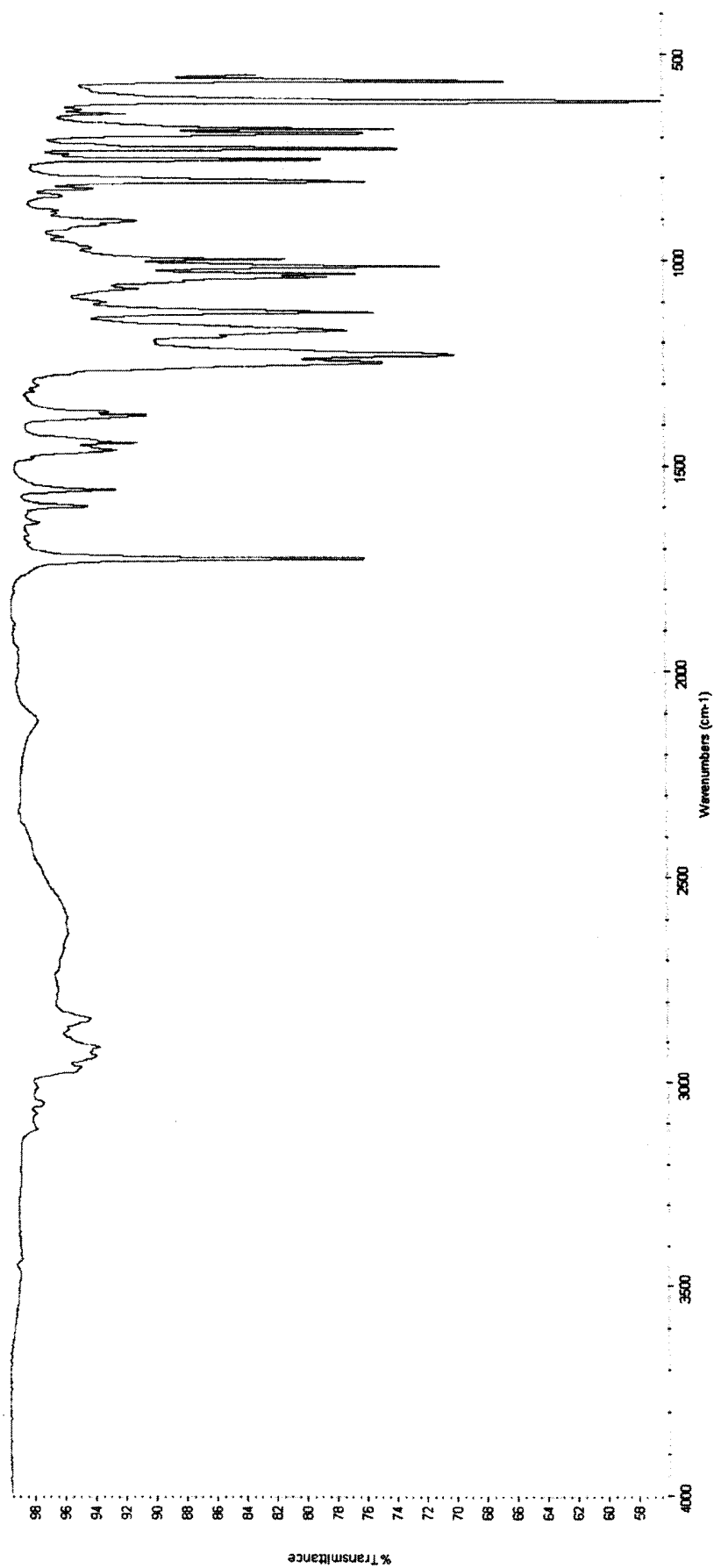
Obrázek 3 TGA křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové

