



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76719 (13) C2
(51) МПК
C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАРТРАТНІ СОЛІ ПОХІДНОЇ ТІАЗОЛІДИНДІОНУ

1

(21) 2003020937
(22) 03.08.2001
(24) 15.09.2006
(86) PCT/GB01/03506, 03.08.2001
(31) 0019223.7
(32) 04.08.2000
(33) GB
(46) 15.09.2006, Бюл. №9, 2006р.
(72) Шударі Бернадетт Марі, GB, Крейг Ендрю Саймон, GB, Хо Тім Чін, GB, Маккензі Дональд Колін, GB, О'кіфф Деїрдр, IE
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB
(56) WO 9405659 (SMITHKLINE BEECHAM PLC; POOL COLIN RIPLEY (GB) 17 March 1994 EP 0306228 A1, 08.03.89
(57) 1. Сполука L(+)-тартратна сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її сольват.
2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що має:
(i) інфрачервоний спектр, який по суті відповідає фіг. 1;
(ii) спектр комбінаційного розсіювання, який по суті відповідає Фіг.2;
(iii) порошкову рентгенограму (ПР), яка по суті відповідає поданій у таблиці 1 або на Фіг.3; або
(iv) ¹³C ЯМР спектр, який по суті відповідає в твердому стані Фіг.4.
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має дві або більше характеристики з:
(i) інфрачервоного спектра, який по суті відповідає Фіг.1; і
(ii) спектра комбінаційного розсіювання, який по суті відповідає Фіг.2; і

2

(iii) порошкової рентгенограми (ПР), яка по суті відповідає поданій у Таблиці 1 або на Фіг.3; і
(iv) ¹³C ЯМР спектра у твердому стані, що по суті відповідає Фіг.4.
4. Сполука за будь-яким з пп.1-3 в очищеній формі.
5. Сполука за будь-яким з пп.1-3 у твердій дозованій формі.
6. Сполука за будь-яким з пп.1-3 у фармацевтично прийнятній формі, що підходить для подрібнювання.
7. Спосіб одержання L(+)-тартрату або його сольвату, який відрізняється тим, що 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (Сполука (I)) або його сіль, піддають взаємодії з джерелом іона L(+)-тартрату і потім, за необхідністю, одержують сольват отриманого L(+)-тартрату; і виділяють L(+)-тартрат або його сольват.
8. Фармацевтична композиція, що містить L(+)-тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або його сольват і фармацевтично прийнятний носій.
9. Сполука L(+)-тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси] бензил]тіазолідин-2,4-діону або її сольват для застосування як активної терапевтичної речовини.
10. Застосування L(+)-тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно) етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або його сольвату для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, і певних ускладнень, пов'язаних з ним.

Даний винахід відноситься до нового лікарського засобу, способу одержання лікарського засобу і до застосування лікарського засобу в медицині.

[Заявка на європейський патент, №0306228], стосується певних похідних тіазолідиндіону, що описані як такі, що мають гіпоглікемічну й гіполіпідемічну дію. Сполука приклада [30 EP0306228] являє собою 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-

піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (далі названа "Сполука (I)").

В публікації [міжнародної заявки WO94/05659] описані певні солі сполук, які представлені в [EP0306228], однією з яких є тартрат. Кращою сіллю у [WO94/05659] є сіль малеїнової кислоти.

Було виявлено, що Сполука (I) утворює нову тартратну сіль (далі названу "L(+)-Тартрат"), що є особливо стабільною і тому підходить для об'ємного одержання й обробки. L(+)-Тартрат також має

(13) C2

(11) 76719

(19) UA

високу температуру плавлення і має гарні властивості об'ємної текучості. Тому L(+) Тартрат дивовижно підходить для фармацевтичних процесів у великому масштабі й особливо для великомасштабних процесів подрібнювання.

Нова форма може бути отримана ефективним, економічним і відтворюваним способом, що особливо підходить для великомасштабного промислового виробництва.

Новий тартрат також має корисні фармацевтичні властивості й, зокрема, показаний для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і певних ускладнень, пов'язаних з ним

Отже, даний винахід стосується L(+) тартратної солі 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її сольвату.

