



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76720 (13) C2
(51) МПК
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАРТРАТНА СІЛЬ ПОХІДНОЇ ТІАЗОЛІДИНДІОНУ

1

(21) 2003020938
(22) 03.08.2001
(24) 15.09.2006
(86) PCT/GB01/03511, 03.08.2001
(31) 0019224.5
(32) 04.08.2000
(33) GB
(46) 15.09.2006, Бюл. №9, 2006р.
(72) Крейг Ендрю Саймон, GB, Хо Тім Чін, GB
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB
(56) WO 9405659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERWO) 17 March 1994
(57) 1. Сполука DL-тарtratна 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 у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.
3. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що має дві або більше характеристик з:
(i) інфрачервоного спектра, який по суті відповідає Фіг.1; і
(ii) спектра комбінаційного розсіювання, який по суті відповідає Фіг.2; і
(iii) порошкової рентгенограми (ПР), яка по суті відповідає поданій у Таблиці 1 або на Фіг.3; і
(iv) ¹³C ЯМР спектра у твердому стані, який 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.

2

6. Сполука за будь-яким з пп.1-3 у формі, що придатна для фармацевтичної обробки у виробничих процесах, які потребують або при яких виділяється тепло, наприклад подрібнювання; наприклад сушіння теплом, особливо сушіння в псевдозрідженому прошарку або сушіння розпиленням; наприклад, для обробки в гарячому розплаві; наприклад, для стерилізації нагріванням, як-то стерилізація в автоклаві.
7. Сполука за будь-яким з пп.1-3 у формі, підданій обробці у виробничих процесах, які потребують або при яких виділяється тепло, наприклад, у подрібненій формі; наприклад, у висушеній теплом формі, особливо висушеній формі в псевдозрідженому прошарку або висушеній розпиленням формі; наприклад, у формі, обробленій у гарячому розплаві; наприклад, у формі, стерилізованій нагріванням, як-то форма, стерилізована в автоклаві.
8. Спосіб одержання DL-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 DL тартрату і потім, за необхідністю, одержують сольват отриманого DL-тартрату; і виділяють DL-тартрат або його сольват.
9. Фармацевтична композиція, що містить DL-тартрат 5-4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етокси] бензил]тіазолідин-2,4-діону або його сольват для застосування як активної терапевтичної речовини.
10. Сполука DL-тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етокси] бензил]тіазолідин-2,4-діону або його сольват для застосування як активної терапевтичної речовини.
11. Застосування DL-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 із цукровим діабетом, і певних ускладнень, пов'язаних з ним.

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

[Заявка на європейський патент, № публікації 0306228], стосується певних похідних тіазолідиндіону, які описані як такі, що мають гіпоглікемічну і

(13) C2

(11) 76720

(19) UA

гіполіпідемічну дію. Сполука приклада 30 EP0306228 являє собою 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діоном (далі названа "Сполукою (I)").

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

Було виявлено, що Сполука (I) утворює нову тарtratну сіль (далі названу "DL-Тарtrat"). Несподівано було виявлено, що кристалічна структура DL-Тарtrату відрізняється від структури як D-тарtrату, так і від L-тарtrату або твердих сумішей D- і L-тарtratних солей.

Новий DL-Тарtrat є стабільним кристалічним продуктом із високою температурою плавлення, отже, він підходить для об'ємного одержання й обробки. DL-Тарtrat підходить для фармацевтичних процесів у великому масштабі, особливо виробничих процесів, що потребують або при яких виділяється тепло, наприклад подрібнювання, сушіння в псевдозрідженому прошарку, сушіння розпиленням, обробка в гарячому розплаві і стерилізація в автоклаві. DL-Тарtrat також може бути отриманий ефективним, економічним і відтворюваним способом, що особливо підходить для великомасштабного промислового виробництва.

Новий DL-Тарtrat також має корисні фармацевтичні властивості і, 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 DL-тарtratної солі 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її сольову.

DL-Тарtrat є монотарtratною сіллю.

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

В одному кращому варіанті, DL-Тарtrat має інфрачервоний спектр, який по суті відповідає Фіг.1.

У іншому кращому варіанті, DL-Тарtrat має спектр комбінаційного розсіювання (романівський спектр), який по суті відповідає Фіг.2.

У іншому кращому варіанті, DL-Тарtrat має порошкову рентгенограму (ПР), яка по суті відповідає поданій у таблиці або на Фіг.3.

В іншому кращому варіанті, DL-Тарtrat має ^{13}C ЯМР спектр у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.

У іншому кращому варіанті, DL-Тарtrat має температуру плавлення в інтервалі від 190 до 195°C, переважно таку як від 190 до 193°C, наприклад 191,7°C.

