



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112626** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

**C07D 403/06** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61K 31/7072** (2006.01)**A61P 35/00****A61P 43/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2016 00333</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Кадзуно Хідекі (JP), Муцумі Томонобу (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>17.06.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАЙХО ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.09.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2013-126567</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 1996/030346 A1, 03.10.1996 CN 103788075 A, 14.05.2014 NORIAKI HIRAYAMA, YUKI KAGOBUTSU KESSHO SAKUSEI HANDBOOK, 2008, PAGE 10-11, 57-72, 78-81 YANO S. ET AL., "Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 2: Optimization of inhibitors of human thymidine phosphorylase and their selectivity with uridine phosphorylase", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, 2004, vol. 12, ISS.13, PAGE 3443-3450</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>17.06.2013</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.02.2016, Бюл.№ 4</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.09.2016, Бюл.№ 18</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/JP2014/065985, 17.06.2014</b>		

**(54) СТАБІЛЬНА КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ТИПІРАЦИЛУ ГІДРОХЛОРИДУ І СПОСІБ ЇЇ КРИСТАЛІЗАЦІЇ****(57) Реферат:**

Метою даного винаходу є одержання стабільної кристалічної форми гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H,3H)піримідиндіону. Даний винахід стосується кристала гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H,3H)піримідиндіону, що демонструє характеристичні піки порошкової рентгенівської дифракції при кутах 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

UA 112626 C2



## ОПИС

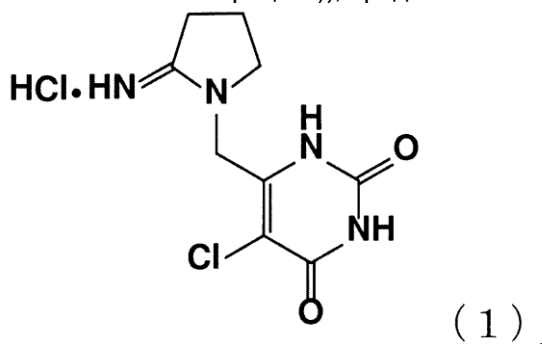
## Галузь техніки

Даний винахід стосується стабільної кристалічної форми гідрохлориду типірацилу, яка має чудову стабільність і використовується як активний інгредієнт лікарських засобів, а також способу її кристалізації.

## Рівень техніки

Звичайно, коли сполуку використовують як активний інгредієнт для лікарських засобів, сполука повинна мати хімічну і фізичну стабільність для збереження стабільної якості і/або для зручності її збереження і застосування. З цієї причини таку сполуку, переважно, одержують у стабільній кристалічній формі. При цьому, коли сполука використовується як активний фармацевтичний інгредієнт в лікарському засобі, вибирають найбільш стабільну кристалічну форму сполуки. Крім того, Guideline for Residual Solvents (Посібник з визначення залишкових розчинників) у рекомендаціях ICH (Міжнародна конференція по гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини) дає рекомендації в того, які з множини розчинників, і їхні прийнятні кількості, повинні бути виключені/обмежені/використані. Деякі розчинники, використовувані в одержання лікарських засобів, є токсичними, і тому, з погляду безпеки, кількість такого розчинника, що залишається після виробничого процесу, повинна бути, бажано, мінімальною. Крім того, у процесі виробництва лікарські засоби можуть заряджатися статичною електрикою. Заряджені лікарські засоби можуть прилипати до поверхонь виробничої машини, розділювальної і пакувальної машини і т. п., і виникають проблеми, пов'язані з погіршенням виходу продукту і невідповідного упакування. Для усунення таких проблем переважними є лікарські засоби, які мають низьку поляризованість.

У патентній літературі 1 описується, що одне з похідних урацилу, гідрохлорид типірацилу (хімічна назва: гідрохлорид 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H, 3H)-піримідиндіону, який далі іноді називається як "TPI" (5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H, 3H)-піримідиндіон, який іноді називається як "типірацил")), представлений наступною формулою (1)



має інгібуючу дію відносно людської тимідинфосфорилази, і посилюючим дією відносно протипухлинного ефекту трифлуридину (який далі іноді називається як "FTD"). Протипухлинний засіб "TAS-102" складається із суміші FTD і TPI з молярному співвідношенням 1 до 0,5, що у даний час знаходиться на стадії розробки як пероральний препарат, і вже був схвалений в Японії як терапевтичний засіб для лікування пізньої стадії злоякісної пухлини товстої і прямої кишки або рецидивуючої злоякісної пухлини товстої і прямої кишки (непатентний документ 1 і 2).

Приклади раніше описаних способів одержання типірацилу гідрохлориду включають: спосіб, у якому типірацил моногідрохлорид 1/10 гідрат одержують у такий спосіб: 5-хлор-6-хлорметилурацил, 2-імінопіролідін і розчин етоксиду натрію в N, N-диметилформаміді перемішують при кімнатній температурі протягом 14 годин; кристалізовану речовину відділяють фільтруванням і суспендують у воді; суспензію нейтралізують оцтовою кислотою; нерозчинну речовину відділяють фільтруванням і розчиняють у 1N соляній кислоті; додають активоване вугілля; суміш фільтрують; фільтрат концентрують при зниженому тиску; і залишок промивають етанолом і відділяють фільтруванням (патентна література 1). В іншому описаному способі типірацил гідрохлорид одержують у такий спосіб: 2-імінопіролідін гідрохлорид, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) і 5-хлор-6-(хлорметил)піримідин-2,4(1H, 3H)-діон піддають взаємодії в метанолі; отриманий осад розчиняють у 2N соляній кислоті при температурі 90 °C і при нагріванні; етанол додають до реакційної рідини; і рідину залишають відстоюватися при кімнатній температурі з одержанням кристалів білого кольору (непатентний документ 3). Проте, як з'ясувалося згодом, білі кристали, отримані цими способами, являли собою змішані кристали, що містять описаний нижче Кристал III.

В даний час не відомий спосіб, при якому стабільна кристалічна форма високо чистого безводного типірацилу гідрохлориду може бути отримана з високою відтворюваністю.

## Список посилань

Патентна література

PTL 1: WO 96/30346

Непатентна література

5 НПЛ 1: International Journal of Oncology 25: 571-578, 2004

НПЛ 2: Invest New Drugs 26(5): 445-54, Жовтень 2008

НПЛ 3: Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry 12 (2004) 3443-3450

Суть винаходу

Технічна задача

10 Задачею даного винаходу є забезпечення стабільної кристалічної форми типірацил гідрохлориду, використовуюваного як активний інгредієнт лікарських засобів.

