



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106209** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 277/36** (2006.01)**C07D 277/32** (2006.01)**A61K 31/19** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 03353	(72) Винахідник(и):	Калофонов Ізабель (US), Стехлі Г. Патрік (US), Мартін-Дойл Вільям (US), Калофонов Дімітріс (US), Сталтс Джефрі С. (US), Хьюстон Тревіс Л. (US)
(22) Дата подання заявки:	09.09.2009	(73) Власник(и):	БІОНЕВІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК, 1 Nichols Place, Cambridge, MA 02138, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.08.2014	(74) Представник:	Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/094,904	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	JP 2004210703 A, 29.07.2004 JP 2007099680 A, 19.04.2007 US 2005/181041 A1, 18.08.2005 US 2004/176335 A1, 09.11.2004 SETOUE MINORU ET AL. Hyperhomocysteinemia induced by guanidinoacetic acid is effectively suppressed by choline and betaine in rats BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, vol. 72, no. 7, 2008, pp. 1696-1703 JP 2005298424 A, 27.10.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.09.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.07.2011, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/055868, 09.09.2009		

(54) ХОЛІНОВИЙ ВОДНЕВИЙ ДВОКИСЛОТНИЙ СПІВКРИСТАЛ 5-[(1Z,2E)-2-МЕТИЛ-3-ФЕНІЛПРОПЕНІЛІДЕН]-4-ОКСО-2-ТІОКСО-3-ТІАЗОЛІДИНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується нового водневого двокислотного співкристала холіну 5-[(1Z,2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтової кислоти.

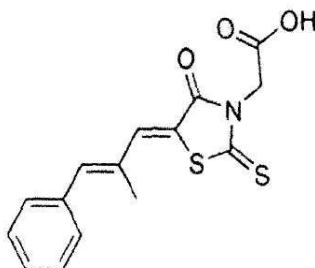
У документі представлена інформація по одержанню та опис нового співкристала холіну відповідно до різних варіантів винаходу.

Винахід стосується фармацевтичних сполук, що містять новий співкристал холіну, і пов'язаний з терапевтичним застосуванням нового співкристала холіну для лікування і профілактики різних захворювань, включаючи лікування і профілактику ускладнень діабету, лікування і профілактику гомоцистинуриї, пов'язаної із зменшенням рівнів гомоцистеїну в сироватці крові, інгібування альдозоредуктази, а також створення кардіопротекторного ефекту у пацієнтів без діабету.

UA 106209 C2

Винахід пов'язаний з використанням співкристалу 5-[(1Z,2E)-2-метіл-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідін-оцтової кислота, способами одержання вказаного співкристалу, фармацевтичними композиціями, що включають даний співкристал холіну, а також способами лікування і профілактики різних захворювань за допомогою даного співкристалу холіну.

- 5 Речовина 5 - [(1Z,2E)-2-метіл-3-фенілпропеніліден] -4-оксо-2-тіоксо-3 -тіазолідін -оцтова кислота (показано нижче), торгівельна назва "епалрестат" є відомим активним фармацевтичним інгредієнтом ("API"), що має корисну терапевтичну дію, при використанні, наприклад, як інгібітор альдозо-редуктази:



10

Одержання і фармакологічні властивості епалрестата описуються в патенті США № 4, 831, 045. Епалрестат може використовуватися для профілактики і лікування різних захворювань, наприклад, таких як ускладнення діабету, а також для забезпечення кардіопротекторного ефекту у пацієнтів без діабету. Наприклад, епалрестат показаний для лікування і профілактики діабетичної нейропатії, різних інших діабетичних ускладнень, включаючи, наприклад, діабетичну ретинопатію, діабетичну нефропатію, діабетичну кардіоміопатію, діабетичний гастропарез, діабетичну мікроангіопатію, а також діабетичну макроангіопатію у ссавців. Епалрестат також може використовуватися для створення кардіопротекторного ефекту у пацієнтів без діабету, його також можна застосовувати як нейропротектор або засіб лікування неврологічних або нейродегенеративних захворювань. Терапевтична активність епалрестата при різних захворюваннях була описана в клінічній літературі, включаючи роботи з приведенного нижче переліку, але не обмежуючись ними:

- 25 Machii H. et al, Gendai Iryo, 1996;28:1273; Miyamoto S. et al., Gendai Iryo, 1986; 18 (Extra Issue III):82; Goto Y. et al, Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1990; 152:405; Nakano K. et al., Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1990; 152:137; Okamoto H. et al., Internal Medicine, 2003;42:655-664; Hamada Y. et al., Diabetes Care 2000;23:1539-44.; Goto Y. et al., Diabet Med 1993;10 (suppl 2):S39-43; Goto Y. et al., Biomed Pharmacother 1995;49:269-77; Uchida K. et al, Clin Ther 1995; 17:460-6; HottaN. et al, J Diabetes Complications 1996;10:168-72; HottaN. et al, Diabetes Care 2006;29:1538-44; Matsuoka K. et al, Diabetes Res Clin Pract 2007;77(suppl I):S263-8; Nakayama M. et al, Diabetes Care 2001;24:1093-8; Baba M., Journal of the Peripheral Nervous System 2003;8:170; Yasuda H. et al, Diabetes Care 2000;23:705; IKED AT et al., Diabetes Research i Clinical Practice 1999;43:193-198; KatayamaM. et al, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control 1995;97:81; and Misawa S. et al, Neurology 35 2006;66:1545-9.

- Хоча терапевтична ефективність - це перше, на що необхідно звертати увагу в разі використання терапевтичного засобу, такого як епалрестат, форма даного лікарського препарату, наприклад, сіль або тверда форма (наприклад, кристалічна або аморфна) може бути важливою умовою, що визначає фармакологічні властивості, а також процес розробки API, придатного до застосування. Наприклад, кожна сіль або кожна тверда форма даного лікарського препарату може мати різні властивості (фізичні і хімічні). Відмінності у фізичних властивостях тієї чи іншої твердої форми API, такої як співкристал, сіль, або поліморфна модифікація вихідної речовини, можуть впливати на фармацевтичні параметри API, наприклад, такі як стабільність при зберіганні, стисливість і щільність. Всі вказані показники можуть мати велике значення для складання формули лікарського препарату і процесу виробництва продукту. Крім того, вони можуть впливати на розчинність і швидкість розчинення, які є важливими чинниками, що визначають біодоступність. Оскільки ці фізичні властивості часто визначаються твердою формою API, вони можуть в істотній мірі впливати на багато аспектів, включаючи вибір речовини для використання як API, підсумкову лікарську форму, оптимізацію виробничих процесів, а також всмоктування API в організмі. Крім того, визначення форми, найбільшою мірою придатної для подальшої розробки лікарського засобу, може скоротити час і витрати на одержання лікарського продукту.

В зв'язку з цим одержання чистих кристалічних форм надзвичайно важливо для розробки лікарського засобу. Одержання такої форми може забезпечити вищі показники хімічних і фізичних властивостей даного лікарського засобу. Наприклад, кристалічні форми часто мають кращі хімічні і фізичні властивості, чим аморфні. Додатковим підтвердженням переваги кристалічної форми є той факт, що така форма може мати більш сприятливіший фармакологічний профіль, ніж аморфна форма, або може бути простішим для одержання кінцевої лікарської речовини. Кристалічна форма також може забезпечувати вищі показники стабільності при зберіганні.

Однією з таких фізичних властивостей, яка може впливати на процес одержання лікарського засобу, є сипучість твердої речовини до і після подрібнення. Сипучість визначає, наскільки просто можна буде оперувати з речовиною в процесі одержання фармацевтичної композиції. Якщо частки подрібненої в порошок речовини не можуть вільно переміщатися відносно один одного, фахівець з фармацевтики повинен буде взяти до уваги цей факт при розробці лікарської форми препарату (пігулки або капсули), для чого може бути потрібно застосування додаткових компонентів, таких як гліданти, включаючи, наприклад, колоїдний силіконовий діоксид, тальк, крохмаль, або триосновний фосфат кальцію.

