



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0117037
(43) 공개일자 2020년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 257/04 (2006.01) A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 257/04 (2013.01)
A61K 31/225 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7027770(분할)

(22) 출원일자(국제) 2016년06월10일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2017-7035853
원출원일자(국제) 2016년06월10일
심사청구일자 2017년12월12일

(85) 번역문제출일자 2020년09월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/036905

(87) 국제공개번호 WO 2016/201238
국제공개일자 2016년12월15일

(30) 우선권주장
62/174,938 2015년06월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬스 인터내셔널 게엠베하
스위스, 8645 요나, 슐뤼셀스트라쎄 12

(72) 발명자
레크식 에디슬라브
크로아티아 10000 자그레브 프틸라즈 바루나 필리
포비카 2
사멕 디자나 스칼렉
크로아티아 10000 자그레브 프틸라즈 바루나 필리
포비카 25
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태**

(57) 요약

본 발명은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태, 이의 제조 방법, 상기 고체 형태를 함유하는 약학 조성물, 및 그 약학 조성물을 이용하는 치료 방법을 기술한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/41 (2013.01)

A61P 9/12 (2018.01)

C07C 233/47 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

사닉 다미르

크로아티아 10000 자그레브 자르노비세바 17썩

키시체크 데잔

크로아티아 42244 클레노브닉 156

호르코박 마르티나

크로아티아 10000 자그레브 바부리시나 1

토픽 에디

크로아티아 51511 말린스카 밀로브시시 22에이

(30) 우선권주장

62/212,817 2015년09월01일 미국(US)

62/311,070 2016년03월21일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 $18.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 및/또는

(ii) 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 $14.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 및/또는

(iii) 20.341, 15.261, 12.068, 9.397, 8.826, 8.092, 6.863, 6.024, 5.583, 5.353 및 $4.773\text{\AA} \pm 0.1\text{\AA}$ 에서의 X선 분말 회절 d-간격(d-spacing); 및/또는

(iv) 176.8, 161.9, 141.1, 139.5, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 126.3, 124.9, 64.2, 60.6, 47.5, 46.1, 40.1, 39.0, 38.1, 34.3, 32.7, 29.8, 28.2, 22.4, 20.2, 17.8, 16.5, 13.7, 11.7 ppm ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II.

청구항 2

제1항에 있어서,

(i) 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 $18.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 및/또는

(ii) 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 $14.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II.

청구항 3

제2항에 있어서, 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 $18.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 가지고, 또한 4.3, 9.4, 10.0, 10.9 및 $14.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 어느 1개, 어느 2개, 어느 3개, 또는 그보다 많은 추가 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 4

제2항에 있어서, 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 $14.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 가지고, 또한 4.3, 5.8, 10.0, 12.9, 15.9 및 $18.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 어느 1개, 어느 2개, 어느 3개, 또는 그보다 많은 추가 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 4.3, 5.8, 7.3, 9.4, 10.0, 10.9, 12.9, 14.7, 15.9, 16.5 및 $18.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 6

제5항에 있어서, 20.341, 15.261, 12.068, 9.397, 8.826, 8.092, 6.863, 6.024, 5.583, 5.353 및 $4.773\text{\AA} \pm 0.1\text{\AA}$ 에서의 X선 분말 회절 d-간격을 추가로 특징으로 하는 결정형.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 4.3, 5.0, 5.5, 5.8, 7.3, 8.5, 8.9, 9.4, 10.0, 10.9, 11.6, 12.9, 13.7, 13.9, 14.7, 14.8, 15.1, 15.3, 15.9, 16.5, 17.3, 17.6, 18.6, 19.1, 19.5, 20.3, 21.2, 21.9 및 $23.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 5개보다 많은 추가 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 추가로 특징으로 하는 결정형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 4.3, 5.0, 5.5, 5.8, 7.3, 8.5, 8.9, 9.4, 10.0, 10.9, 11.6,

12.9, 13.7, 13.9, 14.7, 14.8, 15.1, 15.3, 15.9, 16.5, 17.3, 17.6, 18.6, 19.1, 19.5, 20.3, 21.2, 21.9 및 $23.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 9

제8항에 있어서, 2개의 이웃하는 피크 중 어느 것 사이의 임의의 피크의 부재(1% 미만의 상대 강도 I/I₀로서 정의됨)를 추가로 특징으로 하는 결정형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 도 1에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 추가로 특징으로 하는 결정형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도 2에 도시된 DSC를 추가로 특징으로 하는 결정형.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 176.8, 161.9, 141.1, 139.5, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 126.3, 124.9, 64.2, 60.6, 47.5, 46.1, 40.1, 39.0, 38.1, 34.3, 32.7, 29.8, 28.2, 22.4, 20.2, 17.8, 16.5, 13.7, 11.7 ppm ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 추가로 특징으로 하는 결정형.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 다른 형태의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 실질적으로 포함하지 않는 결정형.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 수화물이며, 바람직하게는 상기 결정형이 5.2~5.7 wt%의 수분을 함유하는 것인 결정형.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 구형 모폴로지를 갖는 응집체를 포함하며, 바람직하게는 응집체의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%가 구형 모폴로지를 갖는 것인 결정형.

청구항 16

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,

- (i) 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 용매와 혼합하고 가열하여 용액을 형성하는 단계로서, 바람직하게는, 상기 용매는 방향족 용매, 바람직하게는 톨루엔 및/또는 메틸 벤조에이트를 포함하는 것인 단계,
- (ii) 상기 용액을 냉각시켜 혼합물을 얻는 단계, 및
- (iii) 상기 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계

를 포함하며, 바람직하게는 상기 삼나트륨 발사르탄 사쿠비트릴은 수화물 형태인 제조 방법.

청구항 17

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,

- (i) 경우에 따라 가열하면서, 이나트륨 발사르탄 및 사쿠비트릴 나트륨을 용매와 혼합하여 용액을 형성하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매는 톨루엔을 포함하는 것인 단계,
- (ii) 상기 용매를 냉각시키고/시키거나 상기 용매의 적어도 일부분을 제거하여 혼합물을 얻는 단계, 및
- (iii) 상기 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계

를 포함하며, 바람직하게는 상기 이나트륨 발사르탄은 수화물 형태인 제조 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 단계 (i)에서의 용액은, 가열함으로써, 바람직하게는 약 80°C 내지 약 150°C, 약 90°C 내지 약 130°C의 온도로 가열함으로써 제조하는 것인 제조 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (ii)는, 약 4°C 내지 28°C, 바람직하게는 약 5°C 내지 25°C, 더 바람직하게는 약 5°C 내지 약 20°C의 온도로 냉각시키는 것을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (iii)은, 단계 (ii)로부터의 혼합물을 여과하고, 얻어진 고체를 약 40% 내지 80%, 바람직하게는 50% 내지 70%, 더 바람직하게는 약 60%의 상대 습도에 노출시키는 것을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 21

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 이나트륨 발사르탄이 수화물, 바람직하게는 삼수화물의 형태인 제조 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 단계 (iii)은, 단계 (ii)에서 얻은 혼합물을 여과하고, C₆-C₁₀ 알칸, 바람직하게는 n-헵탄을 포함하는 용매 중에서 고체를 슬러리화하고, 결정형을 분리하는 것을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 23

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,

(i) 용매 중 사쿠비트릴 용액을 제공하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매는 수산화성이고, 더 바람직하게는 상기 용매는 에틸 아세테이트 및/또는 톨루엔을 포함하며, 가장 바람직하게는 상기 용매는 에틸 아세테이트 또는 톨루엔인 단계,

(ii) 발사르탄 산과 나트륨 염기, 바람직하게는 탄산나트륨 또는 수산화나트륨을, 더 바람직하게는 발사르탄 또는 사쿠비트릴 몰당 나트륨 약 2.8 몰 내지 약 3.2 몰의 몰당량으로, 사쿠비트릴 용액에 첨가하는 단계, 및

(iii) 결정형을 분리하는 단계

를 포함하는 제조 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 발사르탄 산과 나트륨 염기를 첨가한 후 결정형을 분리하기 전에, 하기 단계:

(ii-a) 경우에 따라, 용매를 제거하는 단계,

(ii-b) 경우에 따라, 톨루엔 및 물을 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계,

(ii-c) 경우에 따라, 혼합물을 가열하는 단계,

(ii-d) 혼합물을 냉각시키는 단계

를 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 단계 (iii)은, 단계 (ii-b) 또는 (ii-d)로부터의 혼합물을 여과하고, 얻어진 고체를 용매 중에 현탁시키고, 여과하는 것을 포함하며, 바람직하게는 상기 용매가 C₆-C₁₀ 알칸, 바람직하게는 헵탄을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 용매 중 사쿠비트릴의 용액은, 사쿠비트릴의 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염(바람직하게는 사쿠비트릴 헤미칼슘염)을, 경우에 따라 수화물의 형태로, 용매(바람직하게는 상기 용매는 에틸 아세테이트 또는 톨루엔을 포함함) 중에서 혼합하고, 수성 무기산, 바람직하게는 염산으로 산성화하고, 수성층을 제거함으로써 제조하는 것인 제조 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 결정형 II의 결정화는 물 존재 하에 실시하며, 바람직하게는 물은 사쿠비트릴 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염(바람직하게는 사쿠비트릴 헤미칼슘염) kg당 물 약 94 ml 내지 약 138 ml의 양으로 존재하고, 더 바람직하게는 사쿠비트릴 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염(바람직하게는 사쿠비트릴 헤미칼슘염) kg당 물 약 120 ml 내지 약 130 ml의 양으로 존재하는 것인 제조 방법.

청구항 28

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,

- (i) 발사르탄 산 및 사쿠비트릴 산을 유기 용매와 혼합하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매는 에틸 아세테이트를 포함하는 것인 단계,
- (ii) 수성 수산화나트륨을, 바람직하게는 발사르탄 산 몰당 또는 사쿠비트릴산에 대하여 3.0 내지 3.1의 몰당량으로 첨가하여, 혼합물을 형성하는 단계, 및
- (iii) 결정형을 단리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 수성 수산화나트륨을 첨가하는 단계 후 결정형을 단리하는 단계 전에, 하기 단계들:

- (ii-a) 경우에 따라 용매의 일부를 제거하는 단계,
- (ii-b) 유기 용매, 바람직하게는 톨루엔을 포함하는 유기 용매를 혼합물에 첨가하는 단계,
- (ii-c) 경우에 따라 혼합물을 농축하는 단계,
- (ii-d) 경우에 따라 단계 (ii-b)를 반복하는 단계,
- (ii-e) 혼합물을 가열하는 단계,
- (ii-f) 혼합물을 냉각하는 단계, 및
- (ii-g) 생성된 고체를 여과하고, 그 고체를 약 40%~80%, 바람직하게는 50%~70%, 더 바람직하게는 약 60%의 상대 습도에 노출시키는 단계를 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 30

제16항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물을 냉각하는 단계 동안에 및/또는 후에(바람직하게는, 후에), 혼합물을 교반하고, 바람직하게는 교반은 ≤ 2.0 W/kg의 소산 에너지, 더 바람직하게는 0.2~2.0 W/kg의 소산 에너지, 더 바람직하게는 0.5~1.5 W/kg의 소산 에너지, 가장 바람직하게는 0.5~1.0 W/kg의 소산 에너지로 실시하며, 바람직하게는 결정화가 일어난 후에 소산 에너지가 1.7 W/Kg로 설정되고, 교반이 바람직하게는 45 °C~55 °C의 온도에서 실시되는 것인 제조 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 혼합물을 약 0.1~약 5 시간, 약 0.25~약 4 시간, 또는 약 1~약 3 시간 동안 교반하는 것인 제조 방법.

청구항 32

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 발사르탄 산, 사쿠비트릴 나트륨, 및 바람

직하게는 발사르탄 산 1몰당 2.0~2.1의 몰당량의 수산화나트륨의 혼합물을 용매 중에서 균질화하여 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 용매가 톨루엔을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 33

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 발사르탄 이나트륨(바람직하게는 수화 형태)과 사쿠비트릴 나트륨의 혼합물을 용매 중에 현탁시키는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 용매가 톨루엔 및/또는 2-메틸 테트라히드로푸란을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 현탁 단계는 약 0.5~약 12 시간, 더 바람직하게는 약 1~약 8 시간, 특히 약 2~약 5 시간 동안 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 35

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 바람직하게는 비정질형의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을, t-부틸 메틸 에테르, 2-메틸 테트라히드로푸란, 또는 방향족 용매, 바람직하게는 톨루엔 또는 메틸 벤조에이트 중 하나 이상을 포함하는 용매와 접촉시키는 단계를 포함하고, 접촉 단계는 바람직하게는 실온에서 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 접촉 단계는 비정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 용매의 증기에, 바람직하게는 약 2~약 14 일, 더 바람직하게는 약 3~10 일, 특히 약 5~8 일 동안 노출시키는 것을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 접촉 단계는 용매 중에서 비정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을, 바람직하게는 약 0.5~약 12 시간, 더 바람직하게는 약 2~약 8 시간, 특히 약 2~약 6 시간 동안 슬러리화하고, 경우에 따라 결정형을 단리하는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 38

용매 중에서 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 (바람직하게는 수화 형태)을 방향족 용매와 혼합하는 단계로서, 바람직하게는 상기 방향족 용매가 클로로벤젠, 플루오로벤젠, m-크실렌, o-크실렌, p-크실렌, 아니솔 및 메틸 벤조에이트로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 메틸 벤조에이트인 단계, 상기 혼합물을 가열하여 용액을 형성하는 단계, 상기 용액을 냉각하는 단계, 및 경우에 따라 결정형 II를 단리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 결정형 II의 단리 전에, 냉각된 용액을 증발시키는 제조 방법.

청구항 40

제16항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 경우에 따라 감압 하에, 그리고 경우에 따라 가열하면서, 상기 결정형을 건조하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 41

제16항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 약학 조성물을 형성하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 42

제16항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 얻을 수 있는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II.

청구항 43

제42항에 따른 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따라 정의된 것인 결정형 II.

청구항 44

제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 것인 결정형 II.

청구항 45

제1항 내지 제15항 및 제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 고혈압 및 심부전의 치료에 사용하기 위한 것인 결정형.

청구항 46

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 고체 형태의 제조, 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태의 제조, 또는 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 염 및 이의 고체 형태의 제조를 위한, 제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 따른 결정형의 용도.

청구항 47

발사르탄:사쿠비트릴의 약학 조성물 및/또는 제제의 제조를 위한, 제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 따른 결정형의 용도.

청구항 48

제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 따른 결정형을 포함하는 약학 조성물 또는 제제로서, 바람직하게는 약학 조성물이 고체 조성물이고, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴이 그 고체 형태를 유지하는 것인 약학 조성물 또는 제제.

