

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к монокальцевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (1:1), сольватам монокальцевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (1:1), способам получения монокальцевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (1:1) в кристаллических формах, способам получения спиртовых сольватов монокальцевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (1:1) в кристаллических формах и лечению ими заболеваний. В частности, монокальцевая соль 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (1:1) и ее сольваты по настоящему изобретению полезны для снижения уровней некоторых липидов в плазме крови у млекопитающих, включая Лп(а) (липопротеин(а)), триглицериды, ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности)-холестерин и ЛПНП (липопротеины низкой плотности)-холестерин, а также для повышения ЛПВП (липопротеины высокой плотности)-холестерина. Соединения также полезны для лечения сахарного диабета.

Предшествующий уровень техники

Заболевания сосудов, такие как коронарная болезнь сердца, удар, рестеноз и заболевание периферических сосудов, остаются главной причиной смерти и инвалидности во всем мире. Около 1,5 миллионов человек умирает каждый год только в Соединенных Штатах Америки от инфаркта миокарда, являющегося результатом застойной сердечной недостаточности. В то время как питание и образ жизни могут ускорить начало заболеваний сосудов, генетическая предрасположенность, приводящая к дислипидемии, является существенным фактором в инвалидности и смерти, связанных с сосудами. «Дислипидемия» означает аномальные уровни липопротеинов в плазме крови.

Несколько факторов риска связаны с повышенным риском заболевания сосудов. Среди них дислипидемии с высокими уровнями липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и низкими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Отношение ЛПВП-холестерина к ЛПНП-холестерину часто используют для оценки риска заболевания сосудов. Высокое отношение ЛПВП/ЛПНП холестерина является желательным. Соединения, которые повышают это отношение путем либо понижения ЛПНП, либо повышения ЛПВП, либо обоих, таким образом, являются полезными.

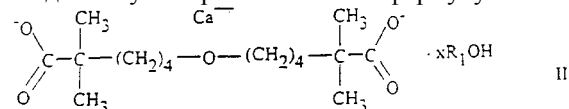
Исследования также показали, что повышенные уровни модифицированной формы ЛПНП, обозначенной как липопротеин(а), «Лп(а)», являются нежелательными. Повышенные уровни Лп(а) связаны с развитием атеросклероза, коронарной болезни сердца, инфаркта миокарда, удара, церебрального инфаркта и рес-

теноза после баллонной ангиопластики. В действительности, Лп(а) является превосходным прогнозируемым параметром возможного удара. Соответственно, высокие концентрации холестерина в форме Лп(а) являются одним из основных факторов, приводящих к смерти в результате заболевания сердца. Таким образом, соединения, понижающие Лп(а), являются полезными.

В патенте США № 5648387 раскрыты 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановая кислота и ее эффективность в снижении концентраций Лп(а) в плазме и в повышении ЛПВП. Также описано образование фармацевтически приемлемых солей из карбоновой кислоты, например, путем взаимодействия с основаниями, включающими в себя гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, триэтиламин, пиридин и аммиак. Из-за низкой температуры плавления карбоновой кислоты и отсутствия кристалличности и гигроскопической природы ее возможных солей сушка и кристаллизация больших количеств, таких как партии при массовом производстве, остаются несостоятельными. Таким образом, существует необходимость в соли карбоксиалкилового эфира, которая эффективна в повышении ЛПВП, снижении уровня Лп(а) в плазме, которая является кристаллической, так чтобы ее можно было получить и произвести в промышленном масштабе, и которая поддается приготовлению фармацевтического препарата для лечения заболевания сосудов. В данном изобретении предложена форма соли, которая удовлетворяет этим требованиям.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены новые химические соединения, которые представляют собой кальцийдикарбоксилатные эфиры. Более конкретно, в данном изобретении предложены соединения, характеризующиеся как сольватированные и несольватированные формы монокальцевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты. Кальцевая соль по настоящему изобретению также известна как «CI-1027». Соединения по данному изобретению имеют формулу II



CI-1027

где R₁ представляет собой H или низший алкил, такой как метил, этил, 1-пропил, 2-пропил и 1-бутил, а x представляет собой число от 0 до 10. Предпочтительными являются соединения, в которых R₁ представляет собой H.

Предпочтительным соединением является Кристаллическая Форма 1 CI-1027, где R₁ представляет собой H, а x эквивалентно содержанию воды от приблизительно 3% до приблизительно

6%, и которое имеет XRD (дифрактограмму рентгеновских лучей на порошке) согласно фиг. 1.

Другим предпочтительным соединением является Кристаллическая Форма 2 CI-1027, где R_1 представляет собой H, а x эквивалентно содержанию воды от приблизительно 3% до приблизительно 6%, и которое имеет XRD согласно фиг. 15.

Также предпочтительными являются не-сольватированные формы соли, то есть где x равно нулю.

Также предложен способ сушки кальцовой соли от органических спиртов. Способ кристаллизации монокальцовой соли представляет собой дополнительное воплощение.

Предложен способ синтеза монокальцевых солей дикарбоксилатных эфиров формулы II. В данном способе кислоту диалканового эфира подвергают взаимодействию с оксидом кальция в качестве основания в органическом спиртовом растворителе. По прошествии достаточного для осуществления реакции времени твердый продукт удаляют и сушат с получением кальцовой соли дикарбоксилатного эфира, имеющей стехиометрическое отношение кальция к дикарбоксилатному эфиру 1:1, сольватированной спиртом R_1OH . Сольват, образованный со спиртом R_1OH , может быть удален путем сушки с увлажнением в сушильной камере в вакууме. Кальциевая соль дикарбоксилатного эфира, имеющая стехиометрическое отношение кальция к дикарбоксилатному эфиру 1:1, может быть кристаллизована в виде моногидрата путем паровой кристаллизации, а именно путем нагревания водой/водяным паром при температуре от 50 до 150°C под давлением с перемешиванием и с последующей вакуумной сушкой. Вторая кристаллическая форма гидрат может быть получена путем нагревания первой формы в воде в течение длительного периода времени или, альтернативно, путем осуществления взаимодействия свободной кислоты формулы I непосредственно с гидроксидом кальция и водой при повышенной температуре приблизительно 80°C и извлечения твердого вещества путем обычной фильтрации.

Соединения по настоящему изобретению являются полезными в качестве активных ингредиентов в комбинации с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями и эксципиентами для лечения заболевания сосудов. Также в объеме изобретения описано применение кальцовой соли дикарбоксилатного эфира или ее гидрата либо спиртового сольвата для изготовления композиции для лечения дислипидемии, такой как заболевание сосудов. Кроме того, в объеме изобретения описано применение кальцовой соли дикарбоксилатного эфира и ее гидрата либо спиртового сольвата для изготовления композиции для лечения диабета.

Краткое описание графических материалов

Другие преимущества настоящего изобретения будут легко определены, а также они станут понятнее при обращении к нижеследующему подробному описанию при рассмотрении в связи с сопроводительными графическими материалами. На фигурах термин « $d(A)$ » означает d -расстояние (межплоскостное расстояние) в ангстремах. «П%» означает процентное соотношение отдельных пиков относительно наиболее интенсивного пика, который равен 100%. «Площадь» означает площадь под кривой или пиком. «FWHM» означает полную ширину при измерении, равном половине максимума.

На фиг. 1 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке Кристаллической Формы 1 гидрата монокальцовой соли дикарбоксилатного эфира CI-1027.

На фиг. 1A представлены количественные показатели, данные для пиков, показанных на фиг. 1 (на каждой из фигур, помеченных A, представлены количественные показатели кривой XRD, к которой относится данная фигура, например 2A, 3A и так далее).

На фиг. 2 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке этанольного сольвата монокальцовой соли дикарбоксилатного эфира CI-1027.

На фиг. 3 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке Кристаллической Формы 1 CI-1027 (3,25% воды) после увлажнения и сушки этанольного сольвата монокальцовой соли дикарбоксилатного эфира.

На фиг. 4 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке метанольного сольвата CI-1027.

На фиг. 5 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 после увлажнения и сушки метанольного сольвата монокальцовой соли дикарбоксилатного эфира.

На фиг. 6 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке 1-пропанольного сольвата CI-1027.

На фиг. 7 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке Кристаллической Формы 1 CI-1027 (3,98% воды) после увлажнения и сушки 1-пропанольного сольвата.

На фиг. 8 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке 2-пропанольного сольвата CI-1027.

На фиг. 9 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке соединения формулы II Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 после увлажнения и сушки 2-пропанольного сольвата монокальцовой соли дикарбоксилатного эфира.

На фиг. 10 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке 1-бутанольного сольвата CI-1027.

На фиг. 11 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 после увлажнения и сушки 1-бутанольного сольвата.