Іншою важливою властивістю твердого стану фармацевтичної речовини є швидкість розчинення у водному розчині. Швидкість розчинення активного інгредієнта в рідині шлунку пацієнта може впливати на результати лікування, оскільки цей показник може визначати швидкість, з якою перорально вживана діюча речовина може досягти кровотоку пацієнта.

Ще однією потенційно важливою властивістю твердого стану фармацевтичної речовини є теплові властивості, включаючи точку плавлення. Точка плавлення твердої форми лікарської речовини має бути досить високою, аби не відбувалося плавлення або пластичної деформації при стандартних операціях в процесі виробництва, або ж затвердіння лікарського препарату із-за пластичної деформації при зберіганні. (Див., наприклад, Gould, P. L. *Int. J. Pharmaceutics* 1986 33 201-217). В деяких випадках може виявитися необхідним нагрівати тверду речовину до температури вище 100 °C. Наприклад, одна з фармацевтичних компаній віддає перевагу точкам плавлення (тр), вказаним далі по категоріях в порядку переваги: + (тр > 120 °C), 0 (тр 80-120 °C), а також - (тр < 80 °C) (Balbach, S.; Korn, 3 *Int. J. Pharmaceutics* 2004 275 1-12).

Активні молекули лікарського препарату можуть бути перетворені в солі, прийнятні для терапевтичного застосування з фармацевтичної точки зору. Кристалічні солі лікарського препарату можуть мати переваги перед неструктурованою формою речовини (поліпшення розчинності, стабільності; оптимізація процесів приготування, і т.д). Крім того, різні кристалічні форми солі можуть мати ті або інші переваги одна перед одною. Проте утворення кристалічної солі непередбачуване, і фактично не завжди можливе. Крім того, немає жодного способу передбачити властивості окремої кристалічної солі речовини, поки ця форма не утворилася.

Пошук необхідних умов для отримання специфічної кристалічної форми солі речовини, що має необхідні фармацевтичні властивості, може потребувати значного часу і зусиль.

Можна набути бажаних властивостей API за рахунок утворення співкристала API безпосередньо з API або його солей. Співкристали - це кристали, які містять дві або більше молекул, що відрізняються один від одного. Приклади співкристалів представлені в Базі даних зі структур Кембриджу. Приклади співкристалів також описані в наступних роботах: Etter, M.C., and Adson, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990 589-591; Etter, M. C., MacDonald, J.C., and Bernstein, J., *Acta Crystallogr., Sect. B, Struct. Sci.* 1990 B46 256-262; and Etter, M.C., Urbanczyk-Lipkowska, Z., Zia-Ebrahimi, M., and Panunto, T.W., *J. Am. Chem. Soc.* 1990 112 8415-8426. Вказані статті представлені в даній роботі довідковою літературою. У даному матеріалі також вказані наступні роботи: Gorbetz C.H., and Hersleth, H.P. *Acta Cryst.* 2000 B56 625-534; and Senthil Kumar, V.S., Nangia, A., Kate, A.K., and Carrell, H.L., *Crystal Growth & Design*, 2002 2 313-318.

В основу винаходу поставлено задачу створення нової форми твердого стану API, що має більш високу стабільність і більш високі показники щодо розчинення і розчинності в порівнянні з існуючими твердими формами API або його солі за рахунок формування співкристалу самого API або солі API з попередником (який є ще одним компонентом співкристалу). зокрема, співкристал може мати кращі показники розчинення і розчинності, в порівнянні з самою діючою речовиною або її сіллю. Співкристали, що містять активні діючі інгредієнти (APIs), згідно із поставленою задачею, можуть використовуватися для більш ефективної доставки активних діючих інгредієнтів в різні відділи організму з певною терапевтичною метою. Нові формули лікарського засобу, що містять співкристали APIs з попередниками, використання яких допустимо з фармацевтичної точки зору, згідно із поставленою задачею, мають перевершити в деяких випадках за властивостями існуючі формули лікарського засобу, враховуючи те, що

процес утворення співкристалу непередбачуваний і фактично не завжди можливий і, крім того враховуючи те, що не існує жодного способу передбачити властивості окремого співкристалу речовини, поки він не утвориться, при цьому пошук необхідних умов для одержання специфічної співкристалічної форми речовини, що має допустимі фармацевтичні властивості, може потребувати значного часу, зусиль і ресурсів.

Кристалічна форма речовини, кристалічна форма солі речовини, або співкристал, що містить саму речовину або її сіль, в цілому, мають різні кристалографічні і спектральні властивості, в порівнянні з іншими кристалічними формами, що мають той же самий хімічний склад. Кристалографічні і спектральні властивості окремої форми можуть бути виміряні за допомогою різних методів, зокрема, для цього використовують методи дифракції в рентгенівських променях (XRPD), кристалографії окремого кристала в рентгенівських променях, ЯМР спектроскопії твердої речовини, наприклад С CP/MAS ЯМР, або спектроскопії комбінаційного розсіяння Raman. Конкретна кристалічна форма речовини, її солі або співкристалу також має характерні теплові властивості. Теплові властивості можуть бути виміряні в лабораторії за допомогою, наприклад, визначення точки плавлення капілярним методом, TGA і DSC.

Далі наводиться детальний опис, що роз'яснює різні аспекти і варіанти застосування винаходу. У найширшому сенсі винахід можна використовувати без вказівки особливостей цих аспектів і варіантів застосування. Крім того, ці аспекти і варіанти застосування є зразковими узагальненнями. Додаткові об'єкти використання і переваги винаходу будуть частково вказані в описі далі, а в окремих аспектах будуть логічним наслідком опису. Ці відомості також можуть бути отримані в процесі безпосереднього використання винаходу. Об'єкти і переваги винаходу будуть роз'яснені і описані за допомогою елементів і поєднань, вказаних, зокрема, в документах заявки, що додаються.

В результаті проведення великої кількості експериментів, вивчивши різні форми винаходу, винахідники виявили новий співкристал холіну епалрестата, холін водень діепалрестат, що має більш високу стабільність і більш високі показники щодо розчинення і розчинності.

Винахід в його різних формах пов'язаний з процесами одержання нового співкристалу холіну епалрестата, фармацевтичної композиції, що містить даний співкристал холіну епалрестата, а також його використанням для лікування і профілактики різних захворювань, таких як діабетичні ускладнення. Ця речовина також має кардіопротекторну дію при лікуванні пацієнтів без діабету.

Терміном "XRPD" в даному тексті позначається метод порошкової рентгенівської дифракції. Представлені в даному документі дані XRPD були отримані за допомогою дифрактометра Inel XRG-3000 з CPS датчиком, чутливим до різних положень (Curved Position Sensitive), для якого межа 2θ складає 120° . Дані в режимі реального часу були отримані за допомогою CU-K α випромінювання при розділенні $0.03^\circ 2\theta$. Напруга рентгенівської трубки і сила струму складали 40 кВ і 30 мА, відповідно. Щілинний отвір монохроматора був 5 мм на 160 μ М. Проби були підготовлені для аналізу і поміщені всередину тонкостінних скляних капілярів. Кожен капіляр був встановлений в голівку гоніометра, яка є пристроєм, що обертає капіляри в процесі отримання і запису даних. Калібрування приладу було виконане за допомогою силіконового стандарту порівняння.

У даному документі термін "DSC" відноситься до методу диференціальної скануючої калориметрії. Представлені тут дані DSC були отримані за допомогою диференціального скануючого калориметра TA Instruments Q2000. Пробу поміщали в алюмінієвий тигель DSC, і точно записували вагу проби. Тигель завальцьовували, а вміст нагрівали в азоті за умов, показаних на малюнках. Як стандарт при калібруванні використовувався метал індій.