청구항 49

제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 따른 결정형 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 또는 제제.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 따른 약학 조성물 또는 제제의 제조 방법으로서, 제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 따른 결정형을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 51

고혈압 또는 심부전의 치료 방법으로서, 이의 치료가 필요한 피험체에게 제1항 내지 제15항, 제42항 및 제43항 중 어느 한 항에 따른 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 52

삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화 형태)의 결정형을 제조하는 방법으로서, 상기 결정형은

(i) 4.2, 5.0, 6.5 및 $12.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크; 및 경우에 따라, 6.2, 13.7, 14.9 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 추가 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 또는

(ii) 4.2, 5.0, 6.5 및 $12.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크; 및 6.2, 13.7, 14.9 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 추가 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 또는

(iii) 실질적으로 도 12에 도시된 X선 분말 회절 패턴

으로부터 선택된 데이터를 특징으로 하고,

상기 방법은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화 형태)을, 아세트니트릴, 아세톤, 에틸 아세테이

트 또는 이소프로필 아세테이트 또는 이의 조합을 포함하는 용매로부터 결정화하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,

(a) 발사르탄 이나트륨 삼수화물 및 사쿠비트릴 나트륨을, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트를 포함하는 용매 중에서, 경우에 따라 교반하면서 현탁시키는 단계, 및

(b) 경우에 따라 결정형을 단리하는 단계

를 포함하는 제조 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 단계 (a)의 용매가 아세트니트릴이고, 결정형을 단리하는 것인 제조 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)가 약 1~약 18 시간, 바람직하게는 약 1~약 12 시간, 더 바람직하게는 약 2~약 10 시간 동안 실시되는 것인 제조 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)가 약 15℃~약 40℃, 바람직하게는 약 20℃~약 30℃의 온도에서 실시되는 것인 제조 방법.

청구항 57

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)가 고체를 여과하는 것, 및 경우에 따라서 생성물을 건조하는 것을 포함하고, 상기 건조는 바람직하게는 약 15℃~약 40℃, 바람직하게는 약 20℃~약 30℃의 온도에서 실시되는 제조 방법.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 약학 조성물을 형성하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 59

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 얻을 수 있는, 수화물 형태의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 또는 이의 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **우선권 주장**

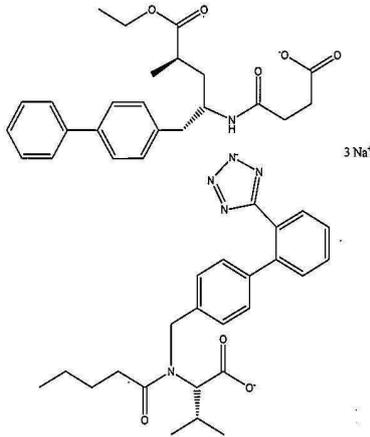
[0002] 본 출원은 2015년 6월 12일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/174,938, 2015년 9월 1일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/212,817, 및 2016년 3월 21일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/311,070의 우선권의 이익에 관한 것이고, 그 우선권 익을 특허청구한 것이며, 이들 모두는 발명의 명칭이 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태이고, 이들의 내용은 그 전체가 모든 목적에 대하여 본원에 참고 인용되어 있다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태, 및 이의 제조 방법을 포함한다.

배경 기술

[0005] **발사르탄(Valsartan):사쿠비트릴(Sacubitril)(코드명 LCZ696)**은 2가지 항고혈압 약물(혈압 강하 약물), 발사르탄과 사쿠비트릴로 구성되는 병합 약물이다.



[0006]

[0007]

그 병합 약물은 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)와 중성 인도펩티다제 저해제(NEPi)의 이중 작용 화합물로서 종 종 기술된다. 발사르탄은 US 5,399,578에 기술되어 있고, 사쿠비트릴은 US 5,217,996에 기술되어 있다. US 8,877,938에는 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴 2.5 수화물이 착물이 결정질 형태로 기술되어 있다.

[0008]

다형성(polymorphism), 상이한 결정질 형태의 발생은 일부 분자 및 분자 착물의 특성이다. 단일 분자는 뚜렷한 결정 구조를 갖는 다양한 동질이상(polymorph), 및 물리적 특성, 예컨대 용점, 열적 거동(예를 들면, 열중량 분석 - "TGA" 또는 시차 주사 열량계 - "DSC"에 의해 측정된 바와 같은 것), X선 회절 패턴, 자외선 흡수 지문, 및 고체 상태(^{13}C -) NMR 스펙트럼을 생기게 할 수 있다. 이들 기법 중 하나 이상은 임의의 화합물의 상이한 동질 이상 형태를 구별하는데 이용될 수 있다.

[0009]

활성 약학 성분의 상이한 염 및 고체 형태(용매화 형태를 포함함)는 상이한 특성들을 보유할 수 있다. 상이한 염 및 고체 형태 및 용매화물의 특성에서의 그러한 변동은, 예를 들어 보다 우수한 처리 또는 취급 특성을 용이하게 하거나, 바람직한 방향으로 용해 프로파일 변경하거나, 또는 안정성(동질이상 뿐만 아니라 화학적 안정성) 및 수명을 개선함으로써, 제제화(formulation)를 개선하기 위한 토대를 제공할 수 있다. 상이한 염 및 고체 형태의 특성에서의 그러한 변동은 또한 최종 제형(dosage form)에, 실제 예를 들어 그것이 생체이용효율을 개선시키는 작용을 하는 경우, 개선점을 제공할 수도 있다. 활성 약학 성분의 상이한 염 및 고체 상태 및 용매화물은 또한 다양한 동질이상 또는 결정질 형태를 생기게 할 수도 있으며, 이어서 그 동질이상 또는 결정질 형태는 고체 활성 약학 성분의 특성 및 특성에서의 변동을 평가할 수 있는 추가 기회를 제공할 수 있다.

[0010]

약학 생성물의 새로운 염, 고체 형태 및 용매화물을 발견하는 것은 바람직한 처리 특성, 예컨대 취급 용이성, 처리 용이성, 저장 안정성, 및 정제 용이성을 갖는 물질을 산출할 수 있거나, 또는 다른 동질이상 형태로의 전환을 용이하게 하는 바람직한 중간체 결정 형태로서 산출할 수 있다. 약학적으로 유용한 화합물의 새로운 고체 형태는 또한 약학 생성물의 성능 특징을 개선할 수 있는 기회를 제공할 수도 있다. 그것은 제제화 과학자들이, 예를 들어 보다 우수한 처리 또는 취급 특징, 개선된 용해 프로파일 또는 개선된 수명(화학적/물리적 안정성)을 부여할 수 있는 상이한 특성, 예컨대 상이한 결정 습성, 보다 높은 결정화도 또는 동질이상 안정성을 지닌 생성물을 제공함으로써, 제제화 최적화에 이용가능한 물질들의 레퍼토리를 확장한다. 적어도 이러한 이유들 때문에, 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴의 추가적인 염 및 고체 형태(용매화 형태를 포함함)에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0011]

본 발명은 형태 II로서 본원에 언급된 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴의 고체 형태 및 이의 약학 조성물을 제공한다.

[0012]

본 발명은 또한 상기 고체 형태를 제조하는 방법도 포함한다.

[0013]

본 발명은 또한 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴의 약학 조성물 및/또는 제제의 제조에 사용하기 위한 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴의 고체 형태를 제공한다.

[0014]

본 발명은 또한 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴의 약학 조성물 및/또는 제제의 제조를 위한, 본 발명의 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴의 고체 형태의 용도도 포함한다.

[0015]

본 발명은 상기 언급된 약학 조성물을 제조하는 방법을 포함한다. 그 방법은 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴을

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 조합하는 단계를 포함한다.

- [0016] 본 발명의 삼나트륨:사쿠비트릴 형태, 및 약학 조성물 및/또는 제제는 약제로서, 특히 고혈압 및 심부전의 치료에, 사용될 수 있다.
- [0017] 추가로, 본 발명은 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 고체 형태의 제조에 사용하기 위한 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 X선 분말 회절도를 도시한 것이다.
- 도 2는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 DSC 온도기록도를 도시한 것이다.
- 도 3은 비정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 X선 분말 회절도를 도시한 것이다.
- 도 4는 비정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 DSC 온도기록도를 도시한 것이다.
- 도 5는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 ¹³C NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 6은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 FTIR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 7은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 구형 입자의 SEM 화상을 도시한 것이다.
- 도 8은 사쿠비트릴 나트륨 염의 X선 분말 회절도를 도시한 것이다.
- 도 9는 발사르탄 디나트륨 염의 X선 분말 회절도를 도시한 것이다.
- 도 10은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 전체 피크 리스트(표 1)를 도시한 것이다.
- 도 11은 HighScore 소프트웨어에 의해 계산되는 바와 같이 형태 II의 피크 리스트(2개의 세타 값) 및 상응하는 d 간격 값(표 2)을 도시한 것이다.
- 도 12는 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6° 2-세타 ± 0.2° 2-세타에서 특징적인 피크를 지닌 LCZ696의 X선 분말 회절도를 도시한 것이다.
- 도 13은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 TGA 온도기록도를 도시한 것이다.
- 도 14는 실시예 18에 따라 제조된 결정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 X선 분말 회절도를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 발명은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태를 포함한다. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 상태 특성은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴이 고체 형태로 얻어지는 조건을 제어함으로써 영향을 받을 수 있다.
- [0020] 본원에서 사용된 바와 같이, 발사르탄:사쿠비트릴(발사르탄:사쿠비트릴 공결정)은 또한 수화물 형태의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 공결정(또한 LCZ696으로서도 공지되어 있음)도 언급한 것이다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 본 발명의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 임의의 다른 형태가 실질적으로 없다.
- [0022] 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 없는"이란 본 발명의 고체 형태가 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 동질 이상, 또는 특정 동질 이상을 20% (w/w) 이하로 함유한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에 따르면, 본 발명의 고체 형태는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 동질 이상 또는 특정 동질 이상을 10% (w/w) 이하, 또는 5% (w/w) 이하, 또는 2% (w/w) 이하로 함유한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태는 존재하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 주요 고체 상태와는 상이한 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 하나 이상의 고체 형태 또는 하나 이상의 동질 이상을 2% 내지 20% (w/w) 또는 5% 내지 20% (w/w), 또는 5% 내지 10% (w/v)로 함유한다.
- [0023] 어느 다른 고체 형태와 비교되는지에 따라, 본 발명의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정질 형태는 다음의 것들: 화학적 순도, 유동성, 용해도, 용출 속도, 형태 또는 결정 습성, 동질 이상 전환에 관한 안정성, 예컨대 화학적 안정성 뿐만 아니라 열적 및 물리적 안정성, 탈수화에 대한 안정성 및/또는 저장 안정성, 잔류 용매의

저 함량, 보다 낮은 정도의 흡습성, 유동성, 및 유리한 처리 및 취급 특징, 예컨대 압축성 및 벌크 밀도 중 하나 이상으로부터 선택된 유리한 특성을 갖는다. 특히, 본 발명의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정질 형태는 우수한 유동 및 압축 특성을 가지며, 이들 특성은, 예를 들면 여과 공정 및 제제화 공정 동안, 처리 및 취급에 있어서 매우 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 유리한 형태, 특히 단일 형태를 갖는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정질 형태를 제공한다.

- [0024] 고체 형태, 예컨대 결정 형태 또는 비정질 형태는 임의의 도면에서 "도시된 바와 같이" 또는 "실제적으로 도시된 바와 같이" 그래픽 데이터에 의해 특징지어지는 것으로서 본원에 언급될 수 있다. 그러한 데이터는, 예를 들면 X선 분말 회절도 및 고체 NMR 스펙트럼을 포함한다. 해당 기술 분야에 잘 알려져 있는 바와 같이, 그 그래픽 데이터는 수치 또는 피크 위치 단독으로만 참조하여 필수적으로 기술될 수 없는 각 고체 형태(일명 "시문")를 추가로 정의하는 추가의 기술적 정보를 잠재적으로 제공한다. 임의의 사건에서, 당업자라면, 그러한 데이터의 그래픽 표현은 당업자에게 잘 알려져 있는 특정 인자, 예컨대 기기 반응에서의 변동 및 시료 농도 및 순도에서의 변동(이들에 국한되는 것은 아님)에 기인하여 피크 상대 강도 및 피크 위치에서의 변동과 같은 작은 변동에 처할 수 밖에 없다는 점을 이해할 수 있을 것이다. 그럼에도 불구하고, 당업자는 본원의 도면에서 그래픽 데이터를 미지의 결정 형태에 대하여 생성된 그래픽 데이터와 비교하여 2 세트의 그래픽 데이터가 동일 결정 형태 또는 2개의 상이한 결정 형태를 특징 짓는지를 용이하게 확인할 수 있을 것이다. 따라서, 임의의 도면에서 "도시된 바와 같이" 또는 "실제적으로 도시된 바와 같이" 그래픽 데이터에 의해 특징지어지는 것으로서 본원에 언급된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정 형태는 도면과 비교할 때, 당업자에게는 잘 알려져 있는 바와 같이, 그러한 작은 변동을 갖는 그래픽 데이터에 의해 특징 지어지는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 임의의 결정 형태를 포함하는 것으로 이해될 수 있을 것이다.
- [0025] 본원에서 사용될 때, 본 발명의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태와 관련하여 용어 "단리된"은 이것이 형성되는 반응 혼합물로부터 물리적으로 분리된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태에 해당한다.
- [0026] 본원에서 사용될 때, 달리 언급되지 않는 한, XRPD 측정은 구리 K α 방사선 파장 1.5418Å을 사용하여 행해진다.
- [0027] 본원에서 사용될 때, DSC 측정은 50 ml/분의 질소 흐름하에 10°C/분의 가열 속도에서 취득된다.
- [0028] 본원에서 사용될 때, 고체 ¹³C NMR은 125 MHz, 0°C에서, 11 kHz의 스피닝 속도로 실시되었다.
- [0029] 본원에서 사용될 때, TGA 분석은 분당 5°C 내지 250°C의 가열 속도에서, 바람직하게는 20 ml/분의 질소 흐름을 이용하여 실시된다.
- [0030] 본원에서 사용될 때, 진원도는 입자와 동일한 면적을 갖는 원의 둘레를 실제 입자 화상의 둘레로 나눈 비를 의미한다. 진원도는 300 μ m의 기공 크기를 갖는 체를 통한 체걸음 후 입자의 측정에 의해 측정하는 것이 바람직하다. 입자는 바람직하게는 적절한 배율(예컨대 2.5~5.0배 배율)에서의 입자의 사진 분석 후 측정된다. 더 특별하게, 샘플은 모폴로지(Morphologi) G3 기기 장치를 사용하여 분석된다. 수집된 데이터는 이미지 분석을 이용하여 처리될 수 있다. 진원도는 입자와 동일한 면적을 갖는 원의 둘레를 실제 입자 화상의 둘레로 나눈 비이다.
- [0031] 물질, 예컨대, 반응 혼합물은 본원에서 종종 "RT"로서 약칭되는 "실온" 또는 "상온"에 있거나 또는 이 온도가 된 것으로서 특징지어질 수 있다. 이것은 물질의 온도가 물질이 존재하는 공간, 예컨대, 방 또는 흡후드의 온도와 가깝거나 또는 이 온도와 동일하다는 것을 의미한다. 일반적으로, 실온은 약 20°C 내지 약 30°C, 또는 약 22°C 내지 약 27°C, 또는 약 25°C이다.
- [0032] 화학 공정, 예컨대 반응 또는 결정화에서 이용되는 용매의 양은 본원에서 "부피" 또는 "vol" 또는 "V"의 수치로서 언급될 수 있다. 예를 들어, 물질은 10 부피(또는 10 vol 또는 10V)의 용매에 현탁된 것으로서 언급될 수 있다. 이 맥락에서, 이 표현은 현탁되는 물질의 그램당 용매의 밀리리터를 의미하는 것으로 이해되어, 5 그램의 물질을 10 부피의 용매에 현탁시킨다는 것은 현탁되는 물질의 그램당 10 밀리리터의 용매의 양으로 용매가 사용됨을 또는 이 예에서 50 mL의 용매가 사용됨을 의미한다. 다른 맥락에서, 용어 "v/v"는 혼합물의 부피를 기준으로 액체 혼합물에 첨가되는 용매의 부피 수치를 지시하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 100 ml의 반응 혼합물에 용매 X(1.5 v/v)를 첨가하는 것은 150 mL의 용매 X가 첨가되었음을 나타낸다.
- [0033] 공정 또는 단계는 본원에서 "야간"에 행해지는 것으로서 언급될 수 있다. 이것은 예컨대 공정 또는 단계를 적극적으로 관찰하지 못할 수 있는 밤 동안에 시간을 소모하는 공정 또는 단계의 시간 간격을 의미한다. 이 시간 간격은 약 8 시간 내지 약 20 시간, 또는 약 10~18 시간, 일반적으로 약 16 시간이다.

