



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91529 (13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА 3-(1-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛЕТИЛ)-1-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-6-[4-(2-ОКСО-2Н-ПІРИДИН-1-ІЛ)ФЕНІЛ]-1,4,5,6-ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО[3,4-с]ПІРИДИН-7-ОНУ ЯК ІНГІБІТОР ФАКТОРА ХА

1

2

(21) а200707885

(22) 14.12.2005

(24) 10.08.2010

(86) РСТ/US2005/045158, 14.12.2005

(31) 60/636,387

(32) 15.12.2004

(33) US

(31) 60/737,985

(32) 18.11.2005

(33) US

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) ОРВАТ МАЙКЛ ДЖ., US, МЕЛЛІ МЕРІ Ф., US,
ШЛАМ РОКСАНА Ф., US, ФАБІАН СТІВЕН Р., US,
ЯНГ БІНГ-ШІУ, US, РОССО ВІКТОР В., US

(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US

(56) US 2003191115 A1, 09.10.2003

WO 2006036927 A, 06.04.2006

(57) 1. Форма N-1 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-(4-метоксифеніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону, яка **відрізняється** тим, що має параметри елементарної комірки, що дорівнюють наступному:

виміри комірки

a = 9,534 (1)

Å

b = 9,842 (1)

Å

c = 13,469 (1)

Å

 $\alpha = 87,95$ (1) $\beta = 83,18$ (1) $\gamma = 70,22$ (1)

P-1

просторова група

молекули/асиметричний одини-
чний елемент

1,

де кристалічна форма знаходиться при температураі приблизно + 22 °С.

2. Форма N-1 за п. 1, яка **відрізняється** тим, що може бути описана дробовими атомними координатами, що є такими, як наведено в табл. 3.3. Форма N-1 за п. 1, яка **відрізняється** тим, що може бути описана моделлю рентгеноструктурного аналізу порошку, що відповідає показаній на Фіг. 1.4. Форма N-1 за п. 1, яка **відрізняється** тим, що демонструє модель рентгеноструктурного аналізу порошку, що включає наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418 \text{ Å}$): $6,6 \pm 0,1$, $11,3 \pm 0,1$, $12,5 \pm 0,1$, $15,6 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ та $20,3 \pm 0,1$ при температурі приблизно 22 °С.5. Форма N-1 за п. 1, яка **відрізняється** тим, що може бути описана термограмою диференціальної сканувальної калориметрії, що відповідає показаній на Фіг. 7, яка демонструє виникнення піка приблизно при 222-226 °С.6. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

7. Застосування сполуки за п. 1 в терапії.

8. Застосування сполуки за п. 1 для виробництва лікарського засобу для лікування тромбоемболічного розладу.

9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що тромбоемболічний розлад вибраний з групи, що складається з артеріальних тромбоемболічних серцево-судинних розладів, венозних тромбоемболічних серцево-судинних розладів, а також тромбоемболічних розладів в камерах серця.10. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що тромбоемболічний розлад вибраний з групи, що складається з нестабільної стенокардії, гострого коронарного синдрому, фібриляції передсердь, першого інфаркту міокарда, поворотного інфаркту міокарда, ішемічної раптової смерті, минулого ішемічного нападу, інсульту, атеросклерозу, оклюзійного захворювання периферичних артерій, тромбозу вен, тромбозу глибоких вен, тромбофлебиту, емболії артерій, тромбозу коронарних артерій, тромбозу мозкових артерій, мозкової емболії, ниркової емболії, легеневої емболії, а також тромбозу, що є результатом (а) протезних клапанів або інших імплантатів, (b) постійно встановлених катетерів, (c) шунтів, (d) екстракорпорального кровообігу, (e) гемодіалізу, або (f) інших процедур, в ході яких кров контактує із штучною поверхнею, що сприяє тромбозу.

(13) C2

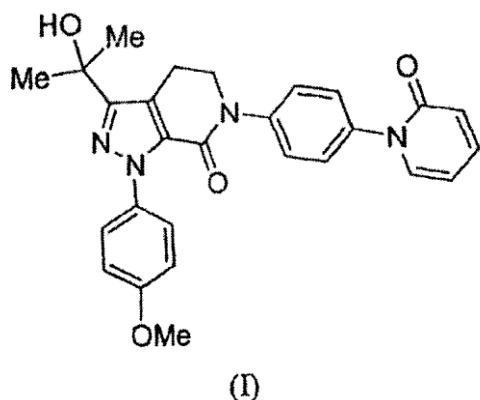
(11) 91529

(19) UA

Даний винахід стосується кристалічних форм 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідро-піразоло[3,4-с]піридин-7-ону і його сольватів; способів їх одержання; фармацевтичних композицій на їх базі; а також способів лікування тромбоемболічних розладів.

Активованій фактор Ха, практична роль якого полягає, головним чином, в утворенні тромбіну шляхом обмеженого протеолізу протромбіну, відіграє центральну роль, яка пов'язує внутрішні і зовнішні механізми активації в кінцевому загальному шляху коагуляції крові. Утворення тромбіну, кінцевої серинпротеази в шляху для утворення зсідка фібрину, з його прекурсора збільшується при утворенні комплексу протромбінази (фактор Ха, фактор V, Ca^{2+} і фосфоліпід). Оскільки обчислено, що одна молекула фактора Ха може утворювати 138 молекул тромбіну (Elodi, S., Varadi, K.: Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. Thromb. Res. 1979, 15, 617-629), інгібування фактора Ха може бути більш ефективним з точки зору переривання системи коагуляції крові, ніж інактивація тромбіну.

В Патентній заявці США №2003/0191115, яка включена до даного опису шляхом посилання, розкритий 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідро-піразоло[3,4-с]піридин-7-он (далі має назву "Сполука (I)"):



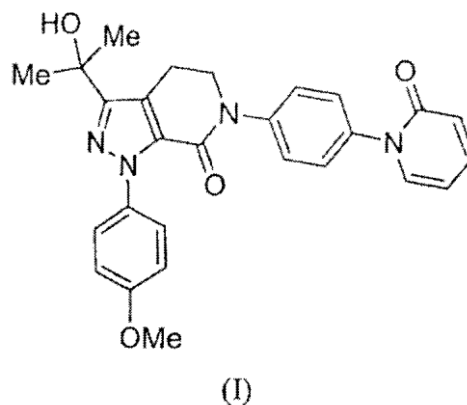
Сполука (I) являє собою надзвичайно потужний і селективний інгібітор фактора коагуляції Ха, придатний для профілактики або лікування тромбоемболічних розладів.

Лікування або профілактика наведених вище розладів може здійснюватися шляхом введення терапевтично ефективної кількості Сполуки (I) суб'єкту — людині або тварині, що потребує такого лікування або профілактики. Лікування Сполукою (I) може здійснюватися шляхом її використання як єдиної складової, як інгредієнта фармацевтичної композиції або в комбінації з іншими терапевтичними агентами. Сполука (I) може бути введена

перорально, шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії, у вигляді внутрішньовенного болюсу або будь-яким іншим придатним способом, таким чином, що він переважно дозволяє досягти бажаного ефекту запобігання індукованому фактором Ха утворенню тромбіну з протромбіну.

Раніше не було відомо про існування кристалічних форм Сполуки (I). Існує потреба в кристалічних формах, які можуть продемонструвати бажані та корисні хімічні і фізичні властивості. Також існує потреба в надійних і відтворюваних способах одержання, очищення та введення в лікарські форми Сполуки (I), що дозволило б її комерціалізацію. Даний винахід спрямований на вказані, а також на інші важливі аспекти.

Даний винахід пропонує кристалічні форми Сполуки (I):



способи одержання таких форм; фармацевтичні композиції, що містять такі форми; а також способи лікування тромбоемболічних розладів за допомогою таких кристалічних форм або таких фармацевтичних композицій. Варіанти вказаних кристалічних форм включають описані в даному описі Форми N-1, N-3, H2-2, DC-4 та EGDA.5-5. Назви, які використовуються в даному описі для посилання на конкретну форму, наприклад "N-1", тощо, не повинні вважатися обмеженням з точки зору будь-якої іншої субстанції, що володіє подібними або ідентичними фізико-хімічними характеристиками, але скоріше слід розуміти, що вказані позначення являють собою прості ідентифікатори, які слід інтерпретувати у відповідності до характеристичної інформації, також наведеної в даному описі.

Вказані та інші аспекти винаходу будуть краще зрозумілими з наступного детального опису.

Винахід проілюстрований посиланням на додані фігури, які описані нижче.

Фігура 1 демонструє обчислені (22°C) та одержані експериментально (кімнатна температура) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми N-1 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідро-піразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 2 демонструє обчислені (22°C) та одержані експериментально (кімнатна температура) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми N-3 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 3 демонструє обчислені (-50°C) та одержані експериментально (-50°C) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми N-3 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 4 демонструє одержані на практиці (кімнатна температура) та обчислені (кімнатна температура і -50°C) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми H2-2 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 5 демонструє обчислені (22°C) та одержані експериментально (кімнатна температура) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми DC-4 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 6 демонструє обчислені (-50°C) та одержані експериментально (-50°C) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми DC-4 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 7 демонструє термограму диференціальної сканувальної калориметрії Форми N-1 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 8 демонструє термограму диференціальної сканувальної калориметрії Форми N-3 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 9 демонструє термограму диференціальної сканувальної калориметрії Форми H2-2 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 10 демонструє термограму диференціальної сканувальної калориметрії Форми DC-4 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 11 демонструє криву термогравіметричного аналізу Форми N-1 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-

оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 12 демонструє криву термогравіметричного аналізу Форми N-3 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 13 демонструє криву термогравіметричного аналізу Форми H2-2 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 14 демонструє криву термогравіметричного аналізу Форми DC-4 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Фігура 15 демонструє обчислені (22°C) та одержані експериментально (кімнатна температура) моделі рентгеноструктурного аналізу порошку ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$) Форми EGDA.5-5 кристалічного 3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-1-(4-метокси-феніл)-6-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону.

Даний винахід забезпечує, як мінімум в своїй частині, кристалічні форми Сполуки (I) як новий матеріал, зокрема у фармацевтично прийнятній формі. Термін "фармацевтично прийнятний" в даному описі означає ті сполуки, матеріали, композиції та/або лікарські форми, які в контексті медичного діагнозу є придатними для контакту з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем та ускладнень, з розумним співвідношенням користь/ризик. У деяких переважних варіантах Сполука (I) має істотною мірою чисту форму. Термін "істотною мірою чиста" в даному описі означає сполуку, чистота якої більше, ніж приблизно 90%, зокрема більше, ніж 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 і 99% (мас), в тому числі дорівнює приблизно 100% (мас.) Сполуки (I) на базі маси сполуки. Решта матеріалу включає іншу(і) форму(и) сполуки та/або реакційні домішки та/або домішки обробки, що утворилися в процесі одержання. Наприклад, кристалічна форма Сполуки (I) може вважатися істотною мірою чистою в тому, що вона має чистоту більше, ніж 90% (мас.) за даними вимірювання за допомогою засобів, що були на той час відомими і загальноновизнаними в рівні техніки, де решта матеріалу, менш ніж 10% (мас), включає іншу(і) форму(и) сполуки та/або реакційні домішки та/або домішки обробки.

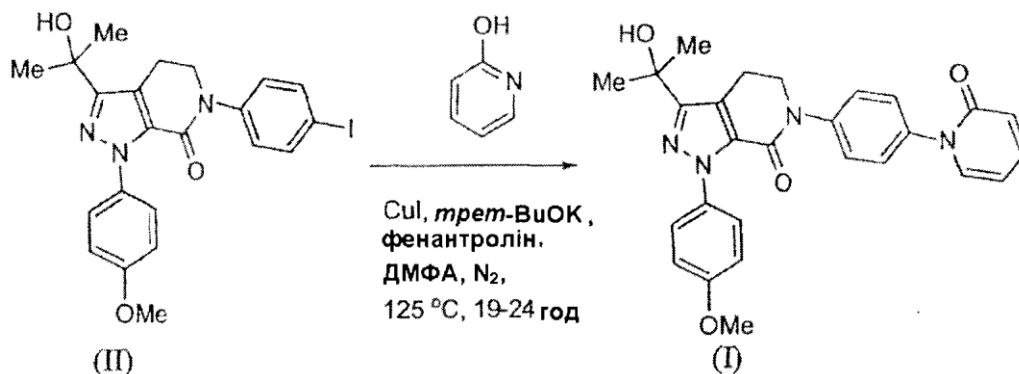
В даному описі "поліморф" означає кристалічні форми, що мають такий же хімічний склад, але інше просторове розташування молекул та/або іонів, що утворюють кристал.

В даному описі "сольват" означає кристалічну форму молекули та/або іонів, яка додатково включає молекули розчинника або розчинників, включені в кристалічну структуру. Молекули розчинника в сольваті можуть бути присутні з регулярним розташуванням та/або з нерегулярним розташуванням. Сольват може включати стехіометричну або нестехіометричну кількість молекул розчинника. Наприклад, сольват з нестехіометричною кількістю

молекул розчинника може бути результатом часткової втрати розчинника з сольвату.

В даному описі "аморфний" означає тверду форму молекули та/або іонів, яка не є кристалічною. Аморфна тверда речовина не виявляє моделі рентгеноструктурного аналізу порошку з гострими максимумами.

Сполука (I) може бути виготовлена з викорис-



Сполука (I) утворюється із Сполуки (II) в інертній атмосфері, звичайно N_2 , шляхом забезпечення контакту 2-гідрокси-піридину, в присутності CuI та калію трет-бутоксиду, з 1,10-фенантроліном в ДМФА. Реакційну суміш нагрівають до 125°C , витримуючи при цій температурі протягом 19-24 год. Одразу після досягнення кінцевої точки реакційну суміш охолоджують приблизно до 125°C і додають твердий калію фосфат у вигляді порошку. Після перемішування протягом 45 хвилин повільно додають розчин гідроксиду амонію і продовжують перемішування протягом 30 хвилин, в ході якого продукт кристалізується. Одержану суспензію далі фільтрують і промивають по черзі розчином гідроксиду амонію, водою та МТБЕ. Ізольований кінцевий продукт сушать при $50\text{--}60^\circ\text{C}$ під вакуумом.

Можуть бути забезпечені зразки кристалічних форм з істотною мірою чистою фазовою гомогенністю, що вказує на присутність домінуючої кількості єдиної кристалічної форми і, необов'язково, незначних кількостей однієї або більше інших кристалічних форм. Присутність більш ніж однієї кристалічної форми в зразку може бути визначена за такими методами, як рентгеноструктурний аналіз порошку (PXRD) або твердофазна спектроскопія ядерного магнітного резонансу (SSNMR). Наприклад, присутність додаткових піків при порівнянні експериментально одержаного зразка PXRD з моделлю імітованого зразка PXRD може показувати більш ніж одну кристалічну форму в зразку. Імітована PXRD може бути обчислена на базі рентгенівських даних для окремого кристалу, див. Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963. Переважно, кристалічна форма має істотною мірою чисту фазову гомогенність, на що вказує площа додаткових піків, які відсутні на імітованій моделі XRPD, менш ніж 10%, переважно, менш ніж 5%, і більш переважно, менш ніж 2% від загальної площі піків в експериментально одержаній моделі PXRD. Найбільш переважною є кристалічна фор-

манням способів, добре відомих кваліфікованому фахівцю в галузі органічного синтезу, а також способів, розкритих в опублікованій заявці США 2003/0191115 та заявках США 11/234,942, 11/235,647 і 11/235,731, розкриття яких, таким чином, включено до даного опису шляхом посилання у всій їх повноті.