У даному тексті термін " $^1\text{H-NMR}$ " відноситься до методу протонної ядерної магнітно-резонансної спектроскопії. Дані по розчинності $^1\text{H-NMR}$, представлені в даному документі, були отримані за допомогою спектрометра Varian ^{UNITY} INOVA-400 (частота ^1H Larmor=399.8 МГц). Специфічні параметри кожного спектру представлені на малюнках в додатку.

Як показано нижче (Приклад 3), дані по розчинності були отримані при розчиненні у воді при кімнатній температурі протягом приблизно 24 годин з використанням кругового шейкера. Проби були отримані приблизно через 1, 3, 6 і 24 години, і проаналізовані при допомозі УФ спектрофотометрії з використанням спектрофотометра SpectraMax M2 UV-VIS. Калібрування довжини хвилі і фотометричної точності було проведене з використанням програмного забезпечення SpectraMax Pro 5, яке служило внутрішнім стандартом калібрування. Детектор обнулили, за допомогою заповнення референсної лунки на мікропластині водою, а потім відняли отримані порівняльні дані з експериментальних. Проби були проаналізовані в УФ спектрі при кімнатній температурі. Для нанесення проб використовували кварцову плашку з 96 лунками.

У даному документі відносно різних аналітичних способів, описаних в ньому, а також даних, отриманих за допомогою цих способів, термін "в істотній мірі" означає те ж, що і слово, що означає, що певний набір аналітичних даних не виходить за допустимі наукові межі. Це означає, що в рамках існуючих спеціальних знань визнано, що описана форма речовини повністю

5 тотожна даному винаходу. У системі однієї галузі спеціальних знань признається, що певні аналітичні методи, такі, наприклад, як XRPD, $^1\text{H-NMR}$ і DSC, не дають абсолютно однакових результатів кожного разу, з причини, наприклад, особливостей роботи приладу, приготування проби, наукової помилки і тому подібне. Наприклад, результати XRPD (локалізація піків, інтенсивність, і /або присутність речовини) можуть декілька відрізнятись в різних пробах, не

10 дивлячись на те, що проби не виходять за встановлені наукові межі, мають ту ж форму. Таке явище може виникати, наприклад, із-за вибраної орієнтації, відмінностей в розчинниках або вмісті води.

Ці галузі спеціальних знань сповна здатні, при розгляді всієї сукупності даних, оцінити, чи є вказані відмінності наслідком присутності іншої форми речовини, і, таким чином, можуть

15 встановити, чи є аналітичні дані в істотній мірі схожими з даними, представленими в даному документі, при їх зіставленні. В зв'язку з цим, а також відповідно до звичайної наукової практики, не передбачається, що характерні аналітичні дані нової речовини "холін водень діепалрестат", представлені тут, будуть сприйняті буквально. Тобто, дані, представлені в цьому документі, не використовуватимуться для встановлення повної тотожності з порівняльними даними,

20 наприклад по присутності кожного конкретного піку в результатах, отриманих за допомогою XRPD, вказаних в даному документі, по кожному положенню піку і /або ступеню інтенсивності сигналу. Навпаки, як обговорювалося вище, передбачається, що ці галузі спеціальних знань, засновані на використанні прийнятих наукових принципів, зможуть допомогти визначити, на підставі всієї сукупності даних, чи представляють порівняльні і аналітичні дані ту ж або іншу

25 форму нової речовини "холін водень діепалрестат", представленої в даному документі.

У даному тексті терміни "холін водень діепалрестат" і "співкристал холіновий водневий двокислотний епалрестата", включаючи варіанти, для яких використовується хімічна назва "5-[(1Z,2E)-2-метіл-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідінуксусна кислота" замість

30 звичайної назви "епалрестат", використовуються як рівноправні терміни для опису даного співкристалу холіну епалрестата.

Необхідно розуміти, що, як приведена тут характеристика, так і подальше детальне пояснення, носять лише описовий характер, і не обмежуються лише тією формою винаходу, яка представлена в даному документі.

КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

35 На Фіг. 1 представлені результати дослідження співкристалу холіновий водневий двокислотний епалрестату способом XRPD відповідно до одного з варіантів винаходу;

На Фіг. 2 представлений типовий варіант результату дослідження термограми DSC співкристалу холіновий водневий двокислотний епалрестату відповідно до одного з варіантів

40 винаходу;

На Фіг. 3А представлений типовий варіант результату дослідження повного спектру $^1\text{H-NMR}$ співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату відповідно до одного з варіантів

45 винаходу;

На Фіг. 3В представлений типовий варіант результату дослідження спектру $^1\text{H-NMR}$ від 7.9 до 7,0 ppm співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату відповідно до одного

50 з варіантів винаходу;

На Фіг. 3С представлений типовий варіант результату дослідження спектру $^1\text{H-NMR}$ від 4.8 до 2,2 ppm співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату відповідно до одного

55 з варіантів винаходу;

На Фіг. 3D представлений типовий варіант результату дослідження спектру $^1\text{H-NMR}$ від 2.11 до 2.00 ppm співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату відповідно до

60 одного з варіантів винаходу;

На Фіг. 4 представлені типові результати дослідження способом XRPD проміжного продукту, використовуваного в стандартному протоколі отримання співкристалу холінового водневого двокислотного, відповідно до одного з варіантів винаходу;

55 На Фіг. 5А представлений повний спектр $^1\text{H-NMR}$ проміжного продукту, використовуваного в стандартному протоколі отримання співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату, відповідно до одного з варіантів винаходу;

На Фіг. 5В представлений типовий варіант результату дослідження спектру $^1\text{H-NMR}$ від 8.0 до 5,4 ppm проміжного продукту, використовуваного в стандартному протоколі отримання

60 співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату, відповідно до одного з варіантів

винаходу;

На Фіг. 5C показаний спектр $^1\text{H-NMR}$ від 4.6 до 2.2 ppm проміжного продукту, використовуваного в стандартному протоколі одержання співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату; а також

5 На Фіг. 6a-6b показані дані по розчинності співкристал холінового водневого двокислотного епалрестату відповідно до одного з варіантів винаходу.

ОПИС ВАРИАНТІВ ВИНАХОДУ

10 Винахід пов'язаний з використанням речовини спів кристалу холін епалрестату. Зокрема, відкритий співкристал є співкристал холінового водневого двокислотного епалрестату, в якому присутні два моля епалрестату і один моль холіну. Одним з варіантів винаходу є безводний співкристал. Далі в прикладах представлений опис, принаймні, одного типового способу отримання співкристалу холіну епалрестату відповідно до винаходу.

15 Співкристал, описаний в даному документі - це тверда кристалічна речовина. Підтвердженням цього є результати XRPD, представлені на Фіг. 1, де видно високу ступінь впорядкованості структури речовини. Співкристал має чітко встановлені фізико-хімічні властивості. Співкристал епалрестату, описаний в даному документі, особливо сприятливий для приготування більш стабільних фармацевтичних препаратів.

20 Новий співкристал холіну епалрестату в істотній мірі характеризується результатами XRPD, показаними на Фіг. 1, в істотній мірі описується даними термограми DSC, представленими на Фіг. 2, в істотній мірі описується спектром $^1\text{H-NMR}$, показаним на Фіг. 3A-3D, а також в істотній мірі характеризується профілем розчинності, зображеним на Фіг. 6a. Типовий перелік репрезентативних піків XRPD даного співкристалу холіну епалрестату відповідно до одного з варіантів винаходу представлений в Таблиці 1.

