



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97244 (13) C2

(51) МПК

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФИ 1-[(4-МЕТИЛХІНАЗОЛІН-2-ІЛ)МЕТИЛ]-3-МЕТИЛ-7-(2-БУТИН-1-ІЛ)-8-(3-(R)-АМІНОПІПЕРИДИН-1-ІЛ)КСАНТИНУ

1

2

(21) а200813470

(22) 30.04.2007

(24) 25.01.2012

(86) PCT/EP2007/054201, 30.04.2007

(31) 06009202.0

(32) 04.05.2006

(33) EP

(46) 25.01.2012, Бюл.№ 2, 2012 р.

(72) ЗІГЕР ПЕТЕР, DE, КЕММЕР ДІРК, DE, КОЛЬ-БАУЕР ПЕТЕР, DE, НІКОЛА ТОМАС, DE, РЕНЦ МАРТИН, DE

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, DE

(56) WO 2004/018468 A, 04.03.2004

BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, Seiten 235-238
CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208

(57) 1. Безводний поліморф А 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину, який відрізняється тим, що він плавиться при температурі 206±3 °С.

2. Поліморф А за п. 1, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі крім інших присутні характеристичні рефлекси, які відповідають значенням d, що дорівнюють 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å і 3,47 Å.

3. Безводний поліморф Б 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину, який відрізняється тим, що він при температурі в межах від 10 до 40 °С оборотно перетворюється в поліморф А за п. 1.

4. Поліморф Б за п. 3, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі крім інших присутні характеристичні рефлекси, що відповідають значенням d, що дорівнюють 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å і 3,77 Å.

5. Поліморф В 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину, який відрізняється тим, що він при

температурі в межах від 30 до 100 °С втрачає воду й на ДСК-діаграмі проявляє додаткові термічні ефекти при температурах приблизно 150 °С і 175 °С.

6. Поліморф В за п. 5, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі крім інших присутні характеристичні рефлекси, які відповідають значенням d, що дорівнюють 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å і 3,74 Å.

7. Спосіб одержання поліморфу В за п. 5, який відрізняється тим, що

(а) 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин у метанолі кип'ятять зі зворотним холодильником, (б) метанольний розчин охолоджують до температури в межах від 40 до 60 °С,

(в) змішують із розчинником, таким як трет-бутилметиловий ефір,

(г) отриману суспензію охолоджують спочатку до температури в межах від 15 до 25 °С, а потім до температури в межах від 0 до 5 °С,

(д) кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією й (е) сушать у вакуумі при температурі 70 °С.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що після завершення стадії (а) гарячий розчин фільтрують.

9. Лікарський засіб, який містить 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин разом з одним або декількома інертними носіями й/або розріджувачами, який відрізняється тим, що він містить один з поліморфів А, Б та В у кількості принаймні 0,1-0,5 %.

10. Поліморф А за п. 2, на рентгенівській порошковій дифрактограмі якого по суті немає характеристичних рефлексів поліморфу Б за п. 4.

11. Поліморф Б за п. 4, на рентгенівській порошковій дифрактограмі якого по суті немає характеристичних рефлексів поліморфу А за п. 2.

12. Безводний поліморф А 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину за п. 1, який відрізняється своїми параметрами кристалічної решітки

(13) C2

(11) 97244

(19) UA

Сингонія	моноклінна
Просторова група	P
a	16,16(2) Å
b	17,02(1) Å
c	18,18(2) Å
β	100,95(6) °
Об'єм елементарної комірки	4907(11) Å ³

13. Безводний поліморф Б 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантину за п. 3, який **відрізняється** своїми параметрами кристалічної решітки

Сингонія	моноклінна
Просторова група	P2 ₁ /c (№ 14)

a	15,23(1) Å
b	16,94(1) Å
c	18,79(1) Å
β	95,6(2) °
Об'єм елементарної комірки	4823(3) Å ³

14. Поліморф А за п. 1, який **відрізняється** тим, що він по суті не містить поліморфу Б за п. 3.

