

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

27 930

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-30579**
(22) Přihlášeno: **13.01.2015**
(47) Zapsáno: **10.03.2015**

(73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jindřich Richter, Pardubice, CZ
Kamal Jarrach, Praha 10, CZ
Violetta Kiss, H-7042 Pálfa, HU
Eszter Tieger, H-9963 Magyarlak, HU
Jaroslav Havlíček, Praha 4, Chodov, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

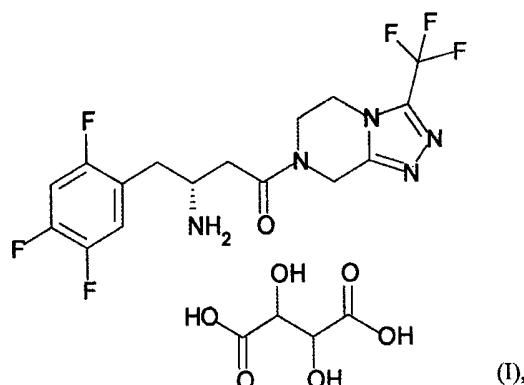
(54) Název užitého vzoru:
Krystalická modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

CZ 27930 U1

Krystalické modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Oblast technického řešení

Toto technické řešení se týká nových krystalické modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu Vzorce I,



postupu pro jeho přípravu, stejně tak jako uvedených forem v pevném stavu pro použití ve farmaceutických kompozicích.

Dosavadní stav techniky

Sitagliptin je selektivní inhibitor receptoru dipeptidyl-peptidázy-4 (DPP-4) používaný pro léčení cukrovky typu 2 s regulací hladiny glukózy (cukru) v krvi. DPP-4 je enzym, který reguluje inkretinové hormony. Hladina inkretinových hormonů se účinkem sitagliptinu zvyšuje a současně slinivka tvoří více inzulínu a snižuje se množství glukózy produkované játry. Tyto účinky snižující hladinu krevní glukózy napomáhají při regulaci cukrovky typu 2. Sitagliptin je popsán a seznam jeho farmaceuticky přijatelných solí je obecně zahrnut v přihlášce WO 03/004498.

WO 2004/087650 popisuje volnou bázi sitagliptinu v krystalické formě.

WO 2005/003135 nárokuje dihydrogenfosfátovou sůl sitagliptinu a její krystalický monohydrát. Tři krystalické, bezvodé polymorfní formy fosfátu sitagliptinu a různé solváty jsou popsány a uveřejněny v přihlášce WO 2005/020920. WO 2005/030127 nárokuje čtvrtý bezvodý polymorf fosfátu sitagliptinu. Amorfni dihydrogenfosfát je popsán a uveřejněn v přihlášce WO 2006-/033848. Další krystalické pevné fáze dihydrogenfosfátu sitagliptinu jsou popsány a nárokovány v patentech US 2009/247532 a WO 2010/131035. WO 2012/166420 nárokuje fosfátovou sůl sitagliptinu ve stechiometrickém poměru 2:1.

Krystalické soli sitagliptinu a kyseliny chlorovodíkové, kyseliny D- a L-vinné, kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny benzensulfonové a kyseliny (1*S*)-(+)- a (1*R*)-(-)-kafrsulfonové jsou uveřejněny v přihlášce WO 2005/072530.

WO 2009/085990 nárokuje krystalické soli sitagliptinu tvořené s kyselinou sulfonovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou benzoovou, kyselinou šřavelovou, kyselinou jantarovou, kyselinou mléčnou a kyselinou fumarovou.

WO 2010/000469 nárokuje různé polymorfní formy solí sitagliptinu a kyseliny chlorovodíkové, kyseliny fumarové, kyseliny sírové, kyseliny jantarové, kyseliny glykolové, kyseliny maleinové, kyseliny methansulfonové, kyseliny jablečné, kyseliny fosforečné, kyseliny mléčné a kyseliny ci-

tronové. Soli sitagliptinu tvořené s kyselinou ethansulfonovou, kyselinou mléčnou, kyselinou thiokyanatou a kyselinou glutarovou jsou uveřejněny v přihlášce WO 2010/012781.

- 5 WO 2010/092090 popisuje soli sitagliptinu s kyselinou D- a L-glukuronovou, kyselinou glutarovou, kyselinou sírovou, kyselinou D- a L-mléčnou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou octovou, kyselinou D- a L-mandlovou, kyselinou kaprinovou, kyselinou benzoovou, kyselinou hippurovou, kyselinou trans-skořicovou, kyselinou malonovou, kyselinou citronovou, kyselinou 1-hydroxy-2-naftolovou, kyselinou krotonovou a kyselinou askorbovou.

WO 2011/018494 nárokuje různé krystalické formy soli sitagliptinu tvořené s kyselinou fumarovou.

- 10 WO 2012/007455 popisuje orotátovou sůl sitagliptinu v amorfní fázi.

Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, strany 141-151 popisuje, že sůl sitagliptinu s kyselinou fumarovou ve stechiometrickém poměru 2:1 byla použita pro studie in-vivo. Proto je cílem předloženého technického řešení poskytnout novou krystalickou modifikaci L-vínanové soli sitagliptinu s dobrou chemickou čistotou, chemickou a fyzikální stabilitou a dobrou
15 zpracovatelností během své přípravy jako aktivní farmaceutickou přísadu. Z ekonomického hlediska je velmi důležité, že postup přípravy je vhodný pro aplikaci v průmyslovém měřítku a snadno reprodukovatelný.