L(+) Тартрат є монотартратною сіллю.

Монотартратні солі також необов'язково містять інший одновалентний солетворний іон, такий як катіон лужного металу або амонію.

В одному кращому варіанті, L(+) Тартрат має інфрачервоний спектр, який по суті відповідає Фіг.1.

В іншому кращому варіанті, L(+) Тартрат має спектр комбінаційного розсіювання, який по суті відповідає Фіг.2.

В іншому кращому варіанті, L(+) Тартрат має порошкову рентгенограму (ПР), яка по суті відповідає поданій у таблиці або на Фіг.3.

В іншому кращому варіанті, L(+) Тартрат має ¹³C ЯМР спектр у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.

В іншому кращому варіанті, L(+) Тартрат має температуру плавлення в інтервалі від 180 до 185°C, переважно, таку як від 180 до 183°C, наприклад 182,1°C.

В кращому варіанті, даний винахід стосується L(+) тартратної солі 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, яка відрізняється тим, що має:

(i) інфрачервоний спектр, який по суті відповідає Фіг.1; і

(ii) спектр комбінаційного розсіювання, який по суті відповідає Фіг.2; і

(iii) порошкову рентгенограму (ПР), яка по суті відповідає поданій у таблиці або на Фіг.3; і

(iv) ¹³C ЯМР спектр у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.

Даний винахід включає L(+) Тартрат або його сольват, виділений у чистій формі або в суміші з іншими матеріалами. Таким чином, в одному аспекті L(+) Тартрат або його сольват подані у виділеній формі.

У іншому аспекті L(+) Тартрат або його сольват подані в очищеній формі.

Ще в одному аспекті L(+) Тартрат або його сольват подані в кристалічній формі.

Також даний винахід представляє L(+) Тартрат або його сольват у твердій фармацевтично прийнятній формі, такий як тверда дозована форма, яка особливо призначена для перорального введення.

Крім того, даний винахід представляє L(+) Тартрат або його сольват у фармацевтично прийнятній

формі, особливо в об'ємній формі, причому така форма особливо підходить для подрібнювання. Даний винахід представляє L(+) Тартрат або його сольват у подрібненій формі.

Крім того, даний винахід представляє L(+) Тартрат або його сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в об'ємній формі, причому така форма має гарні характеристики текучості, особливо гарні властивості об'ємної текучості.

Придатним сольватом є гідрат.

Даний винахід також представляє спосіб одержання L(+) Тартрату або його сольвату, який відрізняється тим, що 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон (Сполука (I)) або його сіль, переважно диспергований або розчинений у придатному розчиннику, піддають взаємодії з джерелом іона L(+) тартрату і потім, за необхідністю, одержують сольват отриманого L(+) тартрату; і виділяють L(+) Тартрат або його сольват.

Придатним розчинником у реакції є алканол, наприклад пропан-2-ол або вуглеводень, такий як толуол, кетон, такий як ацетон, складний ефір, такий як етилацетат, простий ефір, такий як тетрагідрофуран, нітрил, такий як ацетонітрил, або галогенований вуглеводень, такий як дихлорметан або вода, або органічна кислота, така як оцтова кислота; або їхня суміш.

Джерелом іона L(+) тартрату є L(+) винна кислота. L(+) винну кислоту переважно добавляють у вигляді твердої речовини або в розчині, наприклад, у воді або в нижчому спирті, такому як метанол, етанол або пропан-2-ол, або в суміші розчинників. Альтернативним джерелом іона L(+) тартрату є придатним чином розчинна основна сіль L(+) винної кислоти, наприклад L(+) тартрат амонію або сіль L(+) винної кислоти й аміну, наприклад етиламіну або діетиламіну.

Концентрація сполуки (I) переважно складає від 2 до 25%мас./об., більш переважно, в інтервалі від 5 до 20%. Концентрація розчину винної кислоти переважно складає від 5 до 130%мас./об.