15. Поліморф Б за п. 3, який **відрізняється** тим, що він по суті не містить поліморфу А за п. 1.

16. Застосування поліморфу А за п. 1 або 2 для одержання лікарського засобу.

17. Застосування поліморфу Б за п. 3 або 4 для одержання лікарського засобу.

Даний винахід стосується поліморфних кристалічних модифікацій інгібітора DPP-IV, їх одержання й їх застосування для приготування лікарського засобу.

Фермент DPPIV (дипептидилпептидаза IV), відомий також за назвою CD26, представляє собою серинпротеазу, яка сприяє відщепленню дипептидів у білків із проліновим або аланіновим залишком на N-кінці. Тим самим інгібітори DPP IV впливають на рівень біоактивних пептидів, включаючи пептид GLP-1, у плазмі крові. Сполуки цього типу становлять інтерес як діючі речовини для профілактики або лікування захворювань або патологічних станів, які взаємозв'язані з підвищеною активністю ферменту DPPIV або які можна попередити або полегшити шляхом зниження активності ферменту DPPIV, насамперед цукрового діабету типу I або типу II, переддіабету або зниженої толерантності до глюкози.

В публікації WO 2004/018468 описані інгібітори DPPIV з цінними фармакологічними властивостями. Як приклад описаних у цій публікації інгібіторів можна назвати 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин.

При створенні даного винаходу було встановлено, що 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин може існувати в різних поліморфних кристалічних модифікаціях і що описана в WO 2004/018468 сполука при кімнатній температурі представлена у вигляді суміші двох енантіотропних поліморфів. Температура, при якій відбувається перетворення обох поліморфів один у інший, становить 25±15 °C (див. Фіг.1 і 2).

Високотемпературна форма (поліморф А), яку можна одержати шляхом нагрівання суміші до температури понад 40 °C, плавиться при температурі 206±3 °C. На рентгенівській порошковій дифрактограмі цієї форми (див. фіг.3) присутні характеристичні рефлексії (дифракційні максимуми), що відповідають значенням d, що дорівнюють 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å і 3,47 Å (див. також таблиці 1 і 2).

Безводний поліморф А можна одержувати способом, при здійсненні якого

(а) 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин в абсолютному етанолі кип'ятять зі зворотним холодильником і при необхідності фільтрують,

(б) гарячий розчин, відповідно гарячий фільтрат охолоджують до початку кристалізації,

(в) розбавляють розчинником, таким як трет-бутилметиловий ефір,

(г) суміш розчинників відокремлюють шляхом вакуум-фільтрації й

(д) поліморф А сушать у вакуумі при 45 °C.

Низькотемпературну форму (поліморф Б) одержують шляхом охолодження суміші до температури нижче 10 °C. На рентгенівській порошковій дифрактограмі цієї форми (див. фіг.4) присутні характеристичні рефлексії, які відповідають значенням d, що дорівнюють 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å і 3,77 Å (див. також таблиці 3 і 4).

Безводний поліморф Б можна одержувати способом, при здійсненні якого

(а) 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин розчиняють в абсолютному етанолі, отриманий розчин кип'ятять зі зворотним холодильником і при необхідності фільтрують,

(б) для кристалізації гарячий розчин, відповідно гарячий фільтрат охолоджують до температури 10 °C,

(в) розбавляють розчинником, таким як трет-бутилметиловий ефір,

(г) суміш розчинників відокремлюють шляхом вакуум-фільтрації й

(д) поліморф Б сушать у вакуумі при температурі нижче 10 °C.

Крім цього існує ще один поліморф (поліморф В), на рентгенівській порошковій дифрактограмі якого (див. фіг.5) присутні характеристичні рефлексії, що відповідають значенням d, що дорівнюють 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å і 3,74 Å (див. також таблицю 5).