Podstata technického řešení

- 20 Cílem tohoto technického řešení je poskytnout novou krystalickou modifikaci L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 3, zejména v pevné formě vhodné pro orální podávání, která má výhody nad stavem techniky, například s ohledem na stabilitu, rozpustnost farmakologicky aktivní sloučeniny.

- 25 Toto technické řešení se dále týká farmaceutických formulací obsahujících novou krystalickou modifikaci L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 3.

Objasnění obrázků

- 30 Obrázek 1 je záznam XRPD krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 2 je FTIR spektrum krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 3 je Ramanovo spektrum krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

- 35 Obrázek 4 je ¹³C-ssNMR spektrum krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 5 je ¹⁹F-ssNMR spektrum krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

- 40 Obrázek 6 je křivka DSC krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Obrázek 7 je křivka TG krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3R)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

Příklad uskutečnění technického řešení

Technické řešení se týká nové krystalické modifikace L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označované jako krystalická Modifikace 3, které splňuje farmaceutické požadavky týkající se fyzikálně-chemických vlastností a stability a má výhody nad stavem techniky, například s ohledem na stabilitu, rozpustnost farmakologicky aktivní sloučeniny, a kterou lze vyrábět reprodukovatelným způsobem i v průmyslovém měřítku. Výše uvedeného cíle bylo dosaženo novou krystalickou modifikací L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 3.

Novou krystalickou modifikací L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu zde označovanou jako krystalická Modifikace 3 lze získat s dobrým výtěžkem a vysokou čistotou.

Nová krystalická Modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu má charakteristický záznam XRPD, jak je znázorněno na Obrázku 1. Záznam XRPD byl zaznamenán na rentgenovém práškovém difraktometru (X'PERT PRO MPD PANalytical). Krystalická Modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu vykazuje následující píky práškové difrakce, jak je znázorněno v Tabulce 1 níže.

Poz. [°2Th.]	d-vzdálenost	
	[Å=0,1 nm]	Rel. int. [%]
4,22	20,943	88,6
9,84	8,981	12,4
13,50	6,779	31,3
13,97	6,335	39,3

Poz. [°2Th.]	d-vzdálenost	
	[Å=0,1 nm]	Rel. int. [%]
14,96	5,917	40,2
15,87	5,579	59,0
16,58	5,343	46,0
17,04	5,200	41,5
17,95	4,936	29,9
18,43	4,811	33,5
20,80	4,267	100,0
22,72	3,911	96,3
23,97	3,709	39,3
24,50	3,630	29,3
25,10	3,557	29,5
26,02	3,422	42,0

Tabulka 1

Krystalickou Modifikací 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze dále charakterizovat pomocí

zkoumání FTIR, Ramanovou spektroskopií a NMR spektroskopií v pevném stavu. Obrázek 2 znázorňuje spektrum FTIR (Nicolet Thermo 6700) zahrnující charakteristické píky při 3474, 3060, 2941, 1701, 1654, 1511, 1138, 1082, 1019 a 676 cm^{-1} a Obrázek 3 znázorňuje Ramanovo spektrum (FT-Raman Bruker RFS 100/S) zahrnující charakteristické píky při 3086, 3028, 2006, 2943, 2880, 1640, 1514, 758,449 a 209 cm^{-1} . Obrázek 4 znázorňuje spektrum ^{13}C -ssNMR (Bruker AVANCE 250 MHz) a Obrázek 5 znázorňuje spektrum ^{19}F -ssNMR (Bruker AVANCE 250 MHz).

Krystalickou Modifikaci 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze dále popsat pomocí metod termické analýzy. Obrázek 6 znázorňuje křivku DSC (Mettler Toledo DSC 822e) měřenou v rozmezí 25 °C až 300 °C a poskytuje proces tání s $T_{\text{pik},1}=80,44$ °C a $T_{\text{pik},2}=194,89$ °C. Obrázek 7 ukazuje křivku TGA (Netzsch TG 209) znázorňující ztrátu hmotnosti 1,97 % v rozmezí 25 °C až 300 °C.

Způsob přípravy krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu.

Krystalickou Modifikaci 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze připravit postupem vytvoření soli a krystalizace zahrnujícím kroky

1) suspendování L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu;

2) míchání suspenze;

3) odfiltrování krystalů a vysušení.

V kroku 1) lze jako výchozí materiál použít jakoukoli krystalickou pevnou formu L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu. L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze suspendovat ve směsích alkohol-voda, přednostně ve směsi rozpouštědel methanol-voda v objemovém poměru 90:10 až 50:50, přednostně 60:40. Teplota použitá pro suspendování závisí na počátečním množství a pevné formě výchozího materiálu, přednostně 20 °C až 30 °C, nejlépe 25 °C.

V kroku 2) lze suspenzi obsahující L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu míchat po další 1 až 3 týdny, přednostně 2 týdny.

V kroku 3) lze získané krystaly izolovat jakýmkoli konvenčním způsobem, např. filtrace. Získaná krystalická Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu může být vysušena prosáváním vakuem nebo za laboratorních podmínek, přednostně prosáváním vakuem.