ма, що має істотною мірою чисту фазову гомогенність з площею додаткових піків, які відсутні в імітованій моделі PXRD, менш ніж 1% від загальної площі піків в експериментально одержаному зразку PXRD.

Методики одержання кристалічних форм відомі з рівня техніки. Кристалічні форми можуть бути виготовлені за різноманітними способами, в тому числі, наприклад, кристалізацією або перекристалізацією з придатного розчинника, сублимацією, ростом з розплаву, твердофазною трансформацією з іншої фази, кристалізацією з надкритичної рідини, а також розпиленням крізь сопло. Методи кристалізації або перекристалізації кристалічних форм з суміші розчинників включають, наприклад, випаровування розчинника, зменшення температури суміші розчинників, затравка кристалами перенасиченої суміші розчинників молекули та/або солі, сушіння виморожуванням суміші розчинників, а також додавання антирозчинників до суміші розчинників. Методи кристалізації з високою продуктивністю можуть бути використані для одержання кристалічних форм, в тому числі поліморфів.

Кристали лікарських засобів, в тому числі поліморфів, способи одержання і характеризистика кристалів лікарських засобів обговорюються в Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

У випадку методів кристалізації, в яких використовуються розчинники, вибір розчинника або розчинників звичайно залежить від одного або більше факторів, таких як розчинність сполуки, техніка кристалізації, а також тиск випарів розчинника. Можуть бути використані комбінації розчинників, наприклад, сполуку можна розчинити в першому розчиннику для утворення розчину, з подальшим додаванням антирозчинника для зменшення розчинності сполуки в розчині з утворенням кристалів. Антирозчинник — це розчинник, в якому сполука має низьку розчинність. Придатні розчинники для одержання кристалів включають

полярні і неполярні розчинники.

В одному способі одержання кристалів Сполуки (I) суспендують та/або перемішують в придатному розчиннику з одержанням рідкої суспензії, яку можна нагрівати для прискорення розчинення. Термін "суспензія" в даному описі означає насичений розчин Сполуки (I), який може також містити додаткову кількість Сполуки (I) з утворенням гетерогенної суміші Сполуки (I) і розчиннику при даній температурі. Придатні в цьому відношенні розчинники включають, наприклад, полярні апротонні розчинники, полярні протонні розчинники, неполярні розчинники, а також суміші двох або більше з вказаних розчинників.

Придатні полярні апротонні розчинники включають, наприклад, дихлорметан (CH_2Cl_2 або ДХМ), тетрагідрофуран (ТГФ), ацетон, метилетилкетон (МЕК), диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід (ДМАЦ), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідінон (НМП), формамід, N-метилацетамід, N-метилфосфамід, ацетонітрил (АЦН або MeCN), диметилсульфоксид (ДМСО), пропіонітрил, етилформіат, метилацетат (MeOAc), етилацетат (EtOAc), ізопропілацетат (iPrOAc) бутилацетат (BuOAc), трет-бутилацетат, гексахлорацетон, діоксан, сульфолан, N,N-диметилпропіонамід, нітрометан, нітробензол і гексаметилфосфорамід.

Придатні полярні протонні розчинники включають, наприклад, спирти і гліколі, такі як H_2O , метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, ізопропанол (ІПА), 1-бутанол (1-BuOH), 2-бутанол (2-BuOH), ізо-бутиловий спирт, трет-бутиловий спирт, 2-нітроетанол, 2-фторетанол, 2,2,2-трифторетанол, етиленгліколь, 2-метоксietанол, 2-етоксietанол, діетиленгліколь, 1-, 2- або 3-пентанол, нео-пентиловий спирт, трет-пентиловий спирт, діетиленгліколю монометилловий ефір, діетиленгліколю моометилловий ефір, циклогексанол, бензиловий спирт, фенол, гліцерину і метил-трет-бутиловий ефір (МТБЕ).

Переважаючі розчинники включають, наприклад, ацетон, H_2O , MeCN , CH_2Cl_2 , ТГФ, етанол, n-BuOH, 2-BuOH, ІПА та EtOAc .

Інші розчинники, придатні для одержання рідких суспензій Сполуки (I), на додаток до тих, приклади яких були наведені вище, будуть очевидні для фахівця в даній галузі на базі на даного розкриття.

Кристали затравки можуть бути додані до будь-якої кристалізаційної суміші з метою сприяння кристалізації. Як буде зрозуміло для фахівця в даній галузі, затравку використовують як засіб керування ростом конкретної кристалічної форми або як засоби керування розподілом розміру частинок кристалічного продукту. Відповідно, обчислення необхідних для затравки кристалів залежить від розміру доступної затравки і бажаного розміру середньої частинки продукту, як описано, наприклад, в "Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. Загалом, кристали затравки меншого розміру необхідні для ефективного керування ростом кристалів в серії. Кристали затравки меншого розміру можуть бути одержані

шляхом просіювання, помелу або мікронізації кристалів більшого розміру, а також мікрокристалізацією розчинів. Слід звернути увагу на те, що помел або мікронізація кристалів не повинні призводити до будь-яких змін кристалічної структури бажаної кристалічної форми або до перетворення форми (тобто зміна на аморфну форму або інший поліморф).

Охолоджену суміш можна фільтрувати під вакуумом, та виділені тверді речовини можна промивати придатним розчинником, таким як розчинник для холодної перекристалізації, і сушити в струмені азоту для одержання бажаної кристалічної форми. Ізольовані тверді речовини можуть бути проаналізовані за допомогою придатної спектроскопічної або аналітичної техніки, такої як SSNMR, DSC, PXRD або подібної, щоб підтвердити утворення переважної кристалічної форми продукту. Кінцева кристалічна форма звичайно утворюється в кількості більше, ніж приблизно 70% (мас.) виходу ізольованої речовини, але переважно, більше, ніж 90% (мас.) на базі маси Сполуки (I), початково використовуваної в методиці кристалізації. При необхідності продукт може бути сумісно помелений або пропущений крізь сито з метою усунення комків продукту.

Кристалічні форми можуть бути виготовлені безпосередньо з реакційного середовища кінцевої стадії процесу одержання Сполуки (I). Це може бути досягнуто, наприклад, використанням на кінцевій стадії процесу розчинника або суміші розчинників, з яких може кристалізуватися Сполука (I). Альтернативно, кристалічні форми можуть бути одержані за методами дистиляції або додавання розчинника. Придатні розчинники для цієї мети включають будь-який з розчинників, описаних в даному описі, в тому числі протонні полярні розчинники, такі як спирти, а також апротонні полярні розчинники, такі як кетони.

З використанням загальних вказівок реакційна суміш може бути профільтрована для видалення будь-яких небажаних домішок, неорганічних солей, тощо, з подальшим промиванням розчинником реакції або розчинником для кристалізації. Одержаний розчин може бути упарений для видалення надлишку розчинника або газоподібних складових. Якщо використовується дистиляція, кінцева кількість зібраного дистиляту може варіювати в залежності від факторів процесу, в тому числі, наприклад, від розміру ємності, здатності змішування, тощо, з використанням загальних вказівок, реакційний розчин може бути дистильований до приблизно {фракція (1/10)} початкового об'єму перед здійсненням заміни розчинника. Може бути відібраний зразок реакційної суміші і здійснене кількісне визначення ступеню перебігу реакції та % (мас.) продукту у відповідності до стандартних методів обробки. За бажанням, додатковий реакційний розчинник може бути доданий або видалений з метою оптимізації реакційної концентрації. Переважно, кінцеву концентрацію доводять приблизно до 50% (мас); в цій точці звичайно утворюється суспензія.

Переважно, можна додавати розчинники безпосередньо до реакційної судини без дистиляції

реакційної суміші. Переважними розчинниками для цієї мети є розчинники, які можуть кінцем кінцем бути включені до кристалічної решітки, як обговорювалося вище у зв'язку з обміном розчинника. Хоча кінцева концентрація може варіювати в залежності від бажаної чистоти, виходу, тощо, кінцева концентрація Сполуки (I) в розчині переважно становить від приблизно 4% до приблизно 7%. Реакційну суміш можна перемішувати з наступним додаванням розчинника та одночасно нагрівати. Як приклад для ілюстрації, реакційну суміш можна перемішувати протягом приблизно 1 години при нагріванні приблизно до 70°C. Реакційну суміш переважно фільтрують в гарячому стані і промивають розчинником реакції, доданим розчинником або їх комбінацією. Кристали затравки можуть бути додані до будь-якого кристалізаційного розчину, щоб ініціювати кристалізацію.

Різні форми, описані в даному описі, можна відрізнити одна від одної шляхом використання різних методів аналізу, відомих середньому фахівцю в даній галузі. Такі методи включають, не обмежуючись ними, твердофазну спектроскопію ядерного магнітного резонансу (SSNMR), рентгеноструктурний аналіз порошку (PXRD), диференційну сканувальну калориметрію (DSC) та/або термогравіметричний аналіз (TGA).

Середньому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що модель рентгенівського аналізу може бути одержана з помилкою вимірювання, яка залежить від використаних умов вимірювання. Зокрема, загалом відомо, що значення інтенсивності в моделі рентгеноструктурного аналізу можуть варіювати в залежності від використаних умов вимірювання. Крім того, слід розуміти, що значення відносної інтенсивності також можуть варіювати в залежності від умов експерименту і, відповідно, точний порядок інтенсивності не слід брати до уваги. Додатково, помилка вимірювання кута дифракції для традиційної моделі рентгеноструктурного аналізу звичайно становить приблизно 5% або менше, і такий ступінь помилки вимірювання слід взяти до уваги в тому, що стосується згаданих вище кутів дифракції. Таким чином, повинно бути зрозуміло, що кристалічні форми за даним винаходом не обмежуються кристалічними формами, які забезпечують моделі рентгеноструктурного аналізу, повністю ідентичні моделям рентгеноструктурного аналізу, зображеним на доданих фігурах, розкритих в даному описі. Будь-які кристалічні форми, які забезпечують моделі рентгеноструктурного аналізу, істотною мірою ідентичні розкритим на доданих фігурах, знаходяться в межах даного винаходу. Здатність з'ясувати істотну міру ідентичності моделей рентгеноструктурного аналізу знаходиться в межах компетенції середнього фахівця в даній галузі.

В одному аспекті даного винаходу Форма N-1 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним: Виміри комірки:

$$\begin{aligned} a &= 9,534 \text{ (1) } \text{\AA} \\ b &= 9,842 \text{ (1) } \text{\AA} \\ c &= 13,469 \text{ (1) } \text{\AA} \\ \alpha &= 87,95 \text{ (1)} \end{aligned}$$

$$\beta = 83,18 \text{ (1)}$$

$$\gamma = 70,22 \text{ (1)}$$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 1, де кристалічна форма знаходиться при температурі приблизно +22°C.

В іншому аспекті Форма N-1 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 3.

В іншому аспекті Форма N-1 може бути описана моделлю рентгеноструктурного аналізу порошку (фіг. 1), що включає наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda$, $= 1,5418\text{\AA}$): $6,6\pm 0,1$, $11,3\pm 0,1$, $12,5\pm 0,1$, $15,6\pm 0,1$, $19,2\pm 0,1$ та $20,3\pm 0,1$ при температурі приблизно 22°C.

В іншому аспекті Форма N-1 може бути описана термограмою диференціальної сканувальної калориметрії (фіг. 7), яка демонструє виникнення піку при температурі приблизно 222-226°C.

В іншому аспекті Форма N-1 може бути описана кривою термогравіметричного аналізу (фіг. 11), яка демонструє незначну втрату маси до приблизно 200°C.

В іншому аспекті Форма N-3 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним:

Виміри комірки:

$$a = 8,959 \text{ (3) } \text{\AA}$$

$$b = 9,840 \text{ (2) } \text{\AA}$$

$$c = 14,826 \text{ (6) } \text{\AA}$$

$$\alpha = 76,27 \text{ (2)}$$

$$\beta = 86,38 \text{ (2)}$$

$$\gamma = 69,18 \text{ (2)}$$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 1, де кристалічна форма знаходиться при температурі приблизно +22°C.

В іншому аспекті Форма N-3 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним:

Виміри комірки:

$$a = 8,933 \text{ (1) } \text{\AA}$$

$$b = 9,811 \text{ (3) } \text{\AA}$$

$$c = 14,751 \text{ (5) } \text{\AA}$$

$$\alpha = 76,32 \text{ (2)}$$

$$\beta = 85,99 \text{ (2)}$$

$$\gamma = 69,01 \text{ (2)}$$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 1, де кристалічна форма знаходиться при температурі -50°C.

В іншому аспекті Форма N-3 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 4.

В іншому аспекті Форма N-3 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 4a.

В іншому аспекті Форма N-3 може бути описана моделлю рентгеноструктурного аналізу порошку (фіг. 2), що включає наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda$, $= 1,5418\text{\AA}$): $6,1\pm 0,1$, $9,9\pm 0,1$, $12,2\pm 0,1$, $15,4\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$, $23,1\pm 0,1$ та $24,4\pm 0,1$ при температурі приблизно 22°C.

В іншому аспекті Форма N-3 може бути описана

на термограмою диференціальної сканувальної калориметрії (фіг. 8), яка демонструє виникнення піку приблизно при 183-187°C.

В іншому аспекті Форма N-3 може бути описана кривою термогравіметричного аналізу (фіг. 12), яка демонструє незначну втрату маси до приблизно 150°C.

В іншому аспекті Форма H2-2 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним:

Виміри комірки:

$a = 16,445 \text{ (2) \AA}$

$b = 17,319 \text{ (1) \AA}$

$c = 18,997 \text{ (2) \AA}$

$\alpha = 71,65 \text{ (1) (1)}$

$\beta = 78,86 \text{ (1)}$

$\gamma = 87,78 \text{ (1)}$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 4, де кристалічна форма знаходиться при температурі приблизно -50°C.

В іншому аспекті Форма H2-2 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 5.

В іншому аспекті Форма H2-2 може бути описана моделлю рентгеноструктурного аналізу порошку (фіг. 4), що включає наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$): $5,4\pm 0,1$, $9,7\pm 0,1$, $12,2\pm 0,1$, $14,6\pm 0,1$, $16,2\pm 0,1$ та $22,3\pm 0,1$ при температурі приблизно 22°C.

В іншому аспекті Форма H2-2 може бути описана термограмою диференціальної сканувальної калориметрії (фіг. 9), яка демонструє ендотерму в інтервалі вище кімнатної температури до 80°C.

В іншому аспекті Форма H2-2 може бути описана кривою термогравіметричного аналізу (фіг. 13), яка демонструє втрату маси приблизно 7,1% приблизно до 80°C.