- [0034] 본원에서 사용될 때, 용어 "감압"은 대기압보다 낮은 압력을 의미한다. 예를 들어, 감압은 약 10 mbar 내지 약 100 mbar이다.
- [0035] 본원에서 사용될 때, 소산 에너지는, 화학 분야 엔지니어에 의해 용이하게 측정될 수 있는, 반응기 형상(예컨대 반응기 직경), 임펠러 직경 및 임펠러 유형, 배플 유형 및 폭, 반응기 바닥으로부터 배플 및 임펠러의 간격, 용액 또는 현탁액의 밀도 및 액 높이에 따라 비시믹스(Visimix) 소프트웨어를 이용하여 계산된다.
- [0036] 본원에서 사용될 때, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "습윤 결정형" 또는 "습윤 형태"는 잔존 용매를 제거하기 위한 임의의 종래 기술을 사용하여 건조되지 않은 다형을 의미한다. 이러한 종래 기술의 예는 증발, 진공 건조, 오븐 건조, 질소류 건조 등일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0037] 본원에서 사용될 때, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "건조 결정형" 또는 "건조형"은 잔존 용매를 제거하기 위한 임의의 종래 기술을 사용하여 건조된 다형을 의미한다. 이러한 종래 기술의 예는 증발, 진공 건조, 오븐 건조, 질소류 건조 등일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0038] 일 실시양태에서, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 이하 중 하나 이상에서 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다: 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6도 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 및/또는 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 14.7 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 및/또는 20.341, 15.261, 12.068, 9.397, 8.826, 8.092, 6.863, 6.024, 5.583, 5.353 및 4.773Å \pm 0.1Å에서의 X선 분말 회절 d-간격; 및/또는 176.8, 161.9, 141.1, 139.5, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 126.3, 124.9, 64.2, 60.6, 47.5, 46.1, 40.1, 39.0, 38.1, 34.3, 32.7, 29.8, 28.2, 22.4, 20.2, 17.8, 16.5, 13.7, 11.7 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼.
- [0039] 일 실시양태에서, 본 발명은 이하 중 하나 이상에서 선택되는 데이터를 특징으로 하는 II형으로서 지칭되는 결정형 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 포함한다: 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6도 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 도 1에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴; 도 5에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이 데이터의 조합.
- [0040] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 추가로 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6도 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 피크를 갖고 또한 4.3, 9.4, 10.0, 10.9 및 14.7 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 선택되는 임의의 1, 임의의 2, 임의의 3 또는 그 이상의 추가의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 도 6에 도시된 것과 같은 FTIR 스펙트럼; 및 이 데이터의 조합을 특징으로 할 수 있다.
- [0041] 대안적으로, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 이하 중 하나 이상에서 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다: 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 14.7 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 도 1에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴; 도 5에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이 데이터의 조합. 다른 실시양태에서, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 실질적으로 도 14에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴, 및/또는 도 5에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 특징으로 할 수 있다.
- [0042] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 추가로 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 14.7 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 피크를 갖고 또한 4.3, 5.8, 10.0, 12.9, 15.9 및 18.6 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 선택되는 임의의 1, 임의의 2, 임의의 3 또는 그 이상의 추가의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 도 6에 도시된 것과 같은 FTIR 스펙트럼; 및 이 데이터의 조합을 특징으로 할 수 있다.
- [0043] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 단독으로 상기 특징들 각각을 및/또는 모든 가능한 조합을 특징으로 할 수 있다.
- [0044] 결정형 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 II형의 완전 PXRD 피크 리스트는 표 1에 명시되어 있다(피크 위치는 28.45도 2세타에서의 규소 표준 피크값을 사용하여 보정됨). 당업자는 이러한 리스트 및 임의로 동반되는 PXRD 패턴으로부터 II형의 특징인 피크들(즉, 반드시 가장 강한 피크일 필요가 없음)을 확인할 수 있을 것이다. 피크의 강도는 구체적인 측정 환경(사용되는 도구, 가능한 배향 효과 등)에 따라 어느 정도의 변동을 나타낼 수 있다는 것도 업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 강도는 종종 주어진 결정형을 명확하게 규정하는 데 유용한 파라미터가 아니다. 일반적으로, 이 특정 형태에 고유한 4~6 피크의 조합이 결정형을 규정하는 데 충분하다. 예를 들어, 결정형 II는 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6도 2세타 \pm 0.2도 2세타에서의 피크를 특징으로 할 수 있고, 임의로 4.3, 9.4, 10.0, 10.9 및 14.7 2세타 \pm 0.2도 2세타에서 선택되는 임의의 1, 임의의 2, 임의의

3 또는 그 이상의 추가의 피크를 특징으로 할 수 있다. 상기 결정형을 다른 결정형으로부터, 예컨대 본 출원의 출원일에 본 발명자들에게 아직 알려지지 않은 결정형으로부터 적절히 구분하기 위하여, PXRD 피크 리스트로부터의 추가의 피크를 사용할 필요가 있을 수 있다. 상기 피크 리스트로부터의 임의의 피크 또는 피크의 조합이 결정형을 더 규정하는 데 사용될 수 있다. 따라서, II형은 임의로 표 1에 나타난 피크 리스트로부터 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 5개보다 많은 추가의 피크에 의해 더 규정될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 결정형 II는 또한 피크 리스트의 임의의 2개의 이웃하는 피크 사이에 (1% 미만의 상대 강도 I/I_0 로서 정의되는) 임의의 피크가 없는 것에 의해 더 규정될 수 있다. 연관된 PXRD 패턴(도 1 참조)은 II형에 대한 피크가 없는 이러한 특징적인 영역을 확인하는 데 도움이 될 수 있다.

[0045] 본 발명의 II형은 도 2에 나타난 것과 같은 시차 주사 열량측정(DSC)을 추가의 특징으로 하고/하거나 도 5에 나타난 것과 같은 고체 ^{13}C NMR을 추가의 특징으로 할 수 있다.

[0046] II형은 특정 실시양태에서, 대안적으로 또는 추가로, 표 2에 나타난 것과 같은 특징적인 d-간격을 특징으로 할 수 있다. d-간격 값은 브래그의 법칙에 근거하여 하이스코어(HighScore) 소프트웨어(버전 2.2a)를 사용하여 2세타 값으로부터 계산된다. 편차는 0.1Å이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 본 발명의 결정형 II는 수화물이다. 바람직하게는 결정형은 5.2~5.7 중량%의 물(예컨대 TGA로 측정)(즉, 결정 구조의 부분인 물)을 함유할 수 있다.

[0048] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 양상 또는 실시양태에 따라 규정된 바와 같은 결정형 II는 특정 모폴로지로 제공될 수 있다. 특히 결정형 II는 구형 모폴로지를 갖는 응집체를 포함할 수 있다. 응집체 자체는 일차 입자를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 결정형 II는 (바람직하게는 부피 기준으로) 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 구형 모폴로지를 갖는 응집체를 포함한다. 구형 모폴로지의 정도는 진원도에 의해 더 규정될 수 있다. 진원도는 입자와 동일한 면적을 갖는 원의 둘레를 실제 입자 화상의 둘레로 나눈 비로서, 입자의 이미지 분석에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 이미지 분석은 이하 개시되는 절차에 따라 실시될 수 있다. 바람직하게는, 결정형 II는 부피 기준으로 입자의 적어도 50%(v 0.5)가 약 0.85 이상, 약 0.86~1, 약 0.88 내지 약 0.98, 약 0.90 내지 약 0.96, 약 0.92 내지 약 0.96인 구형 모폴로지를 갖는 응집체를 포함할 수 있다. 응집체를 형성하는 일차 입자는 상이한 모폴로지, 예를 들어, 판형 모폴로지를 가질 수 있다. 본원에 개시된 것과 같은 구형 모폴로지를 갖는 응집체를 포함하는 결정형 II는 입자들이 균일한 모폴로지를 갖기 때문에 유리한 프로세싱 특징 및/또는 안정성을 제공한다.

[0049] 결정화 과정 동안 (예를 들어 냉각 단계 동안 또는 이후에 - 바람직하게는 이후에) 용액으로부터 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 II형의 결정화 동안 혼합물의 교반이 생성물의 형태에 영향을 미칠 수 있는 것으로 밝혀졌다. 특히, 본원에서 정의된 바와 같은 구형 형태를 갖는 응집물을 포함하는 결정형 II가 교반(스터링)을 제어함으로써 제조될 수 있음이 밝혀졌다. 특히, 교반은 ≤ 2.0 W/kg의 소산 에너지로, 더 바람직하게는 0.2 내지 2.0 W/kg의 소산 에너지로, 더 바람직하게는 0.5 내지 1.5 W/kg의 소산 에너지로, 가장 바람직하게는 0.5 내지 1 W/kg의 소산 에너지로 실시된다. 교반은 약 0.1 내지 약 5 시간, 약 0.25 내지 약 4 시간, 또는 약 1 내지 약 3 시간 동안 실시될 수 있다. 바람직하게는, 소산 에너지는 결정화가 일어난 후에 1.7 이하로 설정된다. 바람직하게는 교반은 45-55°C의 온도에서 실시된다.

[0050] 본 발명의 결정형 II 및 결정형 II를 함유하는 약학 조성물은 본원에 기재된 공정에 따라 제조될 수 있다. 바람직하게는, 본원에 기재된 공정은 상기 II형의 결정화가 물, 예를 들어 반응 동안 첨가되는 물 또는 용매 또는 반응물 내의 잔류수 또는 출발 물질(예컨대, 수화된 형태인 LCZ696, 발사르탄 이나트륨 수화물 - 예를 들어, 발사르탄 이나트륨 삼수화물)에 존재하는 물의 존재하에 또는 대기 중의 물의 존재하에, 또는 높은 상대 습도에 노출 단계에 의해 행해지도록 실시된다.

[0051] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 공정은 (i) 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화물 형태, 예컨대 LCZ696)을 용매와 혼합하고 (바람직하게는 약 80°C 내지 약 150°C, 약 90°C 내지 약 130°C의 온도) 가열하여 용액을 형성하는 단계로서, 바람직하게는 용매가 방향족 용매, 바람직하게는 톨루엔 및/또는 메틸 벤조에이트를 포함하는 것인 단계; (ii) 용액을 (바람직하게는 약 4-28°C, 바람직하게는 약 5 내지 약 25°C, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 20°C의 온도) 냉각하여 혼합물을 얻는 단계, 및 (iii) 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 삼나트륨 발사르탄 사쿠비트릴은 수화물 형태이다. 대안으로는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II가 하기를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다: (i) 이나트륨 발사르탄(바람직하게는 수화물 형태, 더 바람직하게는 삼수화물 형태) 및 사쿠비트릴 소듐을 용매(바람직하게는 용매는 톨루엔이거나 톨루엔을 포함함)와 혼합하여 용액을 형성하는 단계, (ii) 냉각하고/거나 용매의 적어도 일

부를 제거하여 혼합물을 얻는 단계, 및 (iii) 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계. 이들 공정에서, 단계 (iii)은 단계 (ii)로부터 혼합물을 여과하고, 얻어진 고형분을 상대 습도 약 40 내지 80%, 바람직하게는 50 내지 70%, 더 바람직하게는 약 60%에 노출시키는 것을 포함할 수 있다. 대안으로, 이나트륨 발사르탄(바람직하게는 수화물 형태, 더 바람직하게는 삼수화물 형태)과 사쿠비트릴 소듐을 혼합하는 단계를 포함하는 공정에서 단리 단계는 단계 (ii)에서 얻어진 혼합물을 여과하고, C6-C10 알칸, 바람직하게는 n-헵탄을 포함하는 용매에서 고형분을 슬러리화하고, 결정형을 단리하는 것을 포함할 수 있다.

[0052] 본 발명의 또 다른 양태에서는, 하기 단계를 포함하는, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 공정이 제공된다: (i) 용매 중의 사쿠비트릴의 용액을 제공하는 단계로서, 바람직하게는 용매가 물과 비혼화성이고, 더 바람직하게는 용매가 에틸 아세테이트 및/또는 톨루엔을 포함하고, 가장 바람직하게는 용매가 에틸 아세테이트 또는 톨루엔인 단계, (ii) 발사르탄 산과 소듐 염기, 바람직하게는 소듐 카보네이트 또는 소듐 히드록시드를, 더 바람직하게는 발사르탄 또는 사쿠비트릴 1 몰당 약 2.8 내지 약 3.2 몰의 소듐의 몰당량으로, 사쿠비트릴 용액에 첨가하는 단계, 및 (iii) 결정형을 단리하는 단계. 경우에 따라, 발사르탄 산과 소듐 염기를 첨가한 후 결정형을 단리하기 이전에, 이하의 단계들이 실시될 수 있다: (ii-a) 경우에 따라 용매를 제거하는 단계, (ii-b) 경우에 따라 톨루엔과 물을 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계, (ii-c) 경우에 따라 혼합물을 가열하는 단계, 및 (ii-d) 혼합물을 냉각하는 단계. 바람직하게는, 본 공정은 이하의 단계들을 포함한다: (i) 용매 중의 사쿠비트릴의 용액을 제공하는 단계 (바람직하게는 용매는 물과 비혼화성이고 더 바람직하게는 용매는 에틸 아세테이트 및/또는 톨루엔을 포함하고, 가장 바람직하게는 용매는 에틸 아세테이트 또는 톨루엔임), (ii) 발사르탄 산과 소듐 염기(바람직하게는 소듐 카보네이트 또는 소듐 히드록시드, 더 바람직하게는 발사르탄 또는 사쿠비트릴 1 몰당 약 2.8 내지 약 3.2 몰의 소듐의 몰당량으로)를 사쿠비트릴 용액에 첨가하는 단계, (ii-a) 경우에 따라 용매를 제거하는 단계, (ii-b) 경우에 따라 톨루엔과 물을 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계, (ii-c) 경우에 따라 혼합물을 가열하는 단계, (ii-d) 혼합물을 냉각하는 단계, 및 (iii) 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계. 단계 (iii)은 단계 (ii-b) 또는 (ii-d)로부터 혼합물을 여과하고, 얻어진 고형분을 용매 중에 현탁시키고 (바람직하게는 용매는 C6-C10 알칸, 더 바람직하게는 헵탄이거나 이를 포함함), 여과하는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 용매 중의 사쿠비트릴의 용액은, 바람직하게는 수화물 형태의 사쿠비트릴의 알칼리 또는 알칼리 토금속 염을 용매 중에서 혼합하고 (바람직하게는 용매는 에틸 아세테이트 또는 톨루엔을 포함함), 수성 미네랄 산, 바람직하게는 염산으로 산성화시키고, 수성 층을 제거함으로써 제조된다. 바람직하게는 사쿠비트릴 헤미칼슘 염이 사용되고, II형의 결정화가 물의 존재하에 실시된다. 사쿠비트릴 헤미칼슘 염 1 kg 당 약 94 내지 약 138 ml의 물(더 바람직하게는 약 120 내지 약 130 ml의 물)의 양의 물의 사용이 바람직하다. 물의 양은 무수 형태의 사쿠비트릴 헤미칼슘에 대하여 계산된다. 존재하는 물의 바람직한 양은 바람직하게는 반응 중에 존재하는 물의 분석 양에 따라 계산된다. 이에 따라, 바람직하게는, 반응 중에 이미 존재하는 물의 양이 결정되고, (사쿠비트릴 헤미칼슘 1 kg 당) 94 내지 약 138 ml의 양으로부터 차감되고, 사쿠비트릴 헤미칼슘 염 1 kg 당 최대 약 94 내지 약 138 ml(또는 120 내지 130 ml)의 양을 만들기 위한 차이만큼 첨가된다.