Звичайно реакцію здійснюють при температурі навколишнього середовища або при підвищеній температурі, наприклад, при температурі кипіння розчинника, хоча може бути використана будь-яка придатна температура, що забезпечує одержання необхідного продукту.

Сольвати, такі як гідрати, L(+) Тартрату одержують звичайними методами.

Виділення необхідної сполуки звичайно включає кристалізацію з придатного розчинника, звичайно розчинника реакції, звичайно супроводжувану охолодженням. Наприклад, L(+) Тартрат може бути кристалізований зі спирту, такого як етанол або пропан-2-ол, або нітрилу, такого як ацетонітрил, або з їхньої суміші. Поліпшений вихід солі може бути отриманий випарюванням деякої кількості або всього розчинника або кристалізацією при підвищеній температурі з наступним контрольованим охолодженням, переважно, постадійно. Для поліпшення відтворюваності форми продукту може бути використаний ретельний контроль температури осадження.

Кристалізація також може бути ініційована внесенням кристалів Ц⁺) тартрату або його сольвату, але це не істотно.

Якщо монотартратна сіль містить інший одновалентний солетворний іон, такий як катіон лужного металу або амонію, вказаний іон може бути придатним чином утворений реакцією монотартратної солі з розчином обраного одновалентного солетворного іона, наприклад іона металу або амонію. Альтернативно, сполука (I) може бути оброблена монотартратною сіллю вказаного одновалентного солетворного іона.

Сполуку (I) одержують відомими методами, такими, як методи, описані в [EP0306228 і W094/05659]. [Описи EP0306228 і W094/05659] включені сюди в якості посилань.

L⁽⁺⁾ винна кислота є комерційно доступною сполукою.

У даному описі термін "Т_{початку}" звичайно визначається диференційною скануючою калориметрією, і має значення, звичайно прийняте в даній галузі техніки, наприклад, вказане в ["Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford and Timmins, 1989], як "температура, що відповідає точці перетинання базової лінії до переходу з екстрапольованою передньою гранню переходу".

При використанні в даному описі стосовно вказаних сполук термін "гарні властивості текучості" характеризує вказану сполуку як таку, що має співвідношення Хауснера менше за або рівне 1,5, переважно, менше за або рівне 1,25.

"Співвідношення Хауснера" є терміном, прийнятим у даній галузі.

В даному описі використовують термін "профілактика станів, пов'язаних із цукровим діабетом", який включає лікування станів, таких як резистентність до інсуліну, погіршене сприйняття глюкози, гіперінсулінемія і діабет вагітних.

Цукровий діабет переважно є цукровим діабетом II типу.

Стани, пов'язані з діабетом, включають гіперглікемію і резистентність до інсуліну й ожиріння. Інші стани, пов'язані з діабетом, включають гіпертензію, серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз, окремі розлади харчування, зокрема регулювання апетиту й споживання їжі пацієнтами, що страждають розладами, пов'язаними з недоїданням, такими як нервова анорексія, і розладами, пов'язаними з переїданням, такими як ожиріння і кінорексія. Інші стани, пов'язані з діабетом, включають синдром полікістозу яєчників і резистентність до інсуліну, що викликається прийомом стероїдів.

Ускладнення станів, пов'язаних із цукровим діабетом, що входять до об'єму даного винаходу, включають захворювання нирок, особливо захворювання нирок, пов'язані з розвитком діабету II типу, включаючи діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, гломеросклероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз і кінцеву стадію захворювання нирок.

Як зазначено вище, сполука відповідно до даного винаходу має корисні терапевтичні властивості, отже, даний винахід представляє L⁽⁺⁾ Тартрат

або його сольват для застосування в якості активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, даний винахід представляє L⁽⁺⁾ Тартрат або його сольват для застосування для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і вказаних ускладнень, пов'язаних з ним.

L⁽⁺⁾ Тартрат або його сольват можуть вводитися як такий або, переважно, у вигляді фармацевтичної композиції, що також включає фармацевтично прийнятний носій. Придатні методи одержання композицій із L⁽⁺⁾ Тартратом або його сольватом звичайно включають ті, що описані для сполуки (I) у вказаних вище публікаціях.