У кращому варіанті, даний винахід відноситься до DL-тарtratної солі 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, що характеризується 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) ^{13}C ЯМР спектр у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.

Даний винахід включає DL-Тарtrat або його сольват, виділений у чистій формі або в суміші з іншими матеріалами. Таким чином, в одному аспекті представлений DL-Тарtrat або його сольват у виділеній формі.

В іншому аспекті поданий DL-Тарtrat або його сольват в очищеній формі.

У ще одному аспекті DL-Тарtrat або його сольват подані в кристалічній формі.

Також даний винахід представляє DL-Тарtrat або його сольват у твердій фармацевтично прийнятній формі, такий як тверда дозована форма, особливо призначена для перорального введення.

Крім того, даний винахід представляє DL-Тарtrat або його сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в об'ємній формі, причому така форма особливо підходить для фармацевтичної обробки, особливо для виробничих процесів, що потребують або при яких виділяється тепло, наприклад подрібнювання; сушіння теплом, особливо сушіння в псевдозрідженому прошарку або сушіння розпиленням; обробка в розплаві; стерилізація нагріванням, така як стерилізація в автоклаві.

Далі, даний винахід представляє DL-Тарtrat або його сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в об'ємній формі, особливо у формі, яка пройшла обробку у виробничих процесах, які потребують або при яких виділяється тепло, наприклад, у подрібненій формі; у висушеній теплом формі, особливо формі, висушеній у псевдозрідженому прошарку, або висушеній розпиленням формі; в формі, обробленій у розплаві; в формі, стерилізованій нагріванням, як-от форма, стерилізована в автоклаві.

Придатним сольватом є гідрат.

Даний винахід також представляє спосіб одержання DL-Тарtrату або його сольову, що 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 DL тарtrату і потім, за необхідністю, одержують сольват отриманого DL-Тарtrату; і виділяють DL-Тарtrat або його сольват.

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

Джерелом іона DL-Тарtrату є DL-винна кислота. DL-винну кислоту переважно додають 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 DL-тарtrату є придатним чином розчинна основна сіль винної кислоти, наприклад тарtrat амонію або сіль 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 4 до 40%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, DL-Тартрату одержують звичайними методами.

Виділення необхідної сполуки звичайно включає кристалізацію з придатного розчинника або суміші розчинників, звичайно розчинника реакції, звичайно супроводжувану охолодженням. Наприклад, DL-Тартрат може бути кристалізований зі спирту, такого як етанол, або кетон, як ацетон, або вода, або з їхньої суміші. Поліпшений вихід солі може бути отриманий випарюванням деякої кількості або всього розчинника або кристалізацією при підвищеній температурі з наступним контролем охолодженням, необов'язково, поетапно. Для поліпшення відтворюваності форми продукту може бути використаний ретельний контроль температури осадження.

Кристалізація також може бути ініційована внесенням кристалів DL-Тартрату або його сольвати, 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 WO94/05659]. Описи [EP0306228 і WO94/05659] включені сюди в якості посилань.

DL 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, наприклад, згадане 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".

Використаний у даному описі термін "профілактика станів, пов'язаних із цукровим діабетом" включає лікування станів, таких як резистентність до інсуліну, погіршена сприйнятливості глюкози, гіперінсулінемія і діабет вагітних.

Цукровий діабет переважно є цукровим діабетом II типу.

Стани, пов'язані з діабетом, включають гіперлікемію 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 і споживання їжі пацієн-

тами, 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 вказано вище, сполука відповідно до даного винаходу має корисні терапевтичні властивості, отже, даний винахід представляє DL-Тартрат або його сольват для застосування в якості активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, даний винахід представляє DL-Тартрат або його сольват для застосування для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і окремих ускладнень, пов'язаних із ним.

DL-Тартрат або його сольват можуть вводитися як такі або, переважно, у вигляді фармацевтичної композиції, що також включає фармацевтично прийнятний носій. Придатні методи одержання композицій із DL-Тартрату або його сольватів звичайно включають такі, що описані для Сполуки (I) у вказаних вище публікаціях.

Отже, даний винахід також представляє фармацевтичну композицію, що включає DL-Тартрат або його сольват і фармацевтично прийнятний носій.

DL-Тартрат або його сольват звичайно вводять у вигляді стандартної лікарської форми.

Активна сполука може вводитися будь-яким придатним способом, 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 певна форма композиції залежить від способу введення.