Krystalickou Modifikaci 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu lze připravit postupem tvorby soli a krystalizace zahrnujícím kroky

1) rozpuštění (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu za zahřívání;

2) zfiltrování tohoto horkého roztoku (volitelný);

3) přidání roztoku kyseliny L-vinné;

4) ochlazení suspenze;

5) odfiltrování krystalů a vysušení.

V kroku 1) lze jako výchozí materiál použít jakoukoli krystalickou pevnou formu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu. (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-on lze rozpustit ve směsi rozpouštědel voda-1,4-dioxan nebo
 5 ketonech, přednostně ve směsi rozpouštědel voda-1,4-dioxan v objemovém poměru 50:50 nebo v methylnetetrahydrofuranu. Teplota použitá pro rozpuštění závisí na počátečním množství a pevné formě výchozího materiálu, přednostně 50 °C až 55 °C.

V kroku 2) lze roztok při 50 °C až 55 °C volitelně zfiltrovat pro zbavení se nerozpuštěných částic.

10 V kroku 3) lze zahájit krystalizaci krystalické Modifikace 2 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu přidáním kyseliny L-vinné ve vodném roztoku k čirému roztoku výchozího materiálu při 50 °C až 55 °C.

15 V kroku 4) lze suspenzi obsahující krystalickou Modifikaci 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu ochladit na asi 0 °C pomocí regulovaného chladicího profilu. Regulovaný chladicí profil znamená rychlost chlazení 10 až 30 °C/h, přednostně 20 °C/h. Po ochlazení lze suspenzi míchat po dalších 24 až 72 hodin, přednostně 48 hodin.

20 V kroku 5) lze získané krystaly izolovat jakýmkoli konvenčním způsobem, např. filtrací. Získaná krystalická Modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu může být vysušena ve vakuové sušárně při 30 °C až 50 °C použitím vakua 10 kPa (100 mbar) až 30 kPa (300 mbar), přednostně při 40 °C použitím vakua 20 kPa (200 mbar).

Příklady

25 Příklad 1

Příprava krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

30 500 mg (1,228 mmol) (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu bylo rozpuštěno v 1,5 ml směsi rozpouštědel z vody a 1,4-dioxanu s objemovým poměrem 1:1 zahříváním na 50 °C

0,2 g (1,334 mmol) kyseliny L-vinné bylo rozpuštěno v 0,5 ml vody při laboratorní teplotě a roztok kyseliny L-vinné byl přidán k roztoku (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu při 50 °C.

Vytvořila se hustá kaše, která byla zahřáta na 60 °C.

35 Suspenze byla zfiltrována a promyta 1,4-dioxanem a vysušena ve vakuové sušárně při 40 °C a vakuu 20 kPa (200 mbar) po 16 hodin.

Výtěžek: 98 %

HPLC: 100 %

Analýza ¹H-NMR potvrdila strukturu se stechiometrií 1:1.

40 Stanovení obsahu vody vedlo k obsahu vody 1,7 %.

Příklad 2

Příprava krystalické Modifikace 3 L-vínanu (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu

40 ml (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu rozpuštěného v methylnetrahydrofuranu (koncentrace: 0,73 g/10 ml) bylo zahřáto až na 50 °C za stálého míchání při 200 ot./min.

- 5 1,51 g kyseliny L-vinné bylo rozpuštěno v 20 ml vody a přidáno k roztoku (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormethyl)-6,8-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butan-1-onu při 50 °C s rychlostí přidávání 0,6667 ml/min.

Okamžitě začalo lehké srážení. Suspenze byla míchána po další 1 hodinu při 50 °C a ochlazená zpět na 0 °C s rychlostí chlazení 20 °C/h a míchána po 16 hodin při této teplotě.

Produkt byl zfiltrován a vysušen ve vakuové sušárně při 40 °C a 20 kPa (200 mbar) po 16 hodin.

- 10 Výtěžek: 85 %

HPLC: 99,5 %

Analýza ¹H-NMR potvrdila strukturu se stechiometrií 1:1.

Stanovení obsahu vody vedlo k obsahu vody 1,7 %.

Analýza - XRPD (rentgenová prášková difraktoimetrie)

- 15 Difraktogramy byly získány pomocí laboratorního difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical se zářením CuKα(λ= 1,542 Å).

Nastavení generátoru:

- excitační napětí 45 kV
- anodický proud 40 mA.

- 20 Popis skenu:

- typ skenu - gonio
- měřicí rozmezí 2 až 40° 2θ
- velikost kroku 0,01° 2θ
- doba kroku: 0,5 s.

- 25 Vzorek byl měřen, jak jsme ho obdrželi (nedrcený), na substrátu Si (držák s nulovým pozadím).

Optika dopadajícího svazku: programovatelné divergenční štěrby (ozářená délka 10 mm), lomm maska, 1/4° proti-rozptylová fixovaná štěrbina, 0,02 rad Sollerovy štěrby.

Optika difraktovaného svazku: detektor X' Celerator, skenovací mód, aktivní délka 2,122°, 0,02 rad Sollerovy štěrby, proti-rozptylová štěrbina 5,0 mm, Ni filtr.

- 30 *Analýza - FTIR (infračervená s Fourierovou transformací) spektroskopie*

FTIR spektra byla zaznamenána pomocí spektrometru Nicolet Thermo 6700.