В іншому аспекті Форма DC-4 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним:

Виміри комірки:

$a = 8,951 \text{ (2) \AA}$

$b = 9,789 \text{ (3) \AA}$

$c = 17,263 \text{ (4) \AA}$

$\alpha = 69,30 \text{ (2)}$

$\beta = 83,24 \text{ (2)}$

$\gamma = 69,78 \text{ (2)}$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 1, де кристалічна форма знаходиться при температурі приблизно +22°C.

В іншому аспекті Форма DC-4 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним:

Виміри комірки:

$a = 8,933 \text{ (1) \AA}$

$b = 9,778 \text{ (1) \AA}$

$c = 17,227 \text{ (1) \AA}$

$\alpha = 69,19 \text{ (1)}$

$\beta = 83,06 \text{ (1)}$

$\gamma = 69,66 \text{ (1)}$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 1,

де кристалічна форма знаходиться при температурі приблизно -50°C. В іншому аспекті Форма DC-4 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 6.

В іншому аспекті Форма DC-4 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 6а.

В іншому аспекті Форма DC-4 може бути описана моделлю рентгеноструктурного аналізу порошку (фіг. 5), що включає наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$): $5,5\pm 0,1$, $11,8\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$, $15,2\pm 0,1$, $18,8\pm 0,1$, $21,1\pm 0,1$ та $23,8\pm 0,1$ при температурі приблизно 22°C.

В іншому аспекті Форма DC-4 може бути описана термограмою диференціальної сканувальної калориметрії (фіг. 10), яка демонструє ендотерму в інтервалі приблизно 65-85°C.

В іншому аспекті Форма DC-4 може бути описана кривою термогравіметричного аналізу (фіг. 14), яка демонструє втрату маси приблизно 15,2% приблизно до 85°C.

В іншому аспекті даного винаходу Форма EGDA.5-5 Сполуки (I) може бути описана параметрами елементарної комірки, що істотною мірою дорівнюють наступним:

Виміри комірки:

$a = 9,005 \text{ (3) \AA}$

$b = 9,854 \text{ (2) \AA}$

$c = 16,283 \text{ (5) \AA}$

$\alpha = 84,88 \text{ (2)}$

$\beta = 81,95 \text{ (2)}$

$\gamma = 68,19 \text{ (1)}$

просторова група P-1

молекули/асиметричний одиничний елемент 1, де кристалічна форма знаходиться при температурі приблизно +22°C.

В іншому аспекті Форма N-1 може бути описана дробовими атомними координатами, що істотною мірою є такими, як наведено в табл. 7.

В іншому аспекті Форма EGDA.5-5 може бути описана моделлю рентгеноструктурного аналізу порошку (фіг. 15), що включає наступні значення 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418\text{\AA}$): $5,5\pm 0,1$, $12,0\pm 0,1$, $12,5\pm 0,1$, $14,8\pm 0,1$, $16,8\pm 0,1$, $20,6\pm 0,1$, $21,5\pm 0,1$, $22,7\pm 0,1$ та $24,4\pm 0,1$ при температурі приблизно 22°C.

Хоча Форма N-1 є термодинамічно більш стабільною при кімнатній температурі, виявлено, що різні форми співкристалізуються з кількох різних сумішей розчинників. Оскільки форма N-3 плавиться приблизно на 40°C нижче за Форму N-1, ці форми є ефективно монотропними, причому Форма N-1 є більш стабільною при всіх температурах. Ізотерми сорбції води Форми N-1 вказують на те, що Форма N-1, по суті, є негігроскопічною.

Кристалічні форми Сполуки (I), описані в даному описі, можуть бути введені у фармацевтичні композиції та/або використані в терапевтичних та/або профілактичних способах. Вказані способи включають, не обмежуючись ними, введення кристалічної сполуки (I) окремо або в комбінації з одним або більше інших фармацевтично активних агентів, в тому числі агентів, які можуть бути придатними для лікування розладів, згаданих в даному описі.

"Терапевтично ефективна кількість" включає кількість кристалічних форм Сполуки (I), яка ефективно інгібує фактор Ха при введенні окремо або в комбінації. Якщо Сполуку (I) застосовують в комбінації з іншим лікарським засобом, комбінація сполук, описана в даному описі, може давати синергічну комбінацію. Синергія, як описано, наприклад, в Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55, виникає, коли ефект сполук при введенні в комбінації є сильнішим за адитивний ефект сполук, які вводять окремо. Загалом, синергічний ефект найбільш чітко демонструється на субоптимальних концентраціях сполук. Синергія може виявлятися з точки зору нижчої цитотоксичності, підвищення антитромботичного впливу або деяких інших корисних ефектів комбінації в порівнянні з окремими компонентами.

В даному описі "лікування" включає лікування патологічного стану у ссавця, особливо у людини, і включає: (а) запобігання виникненню патологічного стану у ссавця, зокрема, коли такий ссавець схильний до патологічного стану, але поки що не має діагнозу наявності такого стану; (b) гальмування патологічного стану, тобто зупинку розвитку; та/або (c) полегшення патологічного стану, тобто, регрес патологічного стану.

Кристалічні форми Сполуки (I) і фармацевтичні композиції на їх основі можуть бути придатними для інгібування фактору Ха. Відповідно, даний винахід пропонує способи лікування та/або профілактики тромбоемболічних розладів у ссавців (тобто, розладів, пов'язаних з фактором Ха). В цілому, тромбоемболічний розлад являє собою захворювання системи кровообігу, спричинене згустками крові (тобто, захворювання, що включають утворення фібрину, активацію тромбоцитів та/або агрегацію тромбоцитів).

Термін "тромбоемболічні розлади" в даному описі включає артеріальні тромбоемболічні серцево-судинні розлади, венозні тромбоемболічні серцево-судинні розлади, а також тромбоемболічні розлади в камерах серця. Термін "тромбоемболічні розлади" в даному описі також включає специфічні розлади, вибрані, не обмежуючись ними, з нестабільної стенокардії або інших гострих коронарних синдромів, фібриляції передсердь, першого або поворотного інфаркту міокарду, ішемічної раптової смерті, минулого ішемічного нападу, інсульту, атеросклерозу, оклюзійного захворювання периферичних артерій, тромбозу вен, тромбозу глибоких вен, тромбофлебиту, емболії артерій, тромбозу коронарних артерій, тромбозу мозкових артерій, мозкової емболії, ниркової емболії, легеневої емболії, а також тромбозу, що є результатом (а) протезних клапанів або інших імплантатів, (b) постійно встановлених катетерів, (c) шунтів, (d) екстракорпорального кровообігу, (e) гемодіалізу або (f) інших процедур, в ході яких кров контактує із штучною поверхнею, що сприяє тромбозу. Наголошується, що тромбоз включає оклюзію (наприклад, після обхідного анастомозу) і повторну оклюзію (наприклад, в ході або після підшкірної трансплюмінальної ангіопластики коронарних судин). Тромбоемболічні розлади можуть бути результатом різноманітних станів, в тому числі, але

не обмежуючись ними, атеросклерозу, хірургічного втручання або ускладнень хірургічного втручання, тривалої імобілізації, фібриляції передсердь, вродженої тромбофілії, раку, діабету, впливу лікарських засобів або гормонів, а також ускладнень вагітності. Вважається, що антикоагулянтна дія сполук за даним винаходом є результатом інгібування фактору Ха або тромбіну.

Способи переважно включають введення пацієнту фармацевтично ефективної кількості нових кристалів за даним винаходом, переважно в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та/або допоміжною речовиною. Відносні пропорції активного інгредієнта і носія та/або допоміжної речовини можуть бути визначені, наприклад, за розчинністю і хімічною природою матеріалів, вибраним способом введення і стандартною фармацевтичною практикою.

Кристалічні форми Сполуки (I) можна вводити пацієнту в таких лікарських формах для перорального застосування, як таблетки, капсули (кожна з яких включає форми тривалого вивільнення або сповільненого вивільнення), пігулки, порошки, гранули, еліксири, настоянки, суспензії, сиропи та емульсії. Вони також можуть бути введені у вигляді форм для внутрішньовенного (болюс або інфузії), внутрішньочеревинного, підшкірного або внутрішньом'язового введення, причому всі використані лікарські форми добре відомі середнім фахівцям в фармацевтичній галузі. Їх можна вводити окремо, але загалом вони будуть вводитися з фармацевтичним носієм, вибраним на базі вибраного способу введення і стандартної фармацевтичної практики.

Схема введення для кристалічних форм Сполуки (I) звичайно буде варіювати в залежності від відомих факторів, таких як фармакодинамічні характеристики конкретного агента, режим і спосіб введення; вид, вік, стать, стан здоров'я, медичний стан і маса тіла реципієнта; природа і тяжкість симптомів; вид супутнього лікування; частота лікування; спосіб введення, функція нирок і печінки пацієнта, а також бажаний ефект. Лікар або ветеринар може визначити і вказати ефективну кількість лікарського засобу, необхідного для запобігання, протидії або зупинки прогресування тромбоемболічного розладу. Очевидно, що декілька лікарських форм можуть вводитися в один і той же час. Дозування кристалічної форми Сполуки (I), яка буде найбільш придатною для профілактики або лікування, може варіювати в залежності від форми введення, вибраної конкретної кристалічної форми сполуки і фізіологічних характеристик конкретного пацієнта, що підлягає лікуванню. Загалом, спочатку можуть бути використані низькі дози і, при необхідності, вони можуть бути поступово збільшені до досягнення бажаного за відповідних обставин ефекту.

З використанням загальних вказівок, придатні дози у дорослих можуть варіювати в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 1000мг/кг маси тіла, а також всі комбінації і підкомбінації інтервалів і конкретних доз у вказаному інтервалі. Переважні дози можуть становити від приблизно 0,01 до приблизно 100мг/кг маси тіла на день шляхом інгаля-

ції, переважно, 0,1-70, більш переважно, 0,5-20мг/кг маси тіла на день для перорального введення, і від приблизно 0,01 до приблизно 50, переважно, 0,01-10мг/кг маси тіла на день для внутрішньовенного введення. В кожному окремому випадку дози можуть бути визначені у відповідності до факторів, характерних для суб'єкта, який підлягає лікуванню, таких як вік, маса тіла, загальний стан здоров'я та інші характеристики, які можуть вплинути на ефективність лікарського засобу. Кристалічні форми Сполуки (I) можна вводити в єдиній добовій дозі, або загальна добова доза може бути розділена на два, три або чотири прийоми щодня.

Для перорального введення в твердій формі, такий як таблетка або капсула, кристалічні форми Сполуки (I) можуть бути поєднані з нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, дикальцію фосфат, сульфат кальцію, маніт, сорбіт, тощо.

Переважно, на додаток до активного інгредієнта, тверді лікарські форми можуть містити цілий ряд додаткових інгредієнтів, що в даному описі мають назву "допоміжних речовин". Вказані допоміжні речовини включають, серед іншого, наповнювачі, зв'язувальні агенти, зм'ягчувальні агенти, засоби для зменшення зчеплення та дезінтегранти. Також можуть бути включені барвники. "Наповнювачі" в даному описі означають агенти, які створюють масу або об'єм препарату, щоб виготовляти таблетку практичним розміром для компресії. Прикладами наповнювачів є лактоза і целюлоза. "Зв'язувальні агенти" в даному описі означають агенти, які використовують для надання зв'язувальних якостей матеріалу у вигляді порошку з метою забезпечення того, що таблетка залишиться неушкодженою після пресування, а також для покращення плинності порошку. Прикладами типових зв'язувальних агентів є лактоза, крохмаль і різноманітні цукри. "Зм'ягчувальні агенти" у відповідності до даного опису виконують декілька функцій, в тому числі запобігають прилипанню таблеток до устаткування преса і покращують потік грануляту до пресування або інкапсулювання. Зм'ягчувальні агенти в більшості випадків являють собою гідрофобні матеріали. Однак, надмірне використання зм'ягчувальних агентів є небажаним, оскільки це може призводити до утворення препарату із зменшеним розпаданням та/або затримкою розчинення субстанції лікарського засобу. "Засоби для зменшення зчеплення" в даному описі означають субстанції, які можуть покращувати характеристики плинності матеріалу для грануляції. Приклади засобів для зменшення зчеплення включають тальк і колоїдний кремнію діоксид. "Дезінтегранти" в даному описі означають субстанції або суміші субстанцій, які додають до препарату, щоб полегшити руйнування або розпад твердої лікарської форми після введення. Матеріали, які можуть виконувати роль дезінтегрантів, включають різні види крохмалю, глину, целюлозу, альгін, камедь і поперечно зшиті полімери. Група дезінтегрантів, позначена як "супердезінтегранти", загалом використовується в невеликих кількостях в твердих лікарських формах, звичайно від 1 до 10 % (мас.)

на базі загальної маси лікарської форми. Кроскармелоза, кросповідон і натрій крохмаль гліколят являють собою приклади поперечно-зшитої целюлози, поперечно-зшитого полімеру і поперечно-зшитого крохмалю, відповідно. Натрій крохмаль гліколят набухає в 7-12 разів менше ніж за 30 секунд, і, таким чином, здійснює ефективну дезинтеграцію грануляту, який його містить.

Дезінтегрант, який переважно використовують в даному винаході, вибраний з групи, що включає різні види модифікованого крохмалю, натрій кроскармелозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу та кросповідон. Більш переважним дезінтегрантом за даним винаходом є модифікований крохмаль, такий як натрій крохмаль гліколят.

Переважні носії включають капсули або пресовані таблетки, в тому числі тверді фармацевтичні лікарські форми, описані в даному описі. Переважні форми капсул або пресованих таблеток загалом містять терапевтично ефективну кількість кристалічних форм Сполуки (I) та один або більше дезінтегрантів в кількості більше ніж приблизно 10% (мас.) по відношенню до загальної маси вмісту капсули або загальної маси таблетки.

Переважні препарати у формі капсул можуть містити кристалічні форми Сполуки (I) в кількості від приблизно 5 до приблизно 1000мг/капсулу. Переважні препарати у формі пресованих таблеток містять кристалічні форми Сполуки (I) в кількості від приблизно 5мг до приблизно 800мг/таблетку. Більш переважні препарати містять від приблизно 50 до приблизно 200мг/капсулу або пресовану таблетку. Переважно, лікарська форма у вигляді капсули або пресованої таблетки містить терапевтично ефективну кількість Форми N-1 Сполуки (I); поверхнево-активну речовину; дезінтегрант; зв'язувальний агент; зм'ягчувальний агент; і необов'язково додаткову фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, таку як наповнювачі, засоби для зменшення зчеплення, тощо; де дезінтегрант вибраний з різних видів модифікованого крохмалю, натрію кроскармелози, кальцію карбоксиметилцелюлози та кросповідону.

Для перорального введення у вигляді рідких лікарських форм кристалічні форми Сполуки (I) можуть бути поєднані з будь-яким неотруйним фармацевтично прийнятним інертним носієм для перорального застосування, таким як етанол, гліцерин, вода, тощо. Рідка композиція може містити підсолоджувач, який робить смак композиції більш прийнятним. Підсолоджувач може бути вибраний з цукру, такого як сахароза, маніт, сорбіт, ксиліт, лактоза, і т. п., або замінника цукру, такого як цикламат, сахарин, аспартам, і т. п. Якщо замінники цукру вибрані як підсолоджувач, кількість, яку використовують в композиціях за даним винаходом, буде значно меншою ніж у випадку, коли використовують цукор. Приймаючи це до уваги, кількість підсолоджувача може знаходитися в інтервалі від приблизно 0,1 до приблизно 50 % (мас), включаючи всі комбінації і підкомбінації інтервалів і конкретних кількостей у вказаних межах. Переважний інтервал кількостей становить від приблизно 0,5 до приблизно 30% (мас).