Таблица 1

$^{\circ}2\theta$	d інтервал (Å)	Інтенсивність (%)
6.1±0.2	14.51±0.48	100
12.4±0.2	7.11±0.11	47
12.7±0.2	6.99±0.11	41
13.3±0.2	6.66±0.10	35
14.1±0.2	6.28±0.09	31
15.3±0.2	5.80±0.08	46
15.8±0.2	5.60±0.07	16
16.6±0.2	5.33±0.06	17
17. 2±0.2	5.14±0.06	50
18.2±0.2	4.86±0.05	13
18.8±0.2	4.72±0.05	19
20.0±0.2	4.43±0.04	13
20.2±0.2	4.39±0.04	9
21.3±0.2	4.18±0.04	72
21.6±0.2	4.11±0.04	78
22.9±0.2	3.8 9±0.03	23
24. 6±0.2	3.62±0.03	31
25.0±0.2	3.56±0.03	50
25.8±0.2	3.45±0.03	67
27.0±0.2	3.31±0.02	37
28.4±0.2	3.15±0.02	9

25 Типовий перелік репрезентативних даних NMR представлений в Таблиці 2.

Таблиця 2

Протони	положення піку (ppm)	множинність	константа взаємодії (Hz)	кількість протонів
Домішка	2.06	мультиплет	-	низька інтенсивність
Домішка	2.09	синглет	-	низька інтенсивність
CH ₃	2.22	дублет	0.9	3
CH ₃ (холін)	3.10	синглет		4.5, частково прихований водою
CH ₂ (холін)	3.38-3.40	мультиплет	-	прихований водою
CH ₂ (холін)	3,81-3.85	мультиплет	-	1
CH ₂	4.50	синглет	-	2
олефін/ароматична композиція	7.35-7.40	мультиплет	-	2
олефін/ароматична композиція	7.43-7.49	мультиплет	-	4

Фармацевтичний склад, способи лікування і профілактики

5 Співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, має ту ж фармакологічну активність, що і епалрестат у формі вільної кислоти, і може використовуватися для лікування і профілактики ускладнень діабету, аналогічних тим, що вказані вище, включаючи, наприклад, діабетичну нейропатію, діабетичну ретинопатію, а також діабетичну нефропатію, при цьому він більш стабільний і має кращі показники щодо розчинення і розчинності. Термін "лікування" або "полегшення" означає зменшення симптомів, проявів, або будь-яких несприятливих ефектів захворювання, що відзначаються в будь-якій визначуваній мірі у пацієнта, страждаючого даним захворюванням, а термін "профілактика" означає повне або часткове (до певної міри) запобігання розвитку захворювання, наприклад, за рахунок затримки розвитку захворювання або зменшення міри, до якої може розвинутися захворювання у пацієнта.

10 Відповідно, різні варіанти практичного застосування винаходу включають способи профілактики і лікування ішемічного захворювання серця у ссавців, включаючи застосування для лікування такого ссавця ефектively кількості даного співкристалу холіну епалрестату, як вказано в даному документі. Різні варіанти практичного застосування винаходу також включають способи лікування і профілактики ішемічного захворювання серця у ссавців, включаючи застосування для лікування такого ссавця фармацевтичної композиції, що містить даний співкристал холіну епалрестату, а також допустиму з фармацевтичної точки зору речовину для доставки активного інгредієнта, носій, і/або розчинник. При звичайній ситуації у такого ссавця може розвинутися ішемія тканини серця, або виникнути ризик ішемії серця. Наприклад, представник класу ссавців з групи ризику може чекати проведення хірургічної операції, або йому може проводитися велика хірургічна операція з приводу захворювання серця, серцево-судинної системи, або з іншої причини. Таким чином, різні варіанти практичного застосування винаходу включають способи, що дозволяють забезпечити захист міокарду при наступних обставинах: хірургічне втручання, рецидивування симптомів з боку серця або проявів ішемії мозку, при діагнозі "ішемічна хвороба серця" на фоні постійного застосування кардіопротекторних засобів, при дисфункції або аритмії серця, або за наявності ризику розвитку цих захворювань. У даному тексті термін "ссавець" позначає біологічний таксон, що включає рід Homo (людина).

35 Різні варіанти практичного застосування винаходу включають способи інгібування альдозо-редуктази у ссавців, яким це необхідно, включаючи застосування певної кількості нового співкристалу холіну епалрестату, що інгібує альдозо-редуктазу, як вказано в даному документі. Різні варіанти практичного застосування винаходу також включають способи інгібування альдозо-редуктази у ссавців, яким це необхідно, завдяки вживанню фармацевтичної композиції, що включає даний співкристал холіну епалрестату, відповідно до даного документа, а також прийнятний з фармацевтичної точки зору засіб доставки активної речовини, носій, і/або розчинник.

Додаткові варіанти практичного застосування винаходу включають способи лікування і профілактики одного або більш ускладнень діабету у представників класу ссавців, що мають одне або більше ускладнень діабету, включаючи застосування для лікування такого ссавця ефективної кількості даного співкристалу холіну епалрестату, як вказано в даному документі.

5 Ускладнення діабету, які можна лікувати і розвиток яких можна стримувати при профілактичному втручанні, в рамках типового способу застосування винаходу, включають наступний перелік, але не обмежуються ним: діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, діабетична кардіоміопатія, діабетична ретинопатія, діабетичний гастропарез, катаракта, виразки стопи, діабетична макроангіопатія, а також діабетична мікроангіопатія. Різні варіанти
10 практичного застосування винаходу можуть використовуватися як способи лікування і профілактики одного або більше ускладнень діабету у ссавців, що мають одне або більше ускладнень діабету, включаючи застосування для лікування такого ссавця ефективної кількості фармацевтичної композиції, як вказано в даному документі.

Додаткові варіанти практичного застосування винаходу включають способи лікування і
15 профілактики гомоцистинуриї, і зниження рівнів гомоцистеїну в сироватці крові, наприклад у пацієнтів з діабетом, при вживанні ефективної кількості нового співкристалу холіну епалрестату, або складу і формули, що включають ефективну кількість нового співкристалу холіну епалрестату, як вказано в даному документі. *In vivo*, холін трансформується в бетаїн, відомий також як триметилглїцин або глїцин бетаїн. Як холін, так і бетаїн, є речовини природного
20 походження, які містяться в різних продуктах харчування (Olthof MR, Curr Drug Metab 2005;6:15-22). У біологічних системах бетаїн важливий для метаболізму гомоцистеїну, він також є донором метилу. Отже, бетаїн використовується в терапевтичних цілях для того, щоб зменшити підвищені концентрації гомоцистеїну (van Guldener 3 et al, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2001;2:1449-1460), а також схвалений для використання в США і Європі як терапевтичний засіб
25 для лікування генетично обумовленої гомоцистинуриї (Cystadane prescribing information, FDA; Cystadane product information, EMEA). Були проведені дослідження на тваринах, в процесі яких тварин позбавляли можливості отримання холіну з їжею. Було показано, що це приводить до підвищення рівня гомоцистеїну (Setoue M et al, J Nutr Sci Vitaminol 2008; 54:483-90).

Збагачення їжі холіном, зменшувало підвищені рівні гомоцистеїну (Setoue M et al, Biosci
30 Biotechnol Biochem 2008;72:1696-703). Епідеміологічні дослідження за участю людей показали, що в популяції в цілому, рівні вжитку холіну з їжею нижче рівня вжитку, що рекомендується (Bidulescu A et al, Nutr J 2009;8:14. При проведенні клінічних досліджень збагачення їжі холіном знижувало підвищені рівні гомоцистеїну (Olthof MR et al, Am J Clin Nutr 2005;82:111-7). Підвищені рівні гомоцистеїну пов'язані з серцево-судинними захворюваннями як в осіб з
35 діабетом 2 типу (Hoogeveen EK et al, Arterioscler Thromb Vase Biol 1998;18:133-138), так і в осіб без діабету (Bostom AG et al, Arch Intern Med 1999;159:1077-1080). Рівень гомоцистеїну також підвищений у пацієнтів з різними ускладненнями діабету, не пов'язаними з серцево-судинною системою, включаючи діабетичну нефропатію (Bostom AG et al, Arterioscler Thromb Vase Biol 1997;17:2554-2558), діабетичну ретинопатію (Brazionis L et al, Diabetes Care 2008;31:50-56), а
40 також діабетичну нейропатію (Ambrosch A et al, Diabetic Medicine 2001; 18:185-192). Отже, застосування даного співкристалу холіну епалрестату може надати додаткову корисну дію на лікування цих станів за рахунок зниження рівнів гомоцистеїну.