Композиції одержують змішуванням і адаптують для перорального, парентерального або місцевого введення, 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, як-от 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. 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 мигдальну олію, фракціоновану кокосову олію, масляні складні ефіри, такі як складні ефіри гліцерину, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, такі як, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоат або сорбітова кислота, і, на бажання, 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, що їх потім запечатують. 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 же методом, за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення, і 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 й інгредієнти для використання людиною й у ветеринарії: на-

приклад, 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 певних ускладнень, пов'язаних з ним, у людини або тварин-савців, що включає введення ефективної нетоксичної кількості DL-Тартрату або його сольовату людині або тварині-савцю, що потребує такого лікування.

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

У іншому аспекті даний винахід представляє застосування DL-Тартрату або його сольовату для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і певних ускладнень, пов'язаних з ним.

При лікуванні і/або профілактиці цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, і певних ускладнень, пов'язаних з ним, DL-Тартрат або його сольват можуть бути взяті в таких кількостях, щоб забезпечити придатні дози Сполуки (I), такі, як описані в [EP0306228, WO94/05659 або WO98/55122].

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

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

Приклади

Приклад 1. DL 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 (10г) і етанолу (300мл) перемішують і кип'ятять з оберненим холодильником з одержанням прозорого розчину. Додавають гарячий розчин DL-винної кислоти (4,2г) у етанолі (80мл) (отриманий кип'ятінням з оберненим холодильником протягом 15 хвилин). Розчин перемішують при кип'ятінні з оберненим холодильником доти, поки не почеться кристалізація, і суміш потім охолоджують до температури 21°C і перемішують при цій температурі протягом 2,5 годин. Продукт збирають фільтрацією, промивають етанолом (100мл) і сушать у вакуумі над пентоксидом фосфору протягом 4 годин з одержанням DL-тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (14,2г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

¹H ЯМР (d⁶-DMCO): відповідає DL-тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону.

Приклад 2. DL-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 (3,0г) і ацетону (50мл) перемішують при кип'ятінні з оберненим холодильником протягом 50 хвилин. Додавають гарячий прозорий розчин DL-винної кислоти (1,27г) у воді (6,0мл). Реакційну суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 5 хвилин, потім охолоджують до температури 21°C. Білу тверду речо-

вину збирають фільтрацією, промивають ацетоном (50мл) і сушать при зниженому тиску протягом 1,8год. при температурі 21°C з одержанням DL-тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (4,0г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Характеристичні дані, отримані для продукту приклада 1

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: 3451, 1751, 1696, 1639, 1630, 1610, 1539, 1513, 1461, 1414, 1378, 1352, 1287, 1269, 1234, 1208, 1175, 1155, 1133, 1076, 1058, 1000, 922, 902, 839, 750, 713, 673, 600, 525, 508см^{-1} .

Інфрачервоний спектр твердого продукту реєструють за допомогою Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR спектрометра, обладнаного універсальним автоматичним пристроєм зчитування. Смуги спостерігають при: 3457, 3070, 2785, 1750, 1694, 1639, 1628, 1610, 1543, 1512, 1462, 1414, 1352, 1314, 1287, 1270, 1233, 1208, 1185, 1175, 1153, 1132, 1075, 1057, 1039, 1001, 983, 922, 902, 838, 827, 775, 749, 712, 668см^{-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 порушенням Nd:V04 лазером (1064nm) із вихідною потужністю 400мВт. Смуги спостерігають при: 3103, 3046, 2956, 2924, 2901, 2859, 1749, 1712, 1610, 1584, 1545, 1463, 1444, 1384, 1353, 1333, 1316, 1292, 1240, 1208, 1185, 1174, 1152, 1112, 1095, 1039, 984, 922, 902, 828, 778, 742, 667, 637, 622, 601, 540, 471, 422, 401, 347, 282, 108см^{-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
2-тета°	%
6,4	15,3
8,3	1,7
10,4	3,2
12,4	5
12,7	4,9
13,4	27,8
14,0	18,9
14,4	8,3
15,2	8,5
16,1	10,1
16,6	13,2
17,1	23,6
17,8	100
18,4	10
18,6	24,3

19,6	5
20,0	28,8
20,3	12,3
20,9	22,7
21,8	26,2
22,1	41,8
22,9	17,2
23,5	14,3
23,8	34,4
24,0	22,3
24,4	15,4
24,9	39,6
25,6	14,5
25,9	16,8
26,7	24,5
26,9	26,3
27,7	12,2
27,9	10,6
28,8	33,8
29,1	12,7
30,0	11,9
30,6	17,4
31,5	9,3
32,0	7,3
32,5	6,1
33,4	7,4
34,2	8,7
34,6	10

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 CP 3мсек, час повтору 15сек.) і протони розпарювали під час захоплення, використовуючи модульовану двоімпульсну фазову (МДІФ) складну послідовність. Хімічні зсуви приведені до зовнішнього стандарту карбоксилатного сигналу гліцину при 176,4ч/млн щодо TMS і спостерігаються при:

177,9, 176,7, 174,6, 169,9, 156,3, 147,9, 137,5, 132,5, 126,3, 117,1, 116,1, 112,6, 111,1, 109,8, 107,2, 74,2, 72,3, 65,9, 55,7, 49,5, 40,2, 38,3, 35,1ч/млн.