Більш переважними підсолоджувачами є цукри, і особливо сахароза. Виявлено, що розмір частинок порошкоподібної сахарози для використання здійснює істотний вплив на зовнішній вигляд готової композиції та прийнятність її смаку. Переважний розмір частинок компоненту сахарози для використання знаходиться в інтервалі від 200 до <325 меш US Standard Screen, а також всі комбінації та підкомбінації інтервалів і конкретних розмірів частинок у вказаних межах.

Стерильні ін'єкційні розчини можуть бути виготовлені шляхом введення кристалічних форм Сполуки (I) в необхідних кількостях у відповідні розчинники, при необхідності, з різноманітними іншими інгредієнтами, наведеними в даному описі, з наступною фільтрувальною стерилізацією. Загалом, дисперсії можуть бути виготовлені шляхом введення стерилізованого активного інгредієнта в стерильний носій, який містить середовище для диспергування та будь-які інші необхідні інгредієнти. У випадку стерильних порошків для виготовлення стерильних ін'єкційних розчинів, переважні способи виготовлення можуть включати техніку вакуумного сушіння та ліофільного сушіння з утворенням порошку активного інгредієнта, плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт, одержаний з розчину, попередньо обробленого стерильною фільтрацією.

Як повинно бути зрозуміло для середнього фахівця в даній галузі після ознайомлення з вказівками даного розкриття, при розчиненні Сполуки (I) втрачає свою кристалічну структуру, і, таким чином, розглядається як розчин Сполуки (I). Однак, всі форми за даним винаходом можуть бути використані для виготовлення рідких препаратів, в яких Сполука (I) може бути, наприклад, розчинена або суспендована. Крім того, кристалічні форми Сполуки (I) можуть бути введені в тверді препарати.

Рідкі композиції також можуть містити інші компоненти, які шаблонно використовують в рецептурі фармацевтичних композицій. Один приклад таких компонентів являє собою лецитин. Його використовують в композиціях за винаходом у вигляді емульгуючого агента в інтервалі 0,05-1% (мас), а також всі комбінації та підкомбінації інтервалів і конкретні кількості у вказаних межах. Більш переважно, емульгуючі агенти можуть бути використані в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 0,5% (мас). Інші приклади компонентів, які можуть бути використані, являють собою антимікробні консерванти, такі як бензойна кислота або парабен; суспендувальні агенти, такі як колоїдний кремнію діоксид; антиоксиданти; місцевоанестезуючі засоби для перорального застосування; ароматизатори і барвники.

Вибір таких необов'язкових компонентів та кількості, в якій їх використовують в композиціях за винаходом, знаходяться в межах компетенції фахівця в даній галузі і будуть навіть краще зрозумілими з робочих прикладів, наведених нижче.

Кристалічні форми Сполуки (I) можуть бути також сполучені з розчинними полімерами, такими як носії для цільової доставки лікарських засобів. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідінпіра-

новий співполімер, полігідроксипропілметакриламід-фенол, полігідроксиетил-аспартамідфенол або поліетиленоксид-полілізін, заміщений залишками пальмітоїлу. Крім того, кристалічна Сполука (I) може бути сполучена з класом полімерів, що розкладаються в біологічних системах, придатних для забезпечення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочна кислота, полігліколева кислота, співполімер полімолочної і полігліколевої кислоти, поліепсилон капролактон, полігідроксимасляна кислота, поліортоестери, поліацетали, полідигідропірани, поліціанакрилати і поперечно зшиті або амфіфільні блок-співполімери або гідрогелі.

Желатинові капсули кристалічних форм Сполуки (I) можуть містити кристалічну Сполуку (I) та рідкі або тверді композиції, описані в даному описі. Желатинові капсули також можуть містити порошкоподібні носії, такі як лактоза, крохмаль, похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринова кислота, тощо. Подібні наповнювачі можуть використовуватися для виготовлення пресованих таблеток. Як таблетки, так і капсули можуть вироблятися у вигляді продуктів тривалого вивільнення для забезпечення безперервного вивільнення лікарського засобу протягом декількох годин. Таблетки можуть мати цукрове покриття або плівкове покриття для маскування будь-якого неприємного смаку і захисту таблетки від впливу атмосферного повітря або кишково-розчинне покриття для вибіркового розпадання в шлунково-кишковому тракту.

Загалом, вода, придатне масло, сольовий розчин, водний розчин декстрози (глюкози), та відповідні розчини цукру та гліколі, таких як пропіленгліколь або поліетиленгліколі, є придатними носіями для парентеральних розчинів. Розчини для парентерального введення виготовляють шляхом розчинення кристалічної Сполуки (I) в носії і, при необхідності, шляхом додавання буферних речовин. Антиоксиданти, такі як бісульфіт натрію, сульфат натрію або аскорбінова кислота, окремо або в комбінації, являють собою придатні стабілізуючі агенти. Також можуть бути використані лимонна кислота та її солі і натрію ЕДТА. Парентеральні розчини також можуть містити консерванти, такі як бензалконію хлорид, метил- або пропілпарабен і хлорбутанол.

Придатні фармацевтичні носії описані у Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., розкриття якої, таким чином, включено до даного опису шляхом посилання у всій його повноті. Придатні фармацевтичні лікарські форми для введення сполук за даним винаходом можуть бути проілюстровані наступним чином:

Капсули

Велика кількість капсул може бути виготовлена шляхом наповнення стандартних твердих желатинових капсул, що складаються з двох частин, 100мг порошкоподібного активного інгредієнта (тобто, інгібітора фактора Ха), 150мг лактози, 50мг целюлози і 6мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули

Суміш активного інгредієнта в маслі, що перетравлюється в шлунково-кишковому тракті, такого як соєва олія, бавовняна олія або оливкова олія,

може бути виготовлена та уприснута за допомогою насосу з позитивним зміщенням в желатин для утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100мг активного інгредієнта. Далі капсули необхідно промити і висушити.

Таблетки

Велика кількість таблеток може бути виготовлена за традиційними способами, таким чином, що одиниця лікарської форми містить 100мг активного інгредієнта, 0,2мг колоїдного кремнію діоксиду, 5мг стеарату магнію, 275мг мікрокристалічної целюлози, 11мг крохмалю та 98,8мг лактози. Відповідні види покриття можуть бути застосовані для покращення смаку або затримки абсорбції.

Суспензія

Водна суспензія для перорального введення може бути виготовлена таким чином, що кожні 5мл будуть містити 25мг ретельно подрібненого активного інгредієнта, 200мг натрію карбоксиметилцелюлози, 5мг бензоату натрію, 1,0г розчину сорбіту, Фарм. США та 0,025мг ваніліну.

Ін'єкційні форми

Композиція для парентерального застосування, придатна для ін'єкційного введення, може бути виготовлена шляхом перемішування 1,5% (мас.) активного інгредієнта в 10% (об.) пропіленгліколю і води. Розчин стерилізують за допомогою звичайних методів.

Назальний спрей

Готують водний розчин, де кожен 1мл містить 10мг активного інгредієнта, 1,8мг метилпарабену 0,2мг пропілпарабену і 10мг метилцелюлози. Розчин розливають у флакони об'ємом 1мл.

Лікарські форми для легеневих інгаляцій

Готують гомогенну суміш активного інгредієнта в полісорбаті 80, де кінцевий вміст активного інгредієнта в контейнері становить 10мг, і кінцевий вміст полісорбату 80 в контейнері становить 1% (мас). Суміш вміщують в контейнери, контейнери обладнують клапанами та додають необхідну кількість дихлортетрафторетану під тиском.

Переважаюча кристалічна форма Сполуки (I) може виконувати роль компоненту (a) за даним винаходом і може незалежно мати будь-яку лікарську форму, таку як описані вище, а також може вводитися в різних комбінаціях, як викладено вище. З наступного розділу опису повинно бути зрозуміло, що (b) представляє один або більше агентів, як описано в даному описі, придатних для комбінованої терапії.

Таким чином, кристалічні форми Сполуки (I) можуть бути використані окремо або в комбінації з іншими діагностичними, антикоагулянтними, антиагрегантними, фібринолітичними, антитромботичними та/або профібринолітичними агентами. Наприклад, додаткове введення інгібіторів фактора Ха із стандартним гепарином, низькомолекулярним гепарином, прямими інгібіторами тромбіну (тобто, гірудином), аспірином, антагоністами рецептора фібриногену, стрептокіназою, урокіназою та/або тканинним активатором плазміногену може приводити до покращеної антитромботичної або тромболітичної ефективності або ефекту. Кристали, описані в даному описі, можуть вводитися з метою лікування тромботичних ускладнень у різ-

номанітних тварин, таких як примати, в тому числі людина, вівці, коні, велика рогата худоба, свині, собаки, щури та миші. Інгібування фактора Ха може бути корисним не тільки в антикоагулянтній терапії індивідумів, що мають тромботичні стани, але також коли може виникнути потреба в гальмуванні згортання крові, наприклад, для запобігання згортанню цілісної крові при зберіганні та запобігання згортанню в інших біологічних зразках для аналізів або зберігання. Таким чином, може бути доданий будь-який інгібітор фактора Ха, в тому числі кристалічні форми Сполуки (I), описані в даному описі, або забезпечений контакт з будь-яким середовищем, що містить або існує підозра на вміст фактора Ха, і в якому може бути бажаним загальмувати згортання крові.

Кристалічні форми Сполуки (I) можуть бути використані в комбінації з будь-яким антигіпертензивним або гіпохолестеринемічним агентом або агентом для регуляції обміну ліпідів, або для паралельного лікування рестенозу, атеросклерозу або гіпертензії. Деякі приклади агентів, які можуть бути придатні в комбінації з новою формою Сполуки (I) за даним винаходом для лікування гіпертонії, включають, наприклад, сполуки наступних класів: бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцієвих каналів та антагоністи альфа-рецепторів. Деякі приклади агентів, які можуть бути придатними в комбінації із сполукою за даним винаходом для лікування підвищених рівнів холестерину або порушення регуляції рівнів ліпідів, включають сполуки, що являють собою інгібітори ГМГ КоА редуктази, або сполуки класу фібрів.

Відповідно, компоненти (a) і (b) за даним винаходом можуть бути введені разом в одну дозовану лікарську форму (тобто, поєднані в одній капсулі, таблетці, порошку або рідині, тощо) як комбінований продукт. Якщо компоненти (a) і (b) не вводять разом в одну дозовану лікарську форму, компонент (a) може бути введений одночасно з компонентом (b) або в будь-якому порядку; наприклад, компонент (a) за даним винаходом може бути введений першим, з подальшим введенням компоненту (b), або вони можуть бути введені в зворотному порядку. Якщо компонент (b) містить більше, ніж один агент, вказані агенти можуть бути введені разом або в будь-якому порядку. Якщо їх вводять не одночасно, переважно введення компоненту (a) і (b) відбувається окремо з інтервалом менше приблизно однієї години. Переважно, спосіб введення компоненту (a) і (b) являє собою пероральне введення. Хоча може бути переважним вводити обидва компоненти - (a) і (b) - однаковим способом (наприклад, пероральне введення обох компонентів) або в однакових лікарських формах, за бажанням, вони можуть бути введені різними способами (наприклад, один компонент комбінованого лікарського засобу може вводитися перорально, а інший компонент може вводитися внутрішньовенно) або у вигляді різних лікарських форм.

Фармацевтичні набори, які можуть бути придатними для лікування різних розладів і містять терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції, що містить нову форму Сполуки (I), в одній або більше стерильних ємностей, також зна-

ходяться в межах даного винаходу. Набори можуть додатково включати традиційні компоненти фармацевтичного набору, які будуть очевидними для фахівців в даній галузі, ознайомлених з даним описом. Стерилізація ємності може бути здійснена з використанням традиційної методики стерилізації, добре відомої фахівцям в даній галузі.

Даний винахід додатково описаний в наступних прикладах. Всі наведені приклади являють собою фактичні приклади. Вказані приклади не призначені для обмеження контексту доданої формули винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Виготовлення Форми N-3

50г висушеної сирови Сполуки (I) розчиняють в 500мл CH_2Cl_2 при кімнатній температурі. 150мл 6N NH_4OH вміщують до розчину та перемішують як мінімум протягом 30хв при кімнатній температурі. Через 15-30хв відбувається розділення фаз, і дві фракції відокремлюють. Органічну фракцію перемішують з 150мл 1N HCl протягом щонайменше 30хв та відокремлюють від водної фракції. Органічну фракцію перемішують з 150мл води деіонізованої протягом щонайменше 30хв та відокремлюють від водної фракції.

Органічний розчин ретельно фільтрують крізь фільтр з розміром отворів 1мкм. 1100мл етилацетату додають до профільтованого органічного розчину. Може утворитися невеликий осад внаслідок низької розчинності продукту в етилацетаті. Здійснюють дистиляцію розчину/суспензії при температурі $<55^\circ\text{C}$ (температура кожуха) і тиску 180-400мм рт. ст. Відганяють приблизно 1000мл CH_2Cl_2 . Додають ще 500мл етилацетату. Продовжують дистиляцію до досягнення кінцевого об'єму приблизно 15-20мл/г внесеної речовини. Суспензію фільтрують під вакуумом за допомогою лійки Бюхнера з внутрішнім діаметром 12см та фільтрувального паперу Ватман 4. З одержаного вологого залишку на фільтрі ретельно видаляють рідину і промивають його етилацетатом (3x100мл), після чого знову видаляють рідину і промивають н-гептаном (2x100мл). Вологий залишок на фільтрі сушать при температурі $50-55^\circ\text{C}$ під вакуумом 20-28мм рт. ст. до досягнення втрати в масі при висушуванні (LOD) $<1\%$.

Приклад 2

Поліморфна трансформація N-3 до N-1

Суспензію 10г Прикладу 1 в 150мл 200 міцного етанолу (15мл/г) нагрівають до 65°C , витримуючи при цій температурі протягом 10хв. Додають 0,5г (5%) затравки кристалів Форми N-1 та перемішують при 250об./хв. Суспензію витримують при 65°C протягом 120-180хв, до тих пір, поки всі кристали перетворюються на Форму N-1 (контролюють за допомогою Raman). Суспензію охолоджують до 20°C , витримуючи при цій температурі протягом 60хв. Суспензію фільтрують і промивають 2x30мл EtOH. Одержаний вологий залишок на фільтрі сушать при температурі 60°C під вакуумом >25 мм рт. ст. Комки матеріалу видаляють, пропускаючи крізь сито 40 меш з одержанням кристалів Форми N-1.

Приклад 3

Одержання Форми H2-2

50мг висушеної сирови Сполуки (I) розчиняють в 4мл ТГФ. Додають 6мл води. Розчин упарюють під вакуумом 300-500 мм рт. ст. протягом 16-24 год. або до появи кристалів. Вказану процедуру повторюють з ізопропіламіном замість тетрагідрофурану.