Різні додаткові варіанти практичного застосування винаходу включають способи полегшення неврологічних захворювань і профілактику їх розвитку з використанням інгібіторів
45 альдозо-редуктази, що дозволяє змінювати нейротрофічну активність, пов'язану з дією певних чинників, особливо рівнів активності, пов'язаних з CNTF, як описано, наприклад, в Патенті США № 6,696,407. Ці способи можуть бути корисні при станах або обставинах, викликаних нейротрофічною активністю, обумовленою певним чинником, наприклад, при неврологічних захворюваннях, включаючи нейродегенеративні захворювання. "Неврологічне захворювання" в
50 термінах цього документа - це відхилення активності невральної клітини від клінічної норми (цей термін може відноситися до стану, погіршуючого активність невральної клітини). Прикладами таких станів є нейродегенеративні захворювання (ЦНС і ПНС), нейропатії, викликані токсичною дією (нейротоксичність), наприклад, унаслідок проведення хіміотерапії (тобто, моторна нейропатія, викликана вінкристином або цисплатином), застосування алкоголю, а також імунно-опосередковані неврологічні захворювання, такі як розсіяний склероз (MS) і синдром Гієна-Барре, спадкові нейропатії, такі як нейропатія Шарко-Мари-Тута [Lebo et al. (1992) Am. J. Hum, Genet. 50:42-55], захворювання, що виникли унаслідок травми, а також зниження функціональної активності із-за процесів старіння. Приклади нейродегенеративних захворювань
55 представлені нижче в переліку, але не обмежуються ним: хорея Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз (ALS), хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, а також синдром Шай-

Драгера. Вказані способи можуть також бути корисними з точки зору затримки розвитку неврологічного захворювання, і, таким чином, можуть використовуватися у людей, що не мають явних ознак захворювання, яким, проте, загрожує такий ризик.

Як вказувалося вище, додаткові варіанти практичного застосування винаходу зв'язані з використанням фармацевтичної композиції, до складу якої входить будь-яка кількість (наприклад, терапевтично ефективна кількість) нового співкристалу холіну епалрестату, описаного в даному документі, а також фармацевтично допустимий носій або наповнювач. Даний співкристал холіну епалрестату, відповідно до даного винаходу, має ту ж саму або схожу фармацевтичну активність, яка раніше вказувалася для епалрестату у формі вільної кислоти, але більш стабільний і має більші показники щодо розчинення і розчинності. Фармацевтична композиція для лікування і профілактики різних станів або захворювань може містити деяку кількість (наприклад, терапевтично ефективна кількість) нового співкристалу холіну епалрестату, описаного в даному документі, за відповідних умов, наприклад, для лікування пацієнта з особливим станом або захворюванням. Кількість співкристалу у фармацевтичній композиції може бути менше терапевтично ефективної кількості, і може бути зв'язана, наприклад, з іншою речовиною або іншою формою епалрестату, які, після об'єднання, складатимуть терапевтично ефективну кількість. В термінах цього документа "терапевтично ефективна кількість" - це кількість терапевтичного засобу, достатня для того, щоб вилікувати, полегшити, і забезпечити профілактику стану, що піддається лікуванню і профілактиці із застосуванням інноваційної композиції, в будь-якій мірі. Це може бути кількість, достатня для появи об'єктивного терапевтичного або профілактичного ефекту, або доведеного полегшення симптомів. Даний ефект може бути доведений за допомогою звичайних досліджень, прийнятих в даній галузі знань. Ефект може включати, наприклад, лікування, полегшення і профілактику станів, вказаних далі. Фактична кількість речовини, необхідна, наприклад, для лікування якого-небудь конкретного пацієнта, залежить від безлічі чинників, таких як: захворювання, яке підлягає лікуванню і профілактиці; міра його тяжкості; використовувана фармацевтична композиція; вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієта пацієнта; спосіб введення препарату; час застосування; Спосіб застосування; швидкість виведення епалрестату; тривалість лікування; використання будь-яких інших засобів у поєднанні із специфічною розробленою речовиною або випадкове застосування інших засобів. То, якою буде фактична кількість речовини, використовувана для конкретного пацієнта, також визначається іншими чинниками, відомими в медицині. Ці чинники обговорюються в роботі Гудмана і Гилмана (Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Oilman, J.Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

Фармацевтична композиція, відповідно до різних варіантів практичного застосування винаходу, може бути представлена в будь-якій фармацевтичній формі, яка містить новий співкристал холіну епалрестату, як вказано в даному документі. В залежності від типу лікарського продукту, може бути вибраний будь-який фармацевтично допустимий носій або поєднання носіїв, відомих в даній галузі знань. Вибір фармацевтично допустимого носія залежить від фармацевтичної форми і бажаного способу застосування. Для фармацевтичної композиції нового співкристалу холіну епалрестату, відповідно до різних варіантів практичного застосування винаходу, як вказано в даному документі, може бути вибраний носій, який підтримує дану форму співкристалу.

Іншими словами, в деяких варіантах практичного застосування носій в істотній мірі не змінюватиме форму співкристалу епалрестату, описану в даному документі. Аналогічним чином, в деяких варіантах практичного застосування носій так само не матиме несумісність з епалрестатом, що є способом, що дозволяє не допустити яку-небудь небажану біологічну дію або інший наслідок унаслідок незапланованої взаємодії з будь-яким іншим компонентом (компонентами) лікарського продукту.

Відповідно до різних варіантів практичного застосування, дози інноваційної фармацевтичної композиції вибираються довільно і містять певну кількість одиниць для забезпечення тотожності доз і простоти застосування. "Одиниця дозування фармацевтичної форми" - це фізично дискретна одиниця терапевтичного засобу, відповідна стану пацієнта, який підлягає лікуванню. Проте мається на увазі, що загальна щоденна доза нового співкристалу холіну епалрестату, описаного в даному документі, і фармацевтична композиція на його основі вибиратиметься лікарем, виходячи з обґрунтованої медичної думки з використанням відомих методів діагностики.