На фиг. 12 представлено трехмерное сравнительное изображение дифрактограмм рентгеновских лучей на порошке (а) метанольного, (б) этанольного, (в) 1-пропанольного, (г) 2-пропанольного и (д) 1-бутанольного сольватов кристаллических соединений по настоящему изобретению.

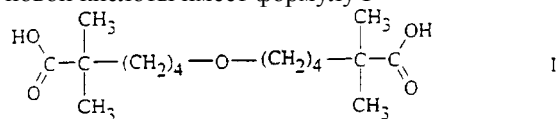
На фиг. 13 представлено трехмерное сравнительное изображение дифрактограмм рентгеновских лучей на порошке Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027, полученной из сольватов (а)-(д), изображенных на фиг. 12.

На фиг. 14 представлено двумерное наложение дифрактограмм рентгеновских лучей на порошке свободной от органических растворителей монокальциевой соли 6-(5-карбокسي-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, полученной из различных спиртовых сольватов.

На фиг. 15 представлено двумерное изображение дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке гидрата CI-1027 (Кристаллической Формы 2) после нагревания Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 с водой и выделения и сушки.

Подробное описание изобретения

Соединения, предлагаемые настоящим изобретением, получают из предшественника эфира диалкилкарбоновой кислоты. Синтез предшественника эфира диалкилкарбоновой кислоты описан в патенте США № 5648387, который включен в данное описание путем ссылки. Предшественник эфира диалкилкарбоновой кислоты имеет формулу I

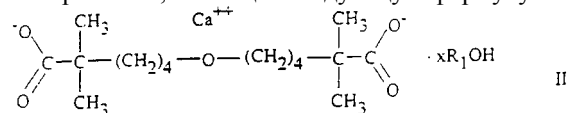


Двухосновная кислота формулы I идентифицирована как 6-(5-карбоксо-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановая кислота. Она также известна как «72953».

Кальциевые соли формулы II, предлагаемые настоящим изобретением, получают путем осуществления взаимодействия предшественника эфира диалкилкарбоновой кислоты (I) 72953 с кальциевым основанием, таким как оксид кальция или гидроксид кальция. Оксид кальция является предпочтительным. Небольшой процент воды может присутствовать в оксиде кальция (приблизительно до 5%). Реакцию предпочтительно проводят в растворителе, который растворяет эфир диалкилкарбоновой кислоты (I) и который является, по меньшей мере, только минимально реакционноспособным по отношению к кальциевому основанию. Пред-

почтительно, чтобы основание, такое как оксид кальция, также частично растворялось в растворителе. Растворители, существенные для настоящего изобретения, представляют собой алканолы, для пояснения включающие в себя C₁-C₁₂ спирты, например метиловый спирт, этиловый спирт, 1-пропиловый спирт, 2-пропиловый спирт, бутанолы, пентанолы, циклопентанол, гексанолы, циклогексанол и тому подобное. Предпочтительно, растворитель представляет собой C₁-C₆ абсолютный спирт, а более предпочтительно C₁-C₄ спирт.

Взаимодействие эфира диалкилкарбоновой кислоты (I) с оксидом кальция легко происходит при давлении окружающей среды или повышенном давлении, а температура обычно выше, чем приблизительно 25°C, является предпочтительной. Однако необходимо принимать во внимание, что взаимодействие облегчается путем нагревания реакционной смеси до температуры дефлегмации растворителя или даже выше, под давлением. Перемешивание дополнительно способствует равномерному взаимодействию во всей реакционной смеси. Чтобы обеспечить превращение большей части эфира диалкилкарбоновой кислоты (I) в монокальциевую соль, молярное отношение оксида кальция к эфиру диалкилкарбоновой кислоты (I) должно составлять от приблизительно 0,95 до приблизительно 1,05 молярных эквивалентов. После прохождения достаточного времени для осуществления взаимодействия между эфиром диалкилкарбоновой кислоты (I) и оксидом кальция твердый продукт образуется и его извлекают. Обычно реакция завершается полностью в дефлегмирующем растворителе в течение от приблизительно 4 до приблизительно 96 ч. В результате получают соединение по настоящему изобретению, имеющее следующую формулу:



CI-1027

где R₁ представляет собой H или низший алкил, включающий метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, а x представляет собой число от 0 до приблизительно 10. В предпочтительном воплощении R₁ представляет собой H (то есть гидраты). Обычно количество воды, присутствующей в предпочтительных формах соли, изменяется в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 6% (например, x=0,03-0,06).

Возможно, после взаимодействия между эфиром диалкилкарбоновой кислоты (I) и оксидом кальция реакционную смесь можно разбавить путем добавления второго растворителя. Второй растворитель (также называемый как растворитель для обработки) предпочтительно смешивают с реакционным растворителем так, чтобы любая кальциевая соль, растворенная в

реакционном растворителе, стремилась выпасть в осадок из смеси растворителей, а любые не прореагировавшие органические вещества оставались в растворе. Необходимо учитывать, что охлаждение первоначальной системы растворителей или смешанной системы растворителей, содержащей монокальциевую соль эфира диалкилкарбоновой кислоты (II), также вызывает осаждение. Идентичность добавляемого растворителя обусловлена отчасти идентичностью реакционного растворителя. Например, в случае спиртов, метил-трет-бутиловый эфир является примером растворителя для обработки (или второго растворителя). Другие растворители для обработки могут включать в себя диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и C_5 - C_{12} смешанные алканы. Однако может быть использован любой растворитель для обработки, при условии, что это растворитель, в котором монокальциевая соль эфира диалкилкарбоновой кислоты (II) является практически нерастворимой и который может быть легко удален путем сушки при нормальных условиях. После выделения кальциевой соли CI-1027, например, путем фильтрации или центрифугирования твердого продукта, соль (II), возможно, промывают свежим растворителем для обработки и затем сушат для удаления основного количества оставшейся смеси воды и растворителей. Сушка облегчается с помощью нагревания соли (II) до температуры выше, чем комнатная температура, и меньше, чем температура разложения соли (II). Сушку можно осуществлять горячим воздухом, нагретым инертным газом или в вакууме. Предпочтительно, соль CI-1027 (II) нагревают до температуры, изменяющейся в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 100°C. Продукт практически высушен от растворителей приблизительно через 1-3 ч. Более предпочтительно, соль нагревают в вакууме для дополнительного облегчения удаления летучих растворителей.

Неожиданно было обнаружено, что нагревание и перемешивание аморфной формы монокальциевой соли эфира диалкилкарбоновой кислоты (II) в присутствии воды не только удаляет летучие растворители, но также является причиной того, что монокальциевая соль эфира диалкилкарбоновой кислоты (II) становится высококристаллической.

Увлажнение кальциевой соли (II) в полочной вакуумной сушилке облегчает дальнейшее удаление всех летучих растворителей с получением кристаллической формы кальциевой соли эфира диалкилкарбоновой кислоты (II). Увлажнение можно осуществлять до или после полного высушивания монокальциевой соли эфира диалкилкарбоновой кислоты (II). Предпочтительно, твердую монокальциевую соль (II) подвергают процессу увлажнения перед полным высушиванием для того, чтобы облегчить удаление летучих растворителей до состояния ниже желаемого предела (например, ниже приблизи-

тельно 5%), и для того, чтобы активировать кристаллизацию.

Таким образом, после частичного высушивания соли в нагретой вакуумной камере воду и водяной пар вводят в частично высушенную монокальциевую соль эфира диалкилкарбоновой кислоты (II). Обе операции сушки предпочтительно проводят при перемешивании. После увлажнения снова создают вакуум, до тех пор пока соль (II) не достигнет постоянной массы. Монокальциевая соль эфира диалкилкарбоновой кислоты (II), полученная после процесса увлажнения, является высококристаллической и имеет насыпную плотность после уплотнения от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,52 г/мл, со средним значением приблизительно 0,4 г/мл. Напротив, аморфная форма кальциевой соли CI-1027 (II) имеет насыпную плотность от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,4 г/мл, со средним значением приблизительно 0,3 г/мл.

В предпочтительном воплощении, в данном изобретении предложены две отдельные полиморфные модификации, а именно Кристаллическая Форма 1 CI-1027 и Кристаллическая Форма 2 CI-1027. Нагревание суспензии Кристаллической Формы 1 монокальциевой соли в воде до температуры приблизительно от 60 до 90°C в течение продолжительных периодов времени, от приблизительно 6 до приблизительно 48 ч, превращает ее во вторую кристаллическую форму, обозначенную как Кристаллическая Форма 2. Продукт Кристаллическая Форма 2 может быть непосредственно получен, если желательно, путем осуществления взаимодействия эфира диалкилкарбоновой кислоты (I) с гидроксидом кальция в воде. Эти формы отличаются друг от друга их соответственными картинами дифракции рентгеновских лучей на порошке, как указано на фиг. 1 и 15.