[0053] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 공정을 제공한다: (i) 발사르탄 산 및 사쿠비트릴 산을 유기 용매와 혼합하는 단계로서, 바람직하게는 용매가 에틸 아세테이트를 포함하는 것인 단계, (ii) 수성 소듐 히드록시드를, 바람직하게는 사쿠비트릴 산에 비해 또는 발사르탄 산 1 몰당 3.0-3.1의 몰당량으로 첨가하여, 혼합물을 형성하는 단계, 및 (iii) 결정형을 단리하는 단계. 바람직하게는, 수성 소듐 히드록시드를 첨가한 후 결정형을 단리하기 이전에, 하기 단계들이 실시된다: (ii-a) 경우에 따라 용매의 일부를 제거하는 단계, (ii-b) 바람직하게는 톨루엔을 포함한 유기 용매를 혼합물에 첨가하는 단계, (ii-c) 경우에 따라 혼합물을 농축하는 단계, (ii-d) 경우에 따라 단계 (ii-b)를 반복하는 단계, (ii-e) 혼합물을 가열하는 단계, (ii-f) 혼합물을 냉각하는 단계, 및 (ii-g) 얻어진 고형분을 여과하고 고형분에 상대 습도 약 40 내지 80%, 바람직하게는 50 내지 70%, 더 바람직하게는 약 60%를 처리하는 단계. 바람직한 실시양태에서, 본 공정은 하기 단계들을 포함한다: (i) 발사르탄 산 및 사쿠비트릴 산을 유기 용매와 혼합하는 단계로서, 바람직하게는 용매가 에틸 아세테이트를 포함하는 것인 단계; (ii) 수성 소듐 히드록시드를, 바람직하게는 사쿠비트릴 산에 비해 또는 발사르탄 산 1 몰당 3.0-3.1의 몰당량으로 첨가하여, 혼합물을 형성하는 단계; (ii-a) 경우에 따라 용매의 일부를 제거하는 단계; (ii-b) 바람직하게는 톨루엔을 포함한 유기 용매를 혼합물에 첨가하는 단계; (ii-c) 경우에 따라 혼합물을 농축하는 단계, (ii-d) 경우에 따라 단계 (ii-b)를 반복하는 단계; (ii-e) 혼합물을 가열하는 단계; (ii-f) 혼합물을 냉각하는 단계; (ii-g) 얻어진 고형분을 여과하고 고형분에 상대 습도 약 40 내지 80%, 바람직하게는 50 내지 70%, 더 바람직하게는 약 60%를 처리하는 단계; 및 (iii) 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계.

[0054] 본 발명의 결정화 공정은 본원에 개시된 본 발명의 임의의 실시양태에 기재된 구형 형태를 갖는 응집물을 포함

하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는데 유리하게 사용될 수 있다. 본 출원인은 교반이 ≤ 2.0 W/kg의 소산 에너지로 실시된다면 냉각 동안 및/또는 이후에 (바람직하게는 이후에) 혼합물을 교반(스터링)함으로써 응집물의 형태가 제어될 수 있음을 밝혀내었다. 바람직하게는, 교반 또는 스테어링은 0.2 내지 2.0 W/kg의 소산 에너지로, 더 바람직하게는 0.5 내지 1.5 W/kg의 소산 에너지로, 가장 바람직하게는 0.5 내지 1W/kg의 소산 에너지로 실시된다. 바람직하게는 교반은 구형 형태를 갖는 응집물의 제조를 가능하게 하기에 충분한 시간 동안 실시된다. 예를 들어, 혼합물은 약 0.1 내지 약 5 시간, 약 0.25 내지 약 4 시간, 또는 약 1 내지 약 3 시간 동안 교반될 수 있다.

[0055] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 발사르탄 산, 사쿠비트릴 소듐 및 소듐 히드록시드의 혼합물을 (바람직하게는 발사르탄 산 1 몰당 2.0-2.1의 몰당량으로) 용매 중에서 균질화(예컨대 모르타르에서 분쇄)하여 혼합물을 형성하는 단계로서, 바람직하게는 용매가 톨루엔을 포함하는 것인 단계를 포함하는, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 공정이 제공된다. 균질화는 바람직하게는 공기 중에서, 즉 대기 중의 물의 존재하에 실시된다.

[0056] 본 발명의 또 다른 양태는 발사르탄 이나트륨(바람직하게는 수화된 형태)과 사쿠비트릴 소듐의 혼합물을 용매 중에서 현탁시키는 단계(바람직하게는 용매는 톨루엔 및/또는 2-메틸 테트라히드로푸란이거나 이를 포함함)를 포함하는, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 공정을 제공한다. 현탁은 결정형 II를 형성하기에 충분한 시간 동안 실시될 수 있으며, 예를 들어, 현탁은 약 0.5 내지 약 12 시간 동안, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 8 시간 동안, 특히 약 2 내지 약 5 시간 동안 실시될 수 있다.

[0057] 본 발명의 또 다른 양태에서는 또한, 바람직하게는 무정형의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 t-부틸 메틸 에테르, 2-메틸 테트라히드로푸란, 또는 방향족 용매, 바람직하게는 톨루엔 또는 메틸 벤조에이트 중 적어도 하나를 포함하는 용매와 접촉시키는 단계로서, 접촉이 바람직하게는 실온에서 실시되는 것인 단계를 포함하는, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 공정이 제공된다. 바람직한 실시양태에서, 접촉은 무정형 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 용매의 증기에, 바람직하게는 약 2 내지 약 14 일 동안, 더 바람직하게는 약 3-10 일 동안, 특히 약 5-8 일 동안 노출시키는 것을 포함한다. 대안으로, 접촉은 무정형 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 용매 중에서, 결정형 II를 형성하기에 충분한 시간 동안 슬러리화하는 것을 포함한다. 바람직하게는 슬러리화는 약 0.5 내지 약 12 시간 동안, 더 바람직하게는 약 2 내지 약 8 시간 동안, 특히 약 2 내지 약 6 시간 동안 실시되고, 경우에 따라 결정형을 단리한다.

[0058] 본 발명의 추가 양태에서는, 용매 중에서 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 II형을 제조하는 공정으로서, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화된 형태, 예컨대 LCZ696)을 방향족 용매(바람직하게는 방향족 용매는 클로로벤젠, 플루오로벤젠, m-크실렌, o-크실렌, p-크실렌, 아니솔 및 메틸 벤조에이트로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 메틸 벤조에이트임)와 혼합하는 단계, 혼합물을 가열하여 용액을 형성하는 단계, 용액을 냉각하는 단계, 및 경우에 따라 상기 II형을 단리하는 단계를 포함하는 제조 공정이 제공된다. 상기 II형의 단리 이전에, 냉각된 용액을 증발시킨다.

[0059] 상기 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정 II형은 습윤 형태 또는 건조 형태로서 얻을 수 있다.

[0060] 상기 언급한 공정 중 임의의 것에서, II형을 단리 및 건조시킬 수 있다. 건조는 임의로 감압 하에서 그리고 임의로 가열하면서 실시할 수 있거나, II형을 방치할 수 있다.

[0061] 본 발명은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형을 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 합하여 약학 조성물을 형성시키는 것을 더 포함하는, 상기 정의된 바의 공정을 더 포함한다.

[0062] 본 발명은 본원에 기재된 임의의 구체예 또는 양태에 정의된 바의 임의의 공정에 의해 얻을 수 있거나 얻어지는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형을 더 포함한다.

[0063] 본 발명의 임의의 양태에 따른 결정 II형 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 또는 본원에 개시된 임의의 양태 또는 구체예에 기재된 바의 공정에 따라 얻을 수 있거나 얻어지는 결정 II형 삼나트륨 발사르탄을 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 합하여 약학 조성물을 형성시킬 수 있다.

[0064] 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 바람직하게는 고혈압 및 심부전의 치료를 위한, 본 발명에 따른 또는 본원에 기재된 공정에 의해 제조된 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 더 포함한다.

[0065] 상기 기재된 고체 형태는, 1) 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 고체 형태; 또는 2) 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태; 또는 3) 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 염 및 이의 고체 형태의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명은 발

사르탄:사쿠비트릴의 다른 염 또는 이의 고체 형태의 제조 공정을 포함한다. 상기 공정은 본 발명의 공정에 의해 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 II형을 제조하는 단계, 및 이를 상기한 다른 발사르탄:사쿠비트릴 염으로 전환시키는 단계를 포함한다. 상기 전환은 예컨대 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 II형을 산성화시키는 단계, 및 얻어진 발사르탄:사쿠비트릴 산을 적절한 염기와 반응시켜 상응하는 염을 얻는 단계를 포함하는 공정에 의해 실시할 수 있다. 대안적으로, 염 스위칭에 의해, 즉 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 염의 염기의 pK_a 보다 높은 pK_a 를 갖는 염기와 반응시켜, 전환을 실시할 수 있다.

- [0066] 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태를 화학적으로 순수한 발사르탄:사쿠비트릴 또는 이의 염의 제조에 사용할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명은 발사르탄:사쿠비트릴 및 이의 염의 화학적 정제에 사용하기 위한, 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태를 포함한다.
- [0067] 본 발명은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 화학적 정제 공정을 더 포함한다. 상기 공정은 바람직하게는 본 발명의 공정에 의해 삼나트륨 발사르탄의 II형을 결정화시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 톨루엔으로부터 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 결정화시키는 것을 포함하는, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 화학적 정제 공정을 포함한다.
- [0068] 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태를 약학 조성물 및 제제의 제조에 사용할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명은 약학 조성물 및 제제의 제조에 사용하기 위한, 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태를 포함한다.
- [0069] 본 발명은 본 발명의 발사르탄:사쿠비트릴의 삼나트륨을 포함하는 약학 조성물 및 제제를 포함한다. 통상적으로, 상기 약학 조성물은 고체 조성물이고, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴은 이의 고체 형태를 유지한다.
- [0070] 상기 약학 조성물은 본 발명의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태를 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 합하는 것을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0071] 본 발명의 상기 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태 및/또는 약학 조성물은 또한 약제로서 사용될 수 있다.
- [0072] 본 발명은 1) 약학 조성물의 제조에서의 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태의 용도, 2) 고혈압 치료를 필요로 하는 사람에게 상기 기재된 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 상기 결정형을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 고혈압을 앓고 있거나 또는 이의 치료를 필요로 하는 피험체의 치료 방법을 더 포함한다.
- [0073] 본 발명은 본원에 개시된 임의의 양태 또는 구체예에 정의된 바의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정 II형을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 고혈압 또는 심부전의 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압 또는 심부전을 앓고 있는 피험체의 치료 방법을 더 제공한다.
- [0074] 본 발명의 다른 양태는 (바람직하게는 수화 형태의) 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형의 제조 공정으로서, 상기 결정형이 (i) 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6° 2θ ± 0.2° 2θ에서의 피크; 및 임의로 6.2 13.7, 14.9 및 15.4° 2θ ± 0.2° 2θ에서의 1, 2, 3 또는 4 개의 추가의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 또는 (ii) 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6° 2θ ± 0.2° 2θ에서의 피크; 및 6.2 13.7, 14.9 및 15.4° 2θ ± 0.2° 2θ에서의 추가의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 또는 (iii) 도 12에 도시된 바의 X선 분말 회절 패턴에서 선택되는 데이터를 특징으로 하고, 상기 공정은 아세트니트릴, 아세톤, 아세트산에틸 또는 아세트산이소프로필 또는 이들의 조합을 포함하는 용액으로부터 (바람직하게는 수화 형태의) 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 결정화시키는 것을 포함하는 공정을 제공한다. 바람직하게는, 상기 공정은 (a) 임의로 교반하면서, 발사르탄 이나트륨 삼수화물 및 사쿠비트릴 나트륨을, 아세트니트릴, 아세톤, 아세트산에틸 또는 아세트산이소프로필을 포함하는 용매에 현탁시키는 단계, 및 (b) 임의로 결정형을 단리하는 단계를 포함한다. 단계 (a)에서의 용매는 바람직하게는 아세트니트릴이다. 단계 (a)는 바람직하게는 약 1 시간 내지 약 18 시간, 바람직하게는 약 1 시간 내지 약 12 시간, 더 바람직하게는 약 2 시간 내지 약 10 시간의 기간 동안 실시한다. 바람직하게는, 단계 (a)는 약 15 °C 내지 약 40°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 30°C의 온도에서 실시한다. 바람직하게는, 단계 (b)는 고체를 여과하고 임의로 생성물을 건조하는 것을 포함하며, 여기서 건조는 바람직하게는 약 15°C 내지 약 40°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 30°C의 온도에서 실시한다. 추가의 구체예에서, 본 발명은 이 공정에 의해 얻을 수 있거나 얻어지는 결정형을 포함한다. 본 발명은 이 공정에 의해 얻을 수 있는 결정형을 포함하는 약학 조성물을 더 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 공정은 상기 결정형을 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 합하여 약

학 조성물을 형성시키는 단계를 더 포함한다.