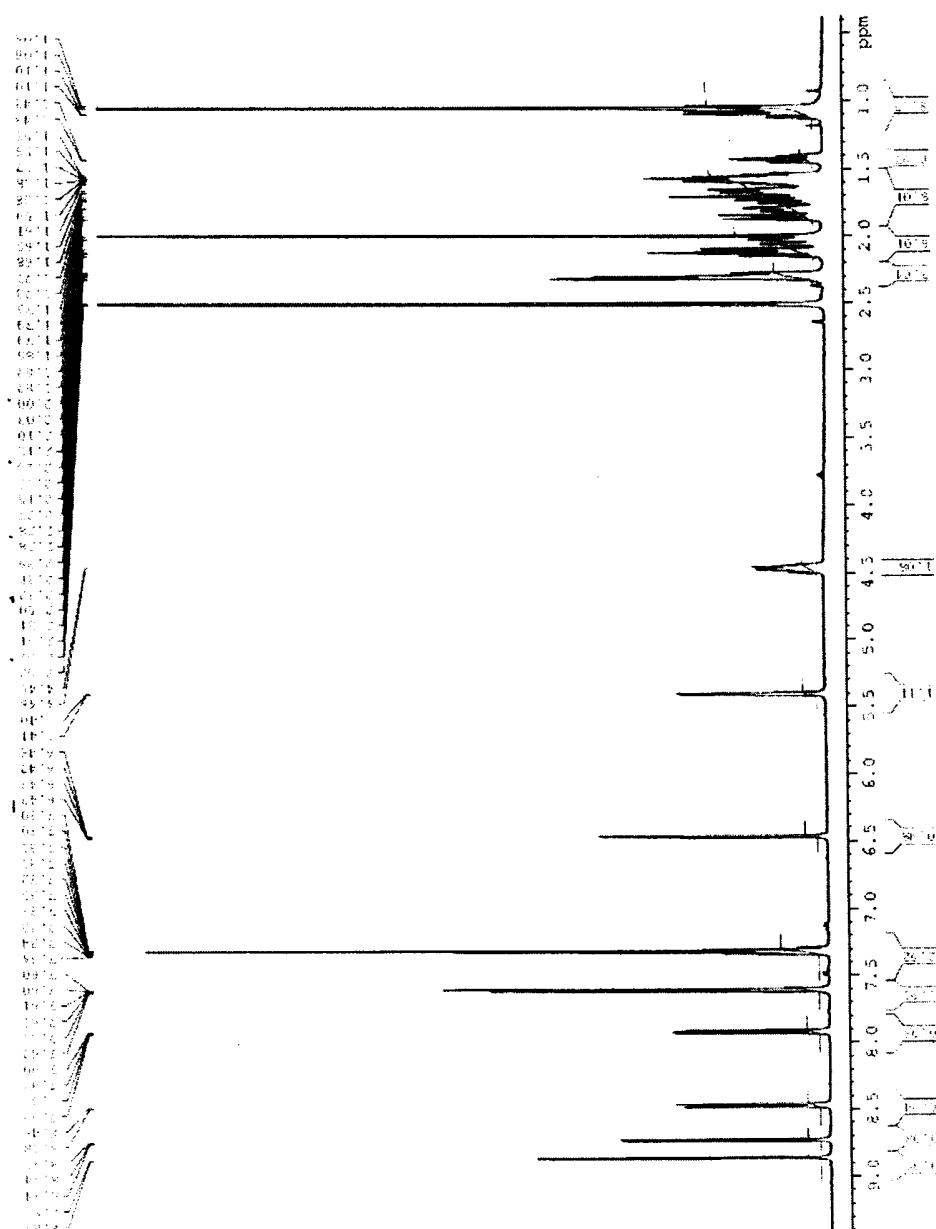


Obrázek 4 DVS křivka soli abirateron acetátu a kyseliny benzensulfonové

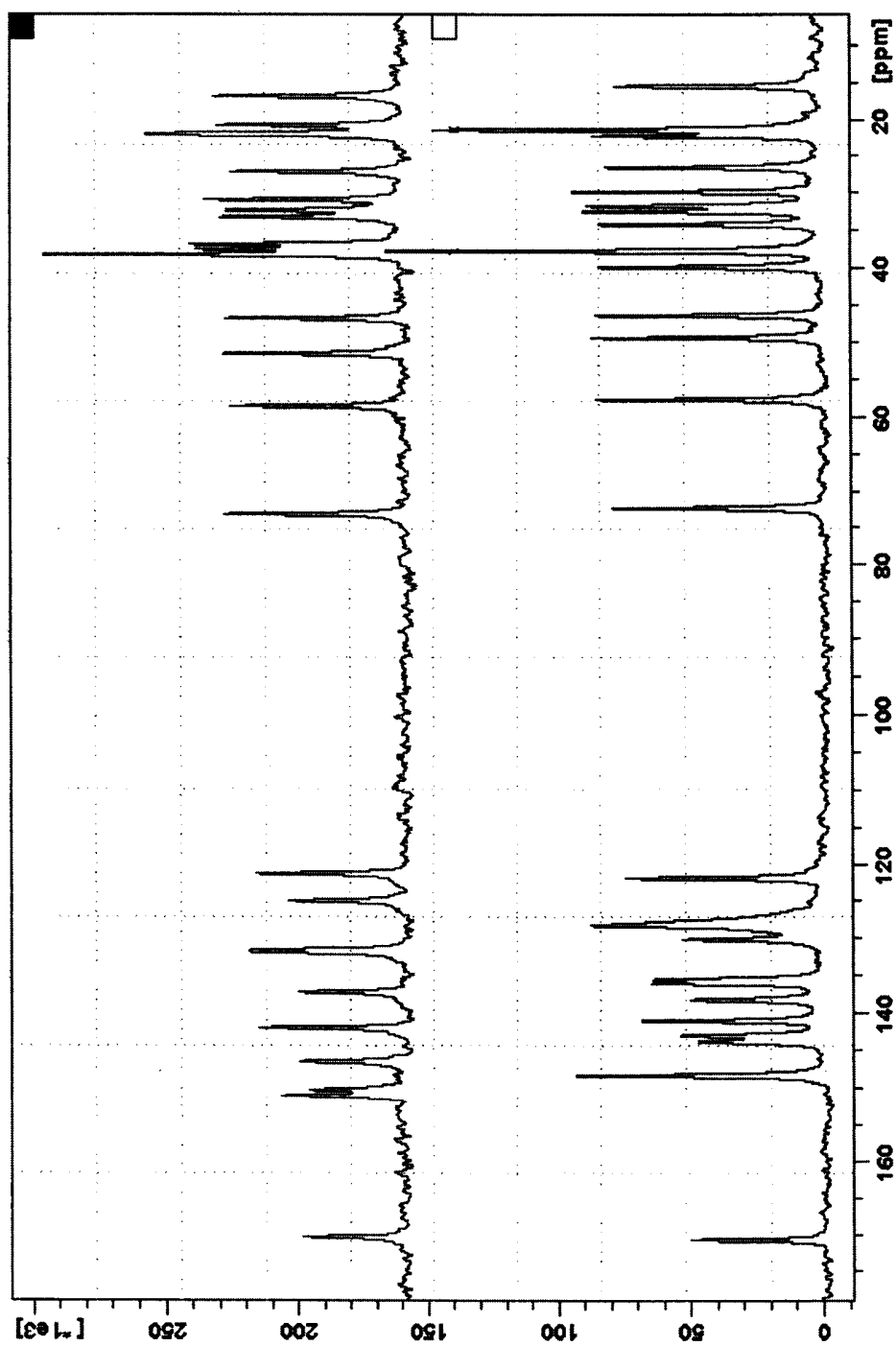


Obrázek 5 IR spektrum soli abirateronu acetátu a kyseliny benzensulfonové