Поліморф В одержують способом, при здійсненні якого

(а) 1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин розчиняють у метанолі, отриманий розчин кип'ятять зі зворотним холодильником і при необхідності фільтрують у присутності активованого вугілля,

(б) метанольний розчин охолоджують до температури в межах від 40 до 60 °С,

(в) змішують із розчинником, таким як трет-бутилметиловий ефір або діізопропіловий ефір,

(г) отриману суспензію спочатку повільно охолоджують до температури в межах від 15 до 25 °С, а потім до температури в межах від 0 до 5 °С,

(д) утворені кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією й потім знову промивають трет-бутилметиловим ефіром або діізопропіловим ефіром і

(е) отримані таким шляхом кристали сушать у вакуумній сушильній шафі при температурі 70 °С.

Наступний поліморф (поліморф Г) плавиться при температурі 150±3 °С. Цей поліморф одержують шляхом нагрівання поліморфу В до температури в межах від 30 до 100 °С, відповідно шляхом сушіння при цій температурі.

Крім вказаних вище існує також поліморф Д, що плавиться при температурі 175±3 °С. Подібний безводний поліморф Д утворюється при розплавленні поліморфу Г. При подальшому нагріванні з розплаву кристалізується поліморф Д.

Одержувані описаним вище шляхом поліморфи можна так само, як і описану в WO 2004/018468 суміш обох поліморфів А та Б, використовувати для приготування лікарського засобу, придатного для лікування пацієнтів із цукровим діабетом типу I і типу II, переддіабетом або зниженою толерантністю до глюкози, з ревматоїдним артритом, ожирінням або викликаним кальціоніном остеопорозом, а також пацієнтів після пересадження їм алотрансплантату. Подібні лікарські засоби разом з одним або декількома інертними носіями містять один з поліморфів А, Б та В у кількості принаймні 0,1-0,5 %, переважно принаймні 0,5-1,5 %, найбільш переважно принаймні 1-3 %.

Нижче винахід більш докладно розглянутий на прикладах.

Приклад 1: Кристалізація поліморфу А

1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин у вигляді сирової речовини в 5-кратній кількості абсолютного етанолу кип'ятять зі зворотним холодильником і гарячим розчином фільтрують через активоване вугілля з одержанням прозорого фільтрату. Після охолодження фільтрату до 20 °С і початку кристалізації його розбавляють трет-бутилметиловим ефіром до подвоєного об'єму. Після цього суспензію охолоджують до 2 °С, перемішують протягом 2 год., тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією й сушать у вакуумній сушильній шафі при 45 °С.

Поліморф А плавиться при температурі 206±3 °С. На його діаграмі, отриманій при аналізі диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК), спостерігається додатковий слабкий ендотермічний сигнал при температурі приблизно 25 °С. Мова при цьому йде про повністю оборотне твердо-твердофазове перетворення обох енантіотропних кристалічних модифікацій А та Б одна у іншу. При температурі вище температури цього фазового перетворення термодинамічно стабільною модифікацією є форма А, а при температурі нижче цього фазового перетворення термодинамічно стабільною модифікацією є форма Б.

На фіг.2 показана циклічна ДСК-діаграма, отримана при загалом трьох циклах нагрівання-охолодження зразка в інтервалі температур від -40 до 120 °С з переходом через температуру фазового перетворення. При нагріванні фазове перетворення спостерігається при цьому у вигляді ендотермічного сигналу, а при охолодженні - відповідно у вигляді екзотермічного сигналу. У першому циклі нагрівання фазове перетворення може також спостерігатися у вигляді подвійного ендотермічного сигналу, відповідно у вигляді дуже широкого сигналу, тоді як у всіх інших циклах сигнал виглядає як дуже чіткий ендотермічний мінімум, відповідно екзотермічний максимум залежно від того, нагрівають зразок або охолоджують.