- [0075] 본 발명을 특정의 바람직한 구체에 및 예시적으로 예를 참고로 하여 설명하였지만, 당업자는 기재 및 예시된 본 발명에 대해, 명세서에 개시된 바의 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않는 적절한 변경을 가능함을 이해할 수 있다. 본 발명의 이해를 돕기 위해 실시예를 기재하지만, 이는 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 한정하려는 것이 아니며, 한정하려는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0076] **X선 분말 회절법:**
- [0077] 샘플을 막자사발에서 분말화하고, 이를 규소 플레이트 홀더에 직접 도포하였다. Cu 조사원 = 1.54184 Å(옹스트롬), X'celerator(2.022° 2θ) 검출기를 구비한, Philips X'Pert PRO X선 분말 회절계로 X선 분말 회절 패턴을 측정하였다. 주사 파라미터: 각 범위: 3-40°, 스텝 크기 0.0167, 스텝당 시간 37초, 연속 주사. 측정되는 샘플과 혼합된 내부 표준물로서의 규소 분말을 사용하여, 기재된 피크 위치를 측정하였다. 어림수로 인해, 몇 개 피크의 위치를 Si 위치를 기준으로 하여 보정하였다.
- [0078] **DSC 방법:**
- [0079] 50 ml/분의 질소 흐름 하에서, 10°C/분의 가열 속도로, Q1000 MDSC(TA instruments) 상에서 DSC 분석을 실시하였다. 밀폐된 알루미늄의 홀이 있는 닫힌 팬을 이용하였고, 샘플 질량은 약 1-5 mg이었다.
- [0080] **¹³C NMR 방법:**
- [0081] 125 MHz에서 작동하고 온도가 제어된(0°C) BRUKER Avance II+ 분광계를 이용하여, 가변 진폭 교차 편파, 매직 앵글 스피닝 및 고전력 양성자 디커플링으로, 고체 상태 ¹³C NMR 스펙트럼을 기록하였다. 4 mm o.d. 지르코니아 회전자를 이용하는 프로브를 채용하였다. 작동 조건은 하기와 같았다: 접촉 시간: 2 ms; 리사이클 지연: 4 초; 1024 스캔 및 11 kHz의 스핀 속도. 글리신의 대체 샘플을 통해 화학적 이동을 참조하였다(테트라메틸실란의 신호에 비해 176.03 ppm으로 할당된 카르복실 탄소의 화학적 이동).
- [0082] **FTIR 방법:**
- [0083] 1-2 mg의 샘플을 200-300 mg의 무수 브롬화칼륨과 함께 분쇄하고, 혼합물을 700 MPa의 압력으로 펠렛으로 압축하였다. 2 cm⁻¹의 해상도 및 16 스캔으로, 4000~400 cm⁻¹의 범위에 걸쳐, 샘플의 스펙트럼을 기록하였다. 백그라운드 스펙트럼으로서, 공기를 사용하였다(빈 샘플 칸). Nicolet 6700 상에서 분석을 실시하였다.
- [0084] **SEM 방법:**
- [0085] 20kV, WD 20-22, 저전류에서 Joel JSM-5800 주사형 현미경 상에서 SEM 현미경 사진을 찍었다. Edwards S150 스퍼터 코터에 의해 샘플을 금으로 스퍼터링하였다.
- [0086] **진원도 방법:**
- [0087] 공극 크기 300 μm의 체를 통해 샘플을 체질하였다. 체질된 재료를 0.5 바에서 유리 표면에 분산시킨 후, Morphologi G3(Malvern)을 이용하여 2.5-5.0 배 확대로 이미지를 찍었다. 수집된 데이터를 이미지 분석을 이용하여 처리하였다. 진원도는 실제 입자 화상의 둘레로 나눈, 입자와 동일한 면적을 갖는 원의 둘레의 비이다.
- [0088] **TGA 방법:**
- [0089] 하기 방법으로 Mettler Toledo TG-DSC 1 상에서 열 중량 분석을 실시하였다: 5 mg의 샘플을 핀 홀을 갖는 닫힌 알루미늄 팬에 넣었다. 250°C까지 분당 5°C의 가열 속도로, 그리고 20 ml/분의 유속으로 질소로 퍼징하면서, 샘플을 가열하였다.
- [0090] **실시예**
- [0091] **참조 실시예:**
- [0092] 출발 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴은 US8,877,938의 실시예에 따라 제조될 수 있다.
- [0093] **실시예 1: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0094] 1.0g의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 툴루엔(20ml) 중에 현탁시키고, 105-110°C로 가열하였다(투명한 용액이 형성되었다). 투명한 용액을 환류 온도로 10분 동안 교반하고, 20°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하고, 5°C로

냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성물은 20℃에서 20시간 동안 정치시켰다. 조 물질을 추가로 진공 하에 20시간 동안 50℃에서 건조시켰다. 건조된 고형물을 XRPD로 분석하였고- 형태 II를 수득하였다. 수득된 형태의 XRPD 패턴은 도 1에 나타나 있다. 도 2는 수득된 생성물의 DSC를 나타낸다.

[0095] 실시예 2: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0096] 30 mg의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 공결정을 톨루엔(10 ml) 중에 현탁시키고, 105-110℃로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 투명한 용액을 실온으로 냉각시키고 정치시켜 24시간 동안 증발시켰다. 수득된 생성물을 XRD 및 DSC로 분석하였다-형태 II.

[0097] 실시예 3: 비결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 제조

[0098] 5 g의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 공결정을 20℃에서 에탄올 중에 용해시켰다. 용액을 이후 하기 조건에서 분무 건조시켰다: 펌프 20%, 흡인기 100%, Tinl 100℃, Tout 50℃. 수득된 백색 분말을 XRPD로 분석하였다- 비결정성. 수득된 물질의 XRPD 패턴은 도 3에 나타나 있다.

[0099] 실시예 4: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0100] 발사르탄산(103 mg) 및 사쿠비트릴 소듐(102 mg)을 막자사발 내에서 균질화시키고, 이후 2 ml의 톨루엔 및 21 mg의 조 수산화나트륨을 첨가하였고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 조 생성물을 XRPD 및 DSC로 분석하였다 - 형태 II.

[0101] 실시예 5: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0102] 5.0의 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴 공결정(LCZ696)을 20 ml의 톨루엔 및 0.04 ml의 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 110℃로 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 습윤 샘플을 20℃ 및 60% RH에서 20시간 동안 정치시켰다. 샘플을 40℃로 8시간 동안 건조시켰고, XRPD 및 DSC로 분석하였다 - 형태 II.

[0103] 실시예 6: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0104] 5.0 g의 삼나트륨 발사르탄-사쿠비트릴 공결정(LCZ696)을 20 ml의 톨루엔 및 0.1 ml의 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 110℃로 가열하고 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 습윤 샘플을 20℃ 및 60% RH에서 20시간 동안 정치시켰다. 샘플을 40℃로 8시간 동안 건조시켰고, XRPD 및 DSC로 분석하였다 - 형태 II.

[0105] 실시예 7: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0106] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(1.05 g) 및 사쿠비트릴 소듐(0.950 g)을 110℃로 가열함으로써 톨루엔(30 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 110℃에서 10분 동안 교반하였고, 이후 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 습윤 샘플을 60% RHD에서 20시간 동안 정치시키고, 이후 감압 하에 40℃에서 8시간 동안 건조시켰다. 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 고형물 형태 II.

[0107] 실시예 8: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0108] 발사르탄산(1.0 g) 및 사쿠비트릴산(0.940 g)을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 15분 동안 교반하였다. 수산화나트륨(25% 수용액, 1.08ml) 및 수득된 현탁액을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 감압 하에 농축시키고, 이후 톨루엔(15 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 한번 40℃에서 감압 하에 농축시키고 이후, 다시 톨루엔(15ml)의 첨가를 후속하였다. 반응 혼합물을 110℃로 가열하고, 10분 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과시켰다. 습윤 샘플을 60% RH에서 96시간 동안 정치시키고, 이후 40℃에서 감압 하에 8시간 동안 건조시키고, XRPD로 분석하였다 - 형태 II.

[0109] 실시예 9: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0110] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(LCZ696, 5g)을 톨루엔(20ml)에 현탁시키고, 105-110℃로 가열하였다. 용액을 환류 온도로 5분 동안 교반하고, 20℃로 냉각시켰다. 습윤 샘플을 진공 하에 50℃에서 24시간 동안 건조시켰다. 백색 분말을 수득하였고, XRD로 분석하였다 - 형태 II.

[0111] 실시예 10: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

[0112] 발사르탄:사쿠비트릴(100 mg)의 비결정성 삼나트륨염을 실온에서 7일 동안 t-부틸 메틸 에테르의 대기 증기에 노출시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.

[0113] 실시예 11: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조

- [0114] 발사르탄:사쿠비트릴(100 mg)의 비결정성 삼나트륨염을 실온에서 7일 동안 톨루엔의 대기 증기에 노출시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.
- [0115] **실시예 12: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0116] 발사르탄:사쿠비트릴(500 mg)의 비결정성 삼나트륨염을 톨루엔(0.5ml) 중에 현탁시키고, 4시간 동안 교반하였다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.
- [0117] **실시예 13: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0118] 발사르탄:사쿠비트릴(500 mg)의 비결정성 삼나트륨염을 t-부틸 메틸 에테르(0.5 ml)에 현탁시키고, 4시간 동안 교반하였다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.
- [0119] **실시예 14: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0120] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(100 mg) 및 사쿠비트릴 소듐(100 mg)을 톨루엔(2 ml) 중에 3시간 동안 현탁시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.
- [0121] **실시예 15: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0122] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(100 mg) 및 사쿠비트릴 소듐(100 mg)을 2-메틸-테트라히드로푸란(2ml) 중에 3시간 동안 현탁시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.
- [0123] **실시예 16: 비결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 제조**
- [0124] 전체 질량의 혼합물(5.0 g) 중의 동일 양의 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트 및 사쿠비트릴 소듐을 에탄올(96%, 75ml)에 용해시켰다. 용액을 유입구 온도 100°C, 펌프 속도 20% 및 흡입 속도 75%로 분무 건조시켰다. 분무 건조에 의해 수득된 분말을 XRPD로 특성화하였고 비결정성인 것으로 밝혀졌다.
- [0125] **실시예 17: 비결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 제조**
- [0126] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(8.0g) 및 사쿠비트릴 소듐(7.24g)을 환류 온도에서 톨루엔(230ml)에 용해시켰다. 용액을 이후 15°C/h의 냉각 속도로 환류로부터 20°C까지 냉각시켰다. 침전은 36°C에서 발생되었다. 20°C에 도달시, 톨루엔을 디캔팅시켰고, 습윤 생성물을 n-헵탄(616ml) 중에 현탁시켰고, 30분 동안 20-25°C에서 진탕시켰다. 현탁액을 질소 하에 부호너 깔때기 상에서 여과시키고, 습윤 생성물을 일정 질량이 얻어질 때까지 감압 하에 40°C로 건조시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다 - 비결정성.
- [0127] **실시예 18: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0128] 31의 재킷형 유리 반응기에서, 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(70.4g) 및 사쿠비트릴 소듐(57.2 g)을 환류 온도에서 톨루엔(2410 ml)에 용해시켰다. 용액을 60분에 걸쳐 환류로부터 40°C까지 냉각시켰다. 수득된 현탁액을 40°C에서 5시간 동안 교반하였고, 60분에 걸쳐 20°C로의 냉각을 후속하였다. 현탁액을 20°C에서 15시간 동안 교반하였고, 이후 질소 하에 부호너 깔때기 상에서 여과시켰다. 습윤 생성물을 n-헵탄(2680 ml) 중에 현탁시켰고, 30분 동안 20-25°C에서 진탕시켰다. 현탁액을 질소 하에 부호너 깔때기 상에서 여과시키고, 습윤 생성물을 일정한 질량이 얻어질 때까지 감압(20 mbars) 하에 40°C에서 건조시켰다. 수득된 물질을 XRPD(형태 II - 도 14), SSNMR 및 FTIR(이에 따른 도 5 및 6)로 분석하였다.
- [0129] **실시예 19: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0130] 11의 재킷형 유리 반응기에서, 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(24.00 g) 및 사쿠비트릴 소듐(19.50 g)을 환류 온도에서 톨루엔(875 ml)에 용해시켰다. 용액을 60분에 걸쳐 환류로부터 48°C까지 냉각시켰다. 현탁액을 0.7 W/kg의 최대 소실 에너지(maximum dissipation energy)로 50°C에서 2시간 동안 교반하였고, 35분에 걸쳐 20°C로의 냉각을 후속하였다. 현탁액을 0.7 W/kg의 최대 소실 에너지로 1시간 동안 교반하였고, 이후 질소 하에 부호너 깔때기 상에서 여과시켰다. 생성물을 메틸 tert-부틸 에테르(175 ml)로 2회 세척하고, 일정 질량이 얻어질 때까지 감압(20 mbars) 하에 5시간에 걸쳐 25°C에서 건조시켰다. 수득된 구형 물질(도 7 참조)를 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.
- [0131] **실시예 20: 결정성 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 형태 II의 제조**
- [0132] 사쿠비트릴 헤미칼슘염(5.00 g)을 실온에서 에틸-아세테이트(210 ml) 중에 현탁시켰다. HCl(2M, 28.5M)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 진탕시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 물로 세척하였다. 발사르탄산(4.95g) 및 탄산

나트륨(1.78gr)을 에틸-아세테이트 용액에 첨가하고, 40℃로 가열하고, 60분 동안 진탕시켰다. 용매를 건조시키기 위해 증발시켰다. 100 ml의 톨루엔을 잔류물에 첨가하고, 용매를 건조시키기 위해 증발시켰다. 톨루엔(210ml)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하였다. 물(0.5ml)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하고, 20℃로의 냉각을 후속하였다. 현탁액을 1시간 동안 20℃에서 교반하고, 이후 부호너 깔때기 상에서 여과하였다. 생성물을 n-헥산(60ml) 중에서 현탁시키고, 30분 동안 20-25℃에서 진탕시켰다. 현탁액을 다시 부호너 깔때기 상에서 여과시켰다. 생성물을 n-헥산(30ml)으로 세척하고, 일정한 질량이 얻어질 때까지 감압(20 mbars) 하에 25℃에서 건조시켰다. 물질을 XRPD로 분석하였다 - 형태 II.

[0133] **실시예 21: 사쿠비트릴 소듐의 제조**

[0134] 11의 재킷형 유리 반응기에서, 사쿠비트릴 헤미칼슘염(40gr)을 실온에서 에틸 아세테이트(402 ml) 중에 현탁시켰다. HCl(2M, 58ml)을 60분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 용해시까지 진탕시켰고, 층을 분리시켰다. 유기층을 물(3*133ml)로 세척시키고, 건조시키기 위해 증발시켰다. 남은 잔류물을 아세트니트릴(741ml)에 용해시키고, NaOH(10M, 6.9ml)을 실온에서 용액에 첨가하였다. 현탁액을 20시간에 걸쳐 22℃에서 교반하였다. 현탁액을 질소 하에 부호너 깔때기 상에서 여과시키고, 생성물을 아세트니트릴(1*200ml)로 세척하였다. 습윤 생성물을 일정한 질량이 얻어질 때까지 감압 하에 35℃에서 건조시켰다. 물질을 XRPD로 분석하였다(도 8).

[0135] **실시예 22: 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트의 제조**

[0136] 31의 재킷형 유리 반응기에서, 발사르탄산(300 g)을 실온에서 아세톤(1200 ml)에 용해시켰다. 탄산나트륨(73.5gr) 및 탈이온수(60ml)를 첨가하고, 환류 온도까지 가열하였다. 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 진탕시켰고, 이후 실온으로 냉각시켰다. 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE)(1200ml)를 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 20℃에서 교반하였다. 현탁액을 부호너 깔때기 상에서 여과시키고, 습윤 생성물을 아세톤:MTBE(1:1, 300ml)의 혼합물로 세척하였다. 습윤 생성물을 일정한 질량이 얻어질 때까지 감압(20 mbars) 하에 35℃에서 건조시켰다. 물질을 XRPD로 분석하였다(도 9).

[0137] **실시예 23: 형태 II의 벌크 밀도 및 탭 밀도**

[0138] 형태 II의 샘플을 10-20 g의 범위로 분석하였다. 전체 양의 물질을 눈금 실린더에 넣었다. 샘플을 가진 눈금 실린더를 Erweka SVM 탭 밀도 시험기에 부착하고, 1250 스트라이크(strike)로 탭핑시켰다. 분말의 체적을 측정한다. 눈금 실린더에서 샘플의 질량(ms)과 샘플의 미확정 겉보기 체적(unsettled apparent volume)(V0) 사이의 비로서 벌크 밀도를 측정한다. 샘플의 질량(ms)과 샘플의 최종 탭 체적(tapped volume)(Vf) 사이의 비로서 탭 밀도를 측정한다. 압축 지수(Compressibility index) 및 하우스너 비(Hausner ratio)를 얻은 벌크 및 탭 밀도의 결과에 따라 계산하였다. 본 발명에 따른 형태 II는 1.10-1.14의 하우스너 비, 및 10-12의 압축 지수를 가진다. 형태 II의 흐름 특성을 양호-우수(문헌[Carr RL. Evaluating flow properties of solids. Chem Eng 1965; 72:163-168]에 따름)로서 특성화한다.

[0139] **실시예 24: 형태 II의 SEM**

[0140] 20 kV, WD 20-22, 저전류에서의 Joel JSM-5800 주사전자 현미경으로 SEM 현미경사진을 취하였다. 샘플을 Edwards S150 스퍼터 코터에 의해 금으로 스퍼터링하였다(도 7).

