



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76721 (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) 2003020940

(22) 03.08.2001

(24) 15.09.2006

(86) PCT/GB01/03515, 03.08.2001

(31) 0019228.6

(32) 04.08.2000

(33) GB

(46) 05.09.2006, Бюл. №9, 2006р.

(72) Шударі Бернадетт Марі, GB, Крейг Ендрю Саймон, GB, Хо Тім Чін, GB, Маккензі Дональд Колін, GB, О'кіфф Деїдр, IE

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB

(56) WO 9405659 (SMITHKLINE BEECHAM PLC; POOL COLIN RIPLEY (GB); ROMAN ROBIN SHERWO) 17 March 1994

(57) 1. Сполука D(-)-тартратна сіль 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етоксид] 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; і

(iv) <sup>13</sup>C 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;

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

(iii) порошкової рентгенограми (ПР), яка по суті відповідає поданій у Таблиці 1 або на Фіг.3; і

2

(iv) <sup>13</sup>C ЯМР спектра у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.

4. Сполука за будь-яким з пп.1-3, яка відрізняється тим, що подана в очищеній формі.

5. Сполука за будь-яким з пп.1-3, яка відрізняється тим, що подана у твердій дозованій формі.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-3, яка відрізняється тим, що подана у фармацевтично прийнятній формі, придатній для подрібнювання.

7. Спосіб одержання D(-)-тартрату або його сольвату, який відрізняється тим, що 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етоксид] бензил] тіазолідин-2,4-діон (сполука (I) або його сіль піддають взаємодії з джерелом іона D (-) тартрату і, потім, за необхідністю, одержують сольват отриманого D (-) тартрату; і виділяють D (-) тартрат або його сольват.

8. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить D(-)-тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етоксид] бензил] тіазолідин-2,4-діону або його сольват і фармацевтично прийнятний носій.

9. Сполука D(-)-тартрат 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етоксид] бензил] тіазолідин-2,4-діону або її сольват, яка відрізняється тим, що застосовується як активна терапевтична речовина.

10. Застосування D(-)-тартрату 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил) аміно) етоксид] 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 із ним.

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

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

піридил)аміно)етоксид]бензил]тіазолідин-2,4-діон (далі вказана як "сполука (I)").

[У публікації міжнародної заявки WO94/05659] описуються деякі солі сполук EP 0306228, однією з яких є тартратна сіль. Кращою сіллю [у WO94/05659] є сіль малеїнової кислоти.

В даний час виявлено, що сполука (I) утворює нову тартратну сіль (названу далі "D(-)-тартрат"),

(13) C2  
(11) 76721  
(19) UA

що є особливо стабільною і тому підходить для об'ємного одержання й обробки. D(-)-тарtrat має також високу температуру плавлення і має гарні властивості текучості в об'ємі. Тому D(-)-тарtrat несподівано добре підходить для великомасштабних фармацевтичних процесів і, особливо, подрібнювання у великому масштабі.

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

Новий D(-)-тарtrat також має корисні фармацевтичні властивості і, зокрема, показаний для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких ускладнень, пов'язаних із ним.

Відповідно, даний винахід представляє D(-)-тарtratну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону або її сольват.

Переважно D(-)-тарtrat являє собою монотарtratну сіль.

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

В одному кращому аспекті D(-)-тарtrat має інфрачервоний спектр, який по суті відповідає Фіг.1.

В іншому кращому аспекті D(-)-тарtrat має спектр комбінаційного розсіювання (романівський спектр), який по суті відповідає Фіг.2.

В іншому кращому аспекті D(-)-тарtrat має порошкову рентгенограму (ПР), який по суті відповідає поданий в таблиці 1 або на Фіг.3.

В іншому кращому аспекті D(-)-тарtrat має <sup>13</sup>C ЯМР спектр у твердому стані, який по суті відповідає Фіг.4.

В іншому кращому аспекті D(-)-тарtrat має температуру плавлення в інтервалі від 180 до 185°C, переважно таку, як від 180 до 183°C, наприклад 181,6°C.

В кращому аспекті винахід пропонує O(-)-тарtratну сіль 5-[4-[2-(N-метил-N(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, який характеризується 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), який по суті відповідає поданий у таблиці 1 або на Фіг.3; і

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

Даний винахід включає D(-)-тарtrat або його сольват, виділений у чистій формі або в суміші з іншими речовинами. Так, в одному з аспектів запропонований D(-)-тарtrat або його сольват у виділеній формі.