Obecná nastavení:

Počet skenů vzorku: 45

Počet skenů pozadí: 45

- 35 Rozlišení: 4,000

Zesílení signálu vzorku na detektoru: 4,0

Optická rychlost: 0,6329

Štěrbina: 100, 00

Analýza - Ramanova spektroskopie

FTIR spektra byla zaznamenána pomocí spektrometru FT-Raman Bruker RFS 100/S.

Obecná nastavení:

Excitační zdroj: Nd-YAG laser (1064 nm)

5 Použitá oblast spektra: 3600 až 200 cm^{-1}

Použitý výkon laseru: 250 mW

Detektor: Ge-diodový detektor chlazený kapalným dusíkem (D418-T)

Rozlišení: 4 cm^{-1}

Počet akumulací: 256

10 Geometrie rozptylu: 180° (zpětný rozptyl)

Štěrbina: 3,5 mm

Analýza - NMR

Pro ^1H NMR spektra byly použity NMR spektrometr Bruker AVANCE 500 MHz a DMSO jako rozpouštědlo. Stechiometrie solí byla stanovena z integrálů odpovídajících signálů API a proti-iontu.

15 ^{13}C a ^{19}F ss NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker 400 WB v 4 mm rotorech s frekvencí rotace 13 kHz. Spektra solí byla porovnána se spektrem původní API, protože tvorba soli by měla být doprovázena změnami pozic signálů API a přítomností signálů proti-iontu.

Analýza - DSC (diferenční skenovací kalorimetrie)

20 Měření DSC byla prováděna na přístroji Mettler Toledo DSC822e.

Vzorky byly naváženy v hliníkových pánvičkách a víčkách (20 μl) a měřeny v proudu dusíku (50 ml/min). Zkoumání byla prováděna v rozmezí teploty 25 °C až 300 °C s rychlostí ohřevu 10 °C/min. Teploty specifikované ve vztahu k analýzám DSC jsou teploty maxima píku a teplota nástupu píků. Specifické teplo se udává v J/g.

25 Hmotnost vzorku byla asi 3 až 4 mg.

Analýza - TGA (termogravimetrická analýza)

TGA byly prováděny na přístroji Netzsch TG 209.

Vzorky byly naváženy v hliníkových pánvičkách (85 μl) a měřeny v proudu dusíku. Zkoumání TGA byla prováděna v rozmezí teploty 25 °C až 300 °C s rychlostí ohřevu 10 °C/min.