Оскільки даний співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, є зручнішою речовиною для приготування лікарських препаратів, переважною формою для інноваційної фармацевтичної композиції є тверда форма дозування лікарського засобу, оскільки є більш

стабільним і має більші показники щодо розчинення і розчинності. Наприклад, тверді форми дозування для перорального застосування можуть включати капсули, пігулки, драже, порошки і гранули. У одному з варіантів практичного застосування типовою твердою формою для введення дози лікарської речовини є пігулка. Активний інгредієнт може міститися в твердій формі дозування, яка забезпечує швидке, сповільнене або відстрочене вивільнення речовини, що діє, після попадання такого препарату в організм пацієнта. У таких твердих формах дозування речовина, що діє, може бути змішана, принаймні, з одним інертним носієм, допустимим з фармацевтичної точки зору, наприклад, цитратом натрію або дікальцієвим фосфатом. Тверда форма дозування може також містити один або більш різних додаткових компонентів, включаючи, наприклад: а) наповнювачі або модифікуючі агенти, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, манітол і кремнієва кислота; зв'язуючі речовини; б) такі як, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік; з) зволожувачі, наприклад, гліцерин; d) дезинтегруючі агенти, такі як агар, карбонат кальцію, крохмаль картоплі або тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати, а також карбонат натрію; е) речовини, що уповільнюють розчинення, такі як парафін; f) речовини, що прискорюють всмоктування, наприклад, композиції четвертинного амонію; g) зволожувачі, наприклад, цетиловий спирт, моностеарат гліцерину; і h) абсорбенти, такі як каолін і бентонит; а також і) лібриканти, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, твердий поліетиленгліколь, а також натрію лаурил сульфат. Тверді форми дозування можуть також включати засоби, що містять буфер. Вони можуть додатково містити рентгеноконтрастні речовини, це можуть бути композиції, що вивільняють лише активний інгредієнт (и), або, що переважно, можуть починати діяти в певній частині кишечника. Ще однією додатковою можливістю є відстрочений початок дії активної речовини. У роботі Remington's Pharmaceutical Sciences (Sixteenth Edition, E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описані різні носії, використовувані для виготовлення формул фармацевтичної композиції, а також відомі способи одержання цих формул. Тверді форми дозування фармацевтичної композиції відповідно до різних варіантів практичного застосування винаходу можуть також мати покриття, або можуть бути поміщені в капсулу. Для одержання такої форми дозування можуть бути застосовані енттеросолюбильне або інші види покриттів, відомі в даній фармацевтичній галузі знань.

Даний співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, може використовуватися в одному з варіантів типового практичного застосування, в твердій мікроінкапсульованій формі з одним або більш носіями, як вказувалося вище, при цьому він є більш стабільним і має більші показники щодо розчинення і розчинності. Мікроінкапсульовані форми також можуть використовуватися в м'яких і твердих желатинових капсулах, при цьому можуть застосовуватися такі носії як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколь з великою молекулярною вагою, або подібні речовини.

Даний співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, може також використовуватися для одержання нетвердих формул, наприклад, ін'єкційних препаратів або пластирів з епалрестатом. Ці нетверді формули відомі в даній галузі знань. У нетвердій формулі співкристал може розпадатися, при певних варіантах типового практичного застосування. Наприклад, руйнування співкристалу може відбуватися в рідкому носіїві. В цьому випадку даний співкристал епалрестату, описаний в даному документі, може містити проміжні форми епалрестату, використовуваного для одержання нетвердої формули. Даний співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, має переваги з точки зору стабільності і чистоти процесів створення таких формул.

Винахід також пов'язаний з лікуванням і профілактикою супутніх захворювань діабету, як вказано вище. Винахід дозволяє отримати спосіб лікування і профілактики супутніх ускладнень діабету ссавцям, при використанні для лікування нового співкристалу холіну епалрестату, як вказано в даному документі, або фармацевтичної композиції, що містить ту ж саму речовину, в кількості, достатній, аби забезпечити лікування і профілактику стану, що піддається лікуванню і профілактиці при використанні інноваційної композиції і наданням додаткової корисної дії при лікуванні цих станів за рахунок зниження рівнів гомоцистеїну. Необхідна кількість - це кількість, достатня, аби отримати терапевтичний і профілактичний ефект, що піддається виявленню, або ослаблення симптомів захворювання. Ефект може включати, наприклад, лікування і профілактику захворювань, вказаних в даному документі. Даний співкристал холіну епалрестату і фармацевтична композиція, одним з компонентів якої є даний співкристал холіну епалрестату, відповідно до різних варіантів практичного застосування винаходу, можуть використовуватися в будь-якій кількості, будь-якій формі лікарського продукту, а також за допомогою будь-якого типу ефективного застосування, наприклад для лікування, але при цьому є більш стабільним і має більші показники щодо розчинення і розчинності. При цьому всі ці обставини мають бути

встановлені для конкретної галузі знань методом звичайного наукового експерименту. Після одержання формули препарату в бажаній дозі, з вмістом відповідного фармацевтично допустимого носія, відповідно до положень даної галузі знань, фармацевтична композиція може застосовуватися для лікування людей і інших ссавців будь-яким відомим способом, наприклад, перорально, ректально або місцево (у вигляді порошків або інших засобів місцевого застосування у вигляді твердих форм). У певних варіантах практичного застосування новий співкристал холіну епалрестату відповідно до винаходу може застосовуватися для досягнення бажаного терапевтичного ефекту в дозах приблизно від 0.001 мг/кг до 50 мг/кг, 0.01 мг/кг до 25 мг/кг, або 0.1 мг/кг до 10 мг/кг ваги тіла пацієнта в день, один або більш раз на день. У певних варіантах практичного застосування винаходу також можливе використання дози менше 0.001 мг/кг або більше 50 мг/кг (наприклад, в межах від 50 мг/кг до 100 мг/кг) для лікування пацієнта. Як вказувалося вище, кількість, необхідна для конкретного пацієнта, залежатиме від безлічі чинників, включаючи наступні: захворювання, його спосіб лікування і профілактики; ступінь тяжкості; певна фармацевтична композиція, вживана для лікування; вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієта пацієнта; спосіб введення; час застосування; спосіб застосування; швидкість виведення епалрестату; тривалість лікування; використання будь-яких інших препаратів у поєднанні з основним лікуванням, або їх випадкове застосування; інші чинники, відомі в медицині, також можуть мати значення. Як вказувалося раніше, фармацевтична композиція, що включає даний співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, може застосовуватися як форма одиниці дозування.

Хоча винахід представлений в даному документі з врахуванням різних типових практичних способів застосування, необхідно враховувати, що ці варіанти практичного застосування є лише описом принципів існуючого винаходу і його застосування. Фахівці, що є експертами в даній галузі знань, можуть бачити, що можливе існування безлічі модифікацій типових варіантів практичного застосування винаходу, що не виходять за область винаходу.

Крім того, необхідно враховувати, що різні особливості і характеристики різних способів практичного застосування винаходу можуть бути об'єднані. Отже, потрібно розуміти, що можуть існувати численні модифікації на додаток до описаних варіантів практичного застосування, і можуть бути розроблені інші способи використання, що не виходять за область винаходу.

Крім того, фахівці в конкретній галузі спеціальних знань можуть побачити інші варіанти практичного застосування винаходу після ознайомлення з представленою в даному документі специфікацією, а також після практичного використання винаходу, представленого в даному документі. Передбачається, що специфікація і приклади будуть сприйняті лише як ілюстрація типового застосування, відповідно до даної області знання і вказівок патентної формули.

Приклади

Приклад 1. Одержання проміжного продукту

До 265 міліграма (0.83 ммоль) суспензії епалрестату у формі вільної кислоти і 20 мл абсолютного етанолу додали 0.187 мл 50 % гідроксиду холіну (0.187 мл з щільністю 1.073 г/мл = 201 міліграм 50 % гідроксиду холіну по вазі = 101 мг, 0.83 ммоль гідроксиду холіну). При реакції всі тверді речовини розчинилися. Отриманий розчин вилили в 400 мл діетилового ефіру, осад, що утворився, профільтрували, і в результаті отримали 282 міліграми продукту. Отримані тверді компоненти висушили у вакуумному термостаті при тиску 1-5 торр, при кімнатній температурі протягом ночі. Зібрали тверді компоненти і провели аналіз проміжного продукту по складу. В результаті був отриманий характерний профіль XRPD, показаний на Фіг. 4, а також ¹H-ЯМР спектр, представлений на Фіг. 5A-5C.