Кристаллические Формы 1 и 2 представляют собой предпочтительные воплощения, потому что они заметно менее способны удерживать электростатический заряд, чем соли формулы II, которые сушат без осуществления взаимодействия с увлажнением. Наивысшая кристалличность монокальциевой соли эфира диалкилкарбоновой кислоты (Форм 1 и 2) после процесса увлажнения и окончательного высушивания показана путем анализа дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRD). Дифрактограммы рентгеновских лучей на порошке сольватированных солей (II) показаны на фигурах и указывают на образование сольвата в твердом продукте из метилового спирта, этилового спирта, 1-пропилового спирта, 2-пропилового спирта и 1-бутанола. Дополнительный анализ монокальциевой соли эфира диалкилкарбоновой кислоты (II), высушенной после увлажнения, указывает на образование соли, которая ассоциирована с от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 молярным эквивалентом воды на эквивалент кальциевой соли эфира диалкилкар-

боновой кислоты (II), как показано, например, на фиг. 1 и 15.

Хорошо известно в данной области техники, что уникальные кристаллические и полиморфные формы соединений могут быть охарактеризованы с помощью одного или более чем одного специфического значения 2-тэта на дифрактограмме рентгеновских лучей. Хотя на фигурах перечислено несколько значений 2-тэта, единственного значения 2-тэта будет достаточно для идентификации уникальной структуры. Кроме того, такие уникальные структурные формы идентифицируют с помощью характерных резонансных пиков при ЯМР, например на ^{13}C ЯМР спектрах.

Соединения формулы II по данному изобретению являются полезными фармакологическими агентами. Показано, что эти соединения повышают уровни ЛПВП и снижают уровни триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП (см. патент США № 5783600). Они также снижают уровни Лп(а) (патент США № 5750569), и они могут быть использованы для лечения инсулинонезависимого сахарного диабета (патент США № 5756544).

CI-1027 в настоящее время оценивают для клинического применения в лечении заболеваний сосудов. Таким образом, кристаллические формы по данному изобретению имеют особую значимость, так как они будут облегчать промышленное производство и применение жизненно необходимых лекарственных препаратов. Дополнительным воплощением этого изобретения является способ лечения заболевания сосудов и диабета, при котором млекопитающему, нуждающемуся в лечении, вводят эффективное количество соединения формулы II. «Эффективным количеством» является доза, требуемая для лечения или предупреждения заболевания сосудов или диабета у млекопитающего. Соединения обычно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 50 до приблизительно 5000 мг/сутки, в более общем случае от приблизительно 50 до 2000 мг/сутки. Обычно используемая дозировка составляет от 50 до 900 мг/сутки. Такие же уровни дозировки применяют для лечения и предупреждения заболевания сосудов, а также для специфического снижения уровней Лп(а) и повышения ЛПВП-холестерина и для лечения и предупреждения диабета.

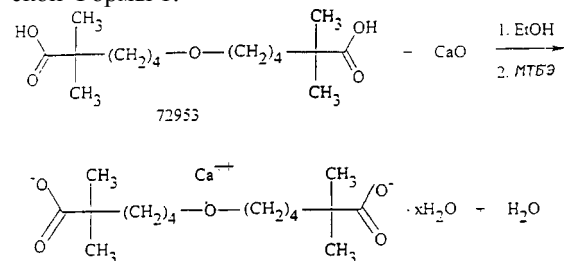
Дополнительными воплощениями этого изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы II вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями или разбавителями. Соединения готовят в виде препаратов для подходящего перорального, парентерального или ректального введения, предпочтительной является пероральная доставка. Типичные фармацевтические носители и эксципиенты, применяемые в пероральных препаратах, включают лактозу, сахарозу, крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; производные

целлюлозы, такие как метил- и этилцеллюлоза; желатины; тальк; масла, такие как растительные масла, кунжутное масло, хлопковое масло; и гликоли, такие как полиэтиленгликоль. Пероральные препараты обычно находятся в форме таблеток, капсул, эмульсий, растворов и т.п. Также применяются препараты с контролируемым высвобождением, использующие полимерную матрицу или осмотический насос или т.п. Типичные препараты содержат от приблизительно 5 до 95% по массе соединения формулы II, вводимого вместе с эксципиентом или носителем. Включают корригенты, такие как вишневый ароматизатор или апельсиновый ароматизатор.

Для парентерального введения соединения, возможно, готовят в виде препаратов с разбавителями, такими как изотонический солевой раствор, 5% водная глюкоза и т.п., для подходящей внутримышечной и внутривенной доставки. Соединения, возможно, также готовят в виде препарата с восками и гелями в форме суппозиториев. Композиции для местного введения, например кремы и кожные пластыри, могут также быть приготовлены в соответствии с общепринятыми способами.

Для того чтобы более полно продемонстрировать преимущества настоящего изобретения, приведены следующие подробные примеры. Нужно понимать, что нижеследующие примеры приведены только для иллюстрации и не должны быть истолкованы как ограничение объема настоящего изобретения. Все цитаты на источники информации, включая патенты, включены в данное описание путем ссылки.

Пример 1. Получение гидрата монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, Кристаллической Формы 1.



Пример получения Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 через этанольный сольват в полупромышленном масштабе.

В 750-литровый эмалированный выпарной аппарат вносят

6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановую кислоту: (72953) - 54,4 кг, 179,9 моль;
 оксид кальция 98% - 10,2 кг, 178,2 моль;
 этиловый спирт, чистый безводный - 392 кг, 497 л.

Начинают взбалтывание (перемешивание) и нагревают смесь до температуры дефлегмации (76-80°C). Реакционную смесь кипятят при температуре дефлегмации в течение 96 ч. Охлаж-

дают до 45°C. В реакционную смесь вносят метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) - 128 кг, 163 л.

Реакционную смесь охлаждают до температуры от 20 до 25°C и перемешивают приблизительно 1 ч. Твердый продукт фильтруют путем центрифугирования с получением этанольного сольвата CI-1027 (формула II, R₁ представляет собой CH₃CH₂-). Твердый продукт промывают МТБЭ - 307 кг, 391 л.

Продукт в виде слоя осадка выгружают из центрифуги. Загружают смоченный растворителем слой осадка продукта (этанольный сольват CI-1027) в 400-литровый сушильный аппарат с мешалками. Аппарат герметизируют и подключают вакуум к системе. Устанавливают температуру рубашки 85°C. Начинают перемешивание приблизительно через 1 ч при 85°C и полном вакууме. Перемешивают продукт при 85°C и полном вакууме в течение от 12 до 16 ч. Устанавливают температуру рубашки на 100°C. Закрывают клапан к источнику вакуума.

Путем всасывания с чистым вакуумом через впрыскивающее сопло загружают воду, степени чистоты ВЭЖХ - 6,4 кг.

Вода будет испаряться и увлажнять систему. Перемешивают герметизированную, увлажненную систему в течение 4 ч. Снова подключают вакуум и сушат продукт в течение от 18 до 24 ч. Охлаждают систему до 25°C. Продувают вакуум азотом. Выгружают сухой продукт из аппарата, получая Кристаллическую Форму 1 гидрат CI-1027 в виде белого твердого вещества. Измельчают сухой продукт через Fitzmill с ситом № 1A (The Futzmill Company, Elmhurst, Illinois). Общий выход: 55,2 кг (не исправлено для 4,04% воды), 90,9%.

Результаты анализа:

C₁₆H₂₈O₅Ca·H₂O - инфракрасное излучение (KBr): 1107,3, 1416,2, 1477,9, 1552 см⁻¹.

Идентификация (¹H ЯМР) - (CDCl₃); δ 7,2; 3,4; 1,5; 1,2.

Идентификация (ВЭЖХ, время удерживания) - колонка Waters Symmetry C18; 150x4,6 мм; 8,46 мин.

Анализ (ВЭЖХ мас./мас.%) - 99,30%.

Содержание этилового спирта (мас.%, ГХ (газовая хроматография, VPC)) - 0,06%.

Содержание воды, определенное путем термогравиметрического анализа (ТГА) - 3,45%.

Содержание кальция (методом индуктивно связанной плазмы (ICP), исправлено для воды) - 12,91%.

Содержание натрия - 0,08%.

XRD - Кристаллическая Форма 1 гидрат CI-1027, см. фиг. 1.

¹³C ЯМР (твердое состояние), в млн⁻¹: 189,6; 186,2; 71,4; 43,4; 30,1; 28,4; 25,2*; 23,1.

* указывает на резонанс, признанный специфическим для этой Кристаллической Формы 1.