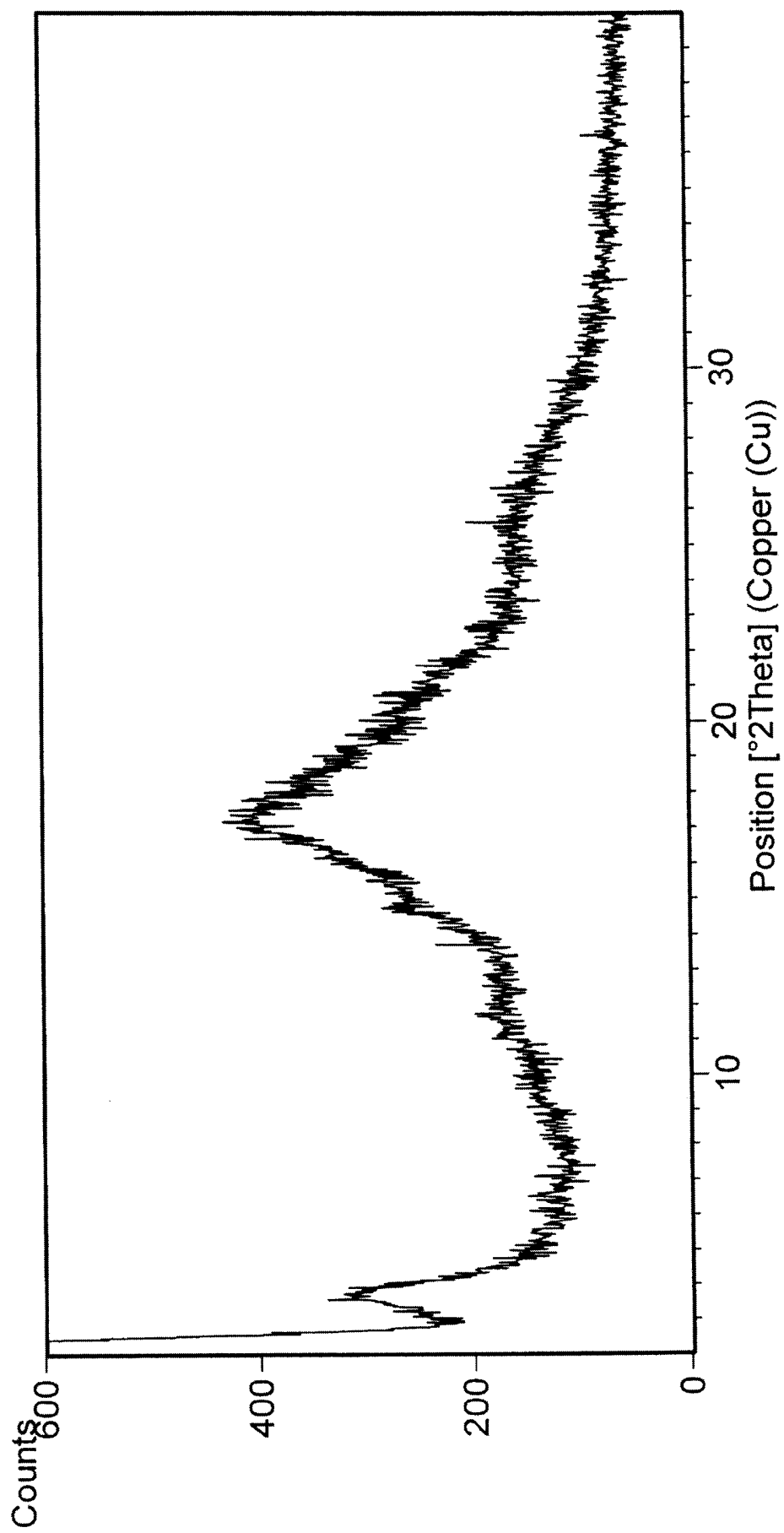


Obrázek 6 ^1H -NMR spektrum soli abirateron acetátu a kyseliny benzensulfonové

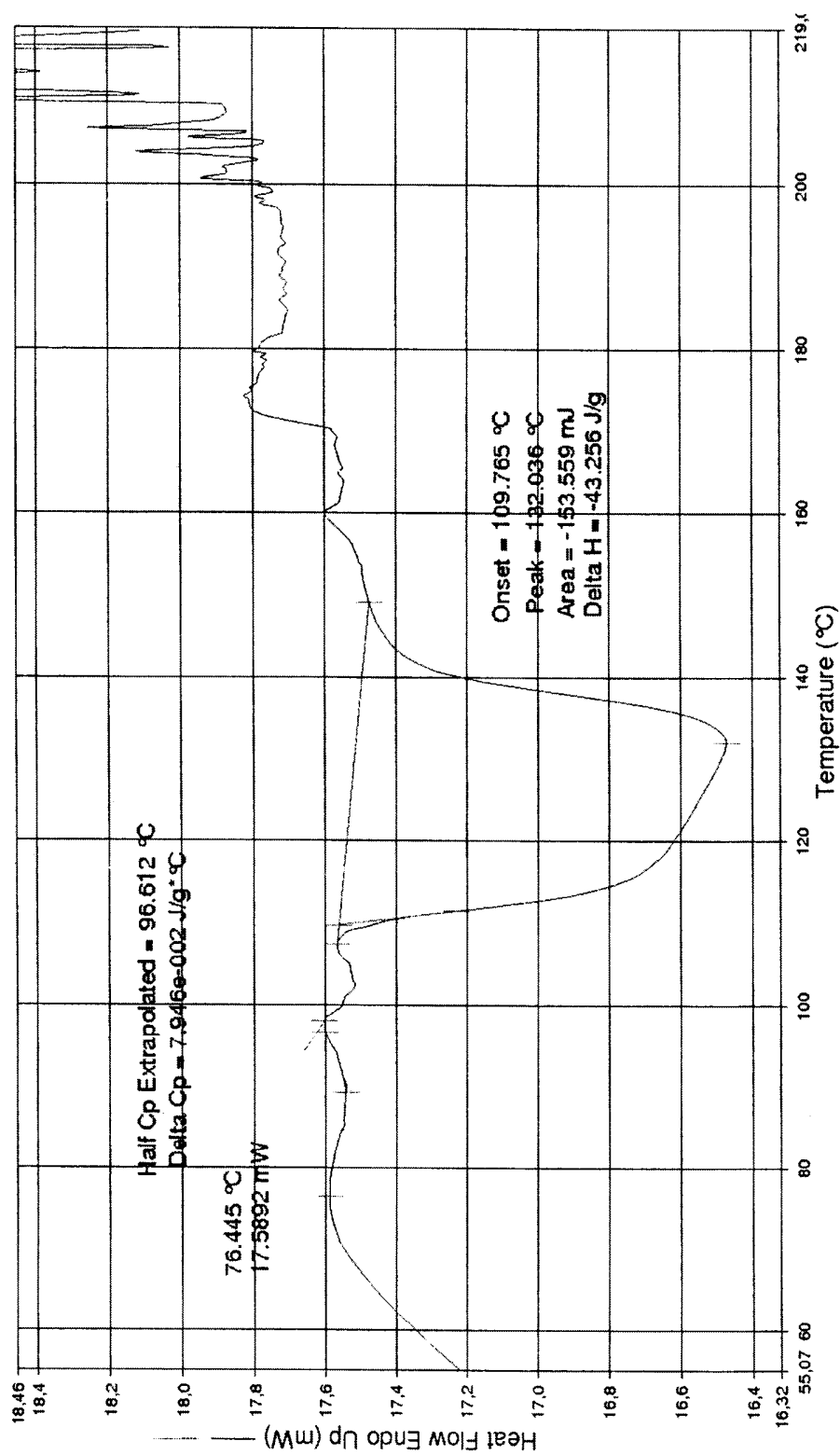
Obrázek 7 NMR spektrum v pevné fázi - abirateronu acetátu (nahore) a soli abirateronu kyselinou (dole)