Приклад 4

Одержання Форми DC-4

500мг висушеної сирови Сполуки (I) розчиняють в 6мл CH_2Cl_2 . Розчин упарюють, відкриваючи кришку для випарювання CH_2Cl_2 до появи кристалів. Суспензію фільтрують та сушать під вакуумом при кімнатній температурі.

Приклад 5

Одержання Форми EGDA.5-5

1,08г Прикладу 1 розчиняють в 8,5мл CH_2Cl_2 при температурі 40°C . 1мл одержаного розчину вміщують в 36мл діацетоксиетиленгліколю (ЕГДА). Далі в ємність для кристалізації вміщують 15мкл кристалів затравки EGDA.5-5 в ЕГДА.

Залишок 7,5мл розчину CH_2Cl_2 вміщують до кристалізаційної ємності. В межах 20 хвилин утворюється рідка суспензія, що містить EGDA.5-5.

Дані рентгеноструктурного аналізу порошку (PXRD) одержані з використанням приладу Bruker C2 GADDS (General Area Detector Diffraction System). Використовували випромінювання $\text{Cu K}\alpha$ (4 кВ, 50мА). Відстань від зразка до детектора становила 15см. Зразки порошку вміщували в запаєні скляні капіляри діаметром 1мм або менше; протягом вимірювання даних капіляр обертався. Дані одержували для $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ з тривалістю контакту із зразком як мінімум 2000 секунд. Одержані двовимірні дуги дифракції інтегрували для створення традиційної одновимірної моделі PXRD з розміром кроку $0,02$ градуси 2θ в інтервалі від 3 до 35 градусів 2θ .

Характерні положення піків дифракції (градуси $2\theta \pm 0,1$) при кімнатній температурі або при вказаній температурі визначали на базі моделі високої якості, одержаної за допомогою дифрактометра ($\text{CuK}\alpha$) з капіляром, що обертається, та калібрацією 29 за допомогою NIST або іншого придатного стандарту.

Дані рентгенівського аналізу для монокристалу одержували на серійному дифрактометрі Bruker-Nonius CAD4 (Bruker Axs, Inc., Madison WI). Параметри елементарної комірки одержували шляхом аналізу за методом найменших квадратів експериментальних даних дифрактометра з 25 відображеннями під великим кутом. Значення інтенсивності вимірювали з використанням випромінювання $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda \approx 1,5418\text{\AA}$) при постійній температурі за допомогою техніки варіабельного сканування 9-20 та здійснювали корекцію тільки для факторів поляризації-Лоренца. Імпульси фону одержували на кінцях області сканування протягом періоду часу, що становив половину від тривалості сканування. Альтернативно, дані для монокристалу одержували за допомогою системи Bruker-Nonius Каппа CCD 2000 з використанням випромінювання $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda \approx 1,5418\text{\AA}$). Індексацию та обробку виміряних даних інтенсивності здійснювали за допомогою пакету програмного забезпечення

ня HKL2000 в наборі Collect program suite R. Hoof, Nonius B.V. (1998). За показаннями, кристали охолоджували в холодному потоці оксфордської криогенної системи в ході збирання даних.

Структури пояснювали за допомогою прямих методів та очищували на базі одержаних відображень з використанням будь-якого з пакетів програм SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia, N.Y.) з незначними місцевими модифікаціями або кристалографічною упаковкою, MAXUS (maXus solution and refinement software suit: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, i K. Shankland. maXus являє собою комп'ютерну програму для розрізнення та очищення кристалічних структур з даних дифракції.

Одержані атомні параметри (координати і температурні фактори) вдосконалені за допомогою повної матриці найменших квадратів. Функція, мінімізована в ході в очищення, становила $\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R визначений як $\sum||F| - |F||/Z(|F_o|$, тоді як $R_w = [\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, де w являє собою відповідну вагову функцію на базі помилок вимірюваних значень інтенсивності. Карти відмінностей перевіряли для всіх стадій очищення. Атоми водню були введені в ідеальні положення з ізотропними температурними факторами, але ніякі параметри водню не були змінені.

"Гібридні" імітовані моделі рентгеноструктурного аналізу порошку створювали, як описано в літературі (Yin. S.; Scaringe, R.P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J.Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6(2), 80). Параметри комірки при кімнатній температурі одержували, здійснюючи очищення комірки з використанням програми CellRefine.xls. Вихідні дані включали положення 2-тета приблизно для 10 відображень, одержаних з експериментальної моделі для порошку при кімнатній температурі; відповідні показники Miller, hkl, розподіляли на базі даних для монокристалу, одержаних при низьких температурах. Новий (гібридний) PXRD обчислювали (за допомогою програмного забезпечення Alex або LatticeView), вставляючи молекулярну структуру, визначену при низьких температурах, в комірку при кімнатній температурі, одержану на першій стадії методики. Молекули вставляли у спосіб, при якому

зберігаються розмір і форма молекули і положення молекул щодо походження комірки, але дозволяється збільшувати міжмолекулярні відстані в комірку.

Експерименти диференціальної сканувальної калориметрії (DSC), здійснювали на приладі TA Instruments™ моделі Q1000. Зразок (приблизно 2-6мг) зважували в алюмінієвій кюветі, ретельно реєстрували масу з точністю до сотих долей міліграму та вміщували до DSC Інструмент продували газоподібним азотом зі швидкістю 50мл/хв. Дані одержували в інтервалі від кімнатної температури до 300°C при нагріванні із швидкістю 10°C/хв. Графік будували, спрямовуючи ендотермічні піки вниз.

Експерименти з термогравіметричного аналізу (TGA) здійснювали на приладі TA Instruments™ модель Q500. Зразок (приблизно 10-30мг) вміщували до попередньо зваженого платинового тиглю. Точно вимірювали масу зразка та реєстрували з точністю до тисячних долей міліграму за допомогою інструменту. Піч продували газоподібним азотом зі швидкістю 100мл/хв. Дані одержували в інтервалі від кімнатної температури до 300°C при нагріванні із швидкістю 10°C/хв.

Ізотерми сорбції вологи для N-1 одержували на приладі VTI SGA-100 Symmetric Vapor Analyzer з використанням зразка приблизно 10мг. Зразок сушили при температурі 60°C до досягнення втрати маси 0,0005% (мас.)/хв протягом періоду 10 хвилин. Зразок аналізували при температурі 25°C та 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 і 95% відносної вологості. Врівноваження при кожному значенні відносної вологості досягалося при досягненні швидкості 0,0003% (мас.)/хв протягом періоду 35 хвилин або максимум 600 хвилин.

Виготовляли різні кристалічні форми Сполуки (I) та її сольватів, які описані в табл. 1. Дані щодо елементарної комірки та інші властивості цих прикладів наведені в табл. 2a і 2b. Параметри комірки одержані за допомогою рентгенівського кристалографічного аналізу монокристалу. Детальний підрахунок елементарної комірки може бути знайдений в Розділі 3 Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillan, 1968).

Таблиця 1

Форма	Опис
N-1	Нерозведений кристал
N-3	Нерозведений кристал
H2-2	Дигідрат кристалу
DC-4	Дихлорметановий сольват кристалу

Таблиця 2a

Параметри елементарної комірки

Форма	T(°C)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°
N-1	+22	9,534(1)	9,842(1)	13,469(1)	87,95(1)	83,18(1)	70,22(1)
N-3	+22	8,959(3)	9,840(2)	14,826(6)	76,27(2)	86,38(2)	69,18(2)
N-3	-50	8,933(1)	9,811(3)	14,751(5)	76,32(2)	85,99(2)	69,01(2)
H2-2*	кімнатна температура	16,627	17,370	19,005	71,65	78,55	88,04
H2-2**	-50	16,445(2)	17,319(1)	18,997(2)	71,65(1)	78,86(1)	87,78(1)
DC-4	+22	8,951(2)	9,789(3)	17,263(4)	69,30(2)	83,24(2)	69,78(2)
DC-4	-50	8,933(1)	9,778(1)	17,227(1)	69,19(1)	83,06(1)	69,66(1)

* Одержані в результаті гібридних обчислень

** Комірка для форми H2-2 є або сдвоєною або псевдосдвоєною вздовж а.

Таблиця 2b

Параметри елементарної комірки (продовження)

Форма	T (°C)	V _m (Å ³)	Z'	SG	R	Сайти розчинника для Z'
N-1	+22	1180,8(2)	1	P-1	0,06	Немає
N-3	+22	1186(1)	1	P-1	0,15	Немає
N-3	-50	1172,6(6)	1	P-1	0,07	Немає
H2-2	кімнатна температура	5103,6	4	P-1	N/A	2H ₂ O
H2-2	-50	5038,7(7)	4	P-1	0,07	2H ₂ O
DC-4	+22	1327,7(5)	1	P-1	0,6	1 CH ₂ Cl ₂
DC-4	-50	1318,9(2)	1	P-1	0,052	1 CH ₂ Cl ₂

Примітки для таблиць:

T - температура для кристалографічних даних;

Z' - кількість молекул Сполуки (I) в кожній асиметричній одиниці (не елементарна комірка);

V_m - молярний об'єм, V(елементарної комірки)/(г молекул лікарського засобу на комірку);

SG - кристалографічна просторова група;

R - R-фактор (міра якості очищення).

Фракційні атомні координати для різних кристалічних форм наведені в табл. 3-7.

Таблиця 3

Параметри положення та приблизне стандартне відхилення для Форми N-1 при кімнатній температурі

Атом	x	y	z	B (ізо)
O8	0,0394(2)	0,2922(2)	0,3315(1)	3,3
O16	0,7335(2)	0,2489(2)	0,3565(2)	5,7
O26	-0,3835(2)	0,0761(2)	0,6244(2)	5,1
O31	0,0364(2)	0,2648(2)	-0,1195(1)	4,8
N1	0,3244(2)	0,2942(2)	0,2101(1)	2,5
N2	0,4619(2)	0,3090(2)	0,1867(1)	2,8
N25	-0,2931(2)	0,1728(2)	0,7419(1)	2,8
C3	0,5174(2)	0,3065(2)	0,2739(2)	2,5
C4	0,4166(2)	0,2903(2)	0,3540(2)	2,4
C5	0,4159(2)	0,2863(3)	0,4646(2)	3,1
C6	0,3171(2)	0,2020(3)	0,5083(2)	3,2
N7	0,1692(2)	0,2485(2)	0,4678(1)	2,6
C8	0,1563(2)	0,2739(2)	0,3685(2)	2,4
C9	0,2951(2)	0,2820(2)	0,3113(2)	2,2
C10	0,2435(2)	0,2903(2)	0,1287(2)	2,4
C11	0,1795(2)	0,1849(3)	0,1212(2)	2,8
C12	0,1104(2)	0,1796(3)	0,0369(2)	3,2

C13	0,1062(2)	0,2785(3)	-0,0389(2)	3,1
C14	0,1696(3)	0,3842(3)	-0,0311(2)	3,2
C15	0,2384(3)	0,3894(3)	0,0525(2)	2,9
C16	0,6664(2)	0,3274(3)	0,2743(2)	3,2
C17	0,6411(3)	0,4873(4)	0,2933(3)	6,0
C18	0,7647(3)	0,2822(5)	0,1780(3)	6,9
C19	0,0472(2)	0,2276(3)	0,5318(2)	2,6
C20	0,0681(3)	0,0973(3)	0,5803(2)	4,4
C21	-0,0450(3)	0,0794(3)	0,6484(2)	4,5
C22	-0,1786(2)	0,1912(3)	0,6675(2)	2,6
C23	-0,2013(3)	0,3192(3)	0,6181(2)	3,2
C24	-0,0881(3)	0,3388(3)	0,5502(2)	3,1
C26	-0,3931(3)	0,1096(3)	0,7123(2)	3,2
C27	-0,4979(3)	0,0896(3)	0,7914(2)	4,1
C28	-0,4996(3)	0,1295(3)	0,8867(2)	4,6
C29	-0,3995(3)	0,1951(4)	0,9113(2)	4,8
C30	-0,2987(3)	0,2147(3)	0,8391(2)	4,1
C32	0,0601(3)	0,3420(4)	-0,2074(2)	5,2
H161	0,845	0,255	0,357	5,5

Таблиця 4

Параметри положення та приблизне стандартне відхилення для Форми N-3 при температурі +22°C

Атом	x	y	z	B(A2)
O8	0,000(2)	-0,106(2)	-0,126(1)	3,0
O16	0,356(2)	0,378(2)	-0,201(1)	3,2
O26	0,576(2)	-0,657(2)	0,245(1)	3,
O31	-0,301(3)	-0,017(2)	-0,494(2)	5,1
N1	0,049(2)	0,143(2)	-0,270(2)	1,9
N2	0,083(3)	0,276(2)	-0,310(2)	2,1
N7	0,202(3)	-0,104(2)	-0,045(2)	2,2
N25	0,369(3)	-0,684(2)	0,181(2)	2,0
C3	0,162(3)	0,284(3)	-0,237(2)	1,9
C4	0,190(3)	0,171(3)	-0,156(2)	1,8
C5	0,259(3)	0,136(3)	-0,067(2)	2,1
C6	0,329(3)	-0,036(3)	-0,031(2)	2,9
C8	0,106(3)	-0,053(3)	-0,118(2)	2,4
C9	0,113(3)	0,082(3)	-0,189(2)	1,3
C10	-0,045(3)	0,108(3)	-0,335(2)	2,8
C11	-0,175(4)	0,208(3)	-0,375(2)	3,9
C12	-0,255(4)	0,170(3)	-0,438(2)	3,5
C13	-0,198(4)	0,010(3)	-0,436(2)	1,6
C14	-0,067(3)	-0,090(3)	-0,396(2)	2,3
C15	0,020(3)	-0,053(3)	-0,333(2)	1,7
C16	0,212(3)	0,434(3)	-0,252(2)	1,4
C17	0,083(3)	0,538(3)	-0,218(2)	2,9
C18	0,241(4)	0,476(3)	-0,353(2)	3,7
C19	0,234(3)	-0,252(3)	0,019(2)	2,3
C20	0,234(3)	-0,270(3)	0,108(2)	3,3
C21	0,289(3)	-0,421(3)	0,168(2)	2,8
C22	0,318(3)	-0,534(3)	0,118(2)	3,1
C23	0,312(3)	-0,514(3)	0,030(2)	2,5
C24	0,261(3)	-0,367(3)	-0,029(2)	2,8
C26	0,503(4)	-0,743(3)	0,240(2)	2,9
C27	0,557(4)	-0,901(3)	0,289(2)	3,7
C28	0,469(3)	-0,983(3)	0,272(2)	2,6
C29	0,339(3)	-0,925(3)	0,215(2)	2,7
C30	0,293(3)	-0,783(3)	0,166(2)	2,0
C32	-0,268(4)	-0,179(4)	-0,487(3)	2,0
H161	0,399	0,474	-0,211	

Таблиця 4а

Параметри положення та приблизне стандартне відхилення для Форми N-3 при температурі -50°C