30 Hmotnost vzorku byla asi 5 až 6 mg.

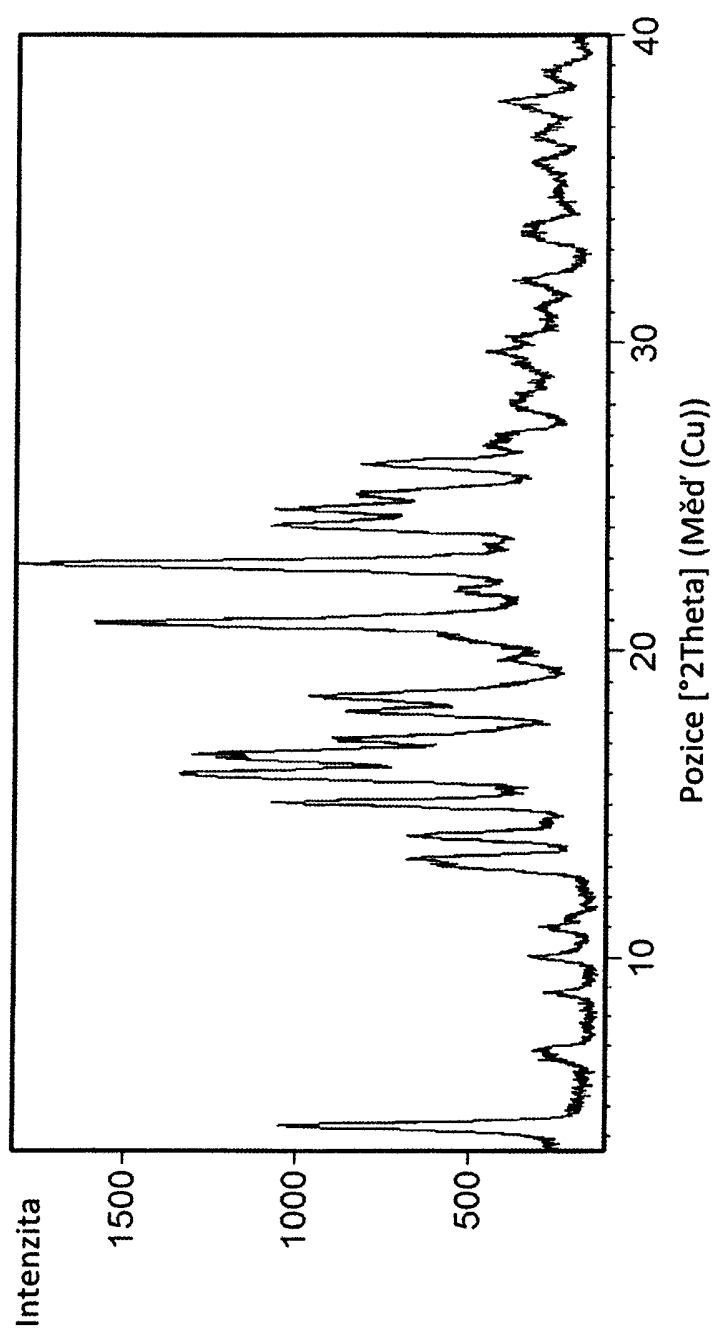
N Á R O K Y N A O C H R A N U

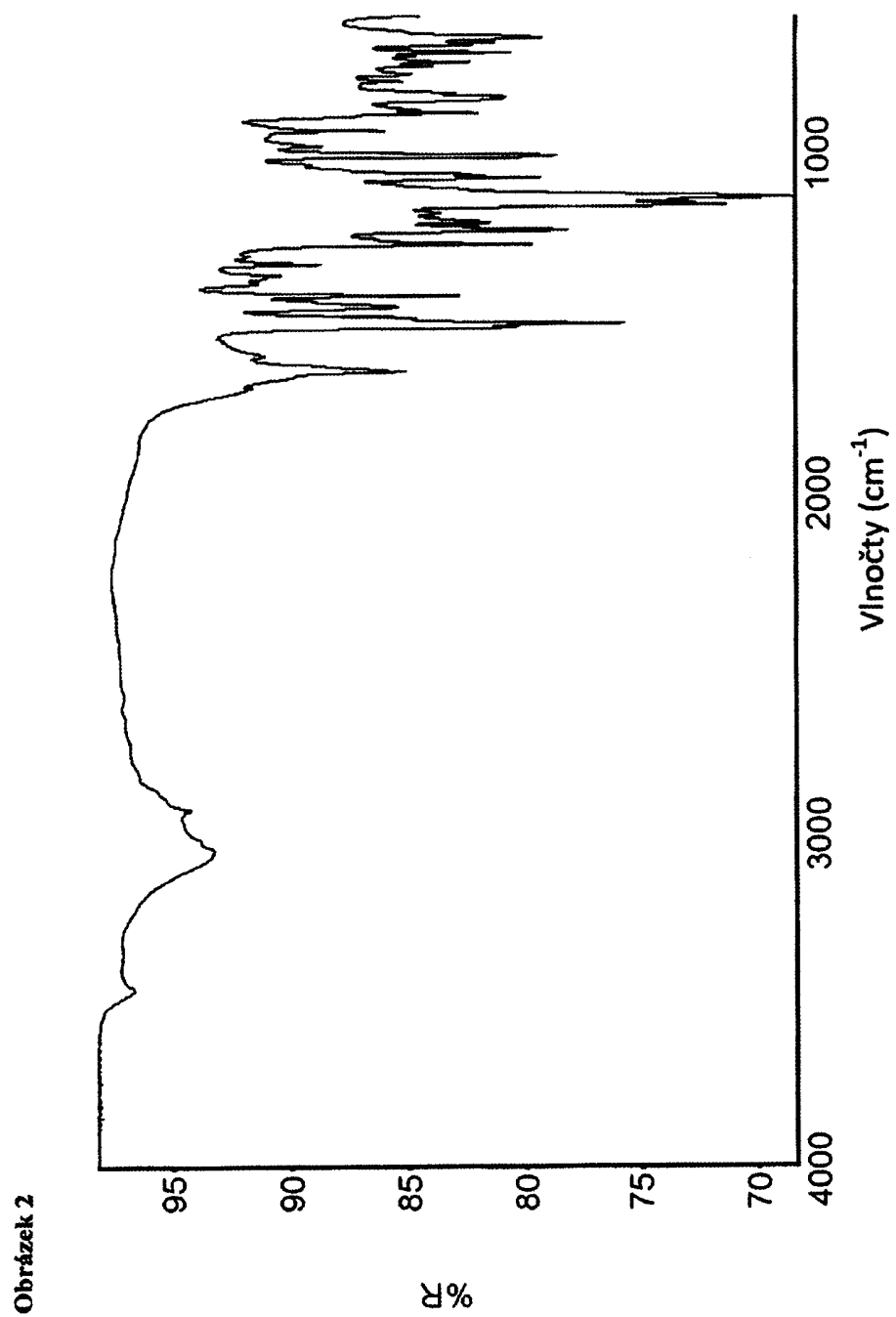
1. Krystalická Modifikace 3 L-vínanové soli sitagliptinu, vykazující následující charakteristické difrakční píky: 4,22; 15,87; 16,58; 20,8; $22,72 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