Отже, даний винахід також представляє фармацевтичну композицію, що включає L⁽⁺⁾ Тартрат або його сольват і фармацевтично прийнятний носій.

L⁽⁺⁾ Тартрат або його сольват звичайно вводять у стандартній лікарській формі.

Активна сполука може вводитися у будь-який придатний спосіб, але звичайно пероральним або парентеральним способом. Для такого застосування, сполуку звичайно застосовують у вигляді фармацевтичної композиції в поєднанні з фармацевтичним носієм, розріджувачем і/або наповнювачем, хоча вказана форма композиції залежить від способу введення.

Композиції одержують змішуванням і адаптують для перорального, парентерального або місцевого введення, і, як такі, вони можуть мати форму таблеток, капсул, рідких пероральних препаративних форм, порошків, гранул, пастилок, жувальних пастилок, відновлюваних порошків, розчинів або суспензій для ін'єкцій і вливання, супозиторіїв і складів для черезшкірного введення. Найкращі композиції для перорального введення, зокрема формовані композиції для перорального введення, тому що вони зручніші у використанні.

Таблетки і капсули для перорального введення звичайно подані у вигляді стандартної лікарської форми і містять звичайні наповнювачі, такі як зв'язувальні агенти, наповнювачі, розріджувачі, таблетуючі агенти, змашувальні речовини, розпушувачі, барвники, смакові добавки і зволожуючі агенти. Таблетки можуть бути покриті оболонками з використанням звичайних методів, добре відомих у даній галузі.

Придатні наповнювачі включають целюлозу, маніт, лактозу та інші подібні агенти. Придатні розпушувачі включають крохмаль, полівінілпіролідон і похідні крохмалю, такі як натрійгліколят крохмалю. Придатні змашувальні речовини, включають, наприклад, стеарат магнію. Придатні фармацевтично прийнятні зволожуючі агенти включають лаурилсульфат натрію.

Тверді композиції для перорального введення можуть бути отримані звичайними методами змішування, наповнення, таблетування або подібними до них. Повторювані операції змішування можуть бути використані для розподілу активного інгредієнта в композиції, що включає великі кількості наповнювачів. Такі операції, певно, є звичайними в даній галузі.

Рідкі препаративні форми для перорального введення можуть включати, наприклад, водні або масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи або еліксири, або можуть бути подані у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншими придатними розчинниками перед застосуванням. Такі рідкі препаративні форми можуть містити звичайні добавки, такі як суспендуючі агенти, наприклад сорбіт, сироп, метилцелюлозу, желатин, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію або гідровані харчові жири, емульгуючі агенти, наприклад лецитин, моноолеат сорбіту або аравійську камедь; неводні носії (які можуть включати харчові олії), наприклад мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, масляні складні ефіри, такі як складні ефіри гліцерину, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, такі як, наприклад, метил- або пропіл-гідроксибензоат або сорбітову кислоту, і, на баження, звичайні смакові добавки або барвники.

Для парентерального введення одержують рідкі стандартні лікарські форми, що містять сполуки відповідно до даного винаходу і стерильний розчинник. Сполука залежно від розчинника і концентрації, може бути або суспендована, або розчинена. Парентеральні розчини звичайно одержують розчиненням активної сполуки в розчиннику і стерилізацією фільтруванням до заповнення в придатні пляшечки або ампули, й запечатуванням. Переважно, у розчиннику також можуть бути розчинені ад'юванти, такі як місцеві анестетики, консерванти і буферні агенти. Для поліпшення стабільності композиція може бути заморожена після заповнення в пляшечки і видалення води у вакуумі.

Парентеральні суспензії одержують практично тим самим методом, за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення, й стерилізують етиленоксидом до суспендування в стерильному розчиннику. Переважно, для поліпшення однорідного розподілу активної сполуки, у композицію включають поверхнево-активну речовину або зволожуючий агент.

Відповідно до звичайної практики, композиції звичайно супроводжуються письмовими або друкарськими вказівками щодо використання для конкретного медичного лікування.