Рішення задачі

Автори даного винаходу провели ретельні дослідження і знайшли наступне: типірацил гідрохлорид має три кристалічні форми (Кристал I, Кристал II і Кристал III); Кристал I і Кристал III мають більш високу стабільність збереження, ніж Кристал II; і Кристал I у порівнянні з Кристалом III є більш безпечним як лікарський засіб завдяки меншому вмісту залишкового розчинника, і його простіше обробляти завдяки наявності меншого електричного заряду. Крім того, автори даного винаходу провели експерименти при сполученнях дуже великої кількості умов, таких як вид розчинника, температура, концентрація, час спокою і час охолодження, час перемішування і швидкість перемішування, і методом проб і помилок знайшли переважний технологічний спосіб одержання Кристала I високої чистоти за певних умов. У результаті подальших досліджень автори даного винаходу здійснили даний винахід.

Тобто, даний винахід стосується наступного: (1)-(14).

25 (1) Кристал гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H, 3H)піримідиндіону, що демонструє піки при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції.

(2) Кристал відповідно до пункту (1), що демонструє піки при кутах 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції.

30 (3) Кристал відповідно до вищевказаних пунктів (1) або (2), що демонструє ендотермічний пік, який визначається методом термогравіметрії і диференціального термічного аналізу при температурі близько 262 °C.

(4) Кристал відповідно до будь-якого з вищевказаних пунктів (1)-(3), який показує, в аналізі монокристалів, наступні дані по кристалу:

Кристалічна система: моноклінна система

35 Просторова група: P2<sub>1</sub>/n (№ 14)

Константа кристалічних ґрат:

a=11,6006 (9) Å

b=10,3106 (11) Å

c = 10,3036 (10) Å

40 α = 90°

β = 101,951 (7)°

γ = 90°

Об'єм елементарної комірки ґрат: 1205,7 (2) Å<sup>3</sup>.

(5) Кристал за будь-яким з пунктів (1)-(4) у безводній формі.

45 (6) Кристал за будь-яким з пунктів (1)-(5), що має чистоту 90 % по масі або більше.

(7) Кристал відповідно до будь-якого з вищевказаних пунктів (1)-(6), що демонструє піки при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції після 6-місячного збереження при 40°C в дослідженні стабільності.

50 (8) Кристал гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2/4(1H, 3H)піримідиндіону, що демонструє піки при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з 10,5°, 19,6°, 23,7°, 26,2° і 31,2°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції.

(9) Кристал відповідно до вищевказаного пункту (8), що демонструє піки при кутах, що складають 10,5°, 19,6°, 23,7°, 26,2° і 31,2°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції.

55 (10) Кристал відповідно до вищевказаного пункту (8) або (9), що демонструє ендотермічний пік, який визначається методом термогравіметрії і диференціального термічного аналізу при температурі, що становить близько 245 °C.

60 (11) Кристал відповідно до будь-якого з вищевказаних пунктів (8)-(10), що показує при аналізі монокристалів наступні дані по кристалу:

Кристалічна система: моноклінна система

Просторова група:  $P2_1$

Константа кристалічних ґрат:

$a = 10,3221$  (14) Å

5  $b = 9,8634$  (13) Å

$c = 11,6643$  (16) Å

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 100,317^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

10 Об'єм елементарної комірки ґрат:  $1169,5$  (3) Å<sup>3</sup>.

(12) Кристал відповідно до будь-якого з вищевказаних пунктів (8)-(11) у безводній формі.

(13) Спосіб виробництва кристала відповідно до будь-якого з вищевказаних пунктів (1)-(7), що включає розчинення гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H, 3H)-піримідиндіону в змішаному розчиннику, що містить воду і етанол, при нагріванні, і кристалізацію розчину при температурі 40°C або вище з наступним охолодженням.

15 (14) Фармацевтична композиція, яка містить кристал за будь-яким з вищевказаних пунктів (1)-(12) і фармацевтично прийнятний носій.

Позитивні ефекти винаходу

20 Кристал I і Кристал III типірацилу гідрохлориду відповідно до даного винаходу мають чудову стабільність при зберіганні. Таким чином, ці кристалічні форми є значно більш чудовими в порівнянні з іншими формами з погляду, наприклад, чистоти, оброблюваності (більш низька гігроскопічність), текучості, подрібнюваності і/або контролю якості, і можуть бути використані у вигляді кристалічних речовин, що підходять для фармацевтичної композиції.

25 Кристал I і Кристал III за даним винаходом мають описаний вище чудовий параметр стабільності при зберіганні за даним винаходом, зберігаючи чудову стабільність навіть при контакті з теплом, світлом, киснем, або вологою іншими молекулами (наприклад, FTD). Крім того, Кристал I і Кристал III за даним винаходом мають чудову фільтрувальну здатність, характеристики сушіння і текучість, і можуть бути отримані ефективним способом у промислових масштабах.

30 Крім того, Кристал I за даним винаходом, у якому кількість залишкового розчинника знаходиться нижче еталонного значення, описаного в Посібнику з визначення залишкових розчинників у рекомендаціях ICH (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини), є безпечним як лікарський засіб. Крім того, Кристал I, що має меншу величину електричного заряду, простіший в обробці при виробництві й упакуванні лікарських засобів у порівнянні з Кристалом III.

35 Короткий опис креслень

На фіг. 1 показана порошкова дифракційна рентгенограма Кристала I.

На фіг. 2 показана порошкова дифракційна рентгенограма Кристала II.

На фіг. 3 показана порошкова дифракційна рентгенограма Кристала III.

40 Опис варіантів здійснення

Кристал I за даним винаходом в безводній формі може бути отриманий з високою чистотою способом, у якому типірацилу гідрохлорид (який далі іноді називається як "сполука (1)") розчиняють у змішаному розчиннику, що містить воду і етанол, при нагріванні, і розчин піддають кристалізації при температурі 40 °C або вище, і потім охолоджують.

45 Сполукою (1), для використання в способі кристалізації за даним винаходом, може бути, наприклад, сполука отримана шляхом додавання соляної кислоти до вільної основи сполуки (1) відповідно до способу, описаному у WO 96/30346. Сполука (1), призначена для використання, може бути після її синтезу в некристалічному стані або бути виділеною у вигляді кристалів (неочищених кристалів). Проте, для подальшого підвищення чистоти кристалів, сполука (1), одержувана у формі кристалів, є переважною. Кристали можуть бути в будь-якому вигляді, Кристал I, Кристал II, Кристал III.