Таблиця 1

Дифракційні максимуми із вказівкою їх інтенсивності (нормованої) і відповідних їм кристалографічних індексів, отримані при рентгеноструктурному аналізі безводного поліморфу А при куті 2θ аж до 30°

2θ[°]	Інтенсивність I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Кристалографічні індекси			d _{експ} - d _{розра} [Å]
			h	k	l	
5,56	1	15,89	1	0	0	-0,008
7,18	32	12,31	0	1	1	0,005
7,62	100	11,59	1	1	0	0,007
8,49	20	10,41	-1	1	1	0,002
9,91	24	8,92	0	0	2	0,003
10,41	18	8,49	0	2	0	0,024
11,18	24	7,91	2	0	0	0,038
11,63	41	7,60	-1	1	2	0,003
12,37	59	7,15	-1	2	1	-0,003
13,19	6	6,71	1	2	1	-0,014
13,45	3	6,58	-2	0	2	0,007

Продовження таблиці 1

Дифракційні максимуми із вказівкою їх інтенсивності (нормованої)
і відповідних їм кристалографічних індексів, отримані при
рентгеноструктурному аналізі безводного поліморфу А при куті 2θ аж до 30°

$2\theta [^\circ]$	Інтенсивність I/I_0 [%]	$d_{hkl} [\text{\AA}]$	Кристалографічні індекси			$d_{\text{експ}} - d_{\text{розн}} [\text{\AA}]$
			h	k	l	
14,05	6	6,30	2	1	1	0,011
14,38	6	6,16	0	2	2	0,003
14,71	10	6,02	-1	2	2	-0,008
15,26	13	5,80	2	2	0	0,001
15,76	10	5,62	-1	1	3	0,008
16,09	1	5,51	1	2	2	-0,010
16,32	1	5,43	2	0	2	0,035
16,69	4	5,31	2	2	1	-0,007
17,03	3	5,20	-1	3	1	0,026
17,63	6	5,03	1	3	1	0,006
18,17	5	4,88	-1	2	3	-0,004
18,78	7	4,72	-1	3	2	-0,014
19,30	1	4,60	-2	3	1	-0,019
19,61	2	4,52	-3	2	1	0,036
19,86	20	4,47	-2	2	3	0,040
20,29	10	4,37	2	0	3	0,019
20,57	4	4,31	0	1	4	0,006
21,12	1	4,20	3	0	2	0,048
21,57	12	4,12	-2	1	4	0,028
22,46	10	3,96	1	4	1	0,035
23,03	35	3,86	4	1	0	0,022
23,39	21	3,80	-1	4	2	0,019
24,08	2	3,69	-3	1	4	-0,006
24,51	1	3,63	-4	0	3	0,036
24,91	10	3,57	-2	4	2	0,003
25,14	39	3,54	3	1	3	0,043
25,69	36	3,47	-3	3	3	0,041
26,68	3	3,34	0	5	1	0,035
26,90	2	3,31	3	4	0	0,027
27,10	2	3,29	0	2	5	0,030
27,42	3	3,25	4	3	0	0,006
28,19	2	3,16	-1	5	2	-0,035
28,54	2	3,12	3	0	4	0,047
28,94	11	3,08	0	4	4	-0,036
29,18	5	3,06	-4	3	3	0,017
29,50	4	3,03	-1	0	6	0,041
30,18	7	2,96	-1	5	3	-0,042

Таблиця 2

Параметри кристалічної решітки безводної форми А

Сингонія	моноклінна
Просторова група	P
a	16,16(2)Å
b	17,02(1)Å
c	18,18(2)Å
β	100,95(6)°
Об'єм елементарної комірки	4907(11) Å ³

Приклад 2: Кристалізація поліморфу Б

Поліморф Б одержують шляхом охолодження
форми А із прикладу 1 до температури нижче
 10°C .