Данные получения в полупромышленном масштабе

При дальнейшем масштабировании вышеупомянутого процесса получения Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 возникли трудности при сушке конечного продукта. Этанольный сольват монокальциевой соли образовался в дефлегмирующем этиловом спирте, как описано выше. Удаление этилового спирта из выделенного продукта Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 оказалось очень сложным в более крупном масштабе с использованием обычных максимальных условий сушки (100°C, полный вакуум) и полочных вакуумных сушильных аппаратов. Были изучены различные типы сушильных аппаратов с мешалками. Хотя несколько маломасштабных партий высушили до приемлемых уровней этилового спирта, результаты были неустойчивыми и применяемые условия не являлись подходящими для дальнейшего масштабирования. См. примеры сушки в табл. А. Различные партии (все получены, в основном, так, как описано выше) были идентифицированы как "CD-номер".

Предпочтительным процессом для образования гидрата является процесс, при котором продукт сольват CI-1027 подвергают воздействию влажности. Добавленная влажность сильно увеличивает скорость удаления этилового спирта и облегчает производство гидрата. Этот способ первоначально с некоторым успехом применяли к вакуумным полочным сушильным аппаратам. Дальнейшее применение для сушильных аппаратов с мешалками привело в результате к процессу, при котором этиловый спирт легко удаляется за короткий период времени. Этот процесс сушки с увлажнением давал плотный кристаллический продукт за короткое время цикла и таким образом демонстрировал осуществимость для использования в крупномасштабном производстве.

Первоначальный способ сушки, без использования влажности, давал продукт гидрат CI-1027 в аморфной физической форме, как определено с помощью дифракции рентгеновских лучей (например, партии CD-2969C-3111 в табл. А). Процесс увлажнения включает сушку спиртового сольвата при повышенной температуре от приблизительно 50 до приблизительно 150°C в присутствии от приблизительно 80 до приблизительно 95% относительной влажности. Этанольный сольват из указанного выше сушат в увлажняемом сушильном аппарате с мешалками с получением продукта Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027, с кристаллической формой, как она определена с помощью дифракции рентгеновских лучей. Затем обнаружили, что эта кристаллическая форма проявляла существенные преимущества по сравнению с аморфной формой. Кристаллическая форма 1 гидрат CI-1027 (партии CD-3103-3243 в табл. А) имела более высокую насыпную плотность, чем аморфный CI-1027, как показано в табл. Б. Наблюдали, что насыпная плотность аморфной фор-

мы уменьшается при увеличении масштабов производства. Однако данная кристаллическая форма постоянно производилась с высокой насыпной плотностью, и она также заметно менее электростатична, чем аморфная форма, характеристика, которая значительно улучшает характеристики транспортировки насыпного продукта. Необходимо отметить, что свободный от растворителей аморфный продукт CI-1027 также может быть превращен непосредственно в Кристаллическую Форму 1 гидрат CI-1027 с помощью воздействия увлажнения. Содержание растворителей не требуется для превращения в продукт Кристаллическую Форму 1.

В целом, преимущества процесса увлажнения и получаемого кристаллического продукта включают следующее.

1. Процесс увлажнения дает возможность для эффективной сушки Кристаллической Формы 1 гидрата CI-1027 в крупном масштабе. Он производит плотный, по существу свободный от спиртового растворителя продукт за гораздо более короткий период времени.

2. Получаемый кристаллический, свободный от спиртового растворителя продукт Кристаллическая Форма 1 гидрат CI-1027 обычно проявляет более высокую насыпную плотность, чем аморфный CI-1027. Эта насыпная плотность достаточно постоянна при масштабировании, в то время как наблюдалось, что насыпная плотность аморфного продукта снижается при масштабировании.

3. Полученный кристаллический, свободный от спирта продукт Кристаллическая Форма 1 гидрат CI-1027 заметно менее электростатичен, чем аморфный продукт. Это значительно улучшает характеристики транспортировки насыпного продукта при операциях крупномасштабного производства и при последующих операциях наполнения/завершения для фармацевтической лекарственной формы.

Таблица А

Результаты/эксперименты по времени сушки

Номер партии ID	Способ сушки	Время (часы)	Содержание растворителей
CD-2969C	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 72°C @ 80°C	48	1,12% EtOH
		24	1,08% EtOH
		72	0,92% EtOH; 2,84% H ₂ O
CD-3032	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 82°C → @ 82°C @ 95°C @ 95°C	24	7,0% EtOH
		24	6,0% EtOH
		24	5,5% EtOH
		24	4,4% EtOH
CD-3044	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 60°C @ 82°C @ 101°C → @ 102°C @ 101°C @ 101°C	24	5,2% EtOH
		24	4,1% EtOH
		24	4,1% EtOH
		18	2,0% EtOH
CD-3055	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 60°C → @ 82°C → @ 104°C @ 105°C @ 104°C @ 101°C @ 104°C @ 101°C	24	7,7% EtOH
		24	5,5% EtOH
		24	4,7% EtOH
		24	3,4% EtOH
		24	2,9% EtOH
		24	2,5% EtOH
CD-3072	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 101°C @ 104°C @ 101°C	24	2,0% EtOH
		24	2,0% EtOH
		24	2,0% EtOH
CD-3089	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 103°C → @ 103°C	24	0,3% EtOH
		24	0,1% EtOH; 1,92% H ₂ O

CD-3082	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 82°C → @ 98°C → @ 97°C @ 97°C снова размолот	24	5,97% EtOH
		24	0,85% EtOH
		24	0,72% EtOH
		24	0,41% EtOH
CD-3089	Сушильный аппарат с мешалками @ 82°C @ 98°C @ 100°C → @ 100°C @ 101°C @ 100°C	24	7,1% EtOH
		24	5,5% EtOH
		24	5,1% EtOH
		20	1,8% EtOH
		18	0,22% EtOH
		24	0,01% EtOH; 3,02% H ₂ O
CD-3102	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 84°C @ 95°C @ 95°C @ 95°C @ 95°C	20	6,7% EtOH
		24	3,9% EtOH
		24	1,77% EtOH
		24	0,6% EtOH
		72	нд EtOH; 2,12% H ₂ O
CD-3111	Полочн. вакуумн. суш. аппарат. @ 81°C @ 98°C @ 97°C размолот	24	5,4% EtOH
		24	0,07% EtOH
		24	0,05% EtOH
		нд	EtOH; 1,94% H ₂ O
CD-3103*	Сушильный аппарат с мешалками @ 80°C → @ 80°C @ 100°C размолот	24	5,4% EtOH
		24	0,07% EtOH
		24	0,05% EtOH
		нд	0,06% EtOH; 3,7% H ₂ O
CD-3130*	Сушильный аппарат с мешалками @ 85°C → @ 80°C @ 100°C размолот	24	5,9% EtOH
		24	0,04% EtOH
		24	0,06% EtOH
		нд	0,08% EtOH; 4,15% H ₂ O
CD-3135*	Сушильный аппарат с мешалками @ 80°C → @ 99°C @ 98°C размолот	24	5,76% EtOH
		22	0,02% EtOH
		5,5	0,02% EtOH
		нд	EtOH; 4,38% H ₂ O
CD-3172*	Сушильный аппарат с мешалками @ 80°C → @ 100-102°C @ 100°C	20	7,0% EtOH
		19	0,2% EtOH
		24	0,2% EtOH
		нд	EtOH
CD-3321A*	Сушильный аппарат с мешалками @ 80-85°C → @ 96-97°C @ 97-98°C	18	6,27% EtOH
		27	0,23% EtOH
		19	0,06% EtOH
		нд	EtOH
CD-3243*	Сушильный аппарат с мешалками @ 85-87°C → @ 98-99°C @ 99°C	19	7,22% EtOH
		16	0,09% EtOH
		18	0,06% EtOH

Продукт является аморфным по XRD, если не отмечен символом *.

Масштаб продукта из CD-3172 составил 35,1 кг; из CD-3221 А составил 53,9 кг; из CD-3243 составил 49,3 кг.

* Кристаллический продукт по XRD-анализу.

Дополнительное время сушки в этих примерах имеет место из-за 24 ч дополнительного времени для анализа на этиловый спирт.

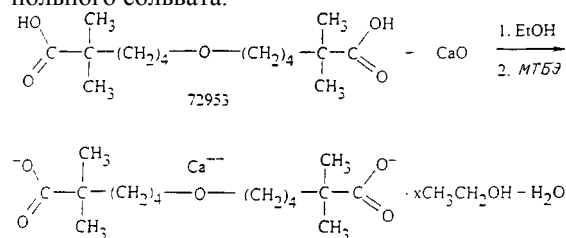
Таблица Б

Данные по насыпной плотности

Партия №	Насыпная рыхлая плотность, г/мл	Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	XRD
CD-2969C	0,336	0,439	Аморфный
CD-3032	0,239	0,306	Аморфный

CD-3044	0,249	0,279	Аморфный
CD-3055	0,280	0,315	Аморфный
CD-3082	0,234	0,337	Аморфный
CD-3089	0,292	0,337	Аморфный
CD-3102	0,215	0,270	Аморфный
CD-3111	0,218	0,264	Аморфный
CD-3103	0,343	0,484	Кристаллический
CD-3130	0,311	0,496	Кристаллический
CD-3135	0,242	0,379	Кристаллический
CD-3172	0,281	0,438	Кристаллический
CD-3221A	0,372	0,521	Кристаллический
CD-3243	0,235	0,300	Кристаллический

Пример 2. Получение Кристаллической монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, этанольного сольвата.