Приклад 2. Одержання співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату

Суміш з 209 міліграма епалрестату у формі вільної кислоти і 11 мл ацетону обробили ультразвуком протягом короткого періоду часу і профільтрували через нейлоновий фільтр з розміром пір 0.2 мікронами. Фільтрат обробили 39 міліграм проміжного продукту з Прикладу 1 для одержання суспензії. Суспензію перенесли в пробірку з кришкою і перемішували приблизно 4 дні на роторній мішалці. Після фільтрації отримали 56 міліграм твердої речовини холіну водню діепалрестату. Провели аналіз продукту: характерний профіль XRPD представлений на Фіг. 1, DSC термограма показана на Фіг. 2, а H-ЯМР спектр - на Фіг. 3A-3D. Аналіз продукту на склад елементів виявив наступне:

	1 %C	%H	%N	%S
Експериментальний (IB)	54.13	4.48	5,40	17,11
Теоретичний	56.66	5,30	5,66	17.29

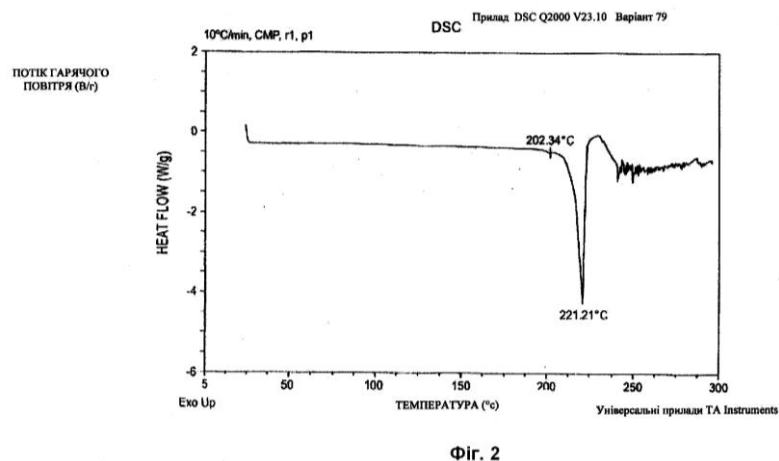
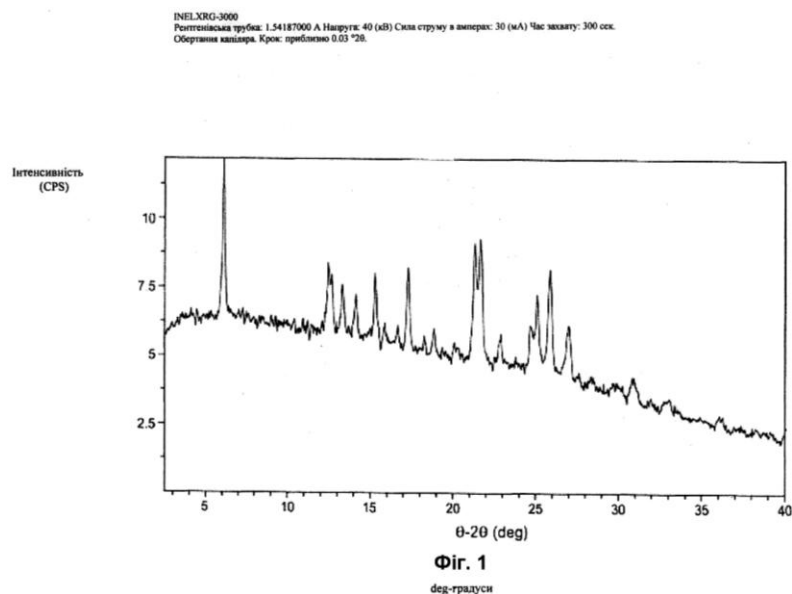
Приклад 3. Одержання співкристалу холінового водневого двокислотного епалрестату

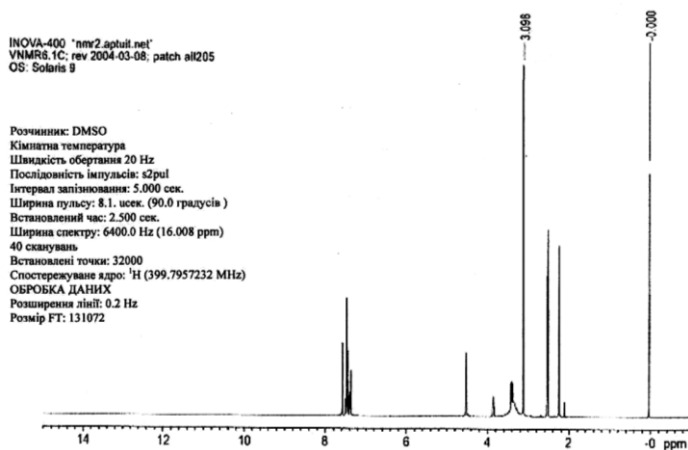
Суміш з 85 міліграма епалрестату у формі вільної кислоти і 20 мл абсолютного етанолу обробили ультразвуком протягом короткого періоду часу, і профільтрували через нейлоновий фільтр з розміром пор 0.2 мікронами. Фільтрат обробили 26 міліграм проміжного продукту з Прикладу 1 за допомогою ультразвуку для одержання суспензії. Суспензію перенесли в пробірку з кришкою і перемішували приблизно 4 дні на роторній мішалці. Після фільтрації отримали 36 міліграм твердої речовини холіну водню діепалрестату. Продукт був підданий аналізу: характерний профіль XRPD в істотній мірі відповідає зображенню на РІС.1. Дані по розчинності були отримані при розчиненні у воді готового продукту, а профіль розчинності показаний на Фіг. 6а. Як видно на Фіг. 6а, при розчиненні концентрація епалрестату збільшилася з часом до 249 $\mu\text{т/мл}$ приблизно через 24 години. Як показано на Фіг. 6b, співкристал холіновий водневий двокислотний епалрестату володіє більшою розчинністю при розчиненні у воді, чим епалрестат у формі вільної кислоти.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

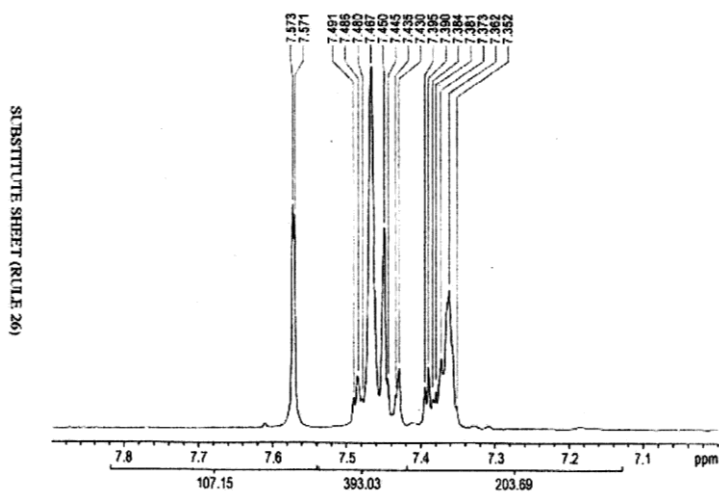
1. Холіновий водневий двокислотний співкристал 5-[(1Z,2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтової кислоти, який має піки на дифракційній картині рентгенограми в наступних положеннях: 6,1 12,4, 12,7, 13,3, 14,1, 15,3, 15,8, 16,6, 17,2, 18,2, 18,8, 20,0, 20,2, 21,3, 21,6, 22,9, 24,6, 25,0, 25,8, 27,0 та $28,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

2. Холіновий водневий двокислотний співкристал 5-[(1Z,2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтової кислоти за п. 1, що має профіль XRPD, показаний на фіг. 1.