Obrázek 8 XRPD záznam soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové



Obrázek 9 DSC křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové

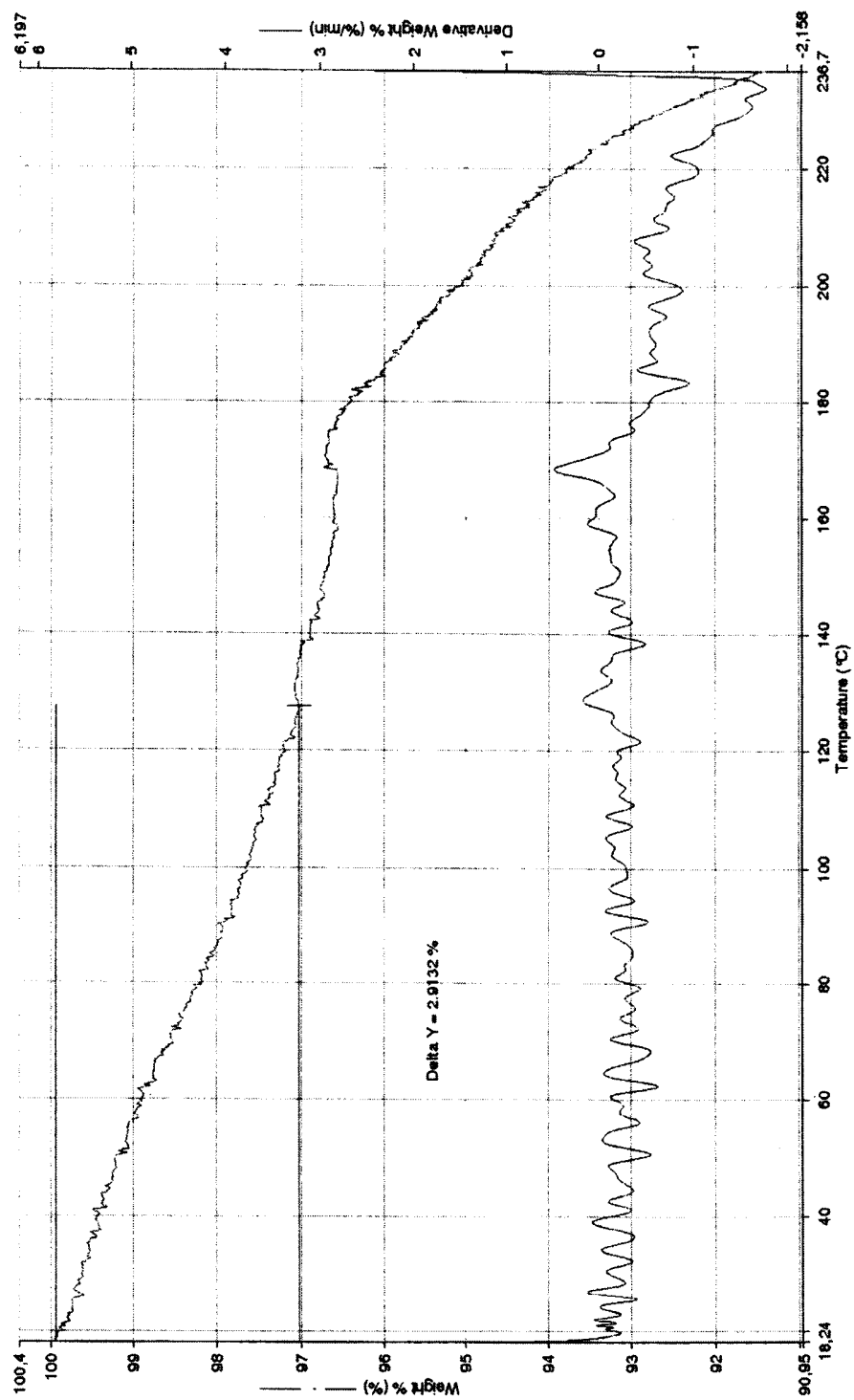


6.6.2013 15:36:50

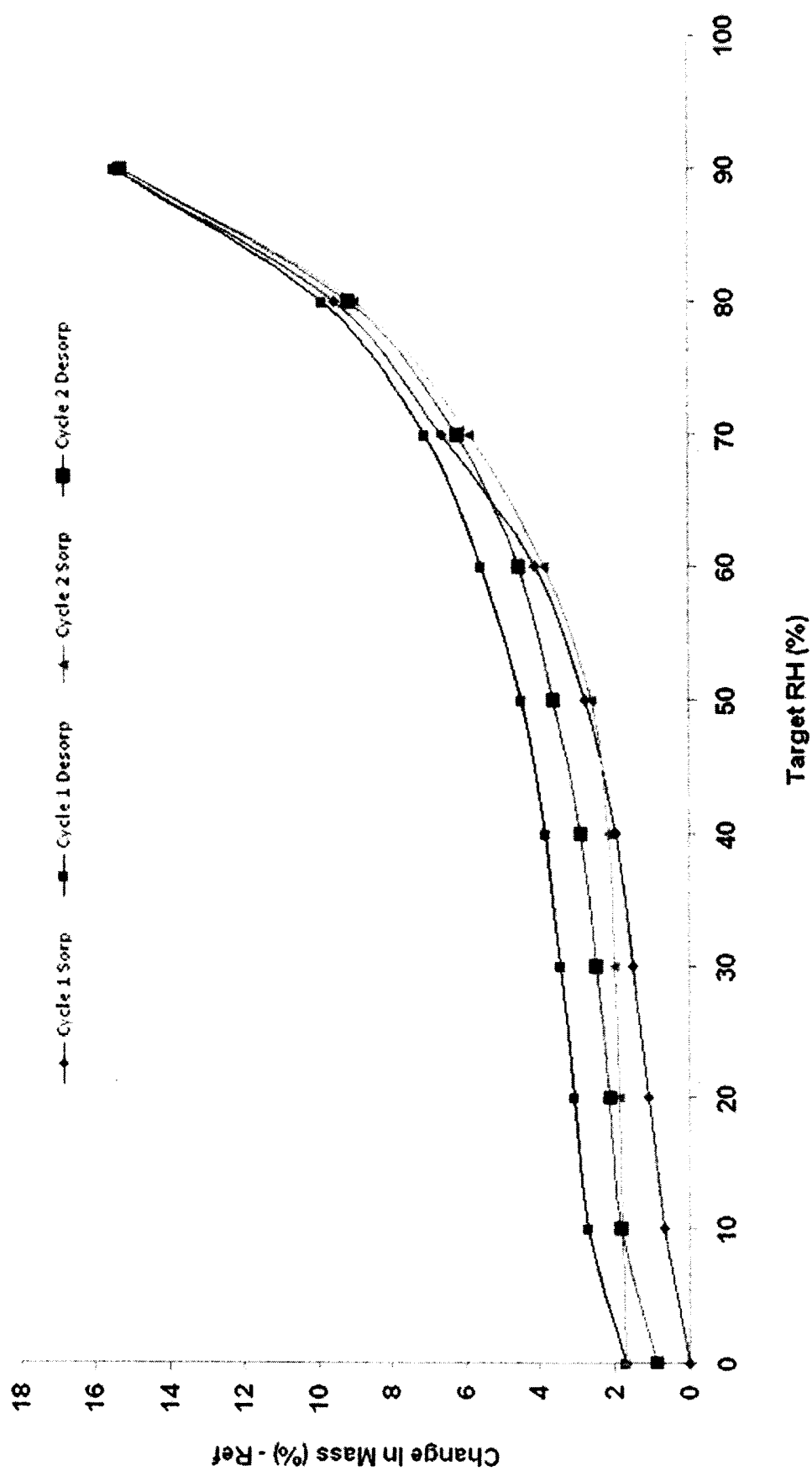
2) Heat from 50.00 °C to 220.00 °C at 10.00 °C/min

[1] Hold for 1.0 min at 50.00 °C

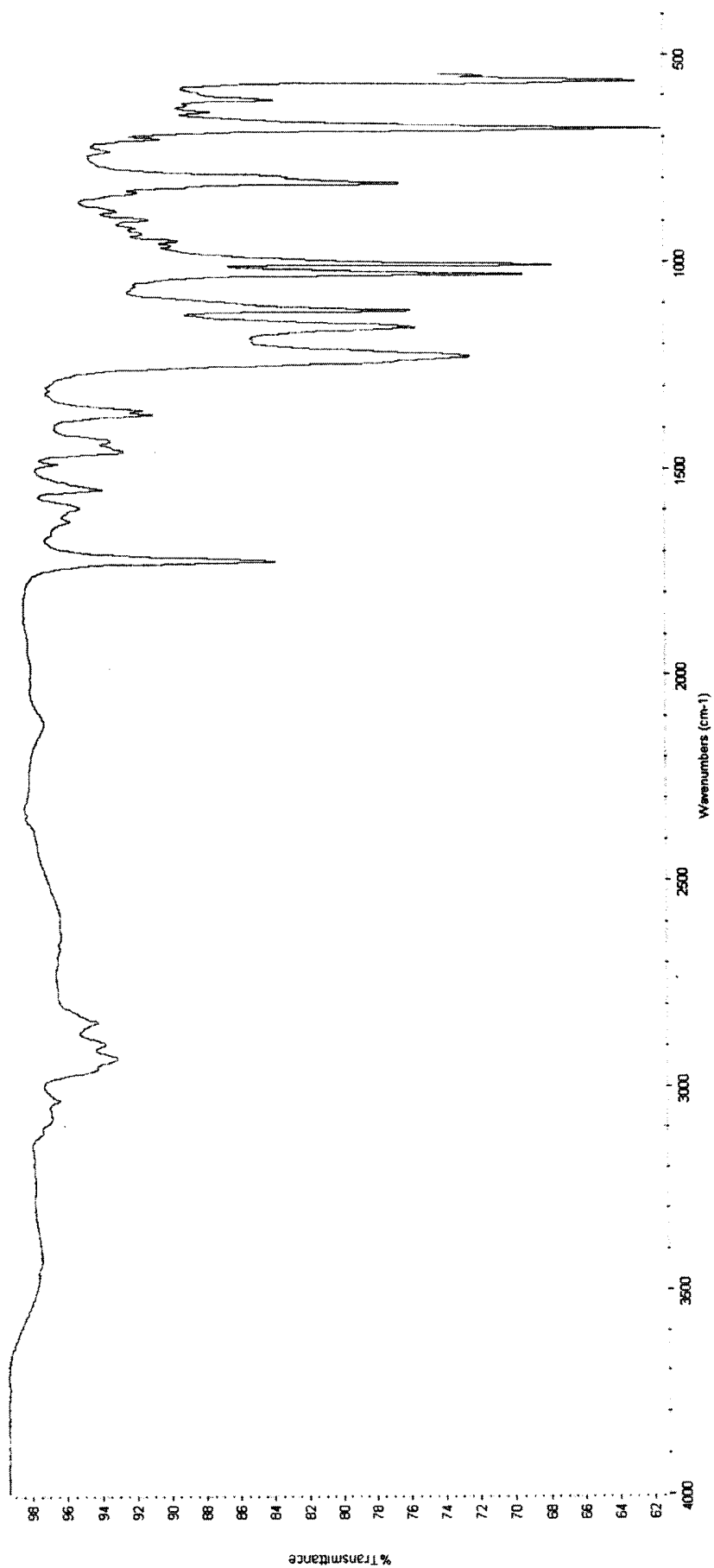
Obrázek 10 TGA křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové



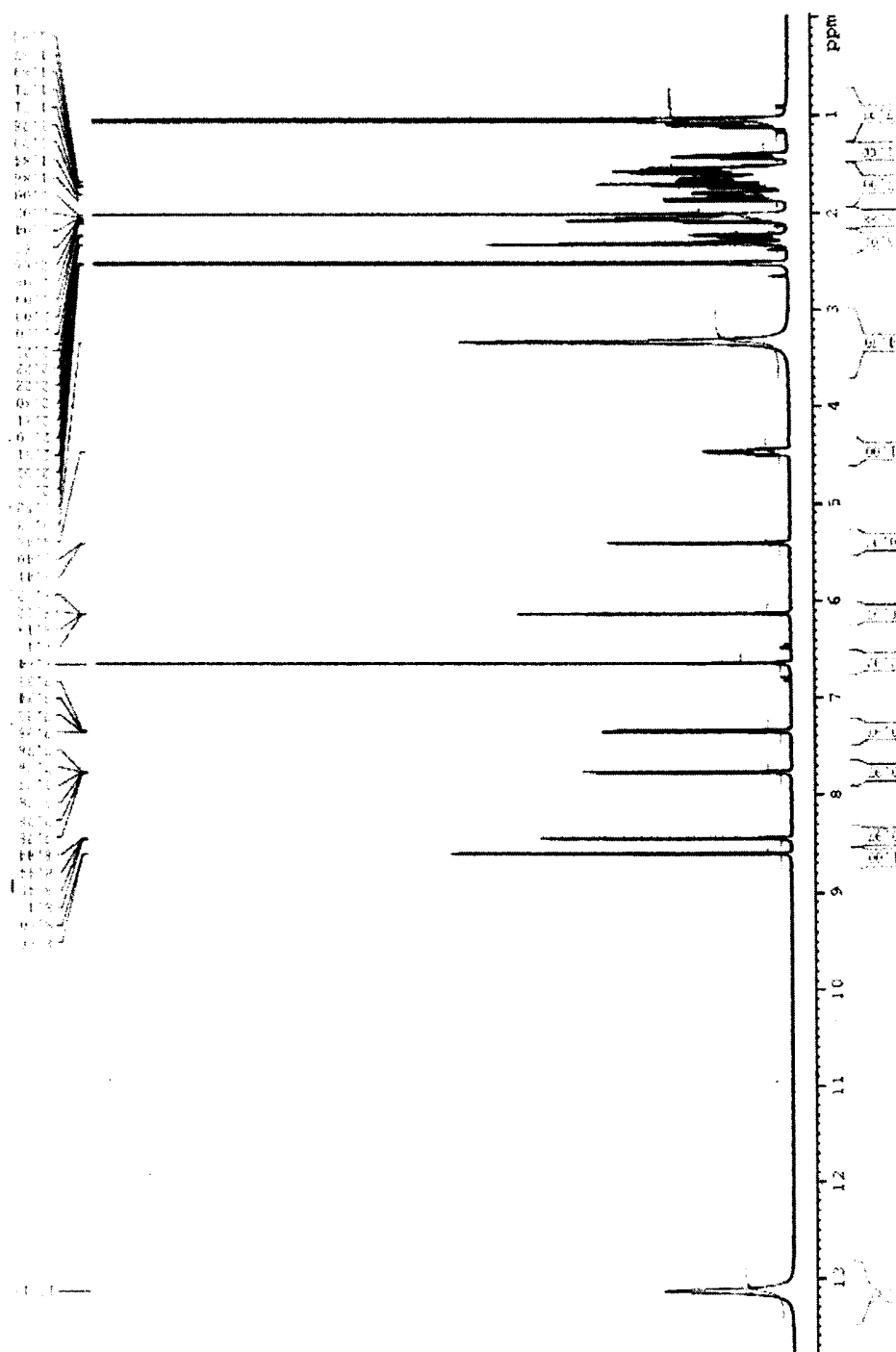
Obrázek 11 DVS křivka soli abirateron acetátu a kyseliny p-toluensulfonové