50 Співвідношення складових у суміші розчинника, що складається з води і етанолу, можуть бути вибрані залежно від ситуації, і співвідношення (об'єм/об'єм) води і етанолу, переважно становить від 1:1 до 1:10, більш переважно від 1:2 до 1:6, і особливо переважно 1:4. Під час використання змішаного розчинника, що складається з води і етанолу, переважно, розчин, отриманий розчиненням сполуки (1) у воді з нагріванням, додають до етанолу в кількості, визначеною таким чином, щоб одержати вищевказане співвідношення. Концентрація сполуки (1) конкретно не обмежується, але переважно становить від 1 до 15 % (маса/об'єм) у розчині сполуки (1) у суміші вода-етанол.

Для одержання Кристала I з високою чистотою, контроль температури розчину сполуки (1) у суміші вода-етанол у процесі кристалізації є надзвичайно важливим. Температура розчину для кристалізації становить 40 °C і вище, і переважно від 44 до 63 °C. Тривалість кристалізації може бути встановлена залежно від обставин. Коли температура є низькою, час може бути збільшений, а коли температура висока, час може бути знижений. Наприклад, час може бути встановлений таким, що дорівнює 1,5 години або більше при температурі в діапазоні від 44 до 50 °C, і він може бути встановлений таким, що дорівнює 0,5 години або більше при температурі в діапазоні від 50 до 63 °C. Беручи до уваги ефективність виробництва, розчин переважно витримують при температурі від 44 до 55 °C протягом від 1,5 до 7 годин (більш переважно від 1,5 до 3 годин), або при температурі від 50 до 63 °C протягом від 0,5 до 7 годин (більш переважно протягом від 0,5 до 3 годин). Коли температура становить 40 °C або нижче, Кристал II, що має низьку довгострокову стабільність збереження, осаджується. Коли температура становить 63 °C або вище, кількість продуктів розпаду сполуки (1) є значною, і відповідно, температура нижче 63 °C є переважною для ефективного одержання Кристала I, що містить менше домішок.

Відповідна кількість Кристала I сполуки (1) або змішаних кристалів, що містять Кристал I, може бути додана як затравкові кристали для прискорення кристалізації. Кількість затравкового кристала, що додається, становить від 0,01 до 5 % (маса/об'єм) відносно кількості розчинника і, переважно, становить від 0,03 до 1 % (маса/об'єм). Під змішаними кристалами, що містять Кристал I, мають на увазі суміш, що містить 25 % або більше Кристала I. Крім того, для зменшення часу кристалізації і контролю діаметра частинок, можна дати можливість протікати кристалізації при перемішуванні.

Автори даного винаходу провели дослідження поєднань великого числа факторів, таких як pH, концентрація, температура і час перемішування, які можуть вплинути на формування Кристала I сполуки (1) при його виробництві. У результаті проб і помилок, автори винаходу знайшли, що наступний спосіб є особливо переважним із промислової точки зору, тобто, з погляду керування процесом, необхідного часу, чистоти кристалів, відтворюваності і т. д. Використання затравкового кристала, безумовно, є необхідним. Переважний спосіб одержання Кристала I докладно описаний нижче. Кристал I може бути отриманий способом, у якому кристали сполуки (1) розчиняють у воді при нагріванні, розчин додають до етанолу так, щоб співвідношення (обсяг/об'єм) води і етанолу становило від 1:1 до 1:10, і суміш перемішують при температурі від 44 до 63 °C, і потім охолоджують. Більш переважно, Кристал I може бути отриманий способом, у якому кристали сполуки (1) розчиняють у воді при нагріванні, розчин додають до етанолу так, щоб співвідношення (обсяг/об'єм) води і етанолу становило 1:2-1:6, отриману суміш перемішують при температурі від 44 до 50 °C протягом від 1,5 до 7 годин або при температурі від 50 до 63 °C протягом 0,5 до 7 годин, а потім охолоджують протягом 0,5 години або більше, і отриманий Кристал I збирають. Цей метод кристалізації може ефективно продукувати безводний Кристал I сполуки (1) високої чистоти без впливу випадкових факторів. Крім того, в галузі хімії відомо, що одержання нового чудового кристала, навіть з великими стараннями, не може бути досягнуто, не покладаючись на вдачу.

Крім того, Кристал III сполуки (1) високої чистоти може бути отриманий відповідно до приклада 2. Термін "висока чистота", використовуваний у даному винаході, означає, що, принаймні, 90 % по масі, переважно, 95 % по масі і більш переважно 99 % по масі кристалів сполуки (1) є кристалами за даним винаходом.

Термін "охолодження", використовуваний у даному винаході, означає, що температура розчину підтримується на рівні 40 °C або нижче, і, переважно, при температурі 15 °C або нижче. Час охолодження переважно становить 0,5 години або більше, і більш переважно 1 годину або більше.

Кристали, які випали в осад, можуть бути виділені й очищені з вищеописаного розчину, де кристали розчинені в розчиннику або змішаному розчиннику, відомим способом виділення й очищення, такими як фільтрування, промивання органічним розчинником і сушіння при зниженому тиску. Приклади органічного розчинника, використовуваного для промивання, включають нижчі спирти, ацетон і ацетонітрил.

Як показано на фіг. 1, порошкова дифракційна рентгенограма отриманого в такий спосіб кристала за даним винаходом (Кристал I) показує характерні піки при кутах 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ). Таким чином, кристал за даним винаходом (Кристал I) являє собою кристал типірацилу гідрохлориду, що демонструє піки при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції. Кристал переважно являє собою кристал типірацилу гідрохлориду, що демонструє піки при трьох або більше кутах,

вибраних із групи, яка складається з  $11,6^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $27,1^\circ$  і  $29,3^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), і особливо переважно кристал типірацилу гідрохлориду, що демонструє піки при кутах, що складають  $11,6^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $27,1^\circ$  і  $29,3^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції. Крім того, результати термогравіметрії і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) показують ендотермічний пік при температурі, яка дорівнює близько  $262^\circ\text{C}$ .

Навпаки, як показано на фіг. 2, порошкова дифракційна рентгенограма Кристала II показує характерні піки при кутах  $6,5^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $25,5^\circ$ ,  $26,1^\circ$ ,  $27,0^\circ$  і  $30,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ). Крім того, результати TG/DTA не показують визначений ендотермічний пік.

Як показано на фіг. 3, порошкова дифракційна рентгенограма Кристала III показує характерні піки при кутах  $10,5^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$  і  $31,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції. Таким чином, кристал за даним винаходом (Кристал III), є кристалом типірацилу гідрохлориду, що демонструє піки при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з  $10,5^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$  і  $31,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції. Кристал переважно являє собою кристал типірацилу гідрохлориду, що демонструє піки при трьох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з  $10,5^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$  і  $31,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), і особливо переважно кристал типірацилу гідрохлориду, що демонструє піки при кутах, що складають  $10,5^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$  і  $31,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) у порошковій рентгенівській дифракції. Крім того, результати TG/DTA показують ендотермічний пік при температурі, що становить близько  $245^\circ\text{C}$ .