Атом	x	y	z	B(ізо)
O8	0,0016(5)	-0,1082(5)	-0,1272(4)	2,4
O16	0,3570(6)	0,3809(5)	-0,2021(4)	3,4
O26	0,5809(6)	-0,6620(5)	0,2465(4)	3,0
O31	-0,3017(6)	-0,0191(6)	-0,4930(4)	3,7
N1	0,0511(7)	0,1465(6)	-0,2708(4)	2,0
N2	0,0845(7)	0,2734(6)	-0,3080(5)	2,1
N7	0,2007(7)	-0,1010(6)	-0,0417(4)	2,0
N25	0,3750(7)	-0,6924(6)	0,1798(4)	1,9
C3	0,1673(8)	0,2892(7)	-0,2413(6)	2,1
C4	0,1883(8)	0,1731(7)	-0,1599(5)	1,7
C5	0,2594(9)	0,1348(7)	-0,0656(6)	2,2
C6	0,3241(9)	-0,0359(8)	-0,0326(6)	2,4
C8	0,0993(8)	-0,0524(7)	-0,1173(5)	1,7
C9	0,1135(8)	0,0824(7)	-0,1823(5)	1,9
C10	-0,0337(8)	0,0997(8)	-0,3290(6)	2,1
C11	-0,1648(9)	0,2042(8)	-0,3796(6)	2,5
C12	-0,2529(9)	0,1627(8)	-0,4347(6)	2,6
C13	-0,2037(9)	0,0128(8)	-0,4402(5)	2,3
C14	-0,0674(9)	-0,0920(7)	-0,3917(6)	2,2
C15	0,0191(8)	-0,0500(7)	-0,3369(6)	1,9
C16	0,2140(9)	0,4253(8)	-0,2560(6)	2,7
C17	0,077(1)	0,5479(8)	-0,2175(7)	3,4
C18	0,242(1)	0,4832(8)	-0,3586(7)	3,9
C19	0,2326(8)	-0,2506(7)	0,0155(6)	2,0
C20	0,2442(9)	-0,2752(7)	0,1103(5)	1,9
C21	0,2874(9)	-0,4195(8)	0,1664(6)	2,4
C22	0,3224(8)	-0,5391(7)	0,1225(6)	2,1
C23	0,3079(9)	-0,5142(7)	0,0277(6)	2,3
C24	0,2645(9)	-0,3716(8)	-0,0279(5)	2,5
C26	0,5029(8)	-0,7401(7)	0,2397(6)	2,1
C27	0,5528(8)	-0,8988(8)	0,2894(6)	2,2
C28	0,4708(9)	-0,9844(8)	0,2761(6)	2,5
C29	0,3398(9)	-0,9297(7)	0,2141(6)	2,3
C30	0,2905(8)	-0,7802(8)	0,1670(6)	2,2
C32	-0,275(1)	-0,1750(9)	-0,4863(7)	4,4
H161	0,3991	0,4735	-0,2109	8,0

Таблиця 5

Параметри положення для Форми H2-2 при температурі -50°C

Атом	x	y	z	B(ізо)
O8	0,1543	0,6836	0,3918	3
O8'	0,5403	0,2894	0,0917	3
O16	0,2214	0,7339	0,0266	2
O16'	0,4957	0,2637	0,4465	4
O26	0,0920	0,3990	0,6840	4
O26'	0,6314	0,5725	-0,2065	4
O31	0,2574	1,0232	0,3799	3
O31'	0,4679	-0,0437	0,0936	3
O48	0,6868	0,6943	0,3909	4
O56	0,7191	0,7369	0,0328	3
O66	0,6301	0,3948	0,6892	4
O71	0,7520	1,0357	0,3816	4
O78	0,0485	0,2869	0,0842	3

O86	0,0093	0,2516	0,4409	3
O90	0,5944	0,4050	0,8345	4
O92	0,6569	0,5655	0,6510	8
O93	0,6733	0,7114	0,5387	5
O94	0,1204	0,5670	0,6442	5
O95	0,1577	0,7128	0,5326	4
O96	0,1351	0,5683	-0,2135	5
O97	0,3824	0,7349	0,0475	3
O98	0,0877	0,4030	0,8295	4
O99	0,8785	0,7336	0,0560	3
O101	-0,0351	-0,0475	0,0896	3
N1	0,1932	0,8035	0,2365	2
N1'	0,5175	0,1713	0,2468	2
N2	0,1930	0,8388	0,1614	2
N2'	0,5046	0,1401	0,3244	3
N7	0,1545	0,5850	0,3362	2
N7'	0,5830	0,3826	0,1399	2
N25	0,0680	0,3268	0,6079	2
N25'	0,6675	0,6400	-0,1306	2
N41	0,6983	0,8137	0,2370	2
N42	0,6931	0,8469	0,1630	2
N47	0,6657	0,5953	0,3409	2
N65	0,5759	0,3377	0,6140	2
N71	0,0225	0,1686	0,2391	2
N72	0,0149	0,1358	0,3150	3
N77	0,0843	0,3813	0,1340	2
N95	0,1694	0,6381	-0,1387	2
C3'	0,5209	0,2026	0,3478	3
C3	0,1791	0,7781	0,1355	2
C4'	0,5426	0,2730	0,2866	2
C4	0,1711	0,7034	0,1938	2
C5'	0,5648	0,3588	0,2789	4
C5	0,1509	0,6185	0,1987	2
C6'	0,6039	0,4004	0,2045	7
C6	0,1814	0,5607	0,2667	3
C8	0,1641	0,6637	0,3338	2
C8'	0,5553	0,3068	0,1460	2
C9'	0,5403	0,2509	0,2229	2
C9	0,1802	0,7212	0,2576	1
C10'	0,5034	0,1187	0,2053	2
C10	0,2081	0,8567	0,2769	2
C11'	0,4294	0,0754	0,2260	3
C11	0,2610	0,8351	0,3281	2
C12'	0,4141	0,0206	0,1888	3
C12	0,2790	0,8880	0,3650	2
C13	0,2423	0,9637	0,3495	2
C13'	0,4748	0,0089	0,1318	2
C14	0,1878	0,9860	0,2993	2
C14'	0,5501	0,0537	0,1107	3
C15'	0,5636	0,1077	0,1482	2
C15	0,1713	0,9317	0,2633	2
C16'	0,5213	0,1905	0,4299	3
C16	0,1733	0,7943	0,0531	2
C17	0,0845	0,7819	0,0466	3
C17'	0,6090	0,1794	0,4421	6
C18'	0,4637	0,1196	0,4824	6
C18	0,2073	0,8784	0,0054	3
C19	0,1335	0,5213	0,4065	2
C19'	0,6015	0,4450	0,0688	2
C20'	0,6576	0,4328	0,0086	2
C20	0,1816	0,5042	0,4593	3

C21	0,1608	0,4391	0,5265	3
C21'	0,6781	0,4966	-0,0581	2
C22	0,0920	0,3944	0,5398	2
C22'	0,6422	0,5715	-0,0637	2
C23	0,0394	0,4106	0,4857	2
C23'	0,5857	0,5835	-0,0036	2
C24'	0,5648	0,5203	0,0618	2
C24	0,0614	0,4745	0,4182	2
C26	0,0685	0,3336	0,6790	2
C26'	0,6585	0,6367	-0,2015	3
C27'	0,6810	0,7089	-0,2635	3
C27	0,0404	0,2646	0,7423	3
C28'	0,7107	0,7767	-0,2539	4
C28	0,0135	0,1949	0,7352	3
C29'	0,7189	0,7764	-0,1812	3
C29	0,0133	0,1910	0,6616	2
C30'	0,6968	0,7099	-0,1220	3
C30	0,0409	0,2555	0,6007	2
C32	0,3233	1,0087	0,4230	5
C32'	0,3884	-0,0839	0,1072	3
C43	0,6797	0,7840	0,1393	2
C44	0,6757	0,7108	0,1975	2
C45	0,6561	0,6247	0,2052	3
C46	0,6796	0,5693	0,2718	6
C48	0,6806	0,6736	0,3356	2
C49	0,6885	0,7317	0,2593	2
C50	0,7124	0,8676	0,2775	2
C51	0,6665	0,9381	0,2676	2
C52	0,6813	0,9931	0,3044	3
C53	0,7408	0,9763	0,3501	2
C54	0,7846	0,9067	0,3600	3
C55	0,7696	0,8509	0,3242	2
C56	0,6729	0,7982	0,0577	2
C57	0,7055	0,8820	0,0066	4
C58	0,5828	0,7849	0,0525	3
C59	0,6502	0,5317	0,4126	2
C60	0,6781	0,4561	0,4185	3
C61	0,6553	0,3912	0,4864	3
C62	0,6056	0,4056	0,5469	2
C63	0,5810	0,4830	0,5437	3
C64	0,6032	0,5477	0,4763	3
C66	0,5894	0,3378	0,6840	2
C67	0,5563	0,2687	0,7462	3
C68	0,5155	0,2061	0,7368	3
C69	0,5063	0,2099	0,6633	3
C70	0,5351	0,2750	0,6047	2
C72	0,8209	1,0270	0,4204	5
C73	0,0342	0,1965	0,3388	3
C74	0,0557	0,2675	0,2788	2
C75	0,0806	0,3509	0,2723	4
C76	0,0862	0,4038	0,2006	10
C78	0,0596	0,3052	0,1395	2
C79	0,0470	0,2485	0,2157	2
C80	0,0063	0,1166	0,1969	2
C81	0,0668	0,1024	0,1410	2
C82	0,0502	0,0477	0,1056	3
C83	-0,0263	0,0076	0,1257	2
C84	-0,0879	0,0226	0,1806	2
C85	-0,0706	0,0781	0,2167	3
C86	0,0390	0,1814	0,4216	4
C87	-0,0132	0,1097	0,4735	10

C88	0,1310	0,1767	0,4298	8
C89	0,1031	0,4441	0,0624	2
C90	0,0681	0,5190	0,0554	2
C91	0,0886	0,5825	-0,0120	2
C92	0,1446	0,5694	-0,0707	2
C93	0,1788	0,4935	-0,0639	2
C94	0,1580	0,4307	0,0027	2
C96	0,1622	0,6326	-0,2091	3
C97	0,1872	0,7037	-0,2712	4
C98	0,2176	0,7726	-0,2631	4
C99	0,2233	0,7736	-0,1904	3
C100	0,2000	0,7065	-0,1299	3
C102	-0,1144	-0,0885	0,1065	3
H16	0,2845	0,7358	0,0362	4
H86	0,0611	0,2817	0,4510	4
H56	0,7821	0,7373	0,0430	4
H86	0,06111	0,2817	0,4510	4
H16'	0,4282	0,2688	0,4512	4

Таблиця 6

Параметри положення та приблизне стандартне відхилення для Форми DC-4 при температурі +22°C

Атом	x	y	z	B (ізо)
CL1	0,2976 (3)	0,2977 (2)	-0,6245 (1)	7,68 (7)
CL2	0,2083 (3)	0,3384 (2)	-0,4662 (1)	7,46 (7)
O8	0,0120 (4)	-0,0938 (4)	-0,1141 (2)	3,1 (1)
O16	0,3579 (4)	0,4154 (4)	-0,1701 (2)	3,7 (1)
O26	0,5755 (4)	-0,7135 (4)	0,2190 (2)	3,4 (1)
O31	-0,1986 (5)	0,0439 (5)	-0,4622 (2)	5,1 (1)
N1	0,0616 (5)	0,1901 (4)	-0,2380 (3)	2,4 (1)
N2	0,0936 (5)	0,3272 (4)	-0,2694 (3)	2,5 (1)
N7	0,2060 (5)	-0,1027 (4)	-0,0363 (3)	2,1 (1)
N25	0,3661 (5)	-0,7314 (4)	0,1626 (3)	2,3 (1)
C1	0,1438 (8)	0,3265 (7)	-0,5530 (4)	5,4 (2)
C3	0,1747 (6)	0,3300 (5)	-0,2098 (3)	2,2 (1)
C4	0,1938 (6)	0,1967 (5)	-0,1399 (3)	2,2 (1)
C5	0,2654 (7)	0,1372 (5)	-0,0555 (3)	2,8 (1)
C6	0,3252 (6)	-0,0368 (6)	-0,0270 (3)	2,7 (1)
C8	0,1073 (6)	-0,0376 (5)	-0,1030 (3)	2,1 (1)
C9	0,1220 (6)	0,1091 (5)	-0,1602 (3)	2,1 (1)
C10	-0,0112 (6)	0,1507 (5)	-0,2923 (3)	2,2 (1)
C11	0,0532 (6)	0,0089 (6)	-0,3036 (3)	2,7 (1)
C12	-0,0151 (7)	-0,0226 (6)	-0,3596 (3)	2,9 (1)
C13	-0,1416 (7)	0,0857 (6)	-0,4067 (3)	3,3 (2)
C14	-0,2105 (7)	0,2307 (6)	-0,3961 (4)	3,2 (2)
C15	-0,1414 (7)	0,2594 (6)	-0,3374 (3)	3,0 (2)
C16	0,2234 (7)	0,4685 (6)	-0,2221 (3)	2,8 (1)
C17	0,0866 (7)	0,5851 (6)	-0,1947 (4)	4,0 (2)
C18	0,2662 (8)	0,5381 (6)	-0,3122 (4)	4,3 (2)
C19	0,2333 (6)	-0,2608 (6)	0,0144 (3)	2,2 (1)
C20	0,2686 (7)	-0,3763 (6)	-0,0221 (3)	3,1 (2)
C21	0,3105 (7)	-0,5294 (5)	0,0278 (3)	2,8 (1)
C22	0,3206 (6)	-0,5701 (5)	0,1120 (3)	2,2 (1)
C23	0,2826 (6)	-0,4576 (6)	0,1497 (3)	2,5 (1)
C24	0,2391 (7)	-0,3036 (6)	0,0994 (3)	2,7 (1)
C26	0,4965 (6)	-0,7920 (6)	0,2141 (3)	2,6 (1)
C27	0,5380 (7)	-0,9558 (6)	0,2616 (4)	3,2 (2)
C28	0,4540 (7)	-1,0418 (6)	0,2517 (4)	3,3 (2)
C29	0,3206 (7)	-0,9716 (6)	0,1978 (4)	3,4 (2)
C30	0,2813 (6)	-0,8186 (5)	0,1541 (3)	2,6 (1)

C32	-0,3472 (8)	0,1345 (8)	-0,5008 (4)	5,5 (2)
H161	0,401	0,513	-0,180	4,3*

Таблиця 6а

Параметри положення та приблизне стандартне відхилення для Форми DC-4 при температурі -50°C