У даному описі термін "фармацевтично прийнятний" охоплює сполуки, композиції та інгредієнти для використання людиною й у ветеринарії: наприклад, термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає ветеринарно-прийнятні солі.

Даний винахід далі представляє спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і окремих ускладнень, пов'язаних з ним, у людини або тварин-ссавців, що включає введення ефективної нетоксичної кількості L(+) Тартрату або його сольову людині або тварині-ссавцю, що потребує такого лікування.

Активний інгредієнт може вводитися у вигляді фармацевтичної композиції, вказаної вище, і такі форми є окремим аспектом даного винаходу.

В іншому аспекті даний винахід представляє застосування L(+) Тартрату або його сольову для

одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і вказаних ускладнень, пов'язаних із ним.

При лікуванні і/або профілактиці цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і вказаних ускладнень, пов'язаних з ним, L(+) Тартрат або його сольват можуть бути взяті в таких кількостях, щоб забезпечити придатні дози Сполук (I), такі, як описані в [EP 0306228, WO94/05659 або WO98/55122].

При проведенні описаного вище лікування сполуками відповідно до даного винаходу жодних побічних токсикологічних ефектів виявлено не було.

Приведені нижче приклади ілюструють даний винахід, але не обмежують його.

Приклади

Приклад 1. L(+) тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону
Суміш 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (3,82г) і денатурованого етанолу (120мл) перемішують і кип'ятять з оберненим холодильником з одержанням прозорого розчину. Розчин охолоджують до температури 70°C і додають L(+) винну(tartaric) кислоту (1,6г). Після кип'ятіння з оберненим холодильником протягом 10 хвилин суміш охолоджують до температури 21°C протягом приблизно 1 години. Продукт збирають фільтрацією і сушать у вакуумі при температурі 21°C протягом 3 годин з одержанням L(+) тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, (4,93г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Приклад 2. L(+) тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону
Суміш 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (2,0г), L(+) винної кислоти (0,84г), ацетону (90мл) і деіонізованої води (5мл) перемішують і кип'ятять з оберненим холодильником з одержанням прозорого розчину. Реакційну суміш охолоджують до температури 21°C і розчинник випарюють при зниженому тиску. Додають толуол (100мл) і суміш перемішують, і розчинник випарюють при зниженому тиску. До залишку додають денатурований спирт (20мл) і ацетонітрил (20мл), і суміш перемішують і нагрівають до температури 60°C, і потім охолоджують до температури 21°C. Продукт збирають фільтрацією і сушать у вакуумі з одержанням L(+) тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

¹H ЯМР (d⁶-DMCO): відповідає L(+) Тартрату.

Приклад 3. L(+) тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону
Суміш 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (5,0г) і пропан-2-олу (100мл) перемішують при кип'ятінні з оберненим холодильником протягом десятих хвилин, протягом яких розчин стає прозорим. До реакційної суміші додають розчин L(+) винної кислоти (2,1г) у пропан-2-олі (30мл) при температурі 60-

70°C, перемішують і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 5 хвилин. Суміш охолоджують до температури 21°C протягом 90 хвилин. Продукт збирають фільтрацією, промивають пропан-2-олом (50мл) і сушать у вакуумі з одержанням L(+) тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону у вигляді білої кристалічної твердої речовини (6,7г).

Приклад 4. L(+) тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону

Розчин L(+) винної кислоти (8,4г) у пропан-2-олі (70мл) добавляють до перемішуваної суспензії 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (20,0г) у пропан-2-олі (400мл) при кип'ятінні з оберненим холодильником. Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні з оберненим холодильником до одержання прозорого розчину, потім охолоджують до температури 21°C. Білу тверду речовину збирають фільтрацією, промивають пропан-2-олом (100мл) і сушать у вакуумі протягом 2 годин при температурі 21°C з одержанням L(+) тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (27,0г, 95%) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Характеристичні дані, отримані для продукту прикладу 2

Спектр поглинання інфрачервоних променів дисперсії продукту в мінеральній олії одержують за допомогою Nicolet 710 FT-IR спектрометра при роздільній здатності 2см^{-1} (Фіг.1). Дані були отримані на інтервалах 1см^{-1} . Смуги спостерігають при: 3384, 1751, 1699, 1646, 1621, 1544, 1512, 1465, 1415, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1168, 1076, 1059, 1032, 998, 927, 901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 589, 556, 527, 506см^{-1} .