Кожне значення піка в спектрі порошкової рентгенівської дифракції може мати погрішність, що стосується вимірювального устаткування або умов вимірювання, таких як умови зчитування піків. При цьому кожне пікове значення може мати погрішність вимірювання в діапазоні приблизно  $\pm 0,2^\circ$ .

Температура ендотермічного піка (максимальне значення піка), виміряна в аналізі TG/DTA, може змінюватися залежно від підвищення температури за хвилину, чистоти зразка або тому подібного. Термін "приблизно", використовуваний у даному документі, означає  $\pm 5,0^\circ\text{C}$ .

Кристал за даним винаходом має надзвичайно високу стабільність при зберіганні, перевагою в сфері контролю якості, а також чудову придатність для обробки. Зокрема, як показано в прикладах, описаних нижче, навіть після тривалого зберігання в умовах високої температури і високої вологості, Кристал I і Кристал III майже не містили аналогічні речовини і не показали яких-небудь змін своїх кристалічних форм. На противагу цьому, Кристал II має недостатню стабільність при тривалому зберіганні, що є недоліком при його використанні як лікарського засобу, і, відповідно, є небажаним. Кристал I за даним винаходом має перевагу відносно Кристала III унаслідок меншого вмісту залишкового розчинника і меншого електричного заряду. Як показано в прикладах, описаних нижче, Кристал III містить використовуваний для виробництва розчинник у кількості, більшій, ніж нормальне значення, зазначене в Посібнику з визначення залишкових розчинників у рекомендаціях ICH, і, отже, є небажаним як лікарський засіб. На противагу цьому, Кристал I містить залишковий розчинник у кількості нижче нормального значення і має високу безпеку, і, отже, є переважним як лікарський засіб. Крім того, як показано в прикладах, описаних нижче, Кристал I, що має меншу величину електричного заряду в порівнянні з Кристалом III, майже не прилипає до виробничих машин або упаковок при виробництві, упакуванні і використанні лікарських засобів, що забезпечує простоту виробництва й обробки.

Кристал за даним винаходом може бути оброблений безпосередньо або після подрібнювання з одержанням фармацевтичних композицій у різних формах, таких як пероральні препарати, що включають таблетки, капсули, гранули, дрібні гранули, порошок і сухий сироп, препарати для місцевого застосування, що включають супозиторії, засіб для інгаляції, назальні краплі, мазь, пластр і аерозольний засіб і ін'єкцію. Кристал, переважно, використовується для пероральних препаратів. Ці фармацевтичні композиції можуть бути отримані з використанням фармацевтично прийняттого носія способом, відомим фахівцям у даній галузі техніки. При одержанні перорального твердого препарату, наповнювач і, при необхідності, зв'язуюче, розпушувач, мастильну речовину, барвник, ароматизатор, речовину, що маскує запах, тощо, додають до активного інгредієнта, і потім таблетки, таблетки з покриттям, гранули, порошок, сухий сироп, капсули тощо, можуть бути отримані звичайним способом. При одержанні рідкого перорального препарату, ароматизатор, буфер, стабілізатор, речовину, що маскує запах, тощо, додають до активного інгредієнта, а потім пероральний рідкий лікарський засіб, сироп і т. п., можуть бути отримані звичайним способом. При одержанні ін'єкції, до активного інгредієнта додають регулятор pH, буфер, стабілізатор, речовину, що

регулює тоничність, місцевий анестетик і т. п., і потім звичайним способом можуть бути отримані підшкірна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція і внутрішньовенна ін'єкція. При одержанні ректального супозиторію, до активного інгредієнта додають наповнювач і, при необхідності, поверхнево-активну речовину і т. п., і потім супозиторій може бути отриманий звичайним способом. При одержанні мазі або препарату у формі, наприклад, пасти, крему або гелю, при необхідності, додають звичайно використовувані основу, стабілізатор, зволожувальний засіб, консервант тощо, і змішують і одержують звичайним способом. Як основа можуть бути використані, наприклад, білий вазелін, парафін, гліцерин, похідні целюлози, поліетиленгліколь, силікони, бентоніт тощо. Як консервант можна використовувати метилгідроксibenзоат, етилгідроксibenзоат, пропілпарагідроксibenзоат і т. п. При виробництві клейкого шкірного пластиру, вищевказану мазь, крем, гель, пасту і т. п., наносять звичайним способом на нормальний підтримуючий матеріал. Як підтримуючий матеріал використовують тканини і неткані матеріали, що містять бавовну, штапельне волокно і хімічне волокно, а також плівки і спінені тонкі аркуші, що містять еластичний полівінілхлорид, поліетилен і поліуретан.

Ці фармацевтичні композиції можуть бути використані як засіб для посилення протипухлинних ефектів трифтортимідину (FTD), засіб для зниження побічних ефектів, викликаних хіміотерапією, анти-B1Л активний засіб, засіб для лікування запальних захворювань кишечника, а також засіб для посилення ефектів променевої терапії (WO 96/30346, WO 00/56337, WO 01/34162, WO 07/122812, WO 2008/001502 і).

Кількість Кристала I, що змішується в приведеній вище фармацевтичній композиції, змінюється залежно від симптомів пацієнта, якому вводять композицію, форми препарату або тому подібного. З цієї причини кількість змішаного Кристала I не є визначеною, однак, звичайно, у пероральному препараті Кристал I бажано міститься в кількості приблизно від 5 до 1000 мг, в ін'єкції бажано міститься в кількості приблизно від 0,1 до 500 мг, і в супозиторії або в препараті для зовнішнього застосування бажано міститься в кількості приблизно від 5 до 1000 мг на одиницю дозування. Аналогічно, добова доза Кристала I у фармацевтичній композиції також змінюється залежно від симптомів, способу введення, віку пацієнта і тому подібного. Відповідно, доза не може бути визначена у фіксованому вигляді і визначається відповідно до розпорядження лікаря. Звичайно переважна доза становить приблизно від 0,1 до 5000 мг.

#### Приклади

Спосіб одержання за даним винаходом конкретно описаний з посиланням на нижченаведені приклади, посилальні приклади, приклади досліджень, однак даний винахід ними не обмежується.

Після того, як відповідну кількість аналітичної речовини незначно подрібнювали, при необхідності, в агатовій ступці, дані порошкової рентгенівської дифракції вимірювали відповідно до наступних умов досліджень.