Таблиця 3

Дифракційні максимуми із вказівкою їх інтенсивності (нормованої)
і відповідних їм кристалографічних індексів, отримані при рентгеноструктурному
аналізі безводної форми Б при куті 2θ аж до 30°

2θ [°]	Інтенсивність I/I_0 [%]	d_{hkl} [Å]	Кристалографічні індекси			$d_{\text{експ}} - d_{\text{розрах}}$ [Å]
			h	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001
7,82	100	11,3	1	1	0	-0,004
8,84	11	10	-1	1	1	0,001
9,44	40	9,36	1	1	1	0,011
10,62	14	8,32	-1	0	2	0,013
10,79	24	8,19	0	1	2	-0,005
11,82	39	7,48	-1	1	2	-0,003
12,64	53	7	-1	2	1	-0,009
13,07	11	6,77	1	2	1	-0,006
13,24	6	6,68	-2	1	1	0,004
14,04	16	6,3	2	1	1	0,003
15,23	17	5,81	-2	1	2	0,003
15,70	22	5,64	2	2	0	0,016
16,38	2	5,41	0	3	1	-0,010
16,73	6	5,3	2	2	1	0,008
17,67	8	5,02	0	2	3	0,014
18,16	3	4,88	-1	2	3	0,005
18,33	9	4,84	3	1	0	0,016
18,48	10	4,8	-3	1	1	-0,003
18,97	15	4,68	0	0	4	-0,001
19,56	6	4,54	1	3	2	0,013
20,00	17	4,44	2	1	3	0,000
20,42	9	4,35	1	0	4	0,009
20,76	4	4,27	3	0	2	-0,014
20,97	4	4,23	0	4	0	0,010
21,07	5	4,21	1	1	4	-0,009
21,22	12	4,18	0	3	3	0,001
21,40	7	4,15	3	2	1	0,004
21,66	4	4,1	-1	3	3	0,018
21,98	7	4,04	2	2	3	-0,003
22,16	10	4,01	-3	1	3	0,008
22,97	3	3,87	1	2	4	-0,006
23,58	43	3,77	-2	3	3	-0,003
23,78	15	3,74	-2	2	4	-0,004
24,05	6	3,7	4	1	0	-0,002
24,29	8	3,66	-2	4	1	-0,008
24,46	5	3,64	3	3	1	0,018
24,71	7	3,6	0	3	4	0,001
24,96	23	3,56	2	3	3	-0,001
25,45	12	3,5	-2	4	2	-0,010
25,75	35	3,46	4	2	0	0,011
25,99	4	3,43	3	2	3	0,014
26,15	6	3,41	3	3	2	0,010
26,57	12	3,35	-2	3	4	-0,001
26,82	4	3,32	-3	2	4	0,011
27,20	6	3,28	1	2	5	-0,010
27,43	4	3,25	-2	4	3	-0,003
27,60	3	3,23	-2	2	5	-0,005
28,19	4	3,16	3	4	1	0,010
28,40	15	3,14	0	4	4	-0,013
28,64	12	3,11	0	0	6	0,016

Продовження таблиці 3

Дифракційні максимуми із вказівкою їх інтенсивності (нормованої)
і відповідних їм кристалографічних індексів, отримані при рентгеноструктурному
аналізі безводної форми Б при куті 2θ аж до 30°

2θ [°]	Інтенсивність I/I_0 [%]	d_{hkl} [Å]	Кристалографічні індекси			$d_{\text{експ}} - d_{\text{розрах}}$ [Å]
			h	k	l	
29,18	6	3,06	-4	3	2	0,004
29,42	2	3,03	1	4	4	0,002
29,99	10	2,98	0	5	3	-0,008
30,77	3	2,9	-4	3	3	0,018

Таблиця 4

Параметри кристалічної решітки безводної форми Б

Сингонія	моноклінна
Просторова група	$P2_1/c$ (№ 14)
a	15,23(1) Å
b	16,94(1) Å
c	18,79(1) Å
β	95,6(2)°
Об'єм елементарної комірки	4823(3) Å ³