Стандартный лабораторный способ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с нагревающим кожухом, дефлегматором и верхней мешалкой вносят

6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановую кислоту: (72953) - 25,0 г; 0,08267 моль;

оксид кальция 98% - 1,0 эквивалент; 0,08267 моль; 4,73 г (исправлено для степени чистоты);

этиловый спирт - 187,5 г; 237 мл.

Начинают перемешивание (взбалтывание) со средней скоростью и нагревают смесь до температуры дефлегмации (76-80°C). Реакционную смесь кипятят при температуре дефлегмации в течение от 4 до 24 ч. Охлаждают приблизительно до 45°C.

В реакционную смесь вносят МТБЭ - 60,0 г; 79,2 мл.

Охлаждают реакционную смесь до температуры от 20 до 25°C и перемешивают приблизительно 1 ч. Фильтруют твердый продукт.

Твердый продукт промывают МТБЭ - 40,0 г; 50 мл.

Сушат продукт при температуре от 60 до 100°C и полном вакууме до постоянной массы. Выгружают из сушильного аппарата. Белое твердое вещество. Общий выход: 21 г (20 г сухой основы) (исправлено для содержания воды и этилового спирта). 80% указанного в заголовке соединения.

Результаты анализа:

Идентификация (ИК)- KBr: 1107,3, 1552 см⁻¹.

Идентификация (¹H ЯМР) - (CDCl₃): δ 7,2.

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,738%.

Содержание этилового спирта (мас.%, ГХ) - 1,95%.

Содержание воды (титрование по Карлу Фишеру (KF)) - 1,73% (среднее из 3).

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 10,82%.

XRD - кристаллический сольват, см. фиг. 2.

¹³C ЯМР (твердое состояние) в млн⁻¹: 189,9; 186,7; 71,6; 58,5*; 43,2; 29,9; 23,5.

* указывает на резонанс, признанный специфическим для этой кристаллической формы.

Пример 3. Получение гидрата монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, Кристаллической Формы 1.

Стандартный лабораторный способ (Способ представлен кратким описанием повторяющихся реакций согласно той же самой методике).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с рубашкой, верхней мешалкой, вакуумным манометром, впрыскивающим соплом для воды и внешней нагревающей баней вносят 50 г монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, этанольного сольвата, полученного, как описано в примере 2.

Реактор герметизируют и начинают перемешивание (60-100 об./мин). Подключают полный вакуум к системе. Устанавливают температуру рубашки 60°C. Перемешивают продукт при 60°C и полном вакууме в течение 18 ч. Закрывают вентиль источника вакуума. Путем всасывания с чистым вакуумом через впрыскивающее сопло вносят воду - 20 г.

Вода будет испаряться и увлажнять реакционную систему. Перемешивают герметизированную, увлажненную систему в течение 4 ч. Снова подключают вакуум и сушат продукт в течение 20,5 ч. Охлаждают систему до температуры ниже 30°C и продувают вакуум азотом. Выгружают сухой продукт из реактора. Продукт представляет собой белое комковатое твердое вещество. Общий выход: 24,89 г указанного в заголовке продукта.

Результаты анализа:

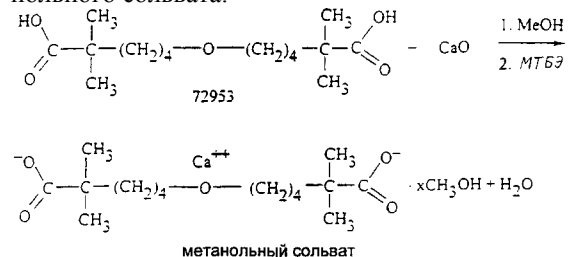
ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,725%.

Содержание этилового спирта (мас.%, ГХ) - 0,0%.

Содержание воды (титрование по KF) - 3,25%.

XRD-анализ установил, что продукт представляет собой Кристаллическую Форму 1 CI-1027, см. фиг. 3.

Пример 4. Получение кристаллической монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, метанольного сольвата.



Стандартный лабораторный способ.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл с нагревающим кожухом, дефлегматором и верхней мешалкой вносят

6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановую кислоту; CI-1027 Стадии 1 (72953) - 25,0 г; 0,008267 моль;

оксид кальция 98% - 1,0 эквивалент; 0,08267 моль; 4,73 г (исправлено для степени чистоты); метиловый спирт - 187,5 г; 237 моль.

Начинают перемешивание со средней скоростью (50-60 об./мин перемешивание) и нагревают смесь до температуры дефлегмации (64-66°C).

Реакционную смесь кипятят при температуре дефлегмации в течение 21 ч. Охлаждают до 45°C. В реакционную смесь вносят МТБЭ - 60,0 г; 79,2 мл.

Охлаждают реакционную смесь до температуры от 20 до 25°C и перемешивают приблизительно 1 ч. Отфильтровывают твердый продукт. Твердый продукт промывают МТБЭ-40,0 г; 50 мл.

Продукт представляет собой белое твердое вещество с серыми комками - 50,87 г.

Сушат продукт при 60°C при полном вакууме в течение 3 ч до массы 21,75 г. Сушат при 80°C в течение 16 ч до массы 16,34 г. Сушат при 100°C в течение 4,5 ч до массы 10,97 г. Выгружают из сушильного аппарата. Продукт представляет собой белое кристаллическое твердое вещество.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,737%.

Содержание воды (титрование по KF) - от 3,36 до 4,94% (интервал из 3 измерений).

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - от 11,00 до 11,22% (область значений воды).

XRD -метанольный кристаллический сольват CI-1027, см. фиг. 4.

¹³C ЯМР (твердое состояние) в млн⁻¹: 189,6; 186,2; 71,4; 43,2; 29,6; 23,5.

Пример 5. Получение монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, Кристаллической Формы 1, из метанольного сольвата.

Стандартный лабораторный способ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с рубашкой, с верхней мешалкой, вакуумным манометром, впрыскивающим соплом для воды и внешней нагревательной баней вносят монокальциевую соль 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты; метанольный сольват, полученный в примере 4.

Герметизируют реактор и начинают перемешивание (60-100 об./мин). Подключают полный вакуум к системе. Устанавливают температуру рубашки 100°C. Закрывают вентиль к источнику вакуума. Путем всасывания с чистым вакуумом через впрыскивающее сопло вносят воду - 10 г.

Вода будет испаряться и увлажнять систему при 100°C. Перемешивают герметизирован-

ную, увлажненную систему в течение 60 мин. Снова подключают вакуум и сушат продукт в течение 2 ч. Охлаждают систему до 25°C. Продувают вакуум азотом. Выгружают сухой продукт из реактора с получением кристаллического белого свободно плавающего порошка: 4,22 г.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,24%.

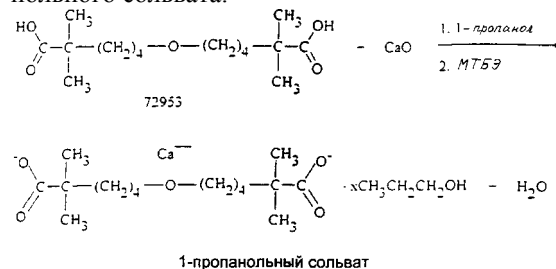
Содержание этилового спирта (мас.%, ГХ) - 0,0%.

Содержание воды (титрование по KF) - 3,84%.

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 11,52%.

XRD - Кристаллическая Форма 1, см. фиг. 5.

Пример 6. Получение Кристаллической монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, 1-пропанольного сольвата.



Стандартный лабораторный способ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с нагревающим кожухом, дефлегматором и верхней мешалкой вносят

6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановую кислоту; CI-1027 стадии 1 (72953) - 25,0 г; 0,008267 моль;

оксид кальция 98% - 1,0 эквивалент; 0,08267 моль; 4,73 г (исправлено для степени чистоты);

1-пропиловый спирт - 187,5 г; 233 мл.

Начинают перемешивание со средней скоростью (50 об./мин) и нагревают смесь до температуры дефлегмации (95-98°C). Реакционную смесь кипятят при температуре дефлегмации в течение 12 ч. Охлаждают до температуры менее 50°C. В реакционную смесь вносят МТБЭ - 60,0 г; 79,2 мл.

Охлаждают реакционную смесь до температуры от 20 до 25°C и перемешивают приблизительно 1 ч. Отфильтровывают твердый продукт. Твердый продукт промывают МТБЭ - 40,0 г; 50 мл.