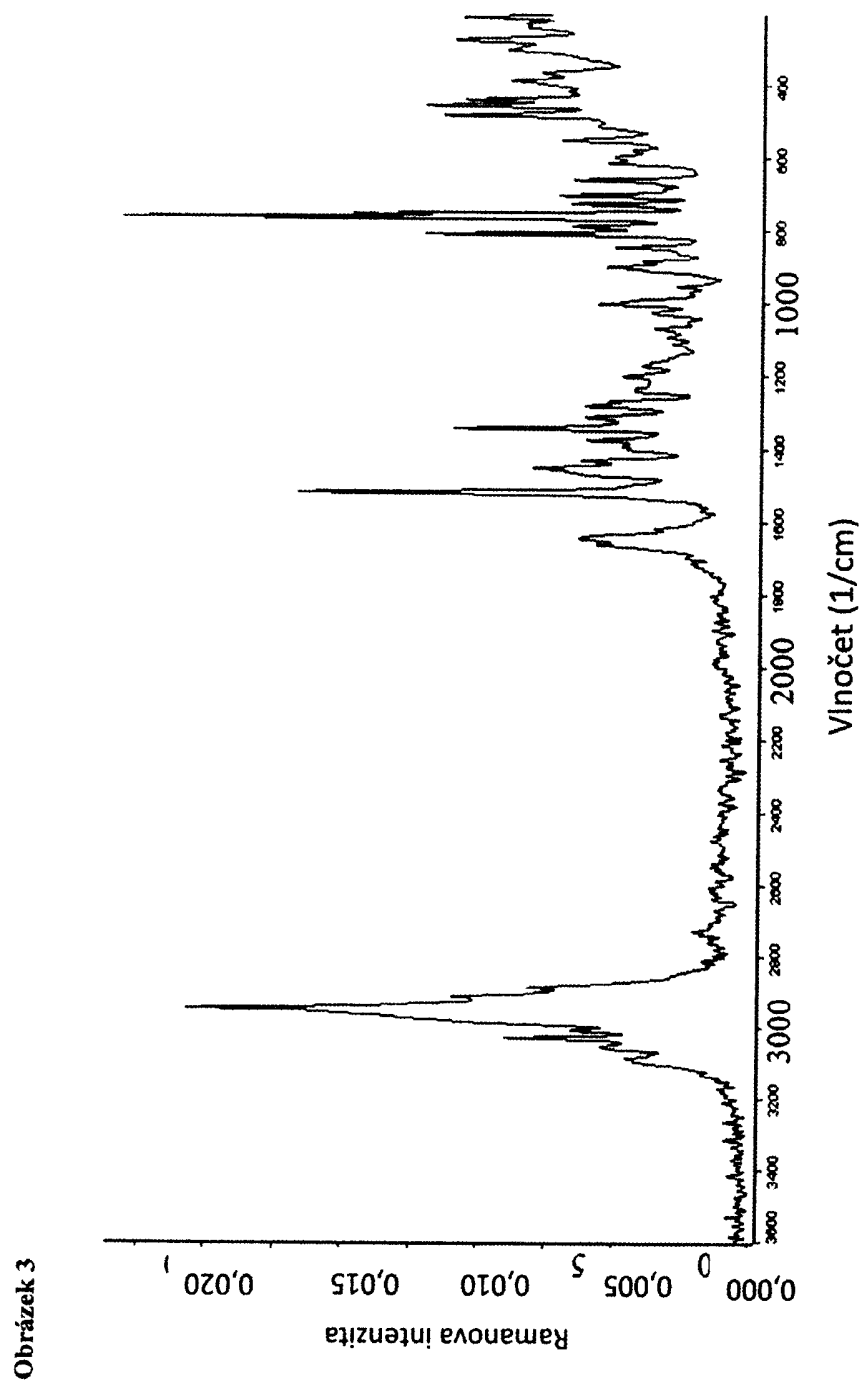
35 2. Krystalická Modifikace 3, podle nároku 1, která dále vykazuje následující charakteristické difrakční píky: 13,97; 14,96; 17,04; 23,97; $26,02 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