У іншому аспекті запропонований D(-)-тарtrat або його сольват в очищеній формі.

У ще одному аспекті запропонований D(-)-тарtrat або його сольват у кристалічній формі.

Винахід також пропонує D(-)-тарtrat або його сольват у твердій фармацевтично прийнятній формі, такий як тверда дозована форма, особливо призначена для перорального введення.

Крім того, винахід також пропонує D(-)-тарtrat

або його сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в об'ємній формі, причому така форма особливо прийнятна для розмелювання.

Далі винахід також пропонує D(-)-тарtrat або його сольват у фармацевтично прийнятній формі, особливо в об'ємній формі, причому така форма має гарні властивості текучості, особливо гарні властивості текучості в об'ємі.

Придатним сольватом є гідрат.

Винахід також пропонує спосіб одержання D(-)-тарtrat 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 дисперговані або розчинені у придатному розчиннику, піддають взаємодії з джерелом іона D(-)-тарtrat і далі, якщо потрібно, одержують сольват отриманого D(-)-тарtrat; і виділяють D(-)-тарtrat або його сольват.

Придатним розчинником у реакції є алканол, наприклад пропан-2-ол або етанол, 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 їхні суміші.

Звичайно джерелом D(-)-тарtratного іона є D(-)-винна кислота. D(-)-винну кислоту переважно додають у вигляді твердої речовини або у вигляді розчину, наприклад, у воді або в нижчому спирті, такому як метанол, етанол або пропан-2-ол, або в суміші розчинників. Альтернативним джерелом іона D(-)-тарtrat є придатним чином розчинена основна сіль D(-)-винної кислоти, наприклад D(-)-тарtrat амонію, або сіль D(-)-винної кислоти й аміну, наприклад етиламіну або діетиламіну.

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

Реакцію звичайно 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 цільового продукту.

Сольвати, такі як гідрати, D(-)-тарtrat одержують відповідно до звичайних методик.

Виділення цільової сполуки звичайно включає кристалізацію з придатного розчинника або суміші розчинників, звичайного розчинника, реакції, звичайно супроводжувану охолодженням. Наприклад, D(-)-тарtrat можна кристалізувати зі спирту, такого як пропан-2-ол або етанол. Підвищений вихід солі може бути отриманий випарюванням деякої кількості або всього розчинника або кристалізації при підвищеній температурі з наступним контрольованим охолодженням, необов'язково постадійно. Для поліпшення відтворюваності форми продукту може бути використаний ретельний контроль температури осадження.

Кристалізацію можна також ініціювати внесенням кристалів D(-)-тарtrat або його сольвату, але це не є істотним.

Якщо монотарtratна сіль містить інший одно-

валентний солетворний іон, такий як катіон лужного металу або амонію, зазначений 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 по відомих методиках, таких [як описані в EP 0306228 і WO94/05659]. [Опис EP 0306228 і WO94/05659] включений сюди в якості посилань.

D(-)винна кислота є комерційно доступною сполукою.

Термін "Т<sub>початку</sub>", використовуваний тут, звичайно визначається диференціальною скануючою калориметрією і має значення, звичайно прийняте в даній галузі, [наприклад, указане 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".

Термін "гарні властивості текучості", використовуваний тут, характеризує вказану сполуку, як таку, що має співвідношення Хауснера менше або рівне 1,5, особливо, менше або рівне 1,25.

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

Термін "профілактика станів, пов'язаних із цукровим діабетом", використовуваний тут, включає лікування таких станів, як резистентність до інсуліну, погіршена сприйнятливість глюкози, гіперінсулінемія і діабет вагітних.

Цукровий діабет переважно є цукровим діабетом II типу.

Стани, пов'язані з діабетом, включають гіперглікемію, резистентність до інсуліну й ожиріння. Інші стани, пов'язані з діабетом, включають гіпертонію, серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз, певні розлади харчування, зокрема регулювання апетиту і 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, індуковану прийомом стероїдів.

Ускладнення станів, пов'язаних із цукровим діабетом, які охоплені тут, включають захворювання нирок, особливо пов'язані з розвитком діабету типу II, включаючи діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз і кінцеву стадію ниркової хвороби.