Продукт представляет собой глиноподобное белое твердое вещество - 69,06 г.

Сушат продукт при 60°C при полном вакууме в течение 16 ч (масса 29,52 г). Сушат продукт при 80°C в течение 3,5 ч до массы 23,53 г. Сушат продукт при 100°C в течение 2 ч до массы 18,03 г. Выгружают из сушильного аппарата с получением белого твердого вещества.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,064%.

Содержание 1-пропилового спирта (ТГА) - 5,99%.

Содержание воды (титрование по KF) - 1,72% (среднее из 2 измерений).

Охлаждают систему до температуры ниже 30°C. Продувают вакуум азотом. Выгружают продукт из реактора с получением свободно плавающего порошка - 9,01 г.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,611%.

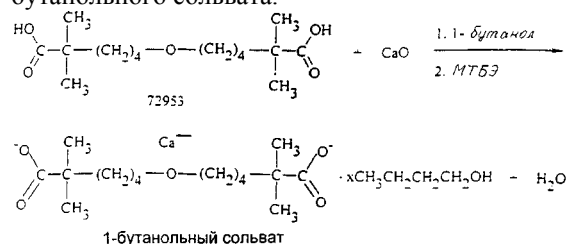
Содержание 2-пропилового спирта (ТГА) - 0,0%.

Содержание воды (титрование по KF) - 4,04% (среднее из 2).

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 10,93%.

XRD - Кристаллическая Форма 1 CI-1027, см. фиг. 9.

Пример 10. Получение кристаллической монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, 1-бутанольного сольвата.



Стандартный лабораторный способ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с нагревающим кожухом, дефлегматором и верхней мешалкой вносят

6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановую кислоту; (72953) - 25,0 г; 0,08267 моль; оксид кальция 98% - 1,0 эквивалент; 0,08267 моль; 4,73 г (исправлено для степени чистоты);

1-бутиловый спирт - 187,5 г; 231,5 мл.

Начинают перемешивание со средней скоростью и нагревают смесь до температуры дефлегмации (117-120°C). Реакционную смесь кипятят при температуре дефлегмации в течение 12 ч. Охлаждают до температуры менее 50°C. В реакционную смесь вносят МТБЭ - 60,0 г; 79,2 мл.

Охлаждают реакционную смесь до температуры от 20 до 25°C и перемешивают приблизительно 1 ч. Отфильтровывают твердый продукт. Твердый продукт промывают метил-трет-бутиловым эфиром - 40,0 г; 50 мл.

Продукт представляет собой слой белого твердого вещества - 44,16 г.

Сушат продукт при 60°C при полном вакууме в течение 16 ч до массы 29,04 г. Сушат при 80°C в течение 3,5 ч до массы 23,83 г. Сушат при 100°C в течение 2 ч до массы 18,43 г. Выгружают из сушильного аппарата с получением кристаллического белого твердого вещества.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,560%.

Содержание 1-бутилового спирта (ТГА) - 9,02%.

Содержание воды (титрование по KF) - 1,93% (среднее из 2).

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 9,65%.

XRD - кристаллический 1-бутанольный сольват CI-1027, см. фиг. 10.

¹³C ЯМР (твердое состояние) в млн⁻¹: 189,9; 186,0; 71,6; 43,2; 29,9; 23,8.

Пример 11. Получение монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, Кристаллической Формы 1, из 1-бутанольного сольвата.

Стандартный лабораторный способ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с рубашкой, с верхним перемешиванием, вакуумным манометром, впрыскивающим соплом для воды и внешней нагревательной баней вносят монокальциевую соль 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты; 1-бутанольный сольват, полученный в примере 10.

Герметизируют реактор и начинают перемешивание (60-100 об./мин). Подключают полный вакуум (наиболее доступный) к системе. Устанавливают температуру рубашки 100°C. Закрывают вентиль к источнику вакуума. Путем всасывания с чистым вакуумом через впрыскивающее сопло вносят воду - 10 г.

Вода будет испаряться и увлажнять систему. Перемешивают герметизированную, увлажненную систему в течение 30 мин. Снова подключают вакуум и сушат продукт в течение 2 ч. Охлаждают систему до 25°C. Продувают вакуум азотом. Выгружают продукт из реактора с получением слоя гранулированного твердого вещества - 10,35 г.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,374%.

Содержание 1-бутилового спирта (ТГА) - 0,0%.

Содержание воды (титрование по KF) - 3,96% (среднее из 3 измерений).

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 10,70%.

XRD - Кристаллическая Форма 1 CI-1027, см. фиг. 11.

Пример 12. Получение монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, Кристаллическая Форма 2, образованная путем водного гидролиза.

Стандартный лабораторный способ.

В круглодонную колбу объемом 200 мл вносят монокальциевую соль 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты; Кристаллическую Форму 1 CI-1027, полученную с использованием способа пилотной установки из примера 1 - 24,4 г; воду - 100 г.

Круглодонную колбу, содержащую суспензию, присоединяли к роторному испарителю и инициировали медленное вращение (120 об./мин). Круглодонную колбу, содержащую суспензию, затем погружали в водяную баню при температуре 60°C. Водную суспензию перемешивали при атмосферном давлении в течение 7 суток, а затем смесь охлаждали до температуры от 20 до

25°C. Твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали 50 г свежей воды.

Твердый продукт сушили при 90°C при полном вакууме до постоянной массы с получением Кристаллической Формы 2 гидрата CI-1027 в виде белого твердого вещества - 21,3 г; 20,6 г сухой основы (исправлено для воды); 84%.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 100,06%.

Содержание этилового спирта (мас.%, ГХ) - 0,04%.

Содержание воды (титрование по KF) - 3,47%.

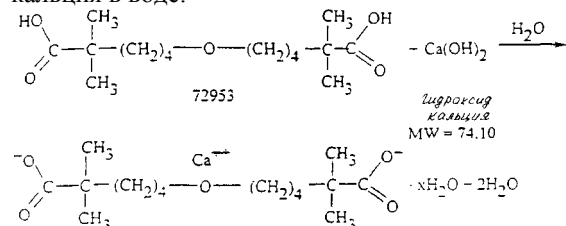
Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 10,78%.

XRD - Кристаллическая Форма гидрат CI-1027, см. фиг. 15.

¹³C ЯМР (твердое состояние) в млн⁻¹: 190,9; 189,6; 186,2; 120,4; 72,7*; 44,7*; 44,2; 43,0; 42,3; 39,3; 37,9; 31,8; 30,9; 29,6; 27,7; 26,2*; 25,3; 24,0; 22,9; 21,5 и 20,2.

* указывает на резонанс, считающийся специфическим для этой формы.

Пример 13. Получение кристаллической монокальцевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, Кристаллической Формы 2, образованной путем осуществления взаимодействия с гидроксидом кальция в воде.



Стандартный лабораторный способ.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с нагревающим кожухом, дефлегматором и верхней мешалкой вносят

6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановую кислоту; (72953) - 25,0 г; 0,08267 моль;

порошок гидроксида кальция - 1,0 эквивалент; 0,08267 моль; 6,13 г (не исправлено для степени чистоты);

воду - 175 г; 175 мл.

Начинают перемешивание и нагревают смесь до 80°C. Перемешивают реакционную смесь при 80°C в течение 12 ч. Охлаждают реакционную смесь до 0-5°C. Добавляют 40 мл воды для поддержания перемешиваемой смеси. Отфильтровывают твердый продукт. Белое твердое вещество - 49,34 г. Сушат продукт при 95°C, в полном вакууме в течение 24 ч. Выгружают из сушильного аппарата. Комковатое белое твердое вещество. Растирают в порошок перед расфасовкой - 14,62 г.

Результаты анализа:

ВЭЖХ (% площади CI-1027) - 99,60%.

Содержание воды (титрование по KF) - 4,93% (среднее из 2).

Содержание кальция (ICP, исправлено для воды) - 10,52%.

XRD - Кристаллическая Форма 2 CI-1027, см. фиг. 15.

Как указано в вышеупомянутых примерах, кальциевые соли формулы II, в различных сольватированных формах, являются твердыми и многие являются высококристаллическими, что делает их особенно полезными для промышленного производства и приготовления в виде препаратов. Такая уникальная твердая природа и кристалличность кальциевых солей является неожиданной, учитывая, что другие обычные формы солей имеют нежелательные физические характеристики, такие как гигроскопичность и/или некристалличность. Такие гигроскопичные и некристаллические формы солей являются неприемлемыми для крупномасштабного производства и операций приготовления в виде препаратов. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют преимущества кальциевых солей по настоящему изобретению перед другими формами соли.

Пример 14. Сравнение солей щелочно-земельных металлов с другими солями.