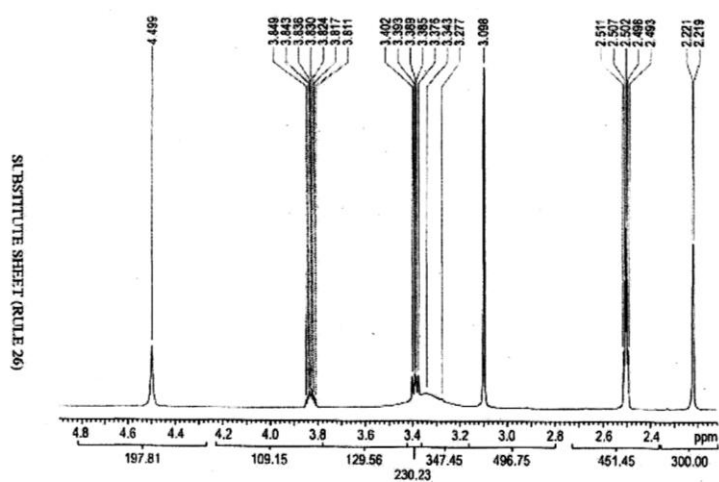




Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 3С

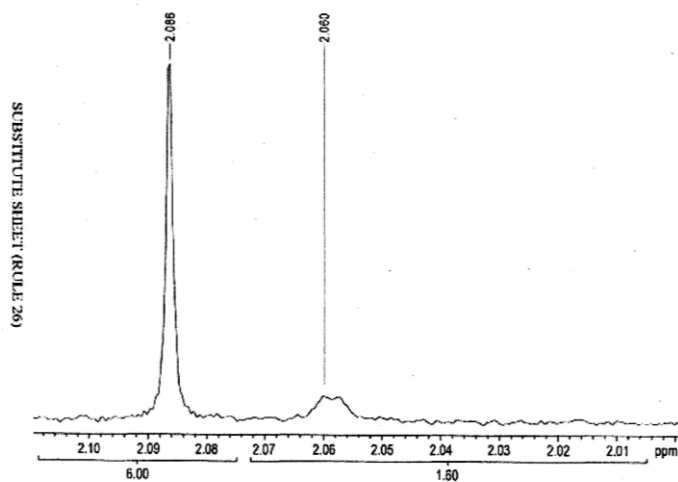


Fig. 3D

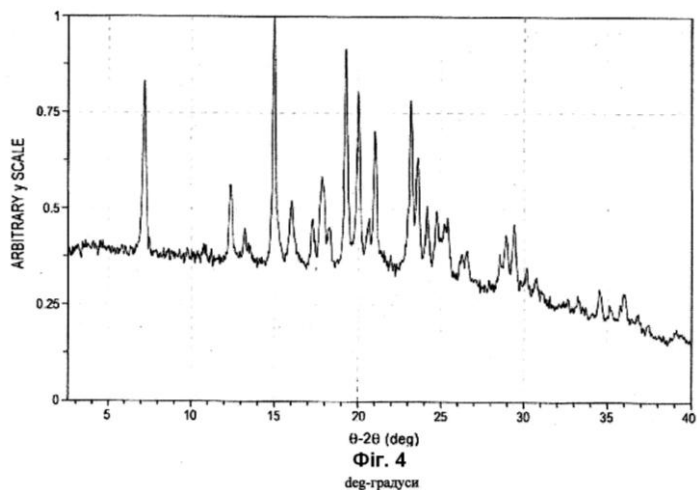


Fig. 4
deg-градуси

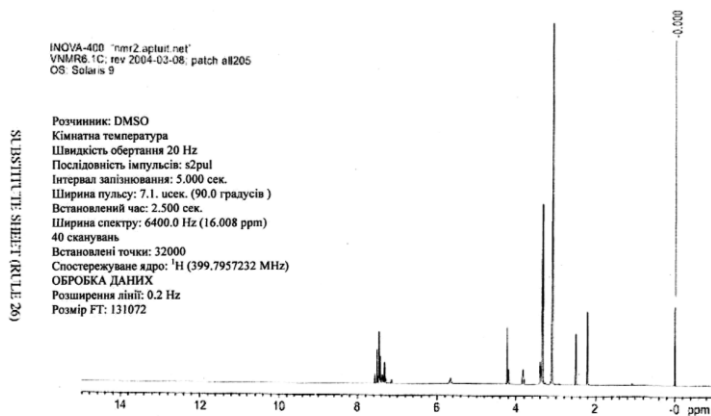
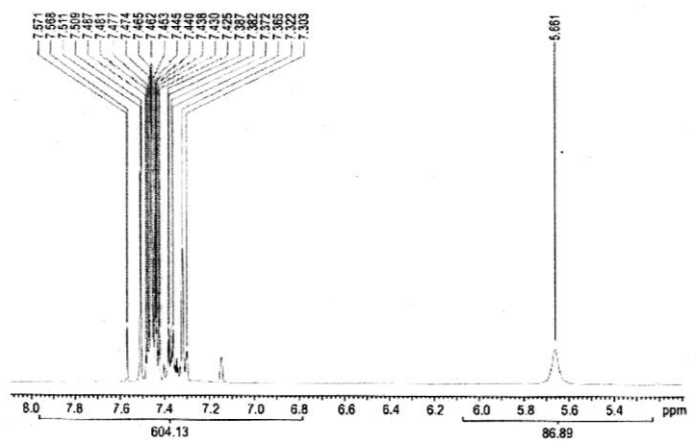
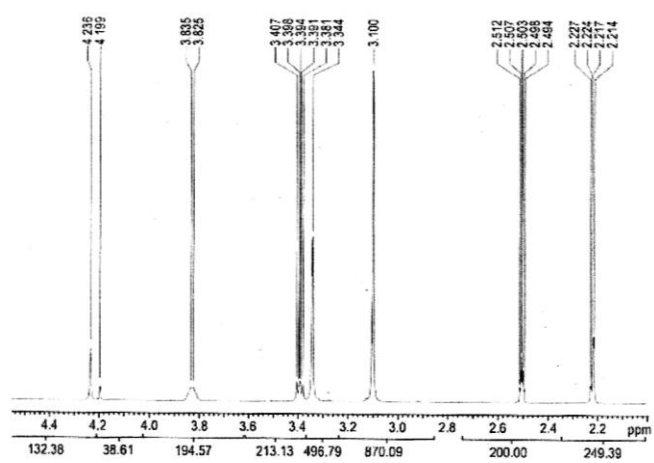


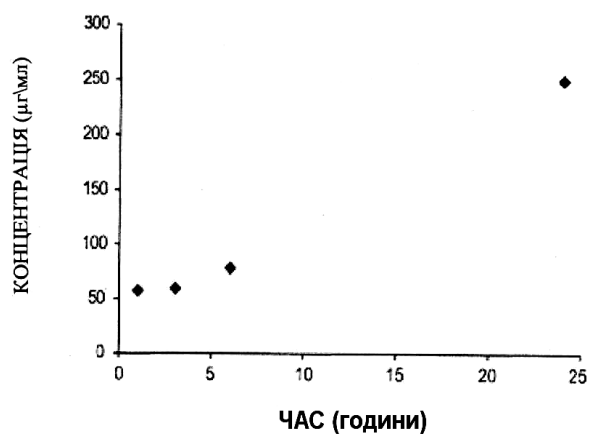
Fig. 5A



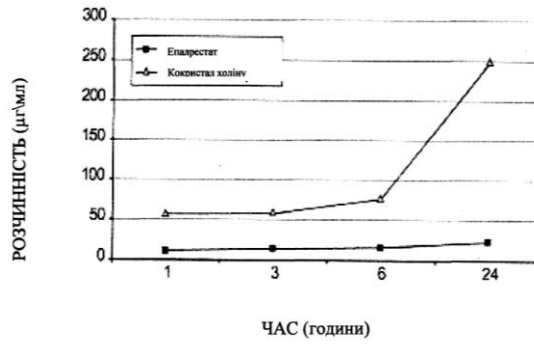
Фіг. 5B



Фіг. 5C



Фіг. 6A



Фіг. 6В

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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