Як згадано вище, сполука за винаходом має корисні терапевтичні властивості. Відповідно, даний винахід пропонує D(-)тартрат або його сольват для застосування в якості активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, даний винахід пропонує D(-)тартрат або його сольват для застосування при лікуванні і/або профілактиці цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких ускладнень, пов'язаних із ним.

D(-)тартрат або його сольват можуть бути

введені як такі або, переважно, у вигляді фармацевтичних композицій, що містять також фармацевтично прийнятний носій. Придатними способами одержання композицій з D(-)тартратом або його сольватом звичайно включають ті, що, загалом, описані для сполуки (I) у вказаних вище публікаціях.

Відповідно, даний винахід пропонує також фармацевтичну композицію, що включає D(-)тартрат або його сольват і фармацевтично прийнятний носій.

D(-)тартрат або його сольват звичайно вводять у вигляді стандартної лікарської форми.

Активна сполука може бути введена будь-яким придатним способом, але переважно перорально або парентерально. Для такого використання сполуку звичайно застосовують у формі фармацевтичної композиції у поєднанні з фармацевтичним носієм, розріджувачем і/або наповнювачем, хоча вказана форма композиції буде залежати від способу введення.

Композиції одержують змішуванням і адаптують для перорального, парентерального або місцевого введення, і як такі вони можуть бути в формі таблеток, капсул, рідких пероральних препаратів, порошоків, гранул, пастилок, жувальних пастилок, відновлювальних порошоків, розчинів або суспензій для ін'єкцій і вливань, супозиторіїв і складів для черезшкірного введення. Кращими є композиції, для перорального введення, зокрема формовані пероральні композиції, оскільки вони більш зручні у використанні.

Таблетки і капсули для перорального введення звичайно подані у вигляді стандартної лікарської форми і містять звичайні наповнювачі, такі як сполучні агенти, наповнювачі, розріджувачі, таблетуючі агенти, змащувальні речовини, розпушувачі, барвники, смакові добавки, і зволожуючі агенти. На таблетки може бути нанесене покриття добре відомими в даній галузі способами.

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

Тверді композиції для перорального введення можуть бути отримані звичайними способами змішування, наповнення, таблетування або подібними. Можуть бути використані операції повторюваного змішування для розподілу активного агента в композиціях, що включають великі кількості наповнювачів. Такі операції, певно, є звичайними в даній галузі.

Рідкі препарати для перорального введення можуть бути, наприклад, у формі водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути подані як сухий продукт для відновлення перед застосуванням водою або іншим придатними розчинниками. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як суспендуєчі агенти, наприклад сорбіт, сироп, метилцелюлоза, желатин, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію

або гідровані харчові жири; емульгатори, 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, пропіленгліколю або етиловий спирт; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоату або сорбітову кислоту, і, якщо потрібно, звичайні смакові агенти або барвники.

Для парентерального введення одержують рідкі стандартні лікарські форми, що містять сполуки за даним винаходом і стерильний розчинник. Сполуку залежно від розчинника і концентрації може бути або суспендовано або розчинено. Парентеральні розчини звичайно готують розчиненням активної сполуки в розчиннику і стерилізацією фільтруванням перед наповненням у придатні пляшечки або ампули, що їх запечатують. Переважно в розчиннику розчиняють також ад'юванти, такі як місцеві анестетики, консерванти й буферні агенти. Для того щоб поліпшити стабільність, композиція може бути заморожена після заповнення в пляшечки і видалення води у вакуумі.

Парентеральні суспензії готують практично таким же чином, за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення, і стерилізують етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному розчиннику. Переважно в композицію включають поверхнево-активну речовину або зволожуючий агент для того, щоб поліпшити однорідний розподіл активної сполуки.

Як прийнято в звичайній практиці, композиції звичайно повинні супроводжуватися письмовими або друкарськими вказівками з використання для конкретного медичного лікування.

Термін "фармацевтично прийнятний", використовуваний тут, охоплює сполуки, композиції та інгредієнти для використання людиною й у ветеринарії; наприклад, термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає і ветеринарно прийнятні солі.

Даний винахід далі пропонує спосіб для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких ускладнень, пов'язаних із ним, у людини або тварин-ссавців, що включає введення людині або тварині-ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної нетоксичної кількості D(-)тартрату або його сольовату.