Следуя общей методике примера 1, 72953 подвергали взаимодействию с гидроксидом натрия, гидроксидом калия и ацетилхолином в стехиометрических соотношениях 1:1 на молекулу диалкановой кислоты и 2:1 на молекулу диалкановой кислоты. Свойства полученных таким образом твердых веществ после полного высушивания сравнивали с кальциевой солью (CI-1027) из примера 1. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Форма соли и гигроскопичность

Полученная соль	Физическая форма	Физические свойства твердого вещества
Двунариевая	Твердое вещество	Очень гигроскопичное
Двукальцевая	Твердое вещество	Очень гигроскопичное
Монохолиновая	Масло	-
Дихолиновая	Масло	-
Мононатриевая	Твердое вещество	Гигроскопичное
Монокальцевая	Твердое вещество	Очень гигроскопичное
Монокальцевая	Твердое вещество и/или кристаллическое	От негигроскопичного до слабо гигроскопичного

Пример 15.

Влияние CI-1027 формулы II, Кристаллической Формы 1, на Лп(а) и другие параметры липопротеинов в двух моделях повышенного Лп(а) определяли с помощью следующих анализов in vivo.

Обезьянам макакам cynomolgus и Лп(а)-трансгенным мышам давали CI-1027 в дозировках 3, 10, 30, 100 или 300 мг/кг в течение 2 недель пероральным кормлением через зонд. Снижение Лп(а) дозозависимо (-9, -23, -64, -68 и -87% для доз 3, 10, 30, 100 и 300 мг/кг/сутки, соответственно). В этих исследованиях общий уровень в плазме и ЛПВП-холестерин понижались. В исследованиях на трансгенных мышках

самки мышей были разделены на 5 групп с эквивалентными уровнями Лп(а), и они получали пероральным кормлением через зонд дозы либо только носителя, либо носителя плюс СИ-1027 (3, 10, 30 и 100 мг/кг/сутки). Образцы крови брали еженедельно (за 2 недели до лечения, 2 недели во время лечения). В начале исследования уровень Лп(а) в плазме в среднем составлял 40 мг (1 дЛ) для всех групп. Через 1 неделю СИ-1027 вызывало дозозависимое снижение уровня Лп(а) в плазме (-15, -41, -54 и -61% для уровней доз 3, 10, 30 и 100 мг/кг/сутки, соответственно) по сравнению с мышами, которым давали дозы только одного носителя. Также наблюдали дозозависимое снижение общего уровня холестерина в плазме, с максимальным снижением 32% при дозе 100 мг/кг/сутки. Профили липопротеина, определенные с помощью ВЭЖХ, показали, что снижение холестерина происходит, прежде всего, в результате значительных снижений уровня ЛПНП-холестерина. Уровень ЛПВП-холестерина оставался неизменным. Отношение ЛПВП-холестерина к ЛПОНП-ЛПНП-холестерину улучшался при лечении от контрольного значения 0,39 до 0,65. Уровень белкового компонента В липопротеинов низкой плотности (аро В) в плазме также снижался до 30%. Изменения были такими же после второй недели лечения.

Пример 16. Влияние Кристаллической Формы 1 СИ-1027 на чувствительность к инсулину.

СИ-1027 оценивали в стандартном тесте, используя адипоциты 3T3-L1, которые чрезвычайно чувствительны к инсулину, то есть поглощение сахара может быть резко активировано в 15-20-раз инсулином. Методология, использованная для тестирования, описана более полно Frost et al., J. Biol. Chem. 1985:260:2646-2652. Конкретно, клетки фибробласты 3T3-L1 получали из Американской Коллекции Типовых Культур (ATCC, Rockville, MD). Клетки выращивали до конfluence и дифференцировали в адипоциты. На сутки 0 конfluence клетки обрабатывали 167 нМ инсулина, 0,25 мкМ дексаметазона и 0,5 мМ метилизобутилметилксантина в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM), содержащей 10%-ную фетальную телячью сыворотку (FBS). Через 2 суток среду заменяли на DMEM, содержащую 167 нМ инсулина и 10%-ную FBS. Среду затем заменяли на 10%-ную DMEM и меняли каждые сутки до сбора клеток. СИ-1027, растворенное в диметилсульфоксиде, включали в среду на сутки 0 и добавляли снова с каждой заменой среды. Дифференцировку оценивали, наблюдая накопление капелек жира в клетках. Транспорт глюкозы измеряли путем количественного подсчета включения [^{14}C]дезоксиглюкозы в дифференцированные клетки на 9-ые сутки в соответствии с методикой, описанной Sandouk et al., Endocrinology, 1993:133:352-359.

Пример 17. Фармакокинетика и метаболизм [^{14}C]СИ-1027.

СИ-1027 находится в клинических испытаниях для лечения дислипидемий и атеросклероза путем повышения липопротеина высокой плотности холестерина (ЛПВП-Х) и снижения атерогенного липопротеина Лп(а). СИ-1027 быстро всасывается у крыс, собак и обезьян. Оказалось, что биодоступность при пероральном введении высока, даже если фармакокинетика СИ-1027 является нелинейной, и лекарство, по-видимому, претерпевает энтерогепатическую рециркуляцию. Периоды полувыведения при внутривенных (ВВ) и пероральных (ПО) введениях являются более короткими у крыс (от 5 до 7 ч), чем у собак (от 17 до 31 ч) или у обезьян (от 9 до 15 ч). Связывание in vitro с белками плазмы является видо- и концентрационно-зависимым. По-видимому, альбумин является первичным связывающим белком. Исследования in vitro на гепатоцитах крысы, собаки и обезьяны с использованием меченного изотопами соединения выявило два основных ^{14}C пика, интактное лекарство и глюкуронид-конъюгат. Среднее значение выделения (процент ^{14}C -дозы) у интактных крыс и обезьян, а также крыс и обезьян с канюлированными фистулами желчного пузыря после введения 10 мг/кг [^{14}C] показано ниже в табл. 2.

Таблица 2
Среднее значение выделения в виде процента от 10 мг/кг и ^{14}C -дозы

Выделения	Интактные крысы	Крысы с фистулой	Обезьяны	Обезьяны с фистулой
Желчь		87,5		42,0
Моча	37,0	10,5	78,1	62,2
Фекалии	56,9	0,72	17,3	3,82
Итого	93,9	98,7	95,4	108

Определение профилей метаболита осуществляли с помощью ВЭЖХ с радиометрическим детектированием и идентифицировали метаболиты с помощью LC/RAM/MS/MS. По существу, 100% радиоактивности плазмы составляло неизменное лекарство. Так как ацилглюкуронид детектировали в желчи и моче, анализ LC/ЯМР осуществляли для определения потенциальных продуктов ацил-переноса.

Пример 18. Препарат в виде капсулы.

Ингредиент	Кол-во
Кристаллическая Форма 1 гидрат монокальциевой соли 6-(5-карбокسي-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты	1000 г
Лактоза	960 г
Стеарат магния	40 г

Ингредиенты смешивают до однородного состояния и заполняют в твердые желатиновые капсулы № 4. Каждую капсулу заполняют 200 мг перемешанной смеси, и она содержит 100 мг активного монокальциевого дикарбоксилатного эфира. Капсулы вводят взрослому человеку с частотой от одной до трех капсул каждые сутки для снижения уровня Лп(а) в плазме.

Пример 19. Препарат в виде таблетки.

Ингредиент	Кол-во
Кристаллическая Форма 2 гидрат монокальциевой соли 6-(5-карбокسي-5-метилгексил-окси)-2,2-диметил-1-гексановой кислоты	3000 г
Лактоза	750 г
Кукурузный крахмал	300 г
Желатин	120 г
Вода	1000 см ³
Стеарат магния	20 г

Соль диалкилового эфира, лактозу и 150 г кукурузного крахмала перемешивают с раствором желатина в воде. Влажный гранулят просеивают, сушат и снова просеивают. Высушенные гранулы смешивают со стеаратом магния и оставшимся кукурузным крахмалом и смесь прессуют в таблетки по 698 мг, используя 15/32-дюймовые стандартные вогнутые пуансоны. Каждая таблетка содержит 500 мг соли диалкилового эфира.

Пример 20. Препарат в виде жидкости для перорального введения.