Атом	x	y	z	B (ізо)
CL1	0,3018(1)	0,2953(1)	-0,6245(1)	6,7
CL2	0,2079(1)	0,3403(1)	-0,4660(1)	6,5
O8	0,0094(2)	-0,0930(2)	-0,1142(1)	3,5
O16	0,3574(2)	0,4191(2)	-0,1706(1)	4,0
O26	0,5772(2)	-0,7162(2)	0,2196(1)	3,8
O31	-0,1973(3)	0,0409(3)	-0,4625(1)	5,0
N1	0,0605(2)	0,1929(2)	-0,2389(1)	2,9
N2	0,0934(2)	0,3289(2)	-0,2701(1)	3,1
N7	0,2057(2)	-0,1025(2)	-0,0362(1)	3,0
N25	0,3675(2)	-0,7338(2)	0,1626(1)	2,9
C3	0,1726(3)	0,3318(3)	-0,2102(2)	2,9
C4	0,1925(3)	0,1979(3)	-0,1400(2)	2,8
C5	0,2627(3)	0,1397(3)	-0,0553(2)	3,3
C6	0,3270(3)	-0,0362(2)	-0,0278(2)	3,4
C8	0,1056(3)	-0,0366(3)	-0,1039(2)	2,9
C9	0,1209(3)	0,1114(3)	-0,1605(2)	2,7
C10	-0,0125(3)	0,1525(3)	-0,2937(1)	3,0
C11	0,0541(3)	0,0089(3)	-0,3037(1)	3,1
C12	-0,0122(3)	-0,0235(3)	-0,3606(2)	3,6
C13	-0,1446(3)	0,0870(3)	-0,4078(2)	3,5
C14	-0,2112(3)	0,2289(3)	-0,3969(2)	3,7
C15	-0,1453(3)	0,2623(3)	-0,3393(2)	3,4
C16	0,2204(3)	0,4722(3)	-0,2232(2)	3,2
C17	0,0826(3)	0,5907(3)	-0,1955(2)	4,1
C18	0,2666(3)	0,5409(3)	-0,3129(2)	4,2
C19	0,2337(4)	-0,2621(3)	0,0143(2)	2,9
C20	0,2411(3)	-0,3045(3)	0,1003(2)	3,1
C21	0,2834(3)	-0,4589(3)	0,1493(2)	3,1
C22	0,3201(3)	-0,5720(3)	0,1123(2)	3,0
C23	0,3103(3)	-0,5302(3)	0,0269(2)	3,3
C24	0,2671(3)	-0,3747(3)	-0,0222(2)	3,4
C26	0,4994(3)	-0,7969(3)	0,2159(2)	3,0
C27	0,5377(3)	-0,9595(3)	0,2620(2)	3,5
C28	0,4547(3)	-1,0457(3)	0,2524(2)	3,8
C29	0,3237(3)	-0,9756(3)	0,1971(2)	3,6
C30	0,2824(3)	-0,8222(3)	0,1545(2)	3,2
C32	-0,3499(4)	0,1329(4)	-0,5009(2)	5,3
C99	0,1445(4)	0,3247(4)	-0,5539(2)	5,3

Таблиця

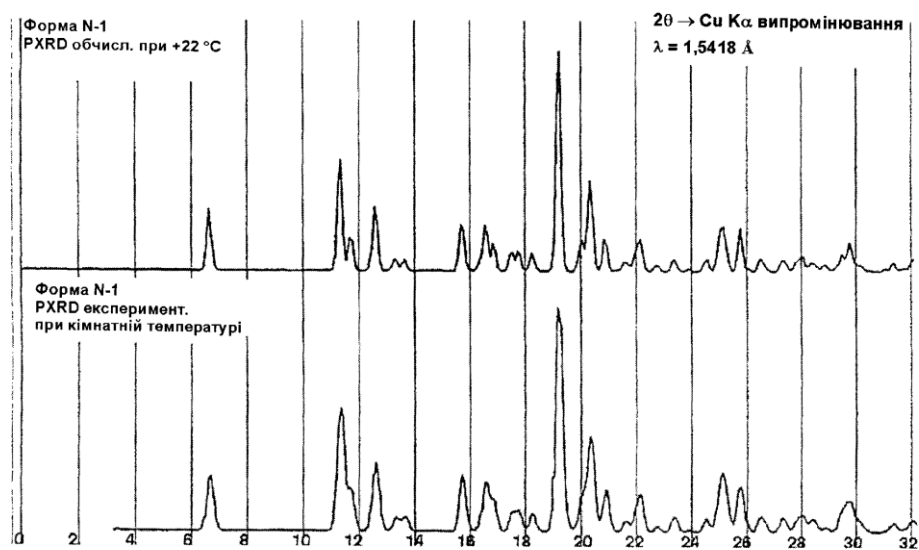
Параметри положення та приблизне стандартне відхилення для Форми EGDA.5-5 при температурі +22°C

Атом	x	y	z	B(ізо)
O1	0,4623(4)	0,1510(4)	0,6148(2)	4,2
O2	0,0977(4)	-0,3162(4)	0,6680(2)	5,2
O3	-0,0246(4)	0,5987(4)	0,2811(2)	5,0
O4	0,6291(5)	0,1685(4)	0,9606(2)	6,0
N1	0,3770(4)	-0,0590(4)	0,7381(2)	3,5
N2	0,3342(5)	-0,1749(4)	0,7689(2)	3,6
N3	0,2863(4)	0,1234(4)	0,5344(2)	3,7
N4	0,1711(4)	0,6450(4)	0,3367(2)	3,6
C1	0,2710(5)	-0,2106(5)	0,7094(3)	3,4

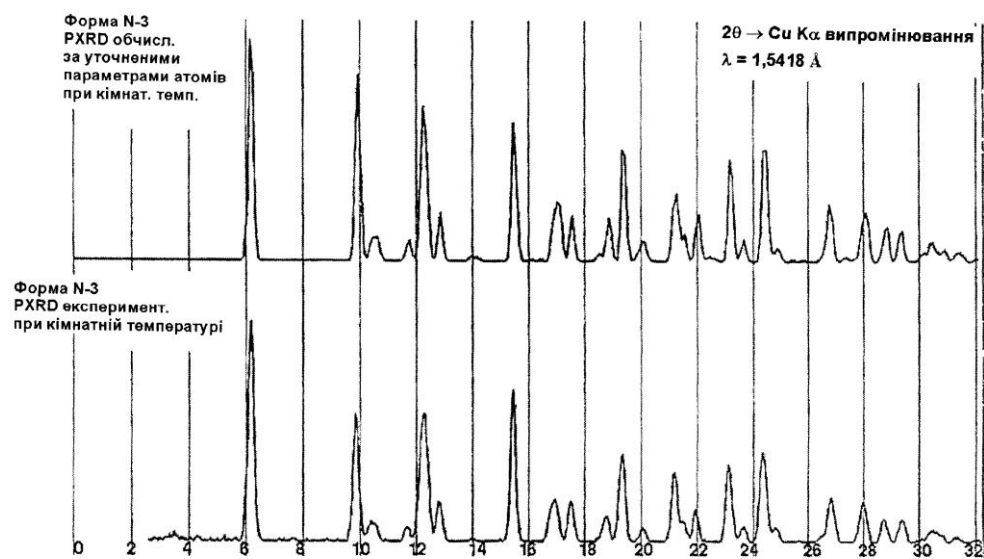
C2	0,2703(5)	-0,1159(5)	0,6388(3)	3,4
C31	0,2226(6)	-0,1031(6)	0,5530(3)	4,0
C41	0,1683(6)	0,0553(5)	0,5254(3)	4,2
C5	0,3681(5)	0,0941(5)	0,6039(3)	3,2
C6	0,3388(5)	-0,0231(5)	0,6589(3)	3,3
C7	0,4479(5)	0,0004(5)	0,7917(3)	3,2
C81	0,5696(6)	-0,0927(5)	0,8344(3)	3,8
C91	0,6348(6)	-0,0418(6)	0,8910(3)	4,4
C10	0,5762(6)	0,1051(6)	0,9060(3)	3,9
C-11I	0,4520(6)	0,2004(6)	0,8624(3)	4,1
C12I	0,3883(6)	0,1490(5)	0,8059(3)	3,8
C13	0,2191(6)	-0,3402(5)	0,7211(3)	4,2
C14I	0,3621(7)	-0,4753(6)	0,6941(4)	5,3
C15I	0,1528(8)	-0,3581(7)	0,8105(4)	6,3
C16	0,2728(5)	0,2516(5)	0,4842(3)	3,4
C17I	0,2501(5)	0,3987(3)	0,0482(13)	3,6
C18I	0,2546(5)	0,3777(5)	0,3509(3)	3,6
C19	0,2094(5)	0,5101(5)	0,3875(3)	3,4
C20I	0,1981(6)	0,5145(5)	0,4718(3)	4,1
C21I	0,2291(6)	0,3875(6)	0,5205(3)	4,1
C22	0,0517(5)	0,6775(6)	0,2843(3)	3,8
C23I	0,0231(6)	0,8141(6)	0,2381(3)	4,4
C24I	0,1034(6)	0,9015(6)	0,2472(3)	4,5
C25I	0,2206(6)	0,8635(6)	0,3010(3)	4,5
C26I	0,2528(6)	0,7352(6)	0,3445(3)	4,0
C27I	0,7562(8)	0,0760(8)	1,0068(4)	6,6
O9	0,3580(19)	0,5331(15)	0,9804(9)	9,
C55	0,385(3)	0,490(2)	1,1175(15)	9,2
C56	0,427(3)	0,491(2)	1,0457(18)	7,6
O10	0,553(2)	0,4884(18)	1,0170(11)	10,9
C57	0,708(4)	0,479(3)	0,9269(19)	11,3
C58	0,849(4)	0,447(3)	0,9332(19)	12,6
O11	0,855(2)	0,566(2)	0,9681(11)	10,5
O12	1,076(3)	0,395(3)	1,0061(16)	14,4
C59	1,036(2)	0,506(3)	1,0115(13)	6,5
C60	1,004(3)	0,646(2)	1,0447(14)	8,4

Численні модифікації і варіації даного винаходу можуть бути здійснені в світлі вищевикладеного. Таким чином, зрозуміло, що в межах доданої

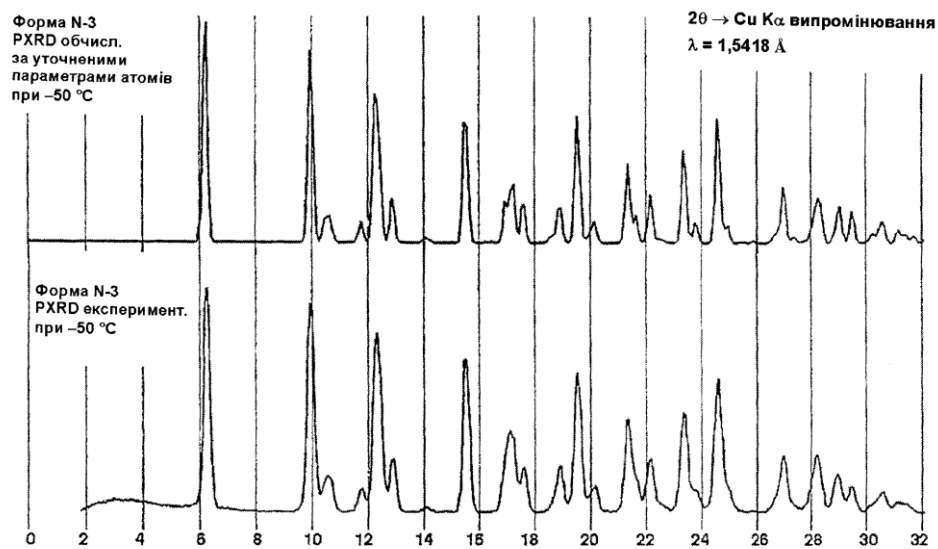
формули винаходу винахід може бути втілений іншим чином, ніж конкретно описано в даному описі.