Звичайно активний інгредієнт може бути введений у вигляді фармацевтичної композиції, описаної тут раніше, і вона складає окремий аспект даного винаходу.

У наступному аспекті даний винахід пропонує застосування D(-)тартрату або його сольовату для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких ускладнень, пов'язаних із ним.

При лікуванні і/або профілактиці цукрового діабету, станів, пов'язаних із цукровим діабетом, і деяких ускладнень, пов'язаних із ним, D(-)тарtrat або його сольват можуть бути взяті в таких кількостях, щоб забезпечити придатні дози сполуки (I), [вказані в EP 0306228, WO94/05659 або WO98/55122].

При вищезгаданому лікуванні не виявлені шкі-

дливі токсикологічні ефекти сполуки за винаходом.

Наступні приклади ілюструють винахід, але жодним чином не обмежують його.

Приклади

Приклад 1. D(-)тарtrat 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), D(-)-винної кислоти (0,84г), ацетону (90мл) і деіонізованої води (5мл) перемішували і нагрівали до 70°C, одержуючи прозорий розчин. Потім реакційну суміш охолоджували до 21°C і розчинник видаляли при зниженому тиску. Добавляли толуол (50мл), суміш перемішували і розчинник видаляли при зниженому тиску. До залишку добавляли етилацетат (50мл) і денатурований етанол (20мл), суміш перемішували і кип'ятили з оберненим холодильником і потім охолоджували до 21°C. Продукт збирали фільтрацією і сушили у вакуумі, одержуючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон D(-)тарtrat у вигляді білої кристалічної твердої речовини (1,2г).

<sup>1</sup>H ЯМР (d<sup>6</sup>-DMCO): відповідає спектру 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон D(-)тартрату.

Приклад 2. D(-)тарtrat 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 (4,5г) і денатурованого етанолу (120мл) кип'ятили з оберненим холодильником, одержуючи прозорий розчин. Розчин охолоджували до 70°C, добавляли D(-)-винну кислоту (1,9г) і суміш при перемішуванні кип'ятили з оберненим холодильником. Розчин охолоджували до 45°C, вносили затравку кристалів 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон D(-)тартрату і піддавали впливу ультразвуку протягом 5 хвилин, одержуючи білу суспензію. Суміш охолоджували до 21°C, продукт збирали фільтрацією, промивали денатурованим етанолом (20мл) і сушили у вакуумі, одержуючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон D(-) тарtrat у вигляді білої кристалічної твердої речовини (5,8г).

Приклад 3. D(-)тарtrat 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) перемішували і кип'ятили з оберненим холодильником доти, поки не спостерігали прозорий розчин. Розчин D(-)винної кислоти (2,1г) у пропан-2-олі (30мл) при 60-70°C добавляли в реакційну суміш, що її потім перемішували при кип'ятінні з оберненим холодильником протягом 5 хвилин. Потім суміш охолоджували до 21°C протягом 90 хвилин. Продукт збирали фільтрацією, промивали пропан-2-олом (50мл) і сушили у вакуумі, одержуючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діон D(-)тарtrat (6,7г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Приклад 4. D(-)тарtrat 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону

Розчин D(-)винної кислоти (8,4г) у пропан-2-олі (70мл) добавляли при перемішуванні до су-

спензії 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно) етоксид]бензил]тіазолідин-2,4-діону (20,0г) у пропан-2-олі (400мл) при кип'ятінні з оберненим холодильником. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні з оберненим холодильником доти, поки не спостерігали прозорий розчин, потім охолоджували до 21°C. Білу тверду речовину збирали фільтрацією, промивали пропан-2-олом (100мл), потім сушили у вакуумі протягом 2 годин при 21°C, одержуючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етоксид]бензил]тіазолідин-2,4-діон D(-)-тарtrat (26,9г) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Характеристичні дані, отримані для продукту прикладу 1

Спектр поглинання інфрачервоних променів дисперсії продукту в мінеральній олії одержують при використанні спектрометра Nicolet 710 FT-IR при роздільній здатності  $2\text{см}^{-1}$  (Фіг.1). Дані були отримані на інтервалах  $1\text{см}^{-1}$ . Смуки спостерігають при:

3385, 2792, 1751, 1700, 1646, 1621, 1545, 1512, 1466, 1416, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1217, 1168, 1153, 1076, 1060, 1033, 999, 927, 901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 603, 589, 556, 527,  $507\text{см}^{-1}$ .