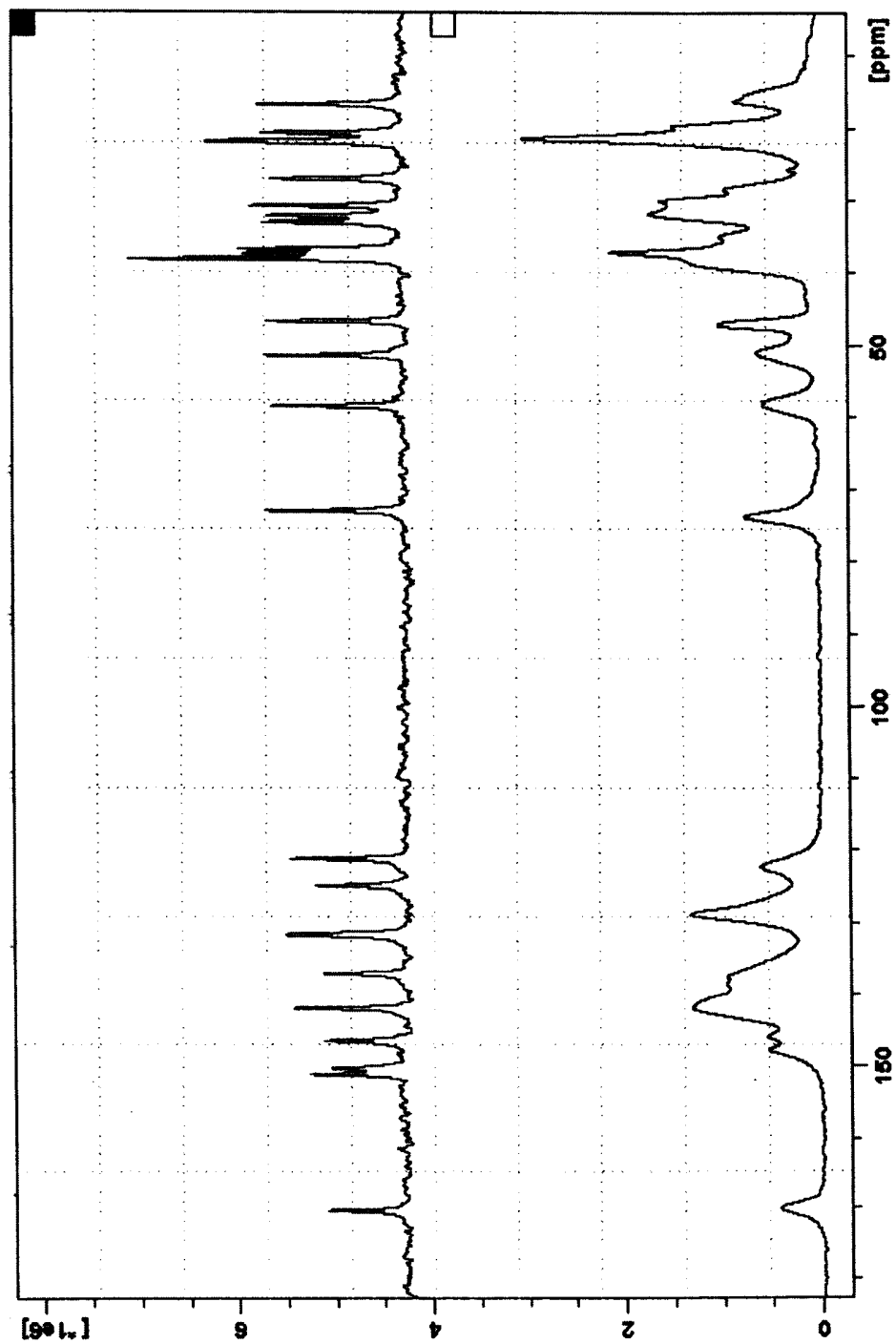
Obrázek 12 IR spektrum soli abirateronu acetátu a kyseliny p-toluensulfonové



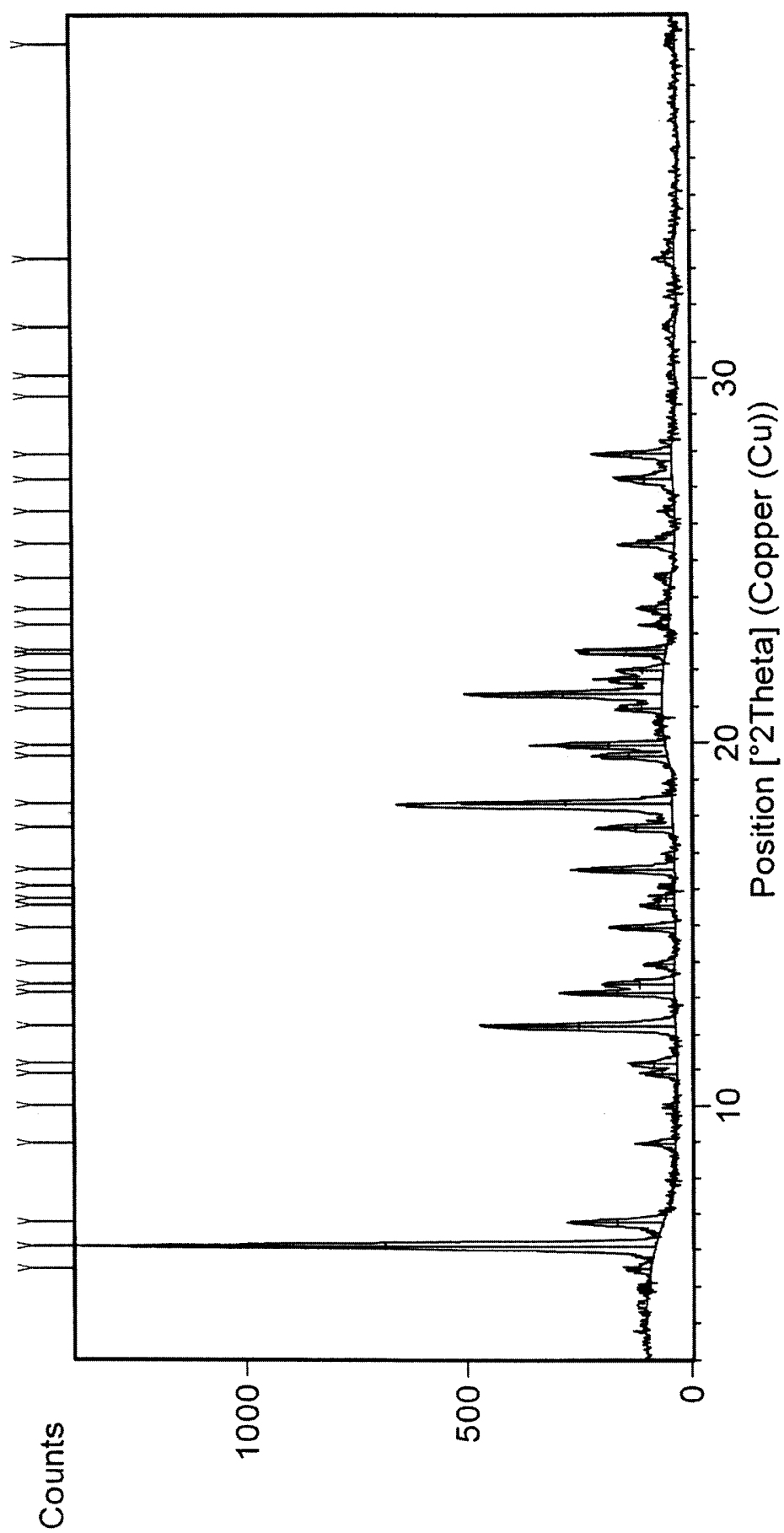
Obrázek 13 1 H-NMR spektrum soli abirateron acetátu a kyseliny p-toluensulfonové