[0141] **실시예 25: 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6도 2-세타 ± 0.2도 2-세타에서 특성화 피크를 가진 LCZ696의 제조**

[0142] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(100 mg) 및 사쿠비트릴 소듐(100 mg)을 2 ml의 아세트니트릴 중에 3시간 동안 현탁시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다(도 12).

[0143] **실시예 26: 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6도 2-세타 ± 0.2도 2-세타에서 특성화 피크를 가진 LCZ696의 제조**

[0144] 11의 재킷형 유리 반응기에서, 24.00 g의 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트 및 19.50 g의 사쿠비트릴 소듐을 435 ml의 아세트니트릴 중에 현탁시켰다. 혼합물을 8시간에 걸쳐 25℃에서 진탕시켰다. 현탁액을 부호너 깔때기 상에서 여과시키고, 습윤 케이크를 174 ml 분량의 MTBE로 2회 세척하였다. 습윤 생성물을 일정한 질량이 얻어질 때까지 감압 하에 25℃에서 건조시켰다. 얻은 수율은 88.7 %이었다. 물질을 XRPD로 분석하였고, 도 12와 일치하는 것으로 밝혀졌다.

[0145] **실시예 27: 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6도 2-세타 ± 0.2도 2-세타에서 특성화 피크를 가진 LCZ696의 제조**

[0146] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(100 mg) 및 사쿠비트릴 소듐(100 mg)을 2 ml의 아세톤 중에 3시간 동안 현탁시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다.

- [0147] **실시예 28: 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6도 2-세타 ± 0.2도 2-세타에서 특성화 피크를 가진 LCZ696의 제조**
- [0148] 발사르탄 이나트륨 트리하이드레이트(100 mg) 및 사쿠비트릴 소듐(100 mg)을 2 ml의 에틸 아세테이트 중에 3시간 동안 현탁시켰다. 수득된 생성물을 XRPD로 분석하였다.
- [0149] **실시예 29: 4.2, 5.0, 6.5 및 12.6 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ에서 특징적 피크를 갖는 LCZ696의 제조**
- [0150] 발사르탄 이나트륨 삼수화물(100 mg) 및 사쿠비트릴 나트륨(100 mg)을, 3시간 동안 2 ml의 i-프로필 아세테이트 중에 현탁시켰다. 수득한 생성물을 XRPD에 의해 분석하였다.
- [0151] **실시예 30: 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 결정형 II의 제조**
- [0152] 50 mg 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 공결정(LCZ696)을, 메틸 벤조에이트(10 ml) 중에 현탁시키고 140~150℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 방치하여 24시간 동안 증발시켰다. 수득한 생성물을 XRD 및 DSC에 의해 분석하였다.
- [0153] **실시예 31: 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 결정형의 제조**
- [0154] 6 l 자켓처리된 유리 반응기에서, 100.0 g의 사쿠비트릴 헤미칼슘 염을, 실온에서 4150 ml의 톨루엔 중에 현탁시켰다. 570 ml의 2 M HCl을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고 유기층을 1000 ml의 물로 1회 세척하였다. 혼합물을 40℃로 가열하였다. 99.1 g의 발사르탄 산 및 35.7 g의 탄산나트륨을 첨가하고 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 환류로 가열하고 공비 증류에 의해 상기 혼합물로부터 물을 제거하였다. 혼합물을 80℃로 냉각시킨 후 12.3 ml의 물을 첨가하였다. 혼합물을, 침전이 일어나는 50℃로 냉각시켰다. 현탁액을 3시간 동안 50℃에서 교반한 후 20℃로 냉각시켰다. 20℃에서 2시간 교반 후, 현탁액을 5 L 필터 건조기 상에서 여과하였다. 습윤 생성물을 1200 ml의 n-헵탄 중에 현탁시키고 15분 동안 20~25℃에서 교반하였다. 케이크 세척물을 여과하고 케이크를 다시 300 ml의 n-헵탄으로 세척하였다. 건조 상 손실이 5.0 % 미만일 때까지 생성물을 40℃ 및 감압 하에 필터 건조기에서 건조하였다. 183.5 g의 건조 생성물을 수득하였다.
- [0155] **실시예 32: 형태**
- [0156] 형태를 결정하기 위한 상기 기술된 방법을 사용하여, 본 발명에 따른 결정형 II(예, 실시예 19에 따라 제조됨)은 0.85 초과와 환상(v0.5)을 갖는 것으로 밝혀졌고, 즉 응집체의 50% 이상은 0.85 초과와 환상을 갖는다.
- [0157] **실시예 33: 열중량 분석**
- [0158] TGA에 대해 상기 기술된 방법을 사용하여, 본 발명의 결정형 II의 물 함량은 5.2~5.7 중량%의 범위 내에 있다 (도 13).
- [0159] **실시예 34: 안정성**
- [0160] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II는 8주 동안 25℃/60% RH에서 또는 50℃에서 저장하였을 때 화학적으로 그리고 다형적으로 안정한 것으로 밝혀졌다.
- [0161] 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 의 결정형 II는 하기 조건 하에서 수분으로부터 보호되고 저장되었을 때 화학적으로 그리고 다형적으로 안정한 것으로 추가로 밝혀졌다:
- [0162] o 25℃/60% RH
- [0163] o 40℃/75% RH
- [0164] o 50℃
- [0165] o 50℃/80% RH
- [0166] 본 발명의 추가 측면 및 구체에는 하기 넘버링된 단락으로 제공된다:
- [0167] 1. 하기 중 하나 이상에서 선택된 데이터를 특징으로 하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II:
- [0168] (i) 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴; 및/또는
- [0169] (ii) 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 14.7 2θ ± 0.2 ° 2θ에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴; 및/또는
- [0170] (iii) 20.341, 15.261, 12.068, 9.397, 8.826, 8.092, 6.863, 6.024, 5.583, 5.353 및 4.773 Å ± 0.1 Å에

서의 X-선 분말 회절 d-간격(d-spacing); 및/또는

- [0171] (iv) 176.8, 161.9, 141.1, 139.5, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 126.3, 124.9, 64.2, 60.6, 47.5, 46.1, 40.1, 39.0, 38.1, 34.3, 32.7, 29.8, 28.2, 22.4, 20.2, 17.8, 16.5, 13.7, 11.7 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼.
- [0172] 2. 단락 1에 있어서, 하기 중 하나 이상에서 선택된 데이터를 특징으로 하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II:
- [0173] (i) 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6 $^{\circ}$ $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴; 및/또는
- [0174] (ii) 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 14.7 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴.
- [0175] 3. 단락 2에 있어서, 5.8, 7.3, 12.9, 15.9, 16.5 및 18.6 $^{\circ}$ $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 갖고 또한 4.3, 9.4, 10.0, 10.9 및 14.7 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 선택된 임의의 1개, 임의의 2개, 임의의 3개 또는 그 이상의 추가의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.
- [0176] 4. 단락 2에 있어서, 7.3, 16.5, 9.4, 10.9 및 14.7 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 갖고 또한 4.3, 5.8, 10.0, 12.9, 15.9 및 18.6 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 선택된 임의의 1개, 임의의 2개, 임의의 3개 또는 그 이상의 추가의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하고, 경우에 따라 도 6에 도시된 FTIP 스펙트럼을 추가 특징으로 하는 결정형.
- [0177] 5. 단락 1 또는 2에 있어서, 4.3, 5.8, 7.3, 9.4, 10.0, 10.9, 12.9, 14.7, 15.9, 16.5, 및 18.6 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.
- [0178] 6. 단락 5에 있어서, 20.341, 15.261, 12.068, 9.397, 8.826, 8.092, 6.863, 6.024, 5.583, 5.353 및 4.773 $\text{\AA} \pm 0.1 \text{\AA}$ 에서 X-선 분말 회절 d-간격을 추가로 특징으로 하는 결정형.
- [0179] 7. 단락 1 내지 4 중 어느 하나의 단락에 있어서, 4.3, 5.0, 5.5, 5.8, 7.3, 8.5, 8.9, 9.4, 10.0, 10.9, 11.6, 12.9, 13.7, 13.9, 14.7, 14.8, 15.1, 15.3, 15.9, 16.5, 17.3, 17.6, 18.6, 19.1, 19.5, 20.3, 21.2, 21.9 및 23.1 $^{\circ}$ $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 선택된 1개, 2개, 3개, 4, 5개 또는 그 이상의 추가 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 추가 특징으로 하는 결정형.
- [0180] 8. 단락 1 내지 7 중 어느 하나의 단락에 있어서, 4.3, 5.0, 5.5, 5.8, 7.3, 8.5, 8.9, 9.4, 10.0, 10.9, 11.6, 12.9, 13.7, 13.9, 14.7, 14.8, 15.1, 15.3, 15.9, 16.5, 17.3, 17.6, 18.6, 19.1, 19.5, 20.3, 21.2, 21.9 및 23.1 $^{\circ}$ $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.
- [0181] 9. 단락 8에 있어서, 임의의 2개의 이웃하는 피크 사이에 (1% 미만의 상대 강도(I/I₀)로 정의되는) 임의의 피크의 부재를 추가 특징으로 하는 결정형.
- [0182] 10. 단락 1 내지 9 중 어느 하나의 단락에 있어서, 도 1 또는 도 14에 도시된 X-선 분말 회절 패턴 및/또는 도 5에 도시된 고체 ^{13}C NMR을 추가 특징으로 하는 결정형.
- [0183] 11. 단락 1 내지 9 중 어느 하나의 단락에 있어서, 도 2에 도시된 DSC를 추가 특징으로 하는 결정형.
- [0184] 12. 단락 2 내지 11 중 어느 하나의 단락에 있어서, 176.8, 161.9, 141.1, 139.5, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 126.3, 124.9, 64.2, 60.6, 47.5, 46.1, 40.1, 39.0, 38.1, 34.3, 32.7, 29.8, 28.2, 22.4, 20.2, 17.8, 16.5, 13.7, 11.7 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼을 추가 특징으로 하는 결정형.
- [0185] 13. 단락 1 내지 12 중 어느 하나의 단락에 있어서, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 임의의 다른 형태를 실질적으로 포함하지 않는 결정형.
- [0186] 14. 단락 1 내지 13 중 어느 하나의 단락에 있어서, 20% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하; 또는 5% (w/w) 이하; 또는 2% (w/w) 이하의 다형태 또는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 특정한 다형태를 함유하는 결정형.
- [0187] 15. 단락 1 내지 14 중 어느 하나의 단락에 있어서, 존재하는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 우세한 고체와 상이한 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 하나 이상의 고체 형태 또는 하나 이상의 다형태 2% 내지 20% (w/w); 5% 내지 20% (w/w); 또는 5% 내지 10% (w/w)를 함유하는 결정형.

- [0188] 16. 단락 1 내지 15 중 어느 하나의 단락에 있어서, 수화물이고, 바람직하게는 결정형은 5.2~5.7 중량%의 수분을 함유하는 것인 결정형.
- [0189] 17. 단락 1 내지 16 중 어느 하나의 단락에 있어서, 구 형태를 갖는 응집체를 포함하고, 바람직하게는 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상의 응집체가 구 형태를 갖고, 바람직하게는 부피 기준 하에서 50% 이상(바람직하게는, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상)의 입자의 환상은 약 0.85 이상, 약 0.86 내지 1, 약 0.88 내지 약 0.98, 약 0.90 내지 약 0.96, 약 0.92 내지 약 0.96인 결정형.
- [0190] 18. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,
- [0191] (i) 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 용매와 혼합하고 가열하여 용액을 형성하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매는 방향족 용매, 바람직하게는 톨루엔 및/또는 메틸 벤조에이트를 포함하는 것인 단계,
- [0192] (ii) 용액을 냉각시켜 혼합물을 수득하는 단계, 및
- [0193] (iii) 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계
- [0194] 를 포함하고, 바람직하게는 삼나트륨 발사르탄 사쿠비트릴은 수화물 형태인 방법.
- [0195] 19. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,
- [0196] (i) 이나트륨 발사르탄 및 사쿠비트릴 나트륨을 용매와 혼합하여 용액을 형성하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매는 톨루엔을 포함하는 것인 단계,
- [0197] (ii) 적어도 일부의 용매를 냉각 및/또는 제거하여 혼합물을 수득하는 단계, 및
- [0198] (iii) 혼합물로부터 결정형을 단리하는 단계
- [0199] 를 포함하고, 바람직하게는 이나트륨 발사르탄은 수화물 형태인 방법.
- [0200] 20. 단락 18 또는 19에 있어서, 단계 (i)의 용액은 바람직하게는 약 80°C 내지 약 150°C, 약 90°C 내지 약 130°C의 온도로 가열함으로써 제조되는 것인 방법.
- [0201] 21. 단락 18 내지 20 중 어느 하나의 단락에 있어서, 단계 (ii)는 약 4~28°C, 바람직하게는 약 5 내지 약 25°C, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 20°C의 온도로 냉각하는 것을 포함하는 방법.
- [0202] 22. 단락 18 내지 21 중 어느 하나의 단락에 있어서, 단계 (iii)은 단계 (ii)로부터 혼합물을 여과하는 것, 및 약 40 내지 80%, 바람직하게는 50 내지 70%, 더 바람직하게는 약 60%의 상대 습도에 생성된 고체를 노출하는 것을 포함하는 방법.
- [0203] 23. 단락 19 내지 21 중 어느 하나의 단락에 있어서, 이나트륨 발사르탄은 수화물, 바람직하게는 삼수화물의 형태인 방법.
- [0204] 24. 단락 23에 있어서, 단계 (iii)은 단계 (ii)에서 수득한 혼합물을 여과하는 것, 상기 고체를, C₆-C₁₀ 알칸, 바람직하게는 n-헵탄을 포함하는 용매 중에 슬러리화하는 것, 및 결정형을 단리하는 것을 포함하는 방법.
- [0205] 25. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II의 제조 방법으로서,
- [0206] (i) 용매 중 사쿠비트릴의 용액을 제공하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매는 수비혼화성이고, 더 바람직하게는 상기 용매는 에틸 아세테이트 및/또는 톨루엔을 포함하고, 가장 바람직하게는 상기 용매는 에틸 아세테이트 또는 톨루엔인 단계,
- [0207] (ii) 발사르탄 산 및 나트륨 염기, 바람직하게는 탄산나트륨 또는 수산화나트륨을, 더 바람직하게는 발사르탄 또는 사쿠비트릴의 1 몰 당 나트륨 약 2.8 내지 약 3.2 몰의 몰당량으로, 사쿠비트릴 용액에 첨가하는 단계, 및
- [0208] (iii) 결정형을 단리하는 단계
- [0209] 를 포함하는 방법.
- [0210] 26. 단락 25에 있어서, 발사르탄 산 및 나트륨 염기를 첨가한 후 결정형을 단리하기 전, 하기 단계를 실시하는 것인 방법:
- [0211] (ii-a) 경우에 따라, 용매를 제거하는 단계,