Інфрачервоний спектр твердого продукту реєструють за допомогою Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR спектрометра, обладнаного універсальним автоматичним пристроєм зчитування. Смуги спостерігають при: 3385, 3133, 2935, 2786, 1750, 1692, 1645, 1619, 1609, 1544, 1510, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1210, 1167, 1153, 1141, 1074, 1058, 1032, 998, 926, 898, 830, 750, 714, 685, 658см^{-1} .

Спектр комбінаційного розсіювання продукту (Фіг.2) реєструють із використанням зразка в трубці ЯМР, використовуючи Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman спектрометр, при роздільній здатності 4см^{-1} із подразненням Nd:V04 лазером (1064nm) із вихідною потужністю 400мВт.

Смуги спостерігають при: 3101, 3065, 3042, 2920, 1747, 1699, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1389, 1357, 1319, 1293, 1235, 1207, 1176, 1146, 1035, 982, 930, 901, 828, 773, 741, 659, 637, 620, 604, 506, 468, 431, 397, 348, 281, 99см^{-1} .

Порошкову рентгенограму продукту (Фіг.3) реєструють із використанням таких умов: анодна трубка-Cu, напруга генератора: 40кВ, струм генератора: 40мА, початковий кут: $2,0^\circ 2\theta$, кінцевий кут: $35,0^\circ 2\theta$, крок: $0,02^\circ 2\theta$, час кроку: 2,5 секунди. Характеристичні кути ПР і відносна інтенсивність показані в Таблиці.

Таблиця

Кут	Відн. інтенсивність
20°	%
6,4	8,8
7,8	11,6
9,7	3,3
10,6	5
12,2	12,5
12,8	11,3
13,1	7,4
14,0	5,5
14,7	5
15,9	24,4
16,5	100
17,5	31,5
17,9	10,6
18,2	11,9
18,6	39,7
19,4	26,4
21,3	20,4
21,6	23,2
22,6	76,3
23,3	7,5
23,7	16,7
24,3	49,5
25,2	32,6
25,7	40,5
26,4	11,9
27,2	24,8
27,4	21,3
28,3	13,3
29,2	28
29,7	10,3
30,4	9
30,7	14,9
31,1	13,7
31,6	12,9
32,2	10,9
33,3	15,7
33,9	16,2

ЯМР спектр продукту у твердому стані (Фіг.4) реєструють на приладі

Bruker AMX360, що працює при 90,55МГц: тверду речовину розміщують у 4мм цирконієвому MAS роторі, обладнаному кришкою Kel-F, і ротор обертають із частотою близько 10кГц. ^{13}C MAS спектр одержують крос-поляризацією спареними протонами Хартманна-Хана (час контакту CP3 мсек, час повтору 15сек.) і протони розпарюють під час захоплення, використовуючи модульовану двохімпульсну фазову (МДІФ) складну послідовність. Хімічні зсуви приведені до зовнішнього стандарту карбоксилатного сигналу гліцину при 176,4ч/млн щодо TMS і спостерігаються при:

181,0, 179, 177,2, 174,7, 173,0, 158,2, 150,3, 144,7, 141,6, 139,2, 136,1, 131,7, 118,1, 113,8, 111, 110, 74,6, 73,7, 73,0, 64,6, 55,8, 50,7, 40,5, 38,7, 36,7, 34,9ч/млн.

Властивості L(+) Тартрату, визначені для продукту прикладу 4

Стабільність L(+) Тартрату у твердому стані
Стабільність у твердому стані лікарської речовини визначають при збереженні приблизно 1,0г матеріалу в скляній пляшечці і) при температурі 40°C/75% відносної вологості (ВВ), відкритій, протягом 1 місяця, і б) при температурі 50°C, закритій, протягом 1 місяця. Матеріал тестують за допомогою ВЕРХ для визначення кінцевого вмісту і продуктів розкладання в обох випадках.