7 výkresů

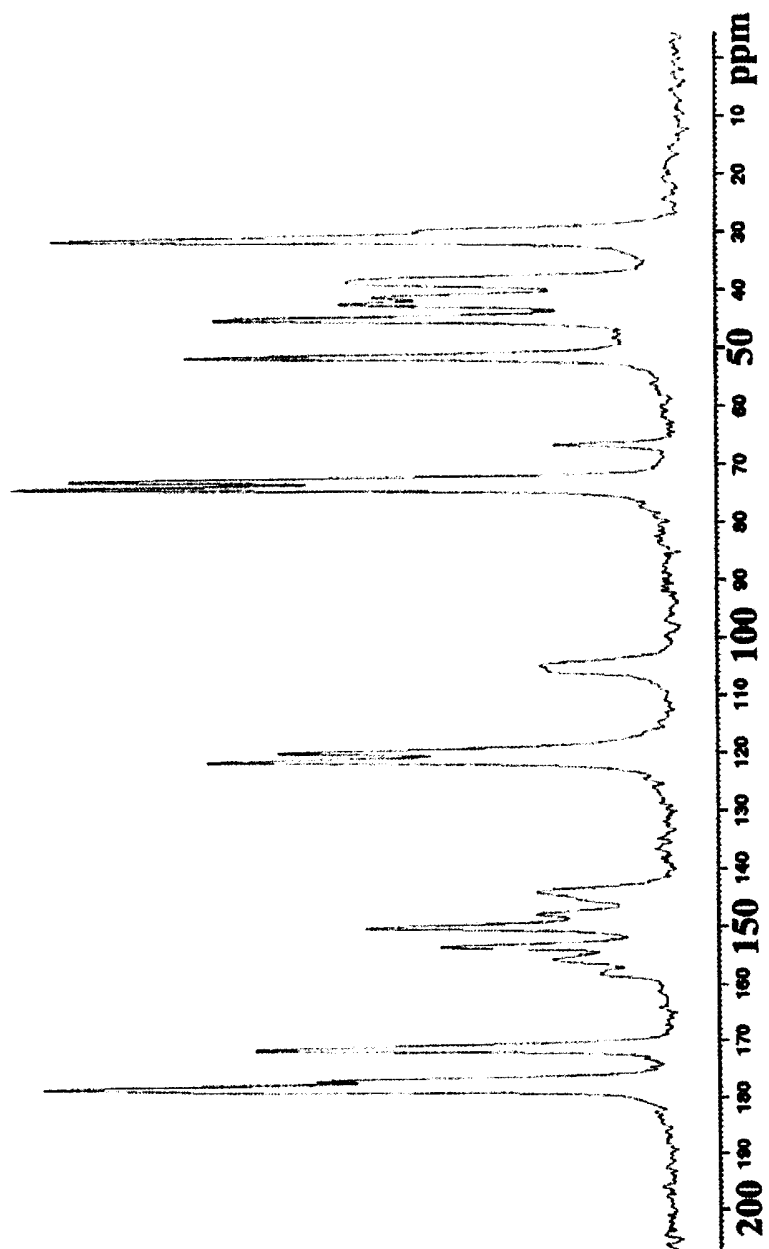
Obrázek 1



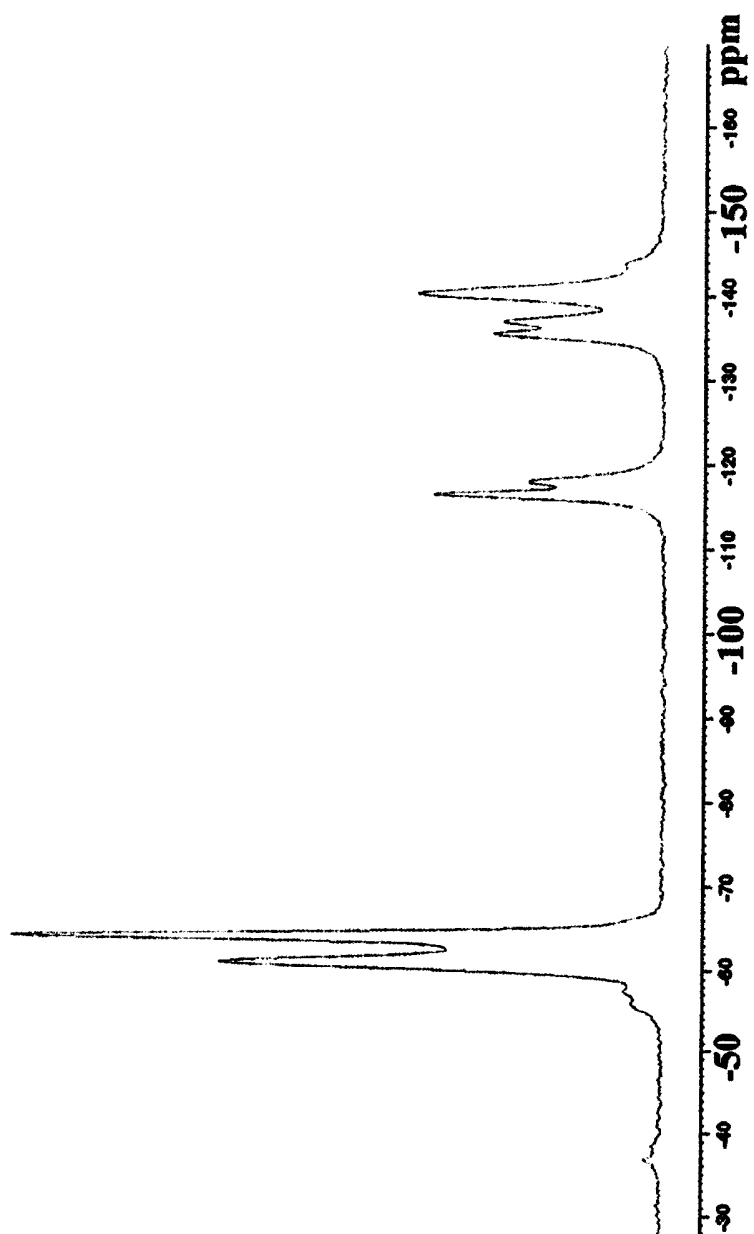