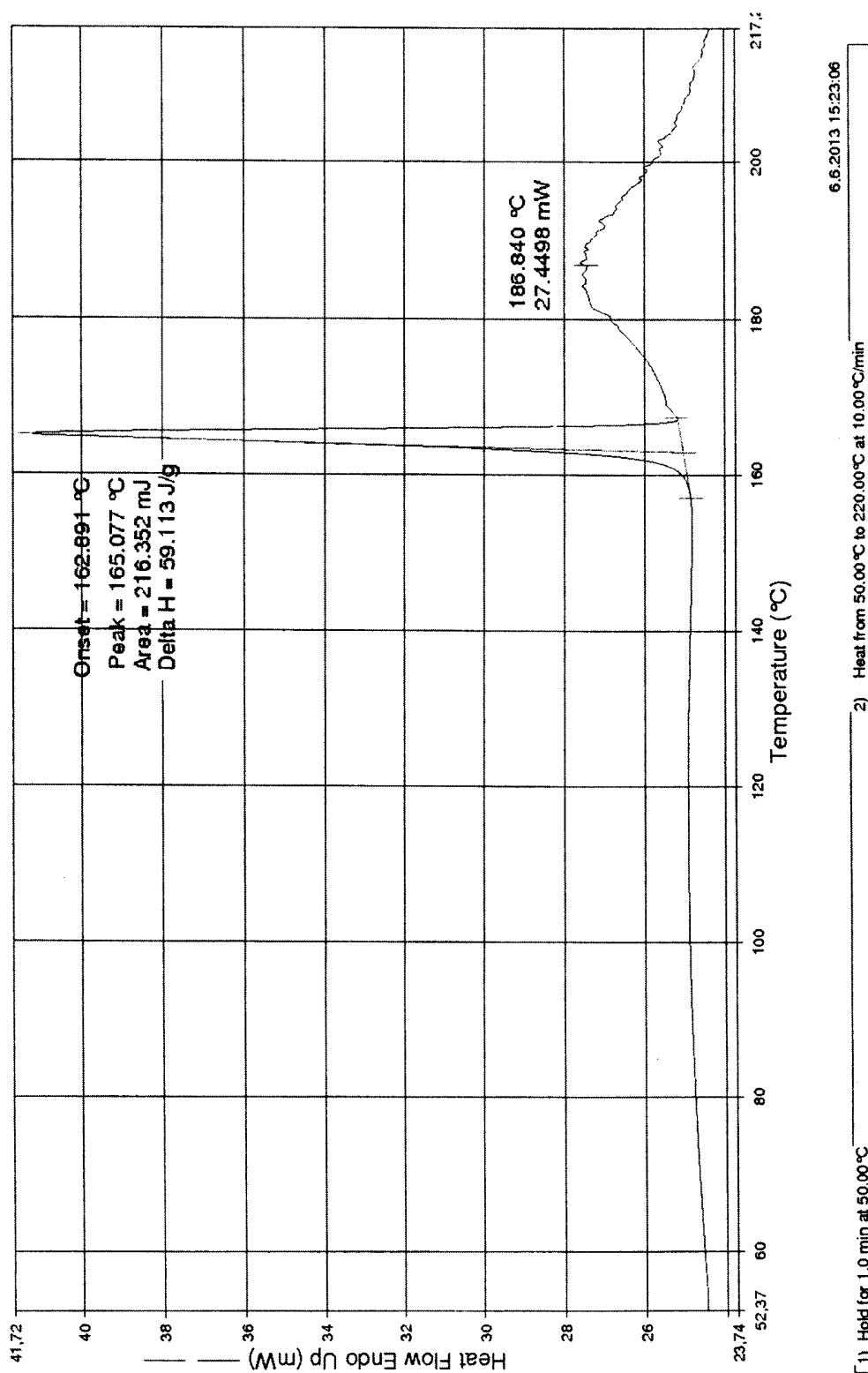
Obrázek 14 NMR spektrum v pevné fázi - abirateronu acetátu (nahore) a soli abirateronu acetátu s *p*-toluensulfonovou kyselinou (dole)



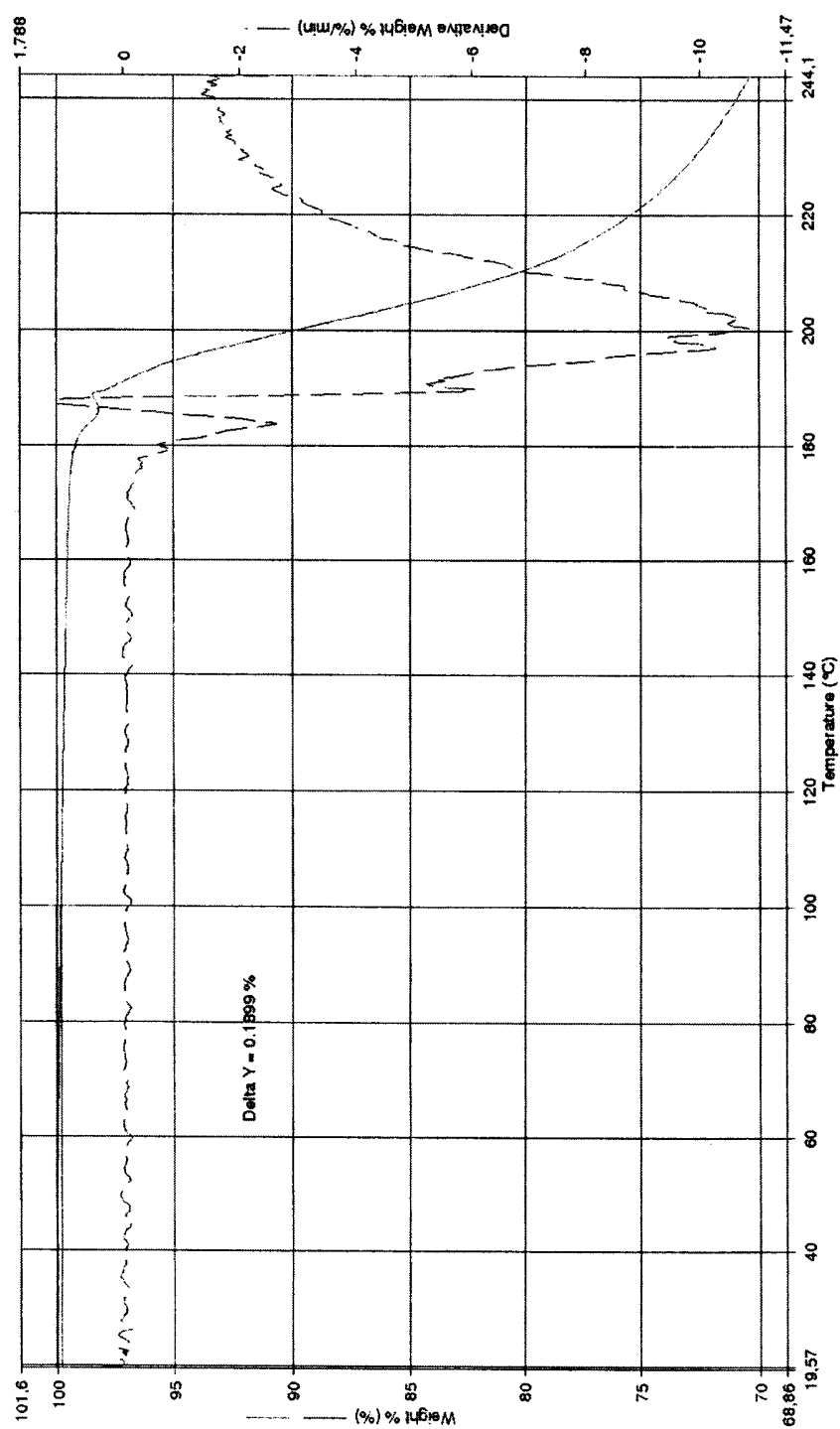
Obrázek 15 XRPD záznam soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové



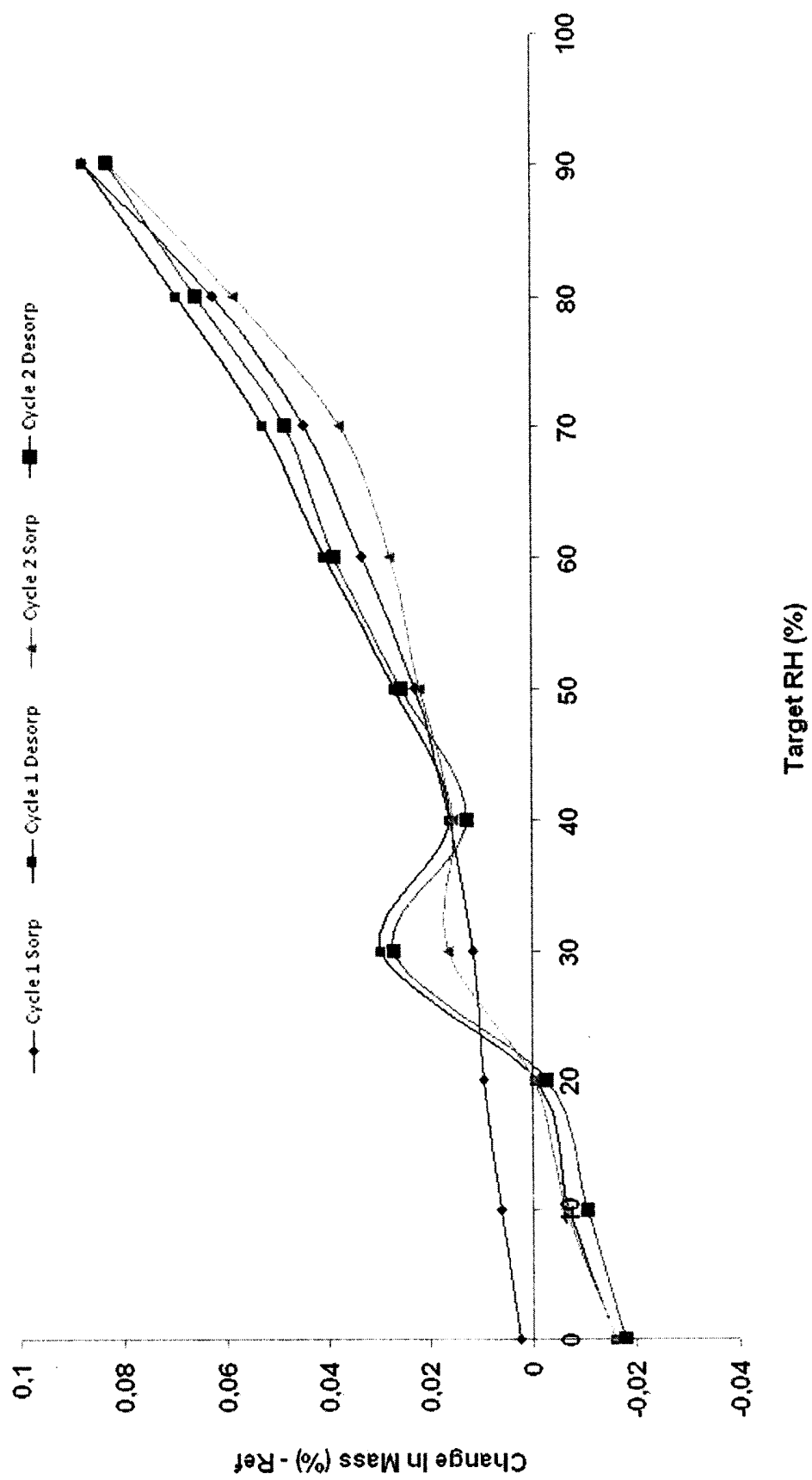
Obrázek 16 DSC křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové



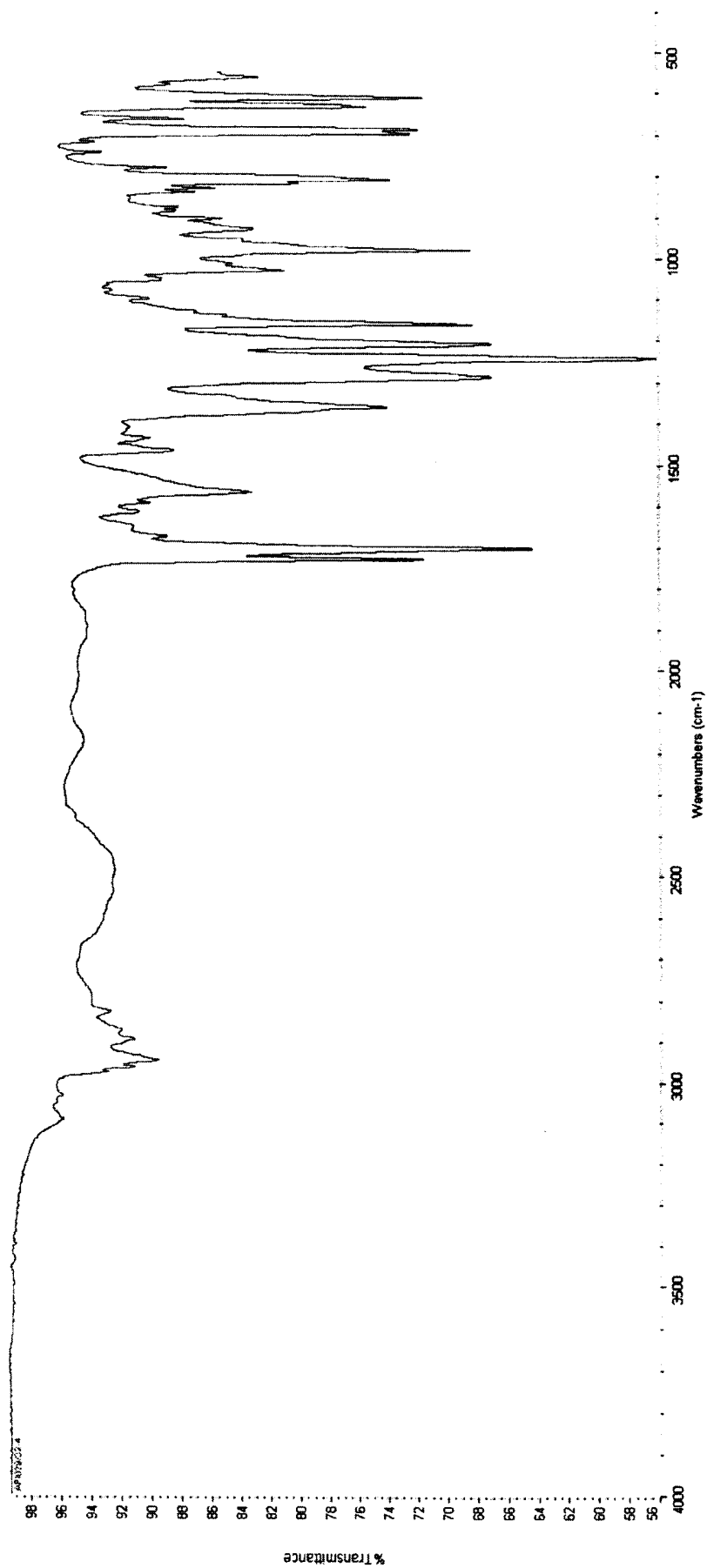
Obrázek 17 TGA křivka soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové

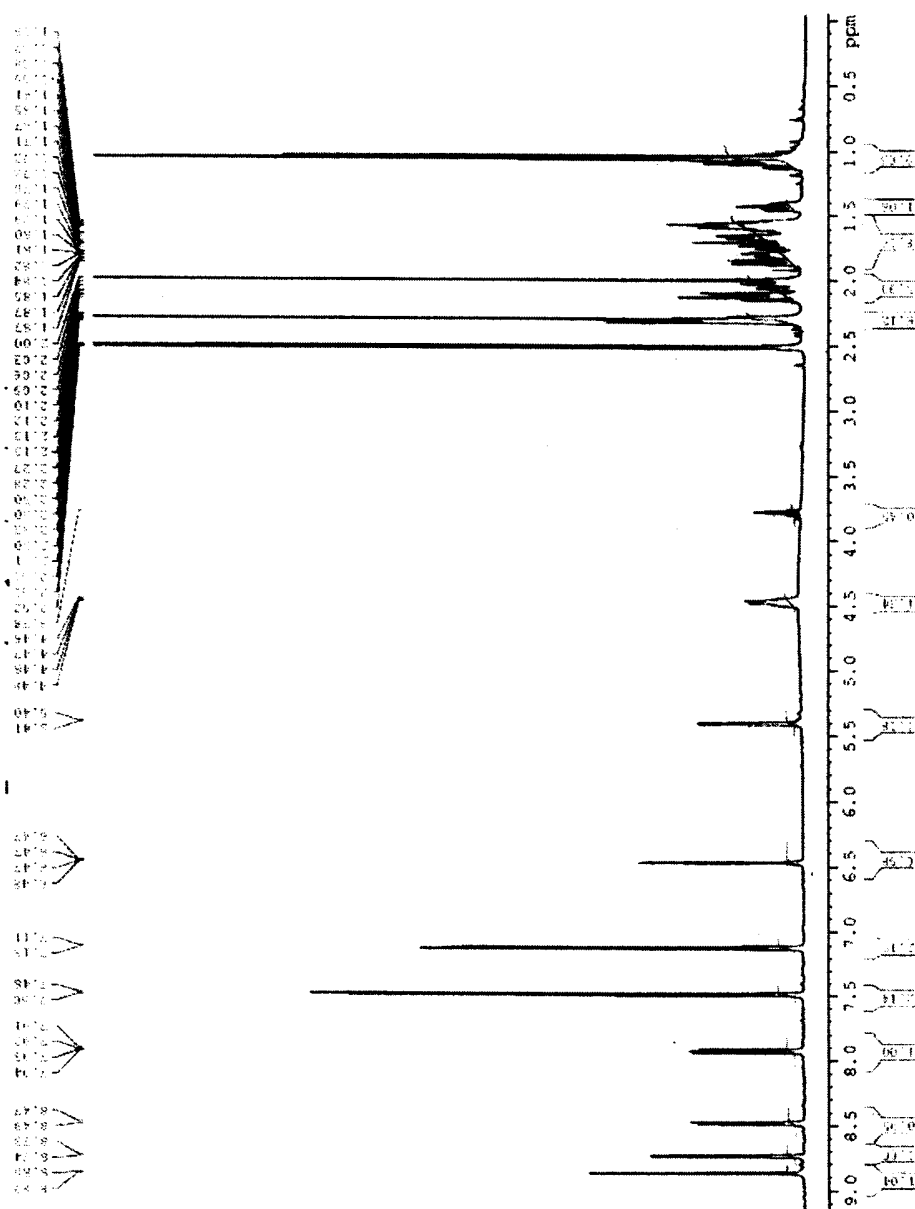


Obrázek 18 DVS křivka soli abirateron acetátu a kyseliny fumarové

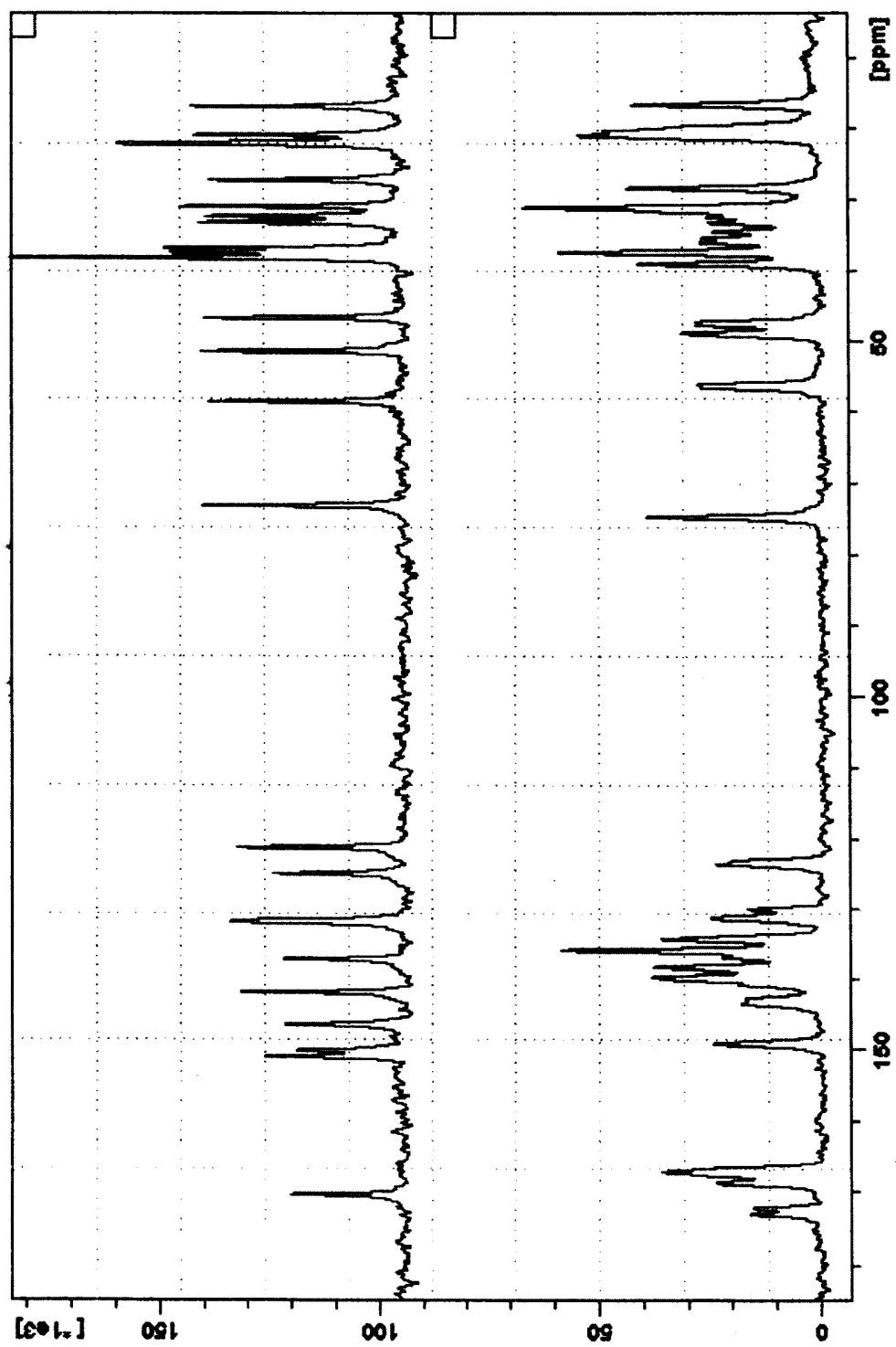


Obrázek 19 IR spektrum soli abirateronu acetátu a kyseliny fumarové



Obrázek 20 ^1H -NMR spektrum soli abirateron acetátu a kyseliny fumarové

Obrázek 21 NMR spektrum v pevné fázi - abirateronu acetátu (nahore) a soli abirateronu kyselinou (dole)



Konec dokumentu