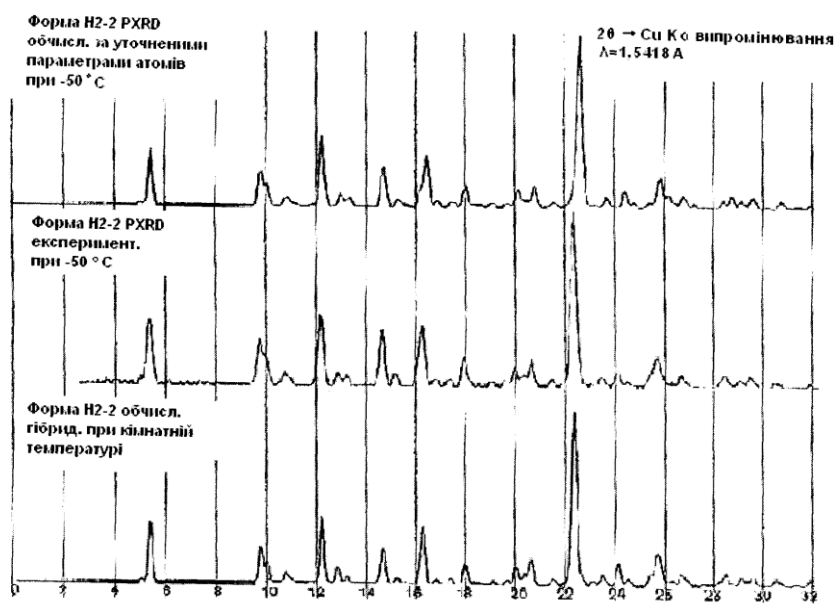
ФІГ. 1



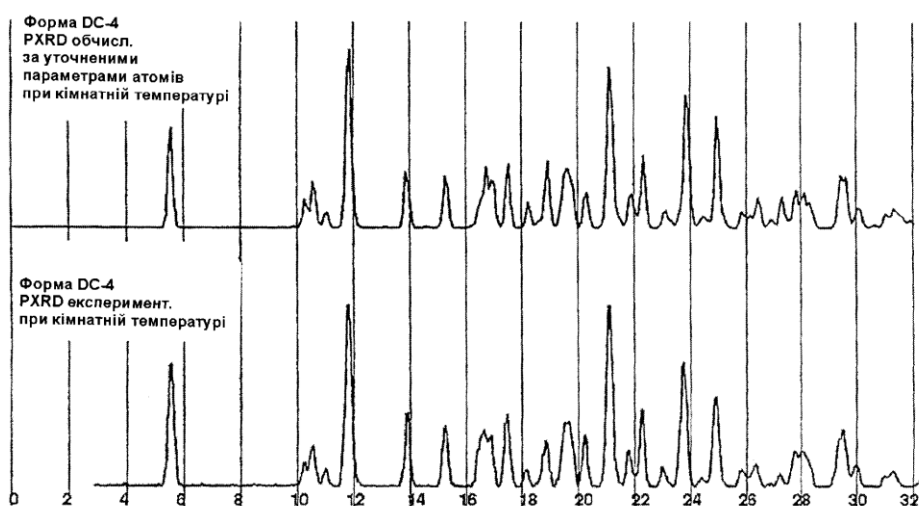
ФІГ. 2



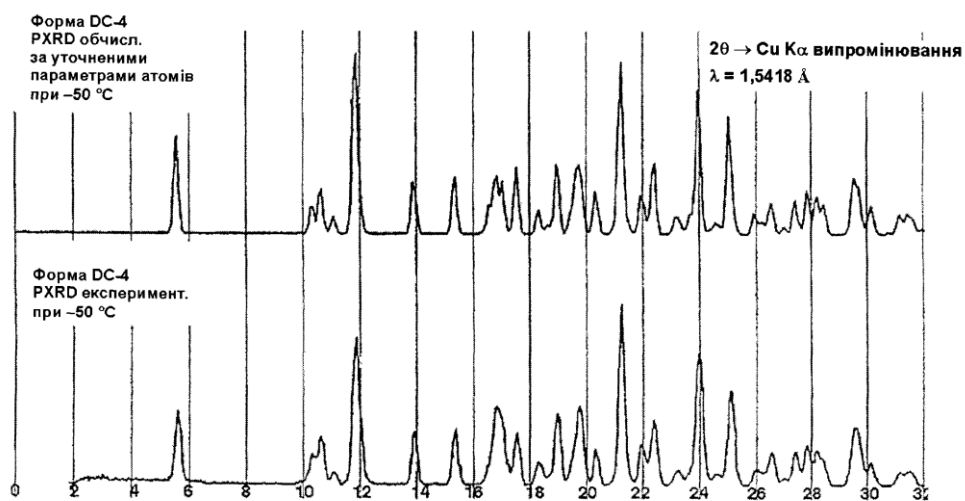
ФІГ. 3



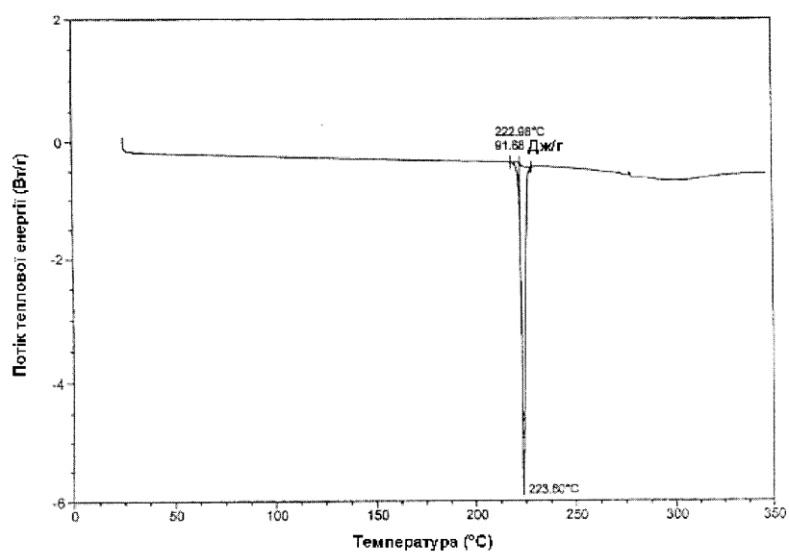
ФІГ. 4



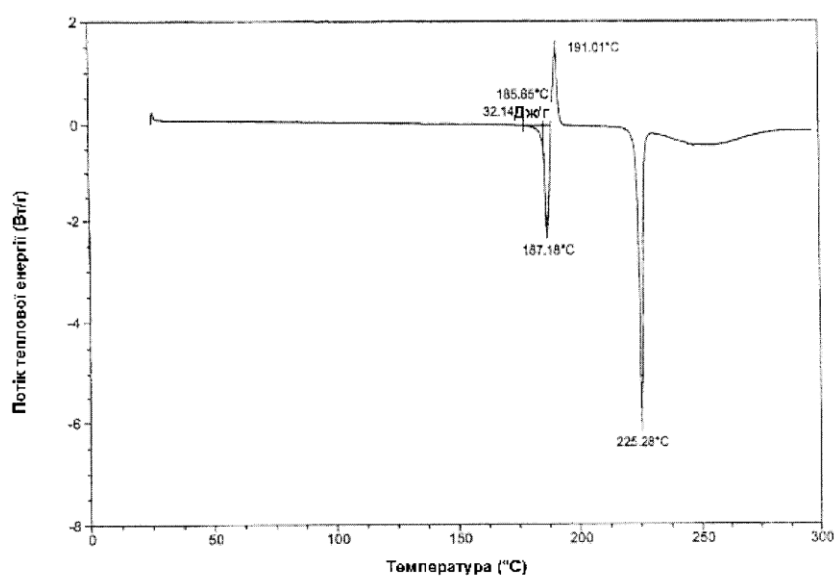
ФІГ. 5



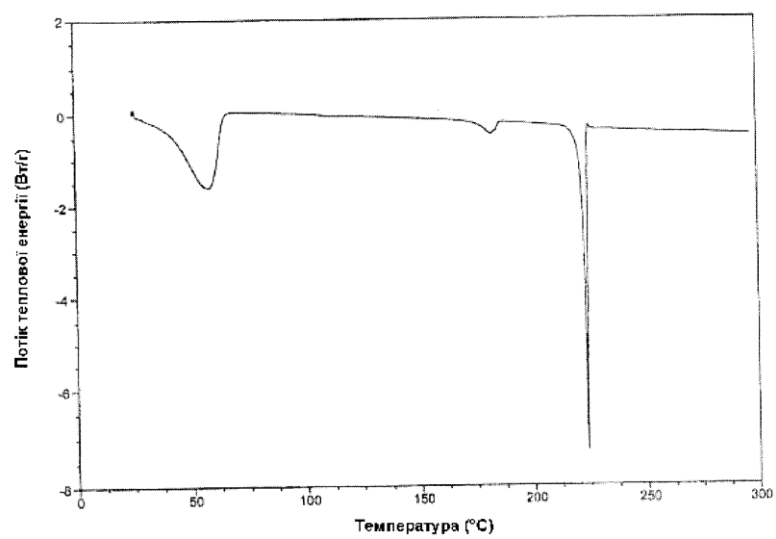
ФІГ. 6



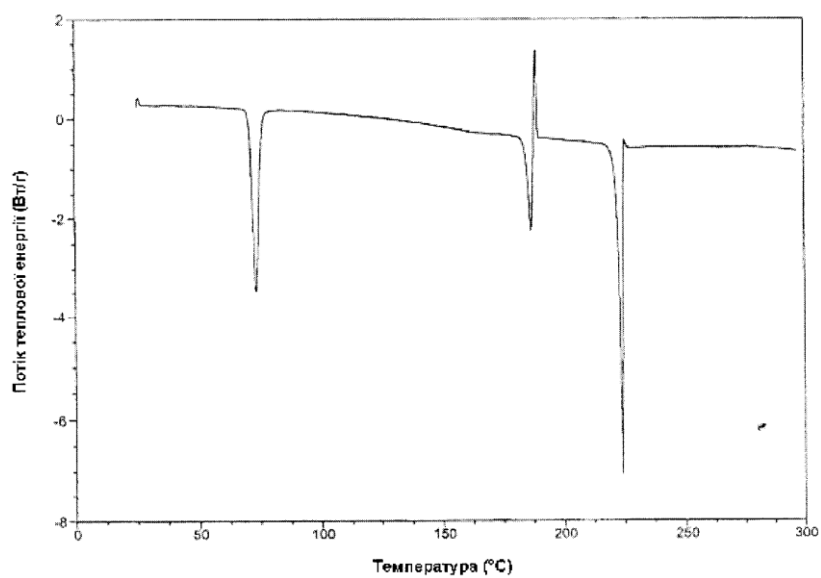
ФІГ. 7



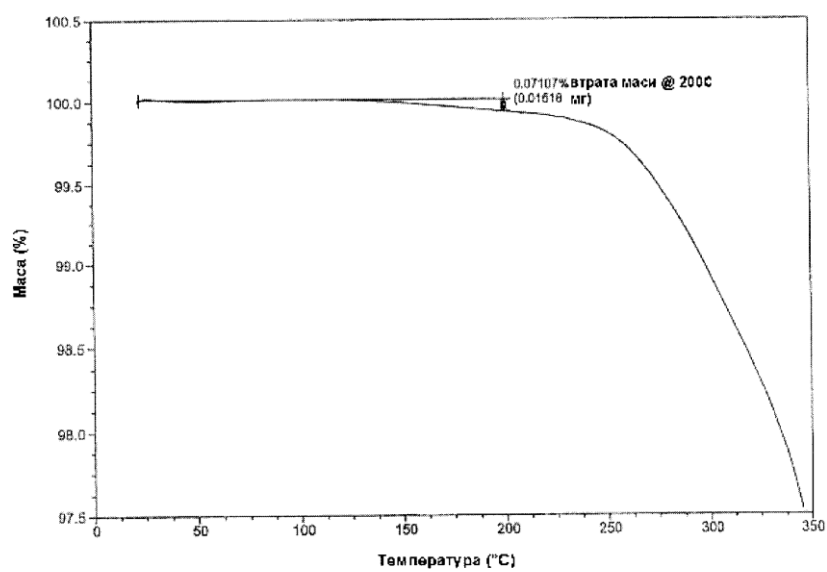
ФІГ. 8



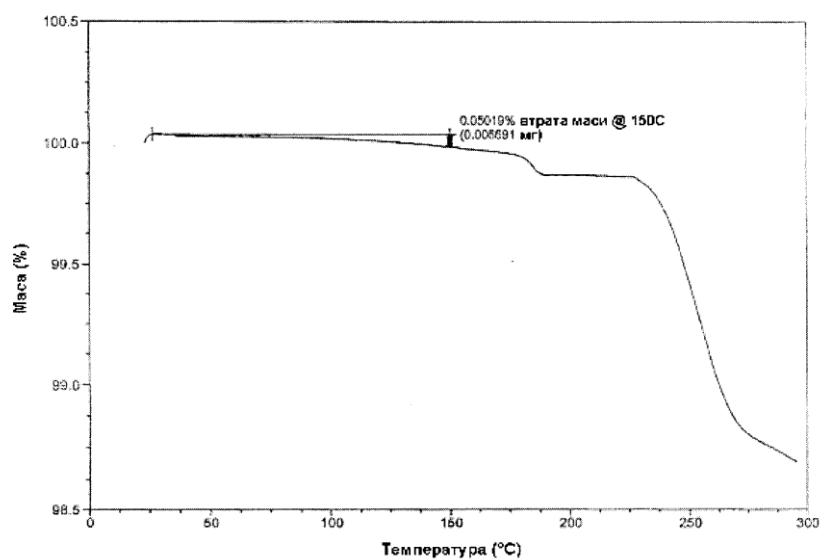
ФІГ. 9



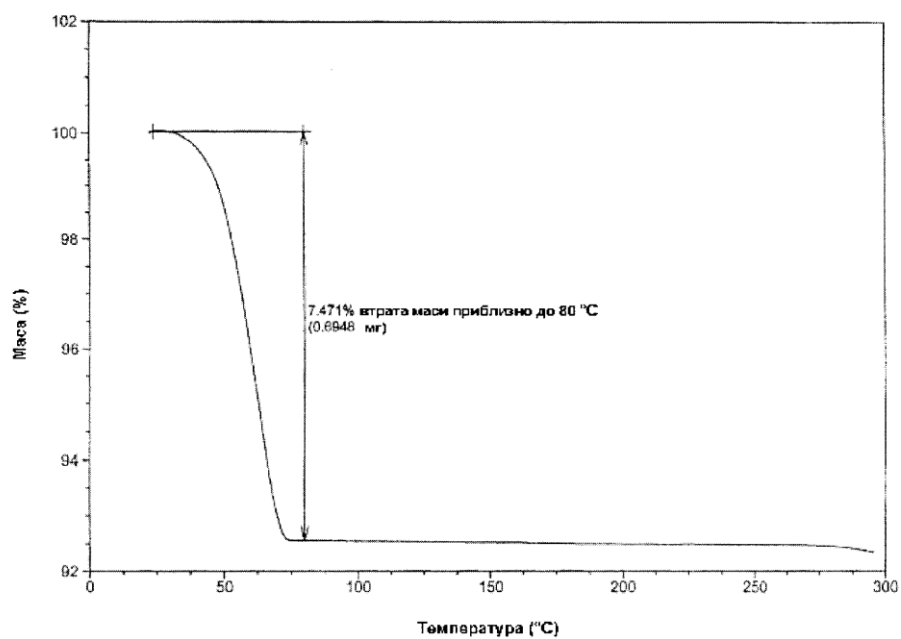
ФІГ. 10



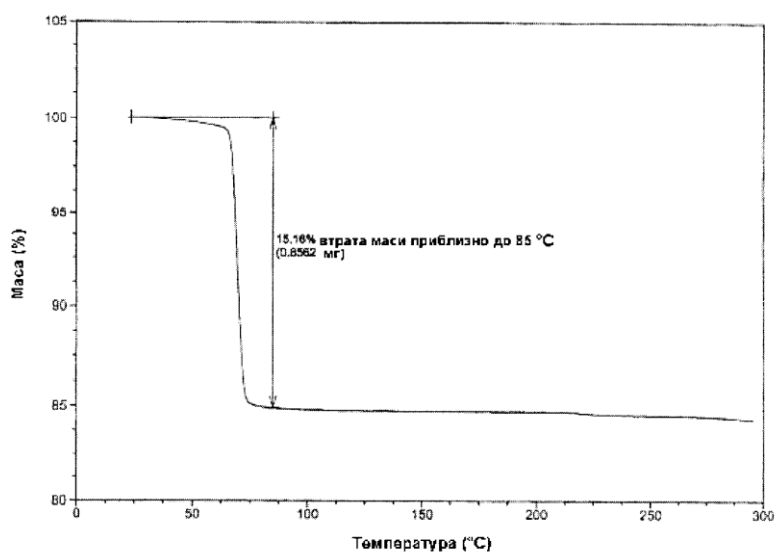
ФІГ. 11



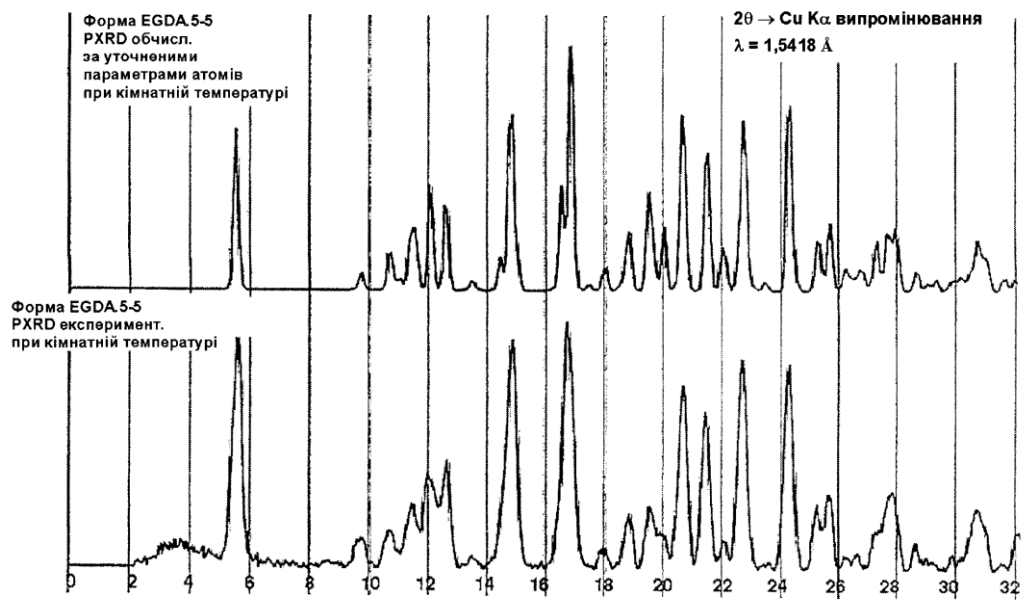
ФІГ. 12



ФІГ. 13



ФІГ. 14



ФІГ. 15