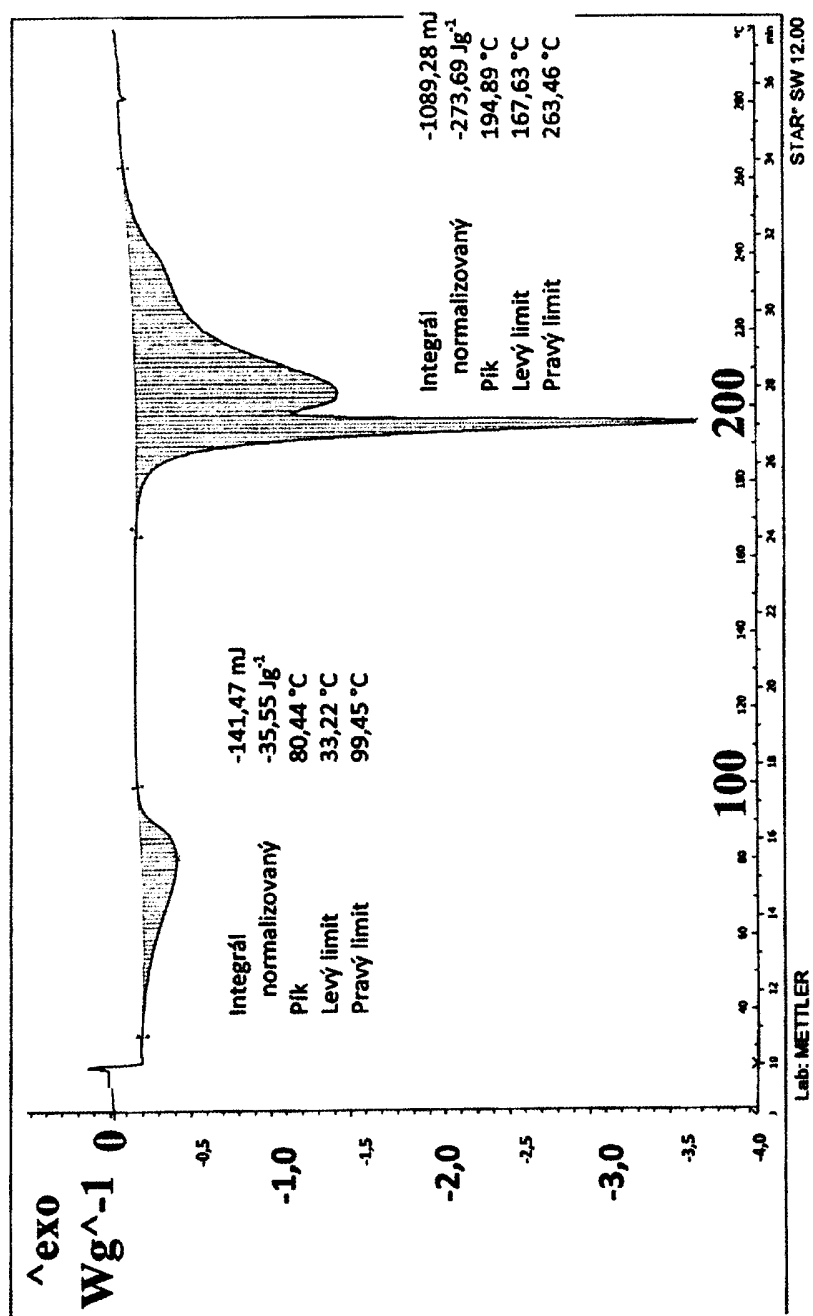
Obrázek 4



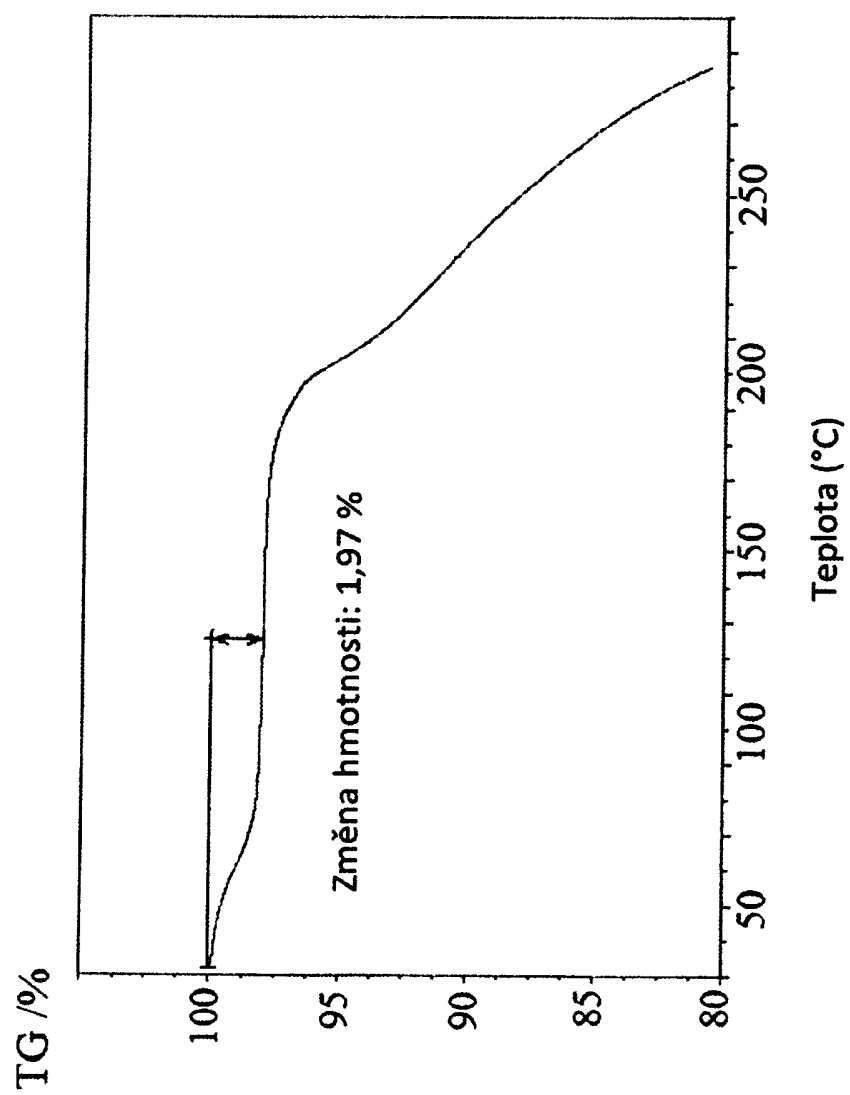
Obrázek 5



Obrázek 6



Obrázek 7



Konec dokumentu