Мішень: Cu

Струм рентгенівської трубки: 40 mA

Напруга рентгенівської трубки: 45 kV

Діапазон сканування:  $2\theta = 3,0-40,0^\circ$

Стадія:  $2\theta = 0,01671$

Середня тривалість/стадія: 10,160 c

Змінювана щільність розбіжності: радіаційна довжина = 15 мм

Дослідження методом термогравіметрії і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) виконували з використанням близько 10 мг досліджуваної речовини відповідно до наступних умов досліджень.

Контейнер для зразків: контейнер з алюмінію

Швидкість зростання температури: через 5 хв. при 25 °C, 10 °C/хв. із 25 до 300 °C.

Атмосферний газ: азот (100 мл/хв)

Контрольна речовина:  $\alpha$ -оксид алюмінію

Крім того, ІЧ-спектри поглинання (IR) вимірювали відповідно до наступних умов досліджень.

Кількість стадій інтегрування: 20 стадій

Розділення:  $2\text{ cm}^{-1}$

Діапазон пропускання: 0-100 %

Спосіб вимірювання: спосіб з використанням пластинки бромиду калію

#### Приклад 1

Одержання Кристала I типірацилу гідрохлориду

(1) Спочатку 100 мл 6N соляної кислоти і 220 мл води змішували, і в цій суміші розчиняли 95,1 г типірацилу, отриманого відповідно до способу, описаному у WO 96/30346, при нагріванні. Розчин піддавали гарячому фільтруванню при температурі, що становить близько 60°C, і потім



додавали 1280 мл етанолу. Суміш витримували при температурі, що становить близько 60°C, протягом 2 годин при нагріванні, і суміш охолоджували льодом. Отримані кристали відділяли фільтруванням, і в такий спосіб одержували 89,3 г безводного Кристалу I типірацилу гідрохлориду (швидкість відновлення: 82 %). Порошкова дифракційна рентгенограма отриманого кристала показала характеристичні піки при кутах 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° і 29,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), як і у випадку з графічним зображенням, представленим на фіг. 1. Крім того, <sup>1</sup>H-ЯМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, тетраметилсилан (TMS)) отриманого кристала показав, що кількість залишкового етанолу, що міститься в кристалах, була нижча контрольного значення (5000 частин на мільйон), зазначеного в Посібнику з визначення залишкових розчинників у рекомендаціях ICH.

(2) Типірацилу гідрохлорид, отриманий відповідно до способу, описаному у WO 96/30346, розчиняли у воді при нагріванні. Розчин піддавали гарячому фільтруванню при температурі, що становить близько 60°C, а потім додавали етанол і затравковий кристал (Кристал I), отриманий у вищеописаному пункті (1). Суміш витримували при температурі, що становить близько 60°C, протягом 2 годин при нагріванні. Отримані кристали відділяли фільтруванням і в такий спосіб одержували безводний Кристал I типірацилу гідрохлориду. Порошкова дифракційна рентгенограма отриманого кристала показала характеристичні піки при кутах 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1°, і 29,3°, як дифракційний кут ( $29 \pm 0,1^\circ$ ), як показано на фіг. 1. Крім того, результати аналізу TG/DTA показують ендотермічний пік при температурі 262,2°C.

#### Приклад 2

##### Одержання Кристала III типірацилу гідрохлориду

(1) У 20 мл 6н соляної кислоти і 230 мл води розчиняли 22,0 г типірацилу, отриманого відповідно до способу, описаному у WO 96/30346. Розчин фільтрували і потім концентрували і додавали 100 мл етанолу при кімнатній температурі. Отримані кристали відділяли фільтруванням і в такий спосіб одержували 19,7 г Кристала III гідрохлориду типірацилу (швидкість відновлення: 78 %). Порошкова дифракційна рентгенограма отриманого кристала показала характеристичні піки при кутах 10,5°, 19,6°, 23,7°, 26,2° і 31,2°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), як і у випадку з графічним зображенням, представленим на фіг. 3. Крім того, <sup>1</sup>H-ЯМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS) отриманого кристала показав, що кількість етанолу, що міститься в кристалах, становила 16000 частин на мільйон. Це значення перевищує контрольне значення (5000 частин на мільйон) для етанолу, зазначене в Посібнику з визначення залишкових розчинників у рекомендаціях ICH.

(2) Типірацил, отриманий відповідно до способу, описаному у WO 96/30346, розчиняли в етанолі і додавали концентровану соляну кислоту. Суміш перемішували при температурі 64°C протягом 1 години і охолоджували до температури 30°C. Отримані кристали відділяли фільтруванням і промивали метанолом і в такий спосіб одержували Кристал III гідрохлориду типірацилу. Порошкова дифракційна рентгенограма отриманого кристала показала характеристичні піки при кутах 10,5°, 19,6°, 23,7°, 26,3°, і 31,3°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), як показано на фіг. 3. Крім того, результати аналізу TG/DTA показують ендотермічний пік при температурі 245,1°C. Крім того, результати аналізу отриманого кристала методом газової хроматографії (парофазний метод) показують, що кількість метанолу, що міститься в кристалах, становила 49862 частин на мільйон. Це значення перевищує граничне значення концентрації (3000 частин на мільйон) для етанолу, описане в Посібнику з визначення залишкових розчинників у рекомендаціях ICH.

#### Посилальний приклад 1

##### Одержання Кристала II типірацилу гідрохлориду

(1) Спочатку змішували 50 мл 6н соляної кислоти і 500 мл води, і в цій суміші розчиняли 61,5 г типірацилу, отриманого відповідно до способу, описаному у WO 96/30346. Розчин обробляли активованим вугіллям, фільтрували і потім концентрували, і додавали 200 мл етанолу при кімнатній температурі. Отримані кристали відділяли фільтруванням, і в такий спосіб одержували 57,9 г Кристала II, який містить воду, типірацилу гідрохлориду (швидкість відновлення: 77 %). Порошкова дифракційна рентгенограма отриманого кристала показала характеристичні піки при кутах 6,5°, 20,6°, 25,5°, 26,1°, 27,0° і 30,2°, як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), як і у випадку з графічним зображенням, представленим на фіг. 2. Крім того, <sup>1</sup>H-ЯМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS), отриманого кристала показав, що кількість залишкового етанолу, що міститься в кристалах, була нижча контрольного значення (5000 частин на мільйон), описаного в Посібнику з визначення залишкових розчинників у рекомендаціях ICH.