- [0212] (ii-b) 경우에 따라, 톨루엔 및 물을 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계,
- [0213] (ii-c) 경우에 따라, 혼합물을 가열하는 단계, 및
- [0214] (ii-d) 혼합물을 냉각하는 단계.
- [0215] 27. 단락 25 또는 26에 있어서, 단계 (iii)은 상기 혼합물을 단계 (ii-b) 또는 (ii-d)로부터 여과하는 것, 생성된 고체를 용매 중에 현탁시키는 것으로서, 바람직하게는 용매는 C₆-C₁₀ 알칸, 바람직하게는 헵탄을 포함하는 것, 및 여과하는 것을 포함하는 방법.
- [0216] 28. 단락 25 내지 27 중 어느 하나의 단락에 있어서, 용매 중 사쿠비트릴의 용액은, 경우에 따라, 용매(바람직하게는, 용매는 에틸 아세테이트 또는 톨루엔을 포함함) 중 수화물 형태로 사쿠비트릴의 알칼리 또는 알칼리 토 금속 염(바람직하게는, 사쿠비트릴 헤미칼슘 염)을 혼합하는 단계, 및 수성 광산, 바람직하게는 염산으로 산성화시키는 단계, 및 수성 층을 제거하는 단계에 의해 제조되는 것인 방법.
- [0217] 29. 단락 28에 있어서, 결정형 II는 물의 존재 하에 실시되고, 바람직하게는 물은 (바람직하게는, 무수 형태의 사쿠비트릴 헤미칼슘 염에 비해) 사쿠비트릴 알칼리 또는 알칼리 토금속 염 1 kg 당 물 약 94 내지 약 138 ml, 더 바람직하게는 사쿠비트릴 알칼리 또는 알칼리 토금속 염(바람직하게는, 사쿠비트릴 헤미칼슘 염) 1 kg 당 물 약 120 내지 약 130 ml의 양으로 존재하는 것인 방법.
- [0218] 30. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서,
- [0219] (i) 발사르탄 산 및 사쿠비트릴 산을 유기 용매와 혼합하는 단계로서, 바람직하게는 상기 용매가 에틸 아세테이트를 포함하는 것인 단계,
- [0220] (ii) 수성 수산화나트륨을, 바람직하게는 사쿠비트릴 산에 대하여 또는 발사르탄 산 1몰당 3.0-3.1의 몰당량으로 첨가하여 혼합물을 형성하는 단계, 및
- [0221] (iii) 결정형을 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.
- [0222] 31. 단락 30에 있어서, 수성 수산화나트륨을 첨가한 후 결정형을 분리하기 전에, 하기 단계를 실시하는 제조 방법:
- [0223] (ii-a) 경우에 따라 용매 일부를 제거하는 단계,
- [0224] (ii-b) 바람직하게는 톨루엔을 포함하는 유기 용매를 혼합물에 첨가하는 단계,
- [0225] (ii-c) 경우에 따라 혼합물을 농축하는 단계,
- [0226] (ii-d) 경우에 따라 단계 (ii-b)를 반복하는 단계,
- [0227] (ii-e) 혼합물을 가열하는 단계,
- [0228] (ii-f) 혼합물을 냉각하는 단계, 및
- [0229] (ii-g) 생성된 고체를 여과하고 고체를 약 40 내지 80%, 바람직하게는 50 내지 70%, 더 바람직하게는 약 60%의 상대 습도에 두는 단계.
- [0230] 32. 단락 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31 중 어느 하나에 있어서, 혼합물을 냉각하는 단계 동안 및/또는 후에 (바람직하게는 후에), 혼합물을 교반하고, 바람직하게는 교반은 ≤ 2.0 W/kg의 소산 에너지, 더 바람직하게는 0.2 내지 2.0 W/kg의 소산 에너지, 더 바람직하게는 0.5 내지 1.5 W/kg의 소산 에너지, 가장 바람직하게는 0.5 내지 1.0 W/kg의 소산 에너지로 실시하고, 바람직하게는 결정화가 일어난 후에 소산 에너지가 1.7 W/kg의 더 낮은 값으로 설정되고, 교반은 바람직하게는 45-55°C의 온도에서 실시되는 제조 방법.
- [0231] 33. 단락 32에 있어서, 혼합물을 약 0.1 내지 약 5 시간, 약 0.25 내지 약 4 시간, 또는 약 1 내지 약 3 시간 동안 교반하는 제조 방법.
- [0232] 34. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 발사르탄 산, 사쿠비트릴 나트륨 및 바람직하게는 발사르탄 산 1몰당 2.0-2.1의 몰당량의 수산화나트륨의 혼합물을 용매 중에서 균질화하여 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 용매는 톨루엔을 포함하는 제조 방법.
- [0233] 35. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 발사르탄 이나트륨 (바람직하게는 수화

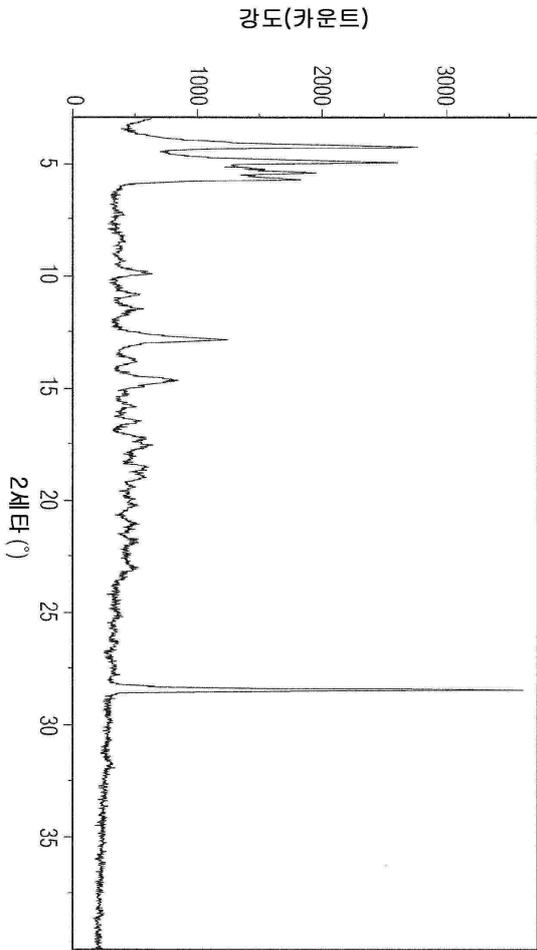
형태) 및 사쿠비트릴 나트륨의 혼합물을 용매 중에 현탁시키는 단계를 포함하고, 바람직하게는 상기 용매는 톨루엔 및/또는 2-메틸 테트라히드로푸란을 포함하는 제조 방법.

- [0234] 36. 단락 35에 있어서, 현탁은 약 0.5 내지 약 12 시간, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 8 시간, 특히 약 2 내지 약 5 시간 동안 실시하는 제조 방법.
- [0235] 37. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 바람직하게는 비정질형의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을, t-부틸 메틸 에테르, 2-메틸 테트라히드로푸란, 또는 방향족 용매, 바람직하게는 톨루엔 또는 메틸 벤조에이트 중 하나 이상을 포함하는 용매와 접촉시키는 단계를 포함하고, 접촉 단계는 바람직하게는 실온에서 실시하는 제조 방법.
- [0236] 38. 단락 37에 있어서, 접촉 단계는 비정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 용매 증기에, 바람직하게는 약 2 내지 약 14 일, 더 바람직하게는 약 3-10 일, 특히 약 5-8 일 동안 노출시키는 것을 포함하는 제조 방법.
- [0237] 39. 단락 37에 있어서, 접촉 단계는 용매 중에서 비정질 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 12 시간, 더 바람직하게는 약 2 내지 약 8 시간, 특히 약 2 내지 약 6 시간 동안 슬러리화하고, 경우에 따라 결정형을 분리하는 것을 포함하는 제조 방법.
- [0238] 40. 용매 중에서 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II를 제조하는 방법으로서, 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화 형태)을 방향족 용매와 혼합하는 단계로서, 바람직하게는 상기 방향족 용매가 클로로벤젠, 플루오로벤젠, m-크실렌, o-크실렌, p-크실렌, 아니솔 및 메틸 벤조에이트로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 메틸 벤조에이트인 단계, 상기 혼합물을 가열하여 용액을 형성하는 단계, 상기 용액을 냉각하는 단계, 및 경우에 따라 결정형 II를 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.
- [0239] 41. 단락 40에 있어서, 상기 결정형 II의 분리 전에, 냉각된 용액을 증발시키는 제조 방법.
- [0240] 42. 단락 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 41 중 어느 하나에 있어서, 경우에 따라 감압 하에 경우에 따라 가열하면서, 상기 결정형을 건조시키는 단계를 더 포함하는 제조 방법.
- [0241] 43. 단락 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 또는 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 결정형을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 약학 조성물을 형성하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.
- [0242] 44. 단락 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 또는 42 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 얻을 수 있는 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II.
- [0243] 45. 단락 44에 따른 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 II로서, 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17 중 어느 하나에 따라 정의된 것인 결정형 II.
- [0244] 46. 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 것인 결정형 II.
- [0245] 47. 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44, 45 또는 46 중 어느 하나에 있어서, 고혈압 및 심부전의 치료에 사용하기 위한 것인 결정형.
- [0246] 48. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 고체 형태의 제조, 발사르탄:사쿠비트릴의 고체 형태의 제조, 또는 발사르탄:사쿠비트릴의 다른 염 및 이의 고체 형태의 제조를 위한, 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 결정형의 용도.
- [0247] 49. 발사르탄:사쿠비트릴 및 이의 염의 화학적 정제를 위한, 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 결정형의 용도.
- [0248] 50. 단락 49에 있어서, 화학적 정제가 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 형태 II를 결정화하는 단계를 포함하고, 바람직하게는 톨루엔으로부터 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴을 결정화하는 단계를 포함하는 용도.
- [0249] 51. 발사르탄:사쿠비트릴의 약학 조성물 및/또는 제제의 제조를 위한, 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 결정형의 용도.
- [0250] 52. 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 결정형을 포함하는 약학 조성물 또는 제제로서, 바람직하게는 약학 조성물이 고체 조성물이고, 삼나트륨 발사르탄:

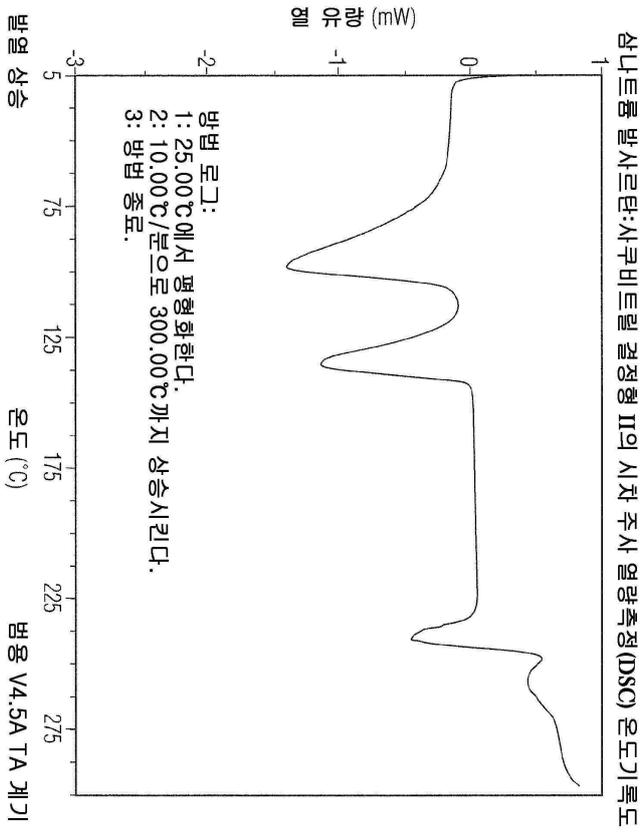
사쿠비트릴이 그 고체 형태를 유지하는 약학 조성물 또는 제제.

- [0251] 53. 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 결정형 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 또는 제제.
- [0252] 54. 단락 52 또는 53에 따른 약학 조성물 또는 제제의 제조 방법으로서, 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 결정형을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 제조 방법.
- [0253] 55. 고혈압 또는 심부전의 치료 방법으로서, 이의 치료가 필요한 피험체에게 단락 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.
- [0254] 56. 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화 형태)의 결정형을 제조하는 방법으로서, 상기 결정형은
- [0255] (i) 4.2, 5.0, 6.5 및 $12.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크; 및 경우에 따라, 6.2, 13.7, 14.9 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 추가 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 또는
- [0256] (ii) 4.2, 5.0, 6.5 및 $12.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크; 및 6.2, 13.7, 14.9 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 추가의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴; 또는
- [0257] (iii) 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴
- [0258] 으로부터 선택된 데이터를 특징으로 하고,
- [0259] 상기 방법은 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴(바람직하게는 수화 형태)을, 아세트니트릴, 아세톤, 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트 또는 이의 조합을 포함하는 용매로부터 결정화하는 단계를 포함하는 제조 방법.
- [0260] 57. 단락 56에 있어서,
- [0261] (a) 발사르탄 이나트륨 삼수화물 및 사쿠비트릴 나트륨을, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트를 포함하는 용매 중에서, 경우에 따라 교반하면서 현탁시키는 단계, 및
- [0262] (b) 경우에 따라 결정형을 분리하는 단계
- [0263] 를 포함하는 제조 방법.
- [0264] 58. 단락 56 또는 단락 57에 있어서, 단계 (a)의 용매가 아세트니트릴인 제조 방법.
- [0265] 59. 단락 56, 57 또는 58 중 어느 하나에 있어서, 단계 (a)가 약 1 내지 약 18 시간, 바람직하게는 약 1 내지 약 12 시간, 더 바람직하게는 약 2 내지 약 10 시간 동안 실시되는 제조 방법.
- [0266] 60. 단락 56, 57, 58 또는 59 중 어느 하나에 있어서, 단계 (a)가 약 15 내지 약 40°C, 바람직하게는 약 20 내지 약 30°C의 온도에서 실시되는 제조 방법.
- [0267] 61. 단락 56, 57, 58, 59 또는 60 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b)가 고체를 여과하는 것과 경우에 따라서 생성물을 건조하는 것을 포함하고, 상기 건조는 바람직하게는 약 15 내지 약 40°C, 바람직하게는 약 20 내지 약 30°C의 온도에서 실시되는 제조 방법.
- [0268] 62. 단락 56, 57, 58, 59, 60 또는 61 중 어느 하나에 있어서, 결정형을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 약학 조성물을 형성하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.
- [0269] 63. 단락 56, 57, 58, 59, 60, 61 또는 62 중 어느 하나에 따른 방법으로 얻을 수 있는, 수화물 형태의 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴의 결정형 또는 이의 약학 조성물.