Властивості DL-Тартрату, визначені для продукту приклада 1.

Стабільність DL-Тартрату у твердому стані

Стабільність у твердому стані лікарської речовини визначають при зберіганні приблизно 1,0г матеріалу в скляній пляшечці при і) температурі $40^\circ\text{C}/75\%$ відносної вологості (ВВ), відкритій, протягом 1 місяця і b) температурі 50°C , закритій, протягом 1 місяця. Матеріал тестують за допомогою ВЕРХ для визначення кінцевого вмісту і продуктів розкладання в обох випадках.

а) $40^\circ\text{C}/75\%$ ВВ: істотного розкладання не виявлено (ВЕРХ 97% від вихідного).

б) 50°C : істотного розкладання не виявлено (ВЕРХ 99% від вихідного).

Температура плавлення DL-Тартрату

Температуру плавлення DL-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.

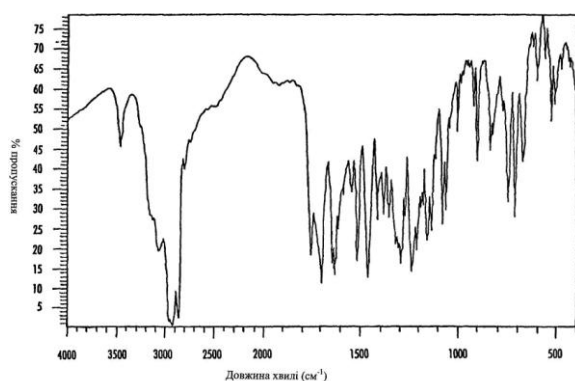
Температура плавлення: 191,7°C.

Т_{початку} DL-Тартрату.

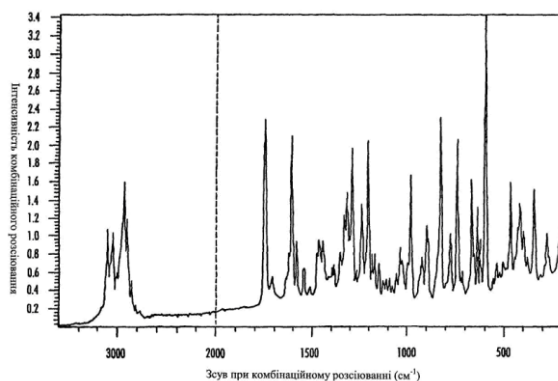
Т_{початку} лікарської речовини визначають диференціальною скануючою калориметрією з використанням апарата Perkin-Elmer DSC7.

Т_{початку} (10°C/хвилину, закрита чашка): 202°C.

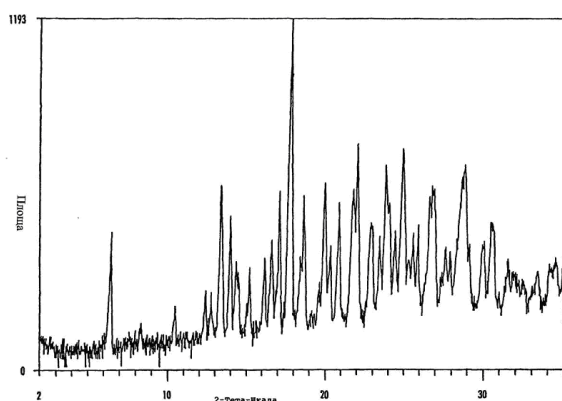
Розчинність DL-Тартрату Розчинність матеріалу визначають додаванням води в аліквотах від 1 до 1000мл приблизно 100мг лікарського засобу до розчинення порошку. Візуальна розчинність підтверджується ВЕРХ насиченого розчину. Розчинність: 1мг/мл.



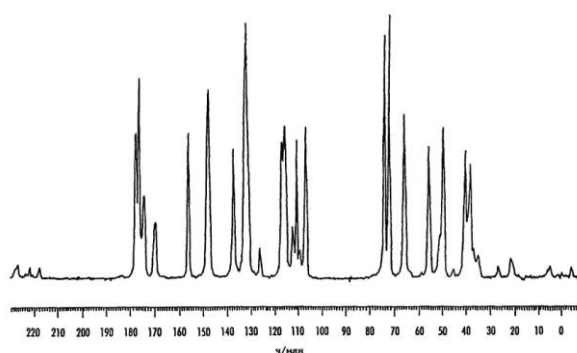
ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3



ФІГ. 4