(2) Типірацилу гідрохлорид, отриманий відповідно до способу, описаному у WO 96/30346, додавали до води і розчиняли при температурі 60°C. Розчин фільтрували і потім додавали до

етанолу при охолодженні льодом. Отримані кристали відділяли фільтруванням і в такий спосіб одержували Кристал II типірацилу гідрохлориду. Порошкова дифракційна рентгенограма отриманого кристала показала характеристичні піки при кутах  $6,5^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $25,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$ ,  $27,0^\circ$  і  $30,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ), як показано на фіг. 2. Крім того, результати аналізу TG/DTA не показують визначений ендотермічний пік.

#### Приклад 3

##### Дослідження стабільності

Кристал I, Кристал III і Кристал II типірацилу гідрохлориду, отриманий відповідно до прикладу 1, прикладу 2 і порівняльного прикладу 1, відповідно, піддавали дослідженню на предмет стабільності зберігання після зберігання протягом шести місяців при температурі  $40^\circ\text{C}$ .

Результати показали, що Кристал I, Кристал II і Кристал III є надзвичайно стабільними, оскільки на порошковій рентгенівській дифрактограмі кристалів не було виявлено яких-небудь змін. Крім того, кількість аналогічних речовин у Кристалі I і Кристалі III була невеликою і не збільшилася навіть після закінчення 6 місяців.

На відміну від цього, порошкова дифракційна рентгенограма Кристала II не була аналогічною, показуючи, що Кристал II є нестабільним.

#### Приклад 4

##### Аналіз умов кристалізації

Аналізували впливи температури кристалізації і часу кристалізації на кристалічну форму гідрохлориду типірацилу на стадії очищення кристала. У 240 мл води розчиняли 60 г кристалів гідрохлориду типірацилу, отриманого відповідно до прикладу 1, прикладу 2 або посилального прикладу 1, при нагріванні. Розчин розділяли на три частини і додавали 320 мл етанолу. Отримані зразки піддавали кристалізації при різних температурах (від  $32$  до  $63^\circ\text{C}$ ) і проміжках часу (від 0,5 до 3 годин). Кристалічні форми отриманих кристалів визначали методом ІЧ-спектроскопії і DSC (диференціальної скануючої калориметрії). Результати представлені в таблиці 1.

Результати показують, що Кристал II, який має низьку стабільність при зберіганні, одержували, коли температура кристалізації була нижчою  $35^\circ\text{C}$ . Коли температуру кристалізації підтримували при  $44^\circ\text{C}$  або вище, Кристал I, що має високу стабільність при зберіганні, ефективно одержували з високою чистотою.

Таблиця 1

		Час кристалізації		
		0,5 години	1,5 години	3 години
Температура кристалізації	$60-63^\circ\text{C}$	Кристал I	Кристал I	Кристал I
	$44-50^\circ\text{C}$	Кристал II	Кристал I	Кристал I
	$32-35^\circ\text{C}$	Кристал II	Кристал II	Кристал II

#### Приклад 5

##### Монокристалічний аналіз Кристала I

Для розчинення типірацилу гідрохлориду, до типірацилу гідрохлориду додавали 1 мл дистильованої води. Повільно підмішували етанол дифузєю з парової фази при кімнатній температурі. Через два тижні підтверджували осадження Кристала I.

Розмір кристала:  $0,10 \times 0,20 \times 0,25$  мм

Колір кристала: безбарвний

Форма кристала: пластинчаста

Вимірювання проводилися при наступних умовах вимірювання, і дані оброблялися за допомогою програмного забезпечення для структурного аналізу teXsan (Версія 2.0), розробленого Rigaku Corporation.

Рентгенівський випромінювач: випромінювання CuK

З використанням кристалічного монохроматора (із кристалом графіту)

На виході 50 kV, 150 mA

Діаметр коліматора: 0,5 мм

Детектор: сцинтиляційний лічильник

Атенуатор: плівка з нікелю (фактор-9,15)

Світлоприймальна щілина: горизонтальна щілина

Спосіб сканування:  $\omega$ - $2\theta$  сканування

Швидкість сканування:  $16,0^\circ/\text{хв}$  (в омега)

- Максимальна кількість повторних стадій сканування: 3 рази ( $I < 15,0\sigma$  ( $I$ ))  
 Ширина сканування:  $(1,58 \pm 0,30 \text{ тангенс } \theta)^\circ$   
 $2\theta$  максимальний:  $149,9^\circ$   
 Кількість вимірюваних відбиттів: 4697
- 5 Кількість окремих відбиттів: 2474 ( $R_{\text{int}} = 0,020$ )  
 Корекція даних: фактор Лоренца, поляризаційний фактор  
 Корекція поглинання: корекція щ скануванням (коефіцієнт корекції: 0,64-1,00)  
 Температура вимірювання:  $18-19^\circ\text{C}$   
 Частота вимірювання стандартного відображення: кожні 150 відбиттів
- 10 Дані по кристалу представлені нижче.  
 Кристалічна система: моноклінна система  
 Просторова група:  $P2_1/n$  (№ 14)  
 Константа кристалічних ґрат:
- 15  $a = 11,6006$  (9) Å  
 $b = 10,3106$  (11) Å  
 $c = 10,3036$  (10) Å  
 $\alpha = 90^\circ$   
 $\beta = 101,951$  (7) $^\circ$   
 $\gamma = 90^\circ$
- 20 Об'єм елементарної комірки ґрат:  $1205,7$  (2) Å<sup>3</sup>  
 Приклад 6  
 Монокристалічний аналіз Кристала III  
 У високоточній термостатичній бані з алюмінієвим блоком (CHILL HEAT CHT-100 виробництва IWAKI) із установленою температурою  $70^\circ\text{C}$ , до  $19,6$  мкг типірацилу гідрохлориду
- 25 додавали  $300$  мкл водного розчину метанолу ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 1/1$  (об'єм/об'єм)) для розчинення типірацилу гідрохлорид. Розчин повільно охолоджували до кімнатної температури і витримували при температурі  $20^\circ\text{C}$  в програмувальному інкубаторі з низькою постійною температурою (Program Incubator IN61 виробництва Yamato). Через вісім днів одержували пластинчастий кристал ромбічної форми.
- 30 Розмір кристала:  $0,45 \times 0,4 \times 0,15$  мм  
 Кристалічна форма: подібна до ромбічної пластини  
 Отриманий монокристал фіксували на поворотній осі і вимірювали інтенсивність дифракції рентгенівських променів. Вимірювання для аналізу кристалічної структури виконували з використанням дифрактометра для двовимірної рентгенографії, виготовленої фірмою Bruker, Smart1000 (MoK  $\alpha$ ,  $50$  кВ;  $40$  мА), і  $0,5$  мм коліматора при кімнатній температурі, омега сканування, при ширині сканування  $0,3^\circ$  і часу експозиції  $10$  секунд. Структуру кристала визначали прямим методом за допомогою програми SHELXL-97, і структуру уточнювали методом найменших квадратів у повноматричному наближенні, використовуючи програму SHELXL-97.
- 40 Дані по кристалу представлені нижче.  
 Кристалічна система: моноклінна система  
 Просторова група:  $P2_1$   
 Константа кристалічних ґрат:
- 45  $a = 10,3221$  (14) Å  
 $b = 9,8634$  (13) Å  
 $c = 11,6643$  (16) Å  
 $\alpha = 90^\circ$   
 $\beta = 100,317^\circ$   
 $\gamma = 90^\circ$
- 50 Об'єм елементарної комірки ґрат:  $1169,5$  (3) Å<sup>3</sup>  
 Приклад 7  
 Тест для визначення величини електричного заряду  
 Величину електричних зарядів Кристала I і Кристала III, отриманих відповідно до прикладу 1 і прикладу 2, відповідно, вимірювали за допомогою повітряної передачі. Кристал I або Кристал III вміщували в частину електризуючої трубки, яка подає порошок (виробництво SUS,  $24,6 \times 500$  мм), і витримували протягом  $10$  хвилин. Зразок передавали по повітрю, при швидкості потоку  $130$  л/хв, і в той же час величину електричного заряду обчислювали по величині струму, отриманої з електризуючої трубки.