а) 40°C/75% ВВ: істотного розкладання не виявлено (ВЕРХ 97% від вихідного).

б) 50°C: істотного розкладання не виявлено (ВЕРХ 98% від вихідного).

Характеристики текучості L(+) Тартрату

Співвідношення між об'ємною щільністю й об'ємною щільністю ущільненої постукуванням речовини (співвідношення Хауснера) L(+) Тартрату

визначають стандартними методами ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", видавець M. Aulton, 1988, опублікований: Churchill Livingstone).

Співвідношення Хауснера: 1,2

Температура плавлення L(+) Тартрат

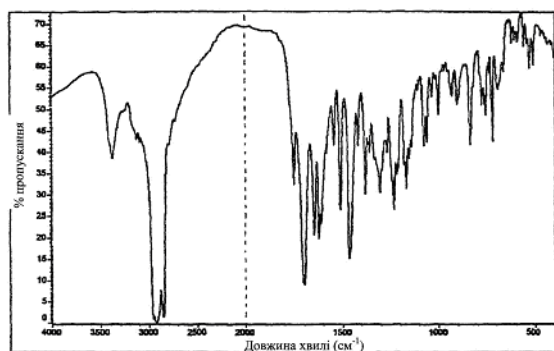
Температуру плавлення L(+) Тартрату визначають методом, описаним у Фармакопеї США, [USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature. Procedure for Class 1a"], використовуючи прилад для визначення температури плавлення Buchi 545.

Температура плавлення: 182,1°C

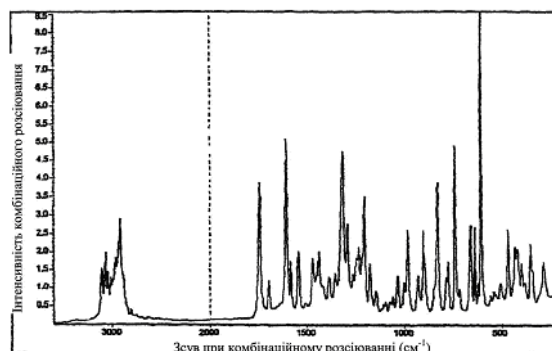
T_{початку} L(+) Тартрату

T_{початку} лікарської речовини визначають диференційною скануючою калориметрією з використанням апарата Perkin-Elmer DSC7.

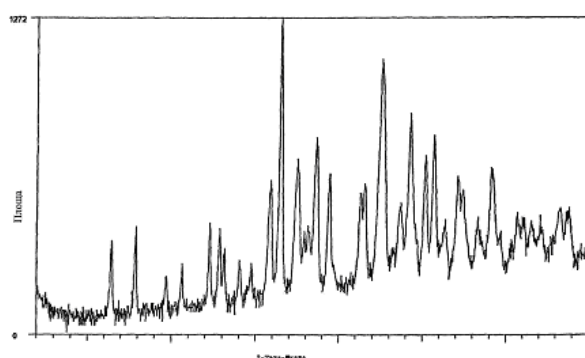
T_{початку} (10°C/хвилину, закрыта чашка): 187°C.



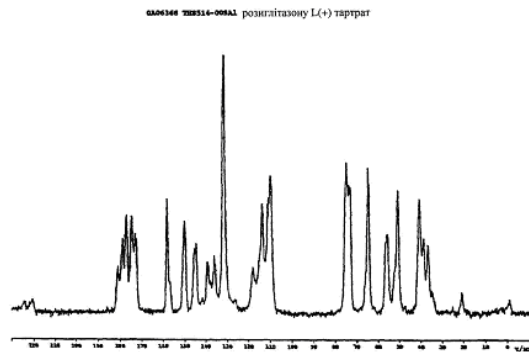
ФІГ.1



ФІГ.2



ФІГ.3



ФІГ.4