Інфрачервоний спектр твердого продукту реєстрували, використовуючи спектрометр Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR, постачаний універсальним автоматичним пристроєм зчитування. Смуки спостерігають при:

3384, 2937, 2787, 1751, 1694, 1645, 1620, 1609, 1543, 1511, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1217, 1167, 1153, 1141, 1075, 1059, 1032, 998, 927, 899, 832, 772, 751, 715, 686,  $658\text{см}^{-1}$ .

Спектр комбінаційного розсіювання продукту (Фіг.2) реєстрували з використанням зразка в трубці ЯМР, використовуючи Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman спектрометр при роздільній здатності  $4\text{см}^{-1}$  із порушенням лазером Nd:V04 (1064nm) із вихідною потужністю 400мВт. Смуки спостерігають при: 3101, 3065, 3043, 2920, 1748, 1700, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1390, 1358, 1320, 1293, 1236, 1207, 1177, 1146, 1060, 1035, 982, 930, 901, 828, 774, 741, 659, 638, 621, 604, 507, 468, 431, 397, 349, 281,  $99,8\text{см}^{-1}$ .

Порошкову рентгенограму продукту (Фіг.3) реєстрували, використовуючи такі умови: 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 2,5сек. Характеристичні кути ПР і відносна інтенсивність приведені в Таблиці.

Таблиця 1

Кут	Відносна інтенсивність
$2\theta^\circ$	%
6,4	10,2
7,9	11,6
9,7	3,6
10,6	4,3
12,2	11,9
12,8	10,4
13,1	7,9
14,1	7,3

14,7	4,9
15,8	22,9
16,5	100
17,5	29,7
17,9	11
18,2	13,4
18,6	36
19,4	29,3
21,3	21,4
21,6	24,3
22,6	75,9
23,7	15,8
24,3	49
25,2	34
25,7	43
26,4	14,3
27,2	28,6
27,4	22,3
28,3	15,1
29,2	29,6
29,6	8,7
30,4	9,4
30,7	14,3
31,1	14,9
31,6	13,6
32,1	12,4
33,3	15,2
33,8	16,6

ЯМР спектр продукту у твердому стані (Фіг.4) реєстрували на приладі Bruker AMX360, що працює при 90,55МГц. Тверду речовину розміщували в 4мм цирконієвому роторі MAS, обладнаному кришкою Kel-F, і ротор обертали з частотою близько 10кГц. Спектр  $^{13}\text{C}$  MAS одержували шляхом крос-поляризації спареними протонами Hartmann-Hahn (CP час контакту 3м/сек, час повтору 15сек), і протони розпарювали під час захоплення, використовуючи двоімпульсну фазову модульовану (ДІФМ) складну послідовність. Хімічні зсуви були приведені до зовнішнього стандарту карбоксилатного сигналу гліцину на 176,4ч/млн щодо TMS і спостерігалися при:

181,2, 179,0, 177,4, 174,7, 173,0, 158,2, 156,9, 150,3, 145,6, 144,7, 141,9, 139,3, 136,1, 131,7, 126,6, 118,1, 113,7, 111,0, 110,0, 75,2, 74,6, 73,7, 73,0, 64,6, 56,6, 55,7, 50,8, 47,4, 40,6, 38,8, 36,7,  $34,8\text{см}^{-1}$ .

Властивості D(-)-тартрату, визначені для продукту прикладу 4

Стабільність D(-)-тартрату у твердому стані

Стабільність у твердому стані лікарської речовини визначали при збереженні приблизно 1,0г матеріалу в скляній пляшечці при і) температурі  $40^\circ\text{C}/75\%$  відносної вологості (ВВ), відкритому збереженні, протягом 1 місяця, і б) при  $50^\circ\text{C}$ , закритому, протягом 1 місяця. Матеріал в обох випадках аналізували методом ВЕЖХ для визначення кінцевого вмісту і продуктів розкладання в обох випадках.

а)  $40^\circ\text{C}/75\%$  ВВ: не спостерігали істотного розкладання (аналіз ВЕРХ - 96% від початкового).

б)  $50^\circ\text{C}$ : не спостерігали істотного розкладання (аналіз ВЕРХ - 98% від початкового).