Приклад 3: Кристалізація поліморфу В
1-[(4-метилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-
бутин-1-іл)-8-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)ксантин у
вигляді сирової речовини (26 кг) в 157 л метанолу
киплять зі зворотним холодильником, змішують із
1,3 кг активованого вугілля, перемішують протягом
30 хв, фільтрують і потім промивають 26 л мета-
нолу. Від фільтрату відганяють 122 л метанолу й
залишок потім охолоджують до 45-55 °С. Після
цього до залишку протягом 30 хв додають 52 л
трет-бутилметилового ефіру. Потім перемішують
ще протягом 60 хв при 45-55 °С. Протягом цього

часу відбувається кристалізація. Далі до суспензії
протягом 30 хв додають ще 78 л трет-
бутилметилового ефіру й потім перемішують ще
протягом 60 хв при 45-55 °С, розбавляють до чо-
тирикратного об'єму. Потім суспензію повільно
охолоджують до 15-25 °С і залишають перемішу-
ватися на ніч при цій температурі. Після охоло-
дження суспензії до 0-5 °С кристали відокремлю-
ють вакуум-фільтрацією, потім промивають їх 2
порціями трет-бутилметилового ефіру й сушать у
вакуумній сушильній шафі при 70 °С.

Таблиця 5

Дифракційні максимуми із вказівкою їх
інтенсивності (нормованої), отримані при
рентгеноструктурному аналізі безводної форми В при куті 2θ аж до 30°

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Інтенсивність I/I_0 [%]
3,38	26,16	4
6,85	12,90	100
7,18	12,31	11
7,52	11,74	14
7,96	11,10	36
9,80	9,02	3
11,11	7,96	2
11,58	7,64	3
12,30	7,19	5
13,30	6,65	16
13,75	6,44	26
14,38	6,16	17
14,74	6,01	11
14,95	5,92	10
15,63	5,66	6
16,28	5,44	5
17,81	4,98	10
18,33	4,83	6

Продовження таблиці 5

Дифракційні максимуми із вказівкою їх інтенсивності (нормованої), отримані при рентгеноструктурному аналізі безводної форми В при куті 2θ аж до 30°

$2\theta [^\circ]$	$d_{hkl} [\text{\AA}]$	Інтенсивність $I/I_0 [\%]$
18,75	4,73	15
20,51	4,33	8
20,77	4,27	8
21,47	4,14	3
21,96	4,05	4
22,59	3,93	26
23,76	3,74	29
24,68	3,60	6
25,01	3,56	7
25,57	3,48	4
25,96	3,43	4
26,93	3,31	18
27,22	3,27	13
27,92	3,19	10

Приклад 4: Кристалізація поліморфу Г

Поліморф Г одержують нагріванням поліморфу В із прикладу 3 до температури в межах від 30 до 100°C , відповідно сушінням при цій температурі.

Приклад 5: Кристалізація поліморфу Д

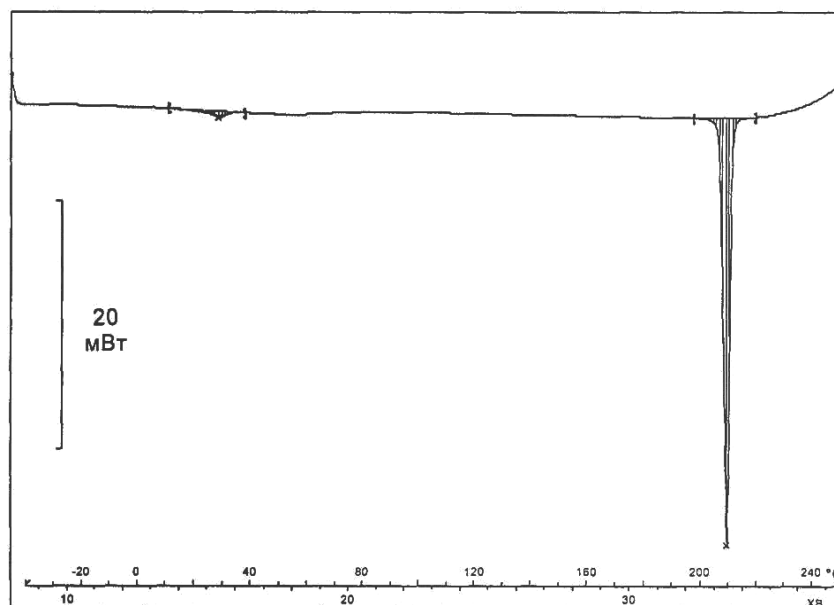
Безводний поліморф Д утворюється при розплавленні поліморфу Г. При подальшому нагріванні з розплаву кристалізується поліморф Д.