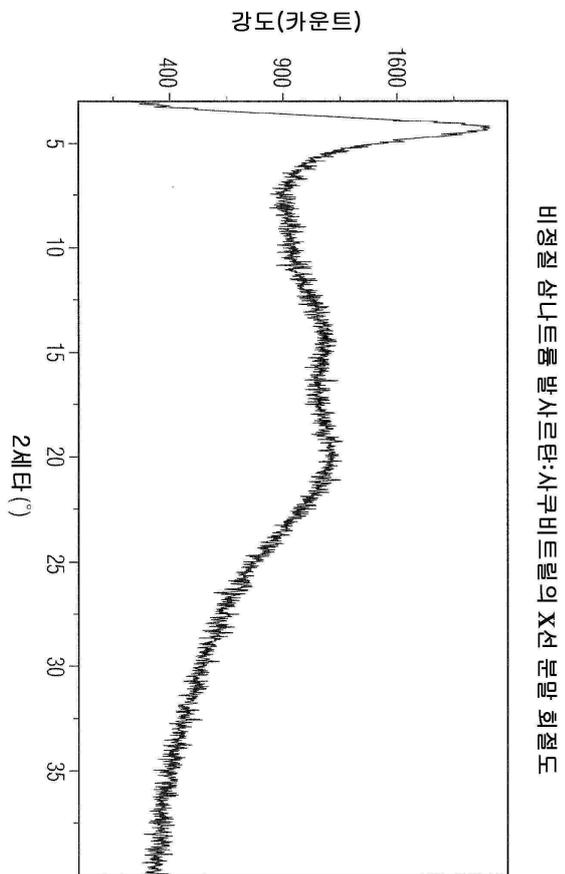
도면
도면1



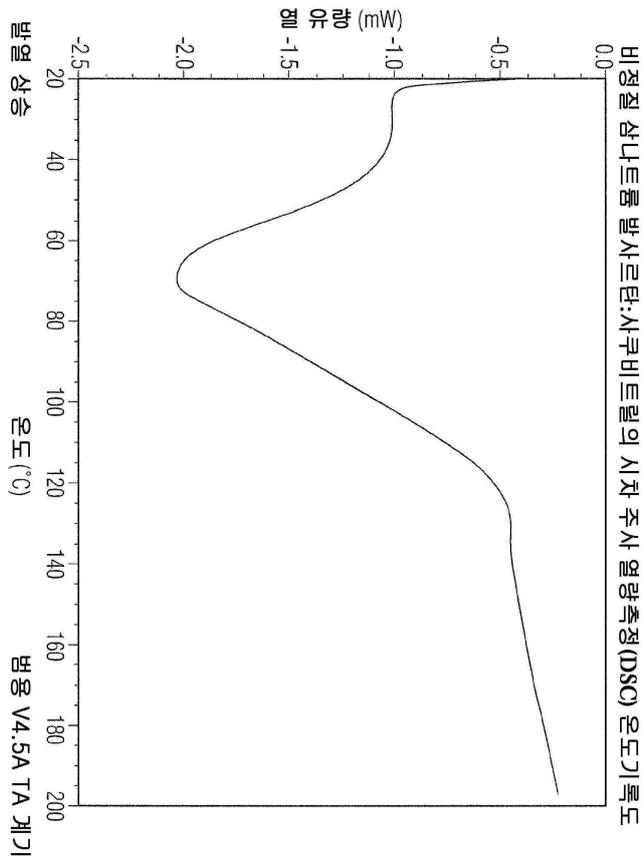
도면2



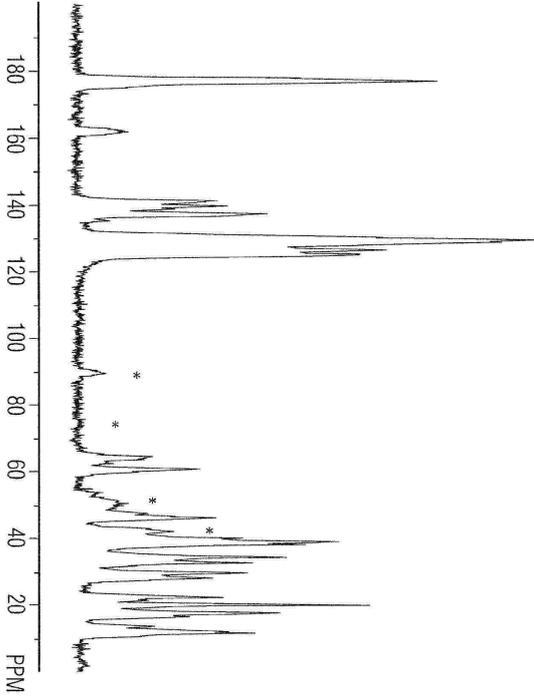
도면3



도면4



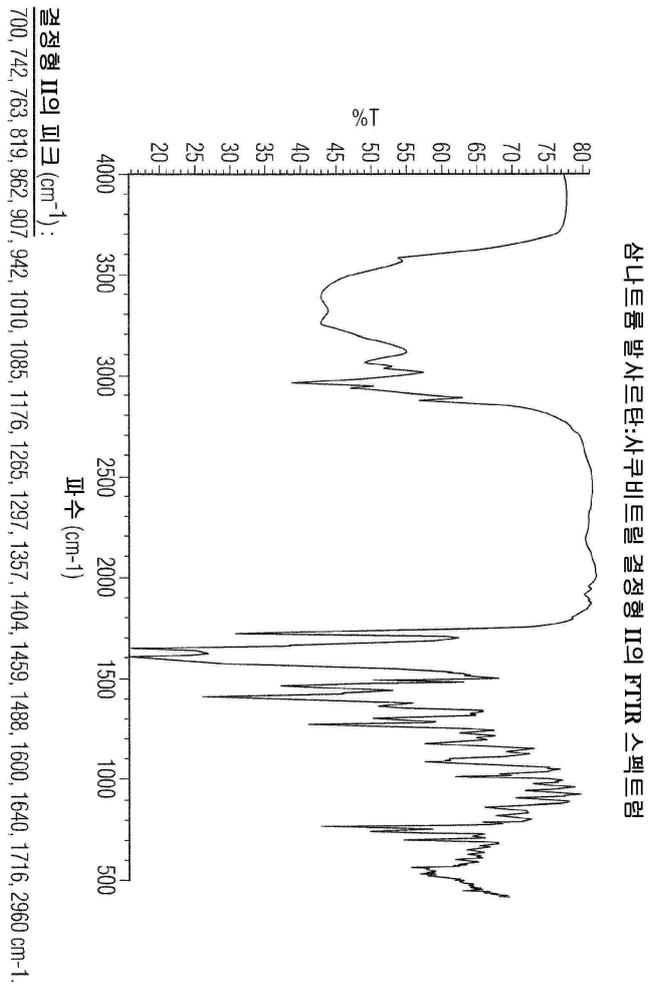
삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 결정형 II의 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼



도면5

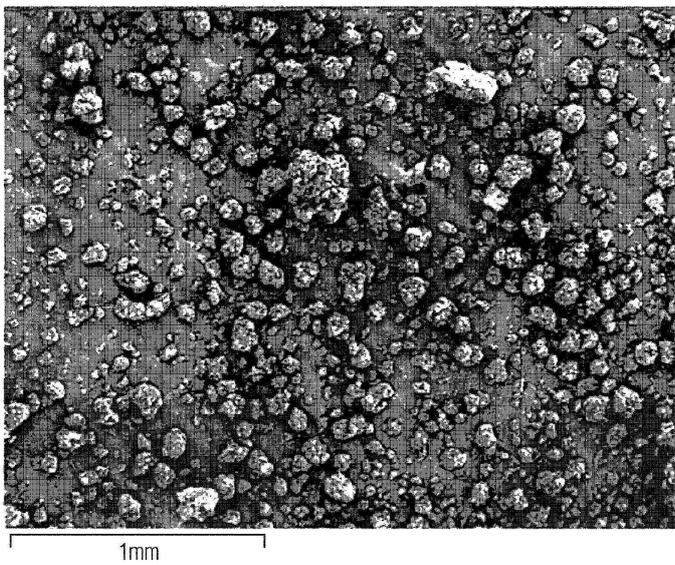
결정형 II의 피크: 176.8, 161.9, 141.1, 139.5, 138.6, 137.2, 129.3, 128.7, 126.3, 124.9, 64.2, 60.6, 47.5, 46.1, 40.1, 39.0, 38.1, 34.3, 32.7, 29.8, 28.2, 22.4, 20.2, 17.8, 16.5, 13.7, 11.7 PPM +0.2 PPM

도면6

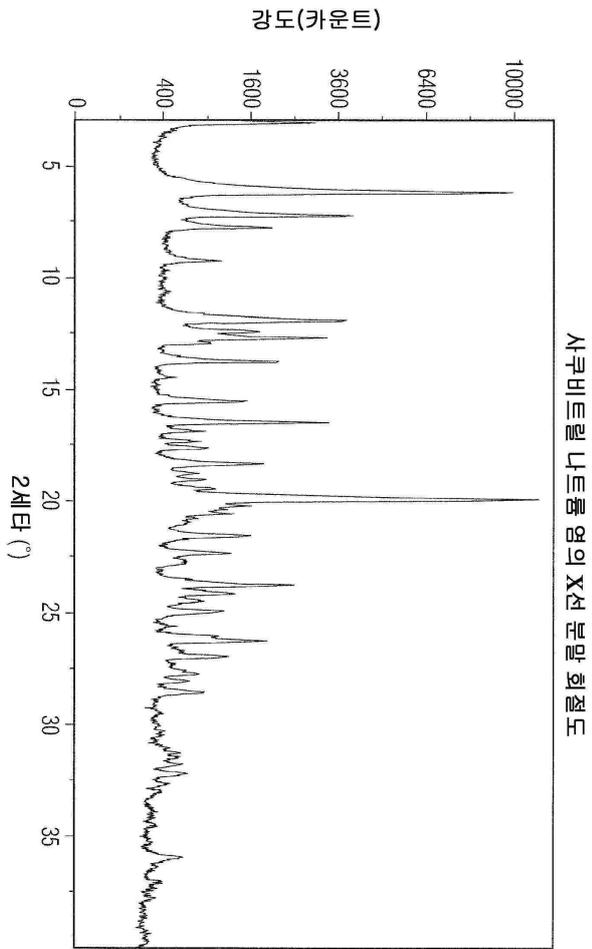


도면7

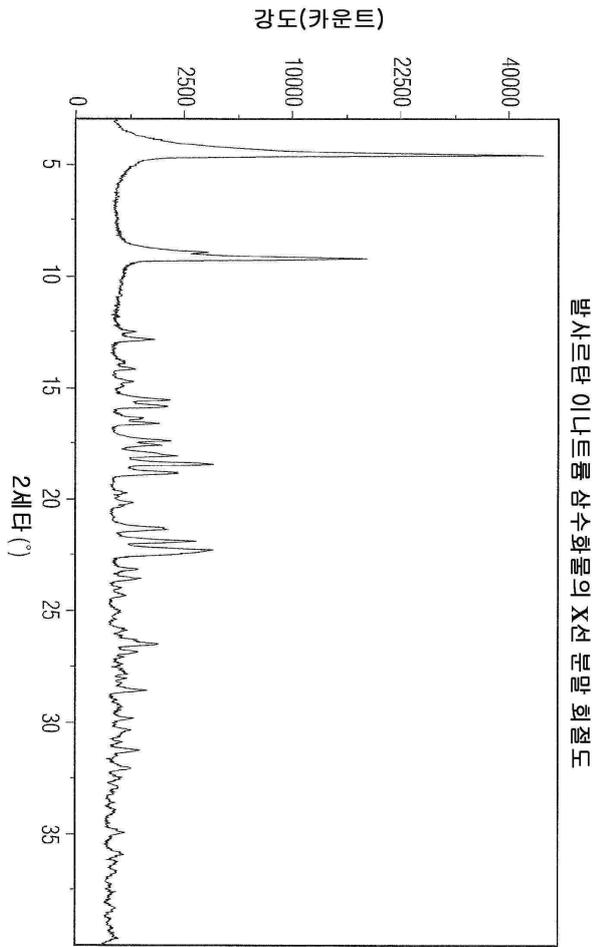
결정형 II의 구형 입자의 SEM 화상



도면8



도면9



도면10

표 1 - 삼나트륨 발사르탄:사쿠비트릴 결정형 II의 전체 XRPD 피크 목록

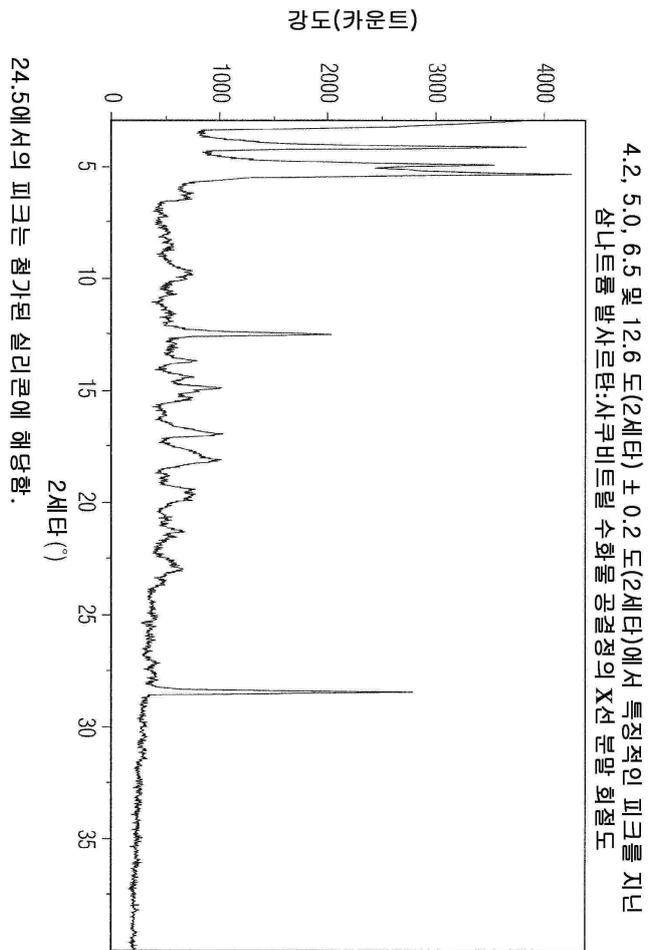
XRPD 피크 (도(2세타))
4.3
5.0
5.5
5.8
7.3
8.5
8.9
9.4
10.0
10.9
11.6
12.9
13.7
13.9
14.7
14.8
15.1
15.3
15.9
16.5
17.3
17.6
18.6
19.1
19.5
20.3
21.2
21.9
23.1

도면11

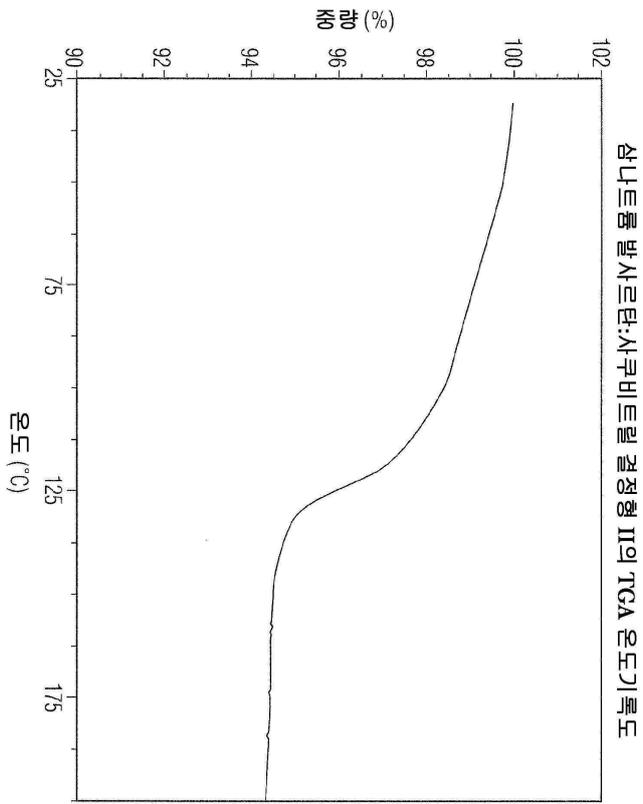
표 2 - 결정형 II의 피크 목록(2세타 값) 및 HighScore 소프트웨어에 의해 산출된 상응 D-간격 값

도(2세타)	산출된 D-이격, Å
4.3	20,341
5.8	15,261
7.3	12,068
9.4	9,397
10.0	8,826
10.9	8,092
12.9	6,863
14.7	6,024
15.9	5,583
16.5	5,353
18.6	4,773

도면12



도면13



도면14