Властивості текучості D(-)-тартрату

Співвідношення об'ємної щільності й об'ємної щільності після ущільнення постукуванням (відношення Хауснера) D(-)тартрату визначали, використовуючи стандартні методи ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M.Aulton, 1988, published by Churchill Livingstone). Відношення Хауснера: 1,2.

Температура плавлення D(-)тартрату

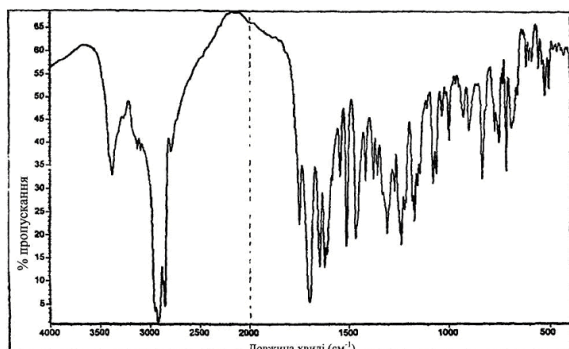
Температуру плавлення D(-)тартрату визначали відповідно до методики, [описаної в US

Pharmacopeia, USP 23, 1995, <741> "Melting range or temperature. Procedure for Class Ia"], використовуючи прилад Buchi 545 для визначення температури плавлення.

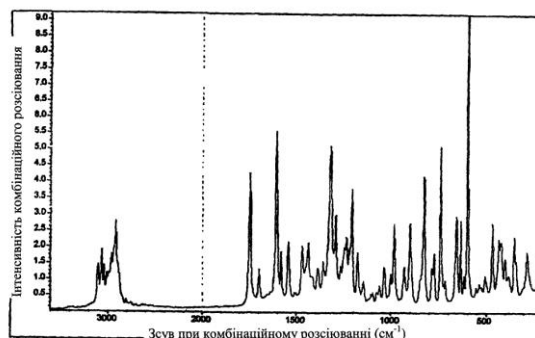
Температура плавлення: 181,6°C.

T<sub>початку</sub> D(-)тартрату

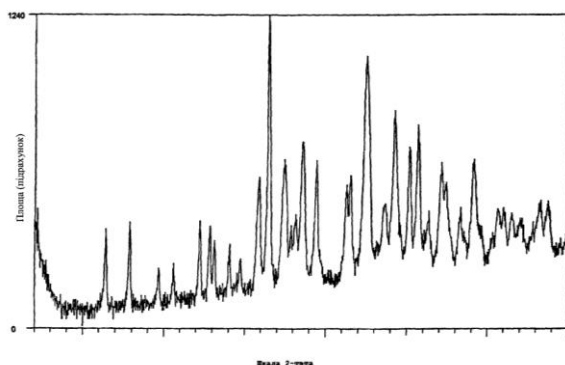
T<sub>початку</sub> лікарської речовини визначали диференційною скануючою калориметрією, використовуючи апарат Perkin-Elmer DSC7 T<sub>початку</sub> (10°C/хв, закрита чашка): 187°C.



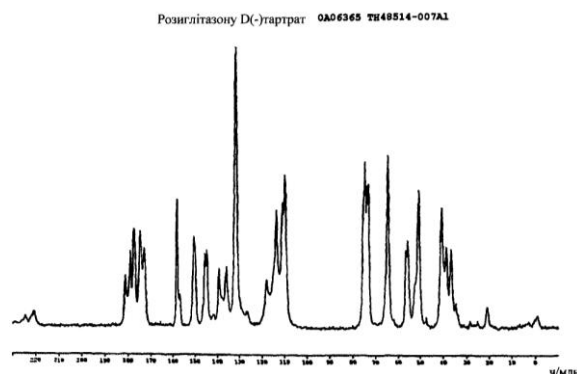
ФІГ. 1 ІНФРАЧЕРВОНИЙ СПЕКТР D(-)ТАРТРАТУ



ФІГ. 2 СПЕКТР КОМБІНАЦІЙНОГО РОЗСІЮВАННЯ D(-)ТАРТРАТУ



ФІГ. 3 ПОРОШКОВА РЕНТГЕНОГРАМА D(-)ТАРТРАТУ



ФІГ. 4 <sup>13</sup>C ЯМР СПЕКТР У ТВЕРДОМУ СТАНІ D(-)ТАРТРАТУ