На ДСК-діаграмі форми В спостерігається цілий ряд сигналів. Найбільш сильний сигнал припадає на температуру приблизно 206°C , що відповідає температурі плавлення безводної форми А, яка утворюється в ході ДСК-експерименту. Перед сигналом, що відповідає температурі плавлення, спостерігається цілий ряд інших ендотермічних і екзотермічних сигналів. Так, наприклад, дуже широкий і слабкий ендотермічний сигнал спостерігається в інтервалі температур від 30 до 100°C , що корелює з основним зменшенням маси зразка при його термогравіметричному (ТГ) аналізі. При спільному дослідженні зразка термограві-

метрією і ІЧ-спектрометрією можна одержати інформацію про те, що в цьому інтервалі температур із зразка видаляється тільки вода.

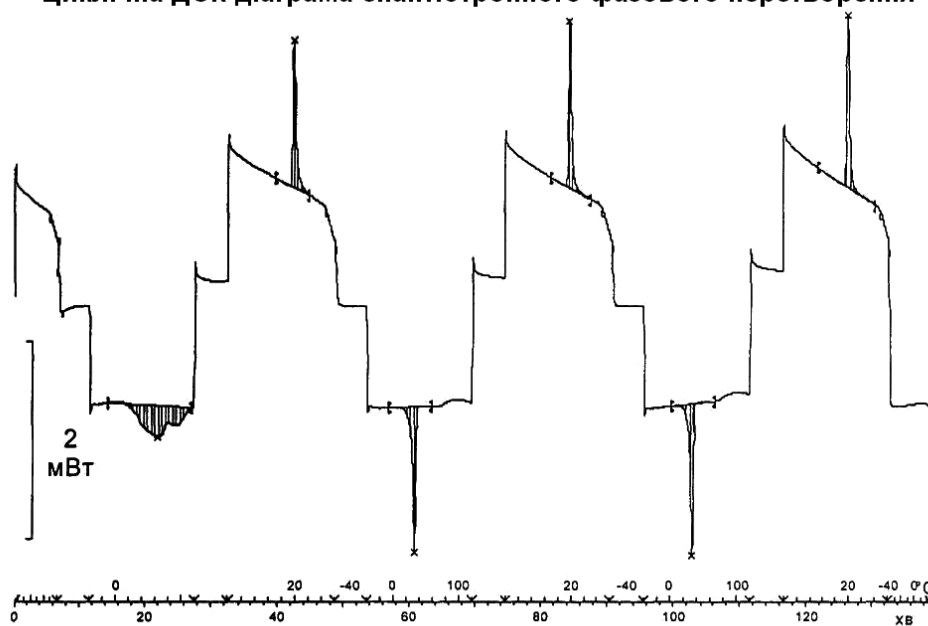
На рентгенівській порошковій дифрактограмі, отриманій для термостатованого при 100°C зразка, присутні рефлекси, відмінні від таких, які отримані для вихідного матеріалу, звідки можна зробити висновок про те, що форма В представляє собою гідратну фазу зі стехіометрієюдесь в ділянці гемігідрату або моногідрату. Вказаний термостатований зразок представляє собою іншу безводну модифікацію Г, яка, однак, стабільна тільки в безводних умовах. Форма Г плавиться при температурі приблизно 150°C . З її розплаву кристалізується ще одна безводна кристалічна модифікація Д, яка при подальшому нагріванні плавиться при температурі приблизно 175°C . З розплаву форми Д у кінцевому підсумку кристалізується форма А. Форма Д також представляє собою метастабільну кристалічну модифікацію, яка утворюється тільки при високих температурах.