$$Q = -\int_0^t I dt$$

Q: Величина електричного заряду [Кл]

I: Струм, який генерується у процесі вимірювання [А]

t: час вимірювання [t]

- 5 Вимірювання виконували 5 разів, з числа яких були вибрані 3 вимірювання, які показали стабільні результати. Середнє значення 3 вимірювань розглядали як результат вимірювань. Результати показані нижче.

Таблиця 2

(Кристал I)

№	Кількість зразка (г)	Величина електричного заряду (Кл)	Величина електричного заряду на одиницю маси (Кл/г)
1	0,4963	$5,3 \times 10^{-8}$	$1,1 \times 10^{-7}$
2	0,5133	$5,0 \times 10^{-8}$	$9,7 \times 10^{-8}$
3	0,5217	$5,1 \times 10^{-8}$	$9,8 \times 10^{-8}$
Середнє значення	-	-	$1,0 \times 10^{-7}$ (позитивно заряджений відносно SUS мембрани)

Таблиця 3

(Кристал III)

№	Кількість зразка (г)	Величина електричного заряду (Кл)	Величина електричного заряду на одиницю маси (Кл/г)
1	0,6244	$2,0 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-7}$
2	0,4975	$2,1 \times 10^{-7}$	$4,2 \times 10^{-7}$
3	0,5650	$1,8 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-7}$
Середнє значення	-	-	$3,5 \times 10^{-7}$ (позитивно заряджений відносно SUS мембрани)

10

Як видно з таблиці 2 і таблиці 3, Кристал III мав у три рази більший заряд, ніж Кристал I, показуючи, що Кристал III, імовірно, буде мати заряд.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

1. Кристал гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H,3H)піримідиндіону, який демонструє піки порошкової рентгенівської дифракції при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з  $11,6^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $27,1^\circ$  і  $29,3^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

20

2. Кристал за п. 1, який демонструє піки порошкової рентгенівської дифракції при кутах, які складають  $11,6^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $27,1^\circ$  і  $29,3^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

3. Кристал за п. 1 або 2, який демонструє ендотермічний пік, який визначається методом термогравіметрії і диференціального термічного аналізу, при температурі, що становить близько  $262^\circ\text{C}$ .

25

4. Кристал за будь-яким з пп. 1-3, який показує, в аналізі монокристалів, наступні дані по кристалу:

кристалічна система: моноклінна система,

просторова група:  $P2_1/n$  (No. 14),

константа кристалічних ґрат:

$a=11,6006$  (9) Å,

30

$b=10,3106$  (11) Å,

$c=10,3036$  (10) Å,

$\alpha=90^\circ$ ,

$\beta=101,951(7)^\circ$ ,

$\gamma=90^\circ$ ,

об'єм елементарної комірки ґрат:  $1205,7 (2) \text{ \AA}^3$ .

5. Кристал за будь-яким з пп. 1-4 у безводній формі.

6. Кристал за будь-яким з пп. 1-5, який має чистоту 90 % або більше по масі.

7. Кристал за будь-яким з пп. 1-6, який демонструє після 6-ти місяців зберігання при  $40^\circ\text{C}$  у дослідженні стабільності піки порошкової рентгенівської дифракції при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з  $11,6^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $27,1^\circ$  і  $29,3^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

8. Кристал гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H,3H)піримідиндіону, який демонструє піки порошкової рентгенівської дифракції при двох або більше кутах, вибраних із групи, яка складається з  $10,5^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$  і  $31,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

9. Кристал за п. 8, який демонструє піки порошкової рентгенівської дифракції при кутах, що складають  $10,5^\circ$ ,  $19,6^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $26,2^\circ$  і  $31,2^\circ$ , як дифракційний кут ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

10. Кристал за п. 8 або 9, який демонструє ендотермічний пік, який визначається методом термогравіметрії і диференціального термічного аналізу, при температурі, що становить близько  $245^\circ\text{C}$ .

11. Кристал за будь-яким з пп. 8-10, який показує, в аналізі монокристалів, наступні дані по кристалу:

кристалічна система: моноклінна система,

просторова група:  $P2_1$ ,

20 константа кристалічних ґрат:

$a=10,3221 (14) \text{ \AA}$ ,

$b=9,8634 (13) \text{ \AA}$ ,

$c=11,6643 (16) \text{ \AA}$ ,

$\alpha=90^\circ$ ,

25  $\beta=100,317^\circ$ ,

$\gamma=90^\circ$ ,

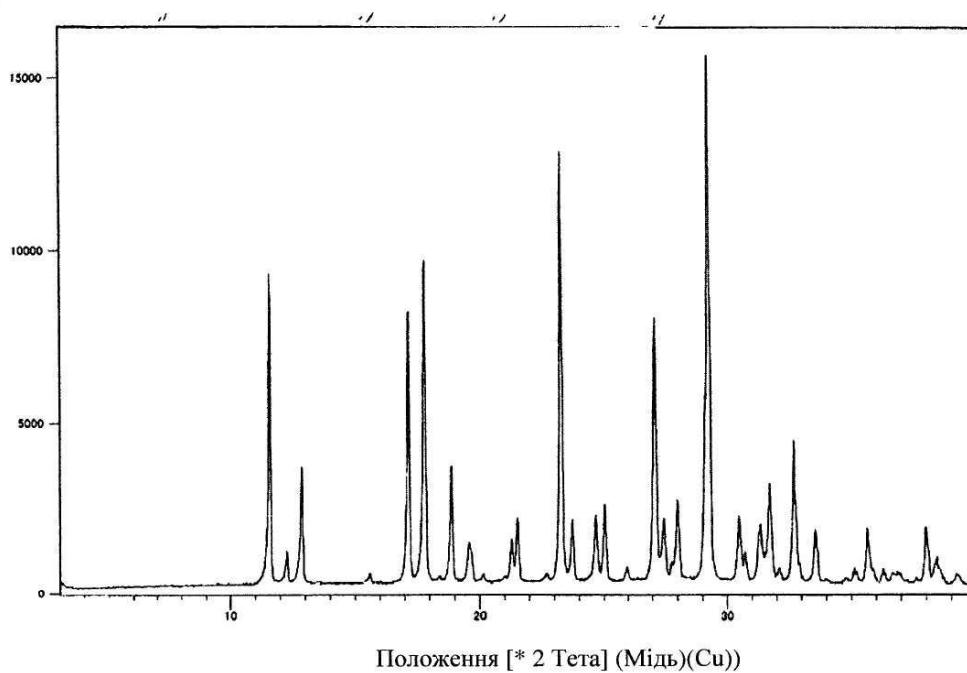
об'єм елементарної комірки ґрат:  $1169,5 (3) \text{ \AA}^3$ .

12. Кристал за будь-яким з пп. 8-11 у безводній формі.

13. Спосіб одержання кристала за будь-яким з пп. 1-7, який включає розчинення гідрохлориду 5-хлор-6-(2-імінопіролідін-1-іл)метил-2,4(1H,3H)піримідиндіону в змішаному розчиннику, що містить воду і етанол, при нагріванні, і кристалізацію з розчину при температурі  $40^\circ\text{C}$  або вище з наступним охолодженням.

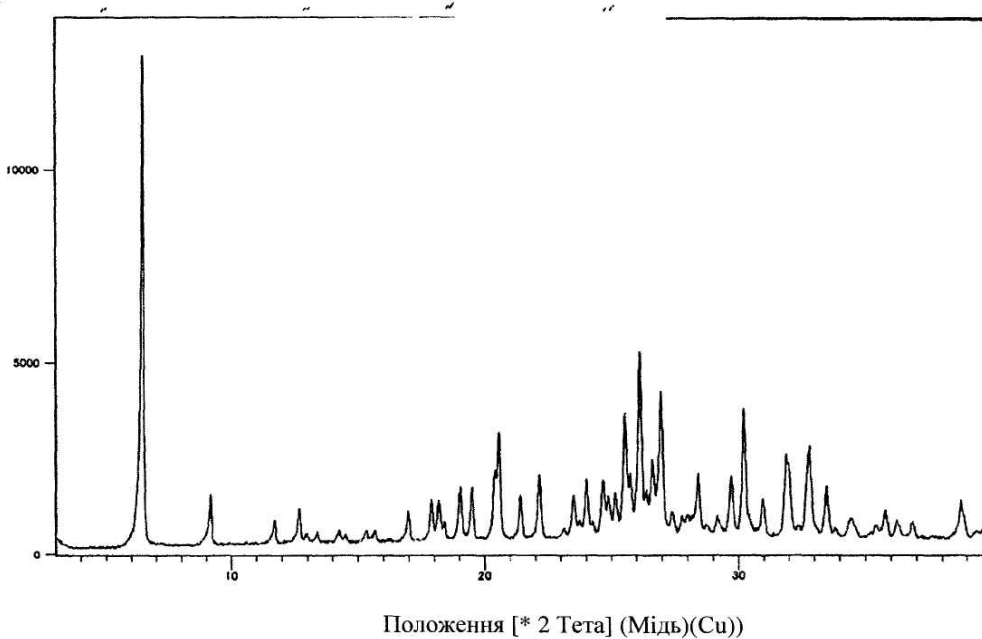
14. Фармацевтична композиція, яка містить кристал за будь-яким з пп. 1-12 і фармацевтично прийнятний носій.

Імпульси

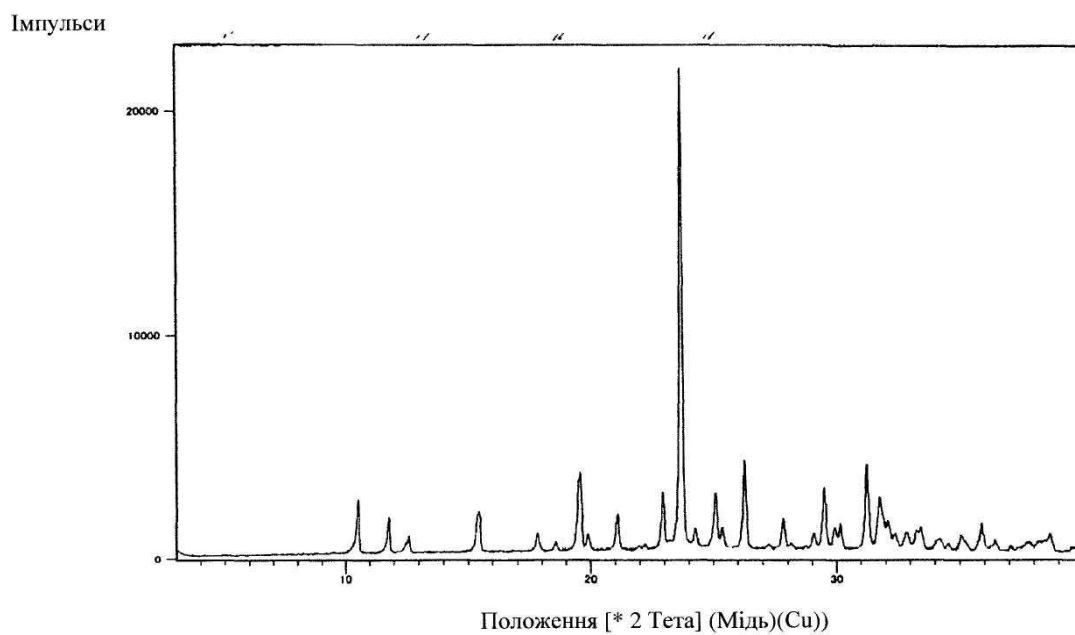


**Фіг. 1**

Імпульси



**Фіг. 2**



**Fig. 3**

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601