Термоаналіз безводної форми А/Б



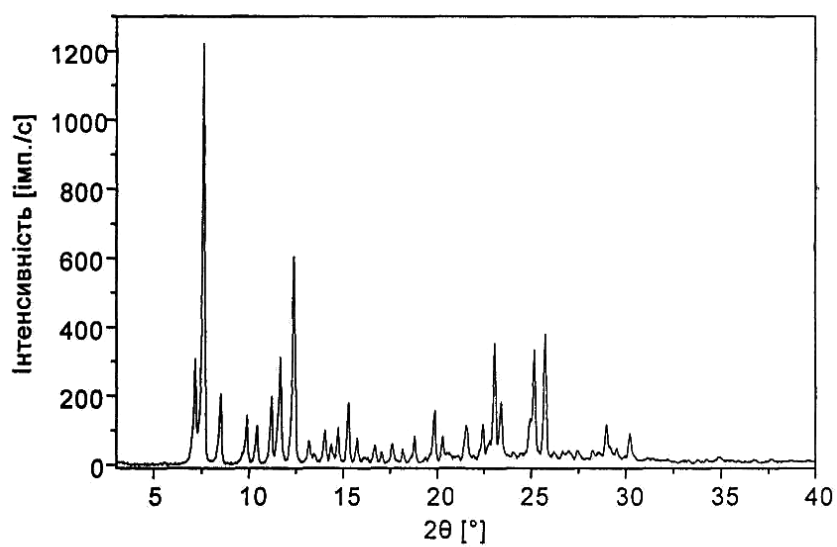
Фіг.1

Циклічна ДСК-діаграма енантіотропного фазового перетворення



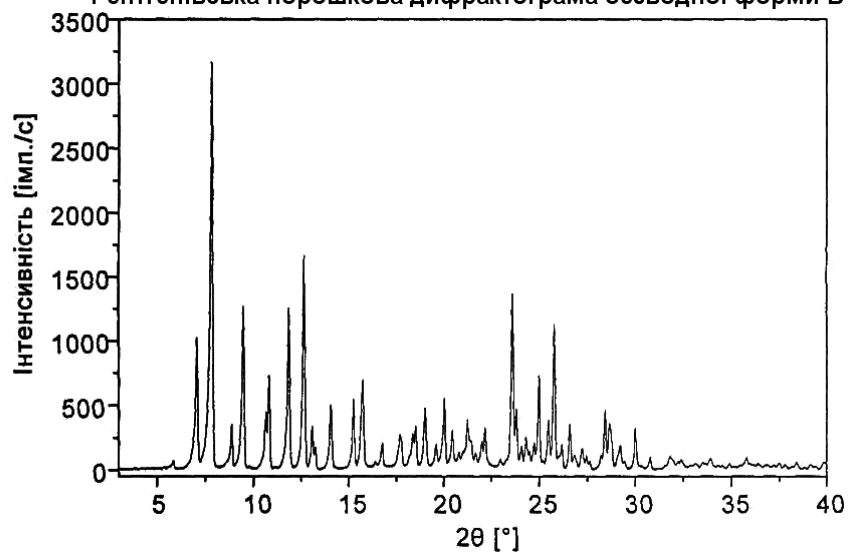
Фіг.2

Рентгенівська порошкова дифрактограма безводної форми А



Фіг.3

Рентгенівська порошкова дифрактограма безводної форми Б



Фіг.4