Ингредиенты	Кол-во
Кристаллическая Форма 1 гидрат монокальциевой соли 6-(5-карбокسي-5-метилгексил-окси)-2,2-диметил-1-гексановой кислоты	4,0 г
Полиоксиэтиленсорбитан моностеарат	0,1 см ³
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	0,3 г
Комплексный силикат магния и алюминия	0,5 г
Сахар	10 г
Глицерин	2 см ³
Бензоат натрия	0,5 г
Цитрат натрия	0,2 г
Разрешенный к применению красный краситель	1 мг
Вишневый ароматизатор	0,02 см ³
Дистиллированная вода, сколько требуется до	100 см ³

Полиоксиэтиленсорбитан моностеарат представляет собой продукт, такой как полисорбат 60 или Твин 60. Комплексный магниево-алюминиевый силикат является гелеобразующим агентом, таким как Vcегum H.V. Это вещество гидратируют в течение ночи в 10 см³ дистиллированной воды. Смесь готовят из полиоксиэтиленсорбитан моностеарата, имитирующего вишневый вкус коррегента, 30 см³ дистиллированной воды и дикарбоксилатного эфира щелочно-земельного металла и пропускают через гомогенизатор. При сильном перемешивании добавляют сахар, глицерин, цитрат натрия, бензоат натрия и натрийкарбоксиметилцеллюлозу, а затем гидратированный комплексный магниево-алюминиевый силикат и раствор красного красителя в 2 см³ воды. Полученную суспензию гомогенизируют, доводят pH до 5,0 с помощью лимонной кислоты и разбавляют дистиллированной водой до конечного объема 100 см³. Единица дозировки для перорального введения 55 см³ этой суспензии содержит 100 мг соли эфира диалкилового кислоты. Если желательно, красный краситель и имитирующий вишневый

вкус коррегент могут быть исключены или замещены другим придающими цвет или вкус агентами.

Пример 21. Препарат в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Ингредиенты	Кол-во для 1000 таблеток
Ядро таблетки	
Монокальциевая соль 6-(5-карбокسي-5-метилгексил-окси)-2,2-диметил-1-гексановой кислоты (CI-1027)	168,92 г
Моногидрат лактозы NF	36,00 г
Гидроксипропилцеллюлоза	18,80 г
Кросскармеллоза натрия	9,40 г
Стеарат магния (не бычий)	1,88 г
Очищенная вода,	Сколько
Фармакопея США (USP)	требуется
Итого	235,00 г

Ядро таблетки готовят в грануляторе с псевдооживленным слоем. Водный связующий раствор гидроксипропилцеллюлозы в воде помещают в смеситель с низким сдвигом. CI-1027 и моногидрат лактозы перемешивают вместе в грануляторе с псевдооживленным слоем. Связующий раствор разбрызгивают сверху на смесь в грануляторе с псевдооживленным слоем для получения гранул. Гранулы собирают и пропускают через Comil. Просеянные гранулы смешивают с кросскармеллозой натрия в смесителе до однородного состояния. В смеситель добавляют стеарат магния и смесь перемешивают до однородного состояния. Смесь прессуют в 1000 таблеток, используя стандартный пресс для таблеток. Таблетки перемешивают в поддоне для нанесения покрытия с раствором 7,00 г Opandry White YS-1-7040 (Colorcon Inc., West Point, Pennsylvania) и 0,05 г симетиконовой эмульсии USP (30% в воде). Таблетки затем покрывают пленкой, которая облегчает хранение и введение. Каждая таблетка содержит 168,92 мг CI-1027, что эквивалентно 150 мг 72953 (свободная кислота).

Настоящее изобретение и способ и процесс получения и применения теперь описаны в таких полных, ясных и точных терминах, которые дают возможность любому специалисту в данной области техники, к которому это имеет отношение, приготовить и применить такие же способы и процессы получения и применения. Необходимо понимать, что вышеизложенное описывает предпочтительные воплощения настоящего изобретения и что модификации могут быть сделаны здесь без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как он изложен в формуле изобретения. Для того чтобы конкретно отметить и четко заявить объект, рассматриваемый как изобретение, нижеследующая формула изобретения завершает данное описание.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 6,760.

2. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.1, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при 6,760 и 17,420.

3. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.2, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,183.

4. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.2, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,560.

5. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.2, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 9,760.

6. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.2, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,183, 8,560, 9,239, 9,760, 10,569, 11,141, 13,760, 15,599, 16,740, 20,639, 21,391, 22,139 или 31,559.

7. Кристаллическая Форма 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.6, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую

№	2-Тэта	d(A)	Пик	П%	Площадь	Площадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)
1	6,760	13,0648	5106	100,0	1497	100,0	0,234
2	8,183	10,7953	1743	34,1	435	29,1	0,200
3	8,560	10,3207	1866	36,5	543	36,3	0,233
4	9,239	9,5638	234	4,6	29	1,9	0,096
5	9,760	9,0546	972	19,0	220	14,7	0,181
6	10,569	8,3634	156	3,1	12	0,8	0,061
7	11,141	7,9353	178	3,5	29	1,9	0,130
8	13,760	6,4304	266	5,2	46	3,1	0,138
9	15,599	5,6761	338	6,6	63	4,2	0,148
10	16,740	5,2917	433	8,5	64	4,3	0,118
11	17,420	5,0866	1890	37,0	689	46,0	0,291
12	20,639	4,3000	523	10,2	128	8,5	0,196
13	21,391	4,1505	188	3,7	20	1,3	0,085
14	22,139	4,0119	445	8,7	74	4,9	0,132
15	31,559	2,8326	270	5,3	24	1,6	0,070

8. Кристаллическое соединение по п.7, имеющее сигналы в спектре ^{13}C ЯМР (в твердом состоянии), в млн^{-1} : 189,6; 186,2; 71,4; 43,4; 30,1; 28,4; 25,2; 23,1 относительно СН резонанса адамантана при 29,50 млн^{-1} в качестве внешнего эталона.

9. Кристаллическое соединение по п.7, имеющее пик в спектре ^{13}C ЯМР при 25,2 млн^{-1} относительно СН резонанса адамантана при 29,50 млн^{-1} в качестве внешнего эталона.

10. Соединение по п.7, где указанная кристаллическая структура содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0 молекул воды на ион соли.

11. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 6,899.

12. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,261.

13. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.11 или 12, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при 6,899 и 8,261.

14. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.13, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,838.

15. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.13, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 18,180.

16. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.13, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,838, 11,061, 12,100, 13,619, 17,677, 18,180, 20,840 или 21,334.

17. Кристаллическое соединение этанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой

кислоты по п.16, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую

№	2-Тэта	d(Å)	Пик	П%	Пло- щадь	Пло- щадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)
1	6,899	12,8028	13186	100,0	3025	100,0	0,184
2	8,261	10,6945	5221	39,6	931	30,8	0,143
3	8,838	9,9969	2057	15,6	482	15,9	0,187
4	11,061	7,9927	785	6,0	160	5,3	0,163
5	12,100	7,3086	1355	10,3	150	4,9	0,088
6	13,619	6,4964	450	3,4	89	2,9	0,157
7	17,677	5,0132	753	5,7	126	4,2	0,134
8	18,180	4,8755	2011	15,3	588	19,4	0,234
9	20,840	4,2588	439	3,3	40	1,3	0,072
10	21,334	4,1615	427	3,2	67	2,2	0,125
№	2-тэта	d(Å)	Пик	П%	Пло- щадь	Пло- щадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)

18. Кристаллическое соединение по п.17, имеющее сигналы в спектре ^{13}C ЯМР (в твердом состоянии), в млн $^{-1}$: 189,9; 186,7; 71,6; 58,5; 43,2; 29,9; 23,5 относительно СН резонанса алмазана при 29,50 млн $^{-1}$ в качестве внешнего эталона.

19. Кристаллическое соединение по п.17, имеющее пик в спектре ^{13}C ЯМР при 58,5 млн $^{-1}$ относительно СН резонанса алмазана при 29,50 млн $^{-1}$ в качестве внешнего эталона.

20. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции, рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 6,896.

21. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 18,160.

22. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.20 или 21, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при 6,896 и 18,160.

23. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.22, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,339.

24. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.22, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 9,219.

25. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой

кислоты по п.22, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 11,320.

26. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.22, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,339, 9,219, 10,280, 11,320, 15,800, 16,741, 18,702, 19,816 или 21,724.

27. Кристаллическое соединение метанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.26, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую

№	2-Тэта	d(Å)	Пик	П%	Пло- щадь	Пло- щадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)
1	6,896	12,8072	11991	100,0	2593	100,0	0,173
2	8,339	10,5940	2046	17,1	334	12,9	0,131
3	9,219	9,5853	1438	12,0	281	10,8	0,156
4	10,280	8,5979	632	5,3	180	6,9	0,227
5	11,320	7,8105	1079	9,0	322	12,4	0,238
6	15,800	5,6044	463	3,9	59	2,3	0,102
7	16,741	5,2913	432	3,6	38	1,4	0,069
8	18,160	4,8809	1260	10,5	599	23,1	0,380
9	18,702	4,7408	700	5,8	164	7,1	0,210
10	19,816	4,4766	589	4,9	94	3,6	0,127
11	21,724	4,0876	510	4,3	96	3,7	0,150
№	2-тэта	d(Å)	Пик	П%	Пло- щадь	Пло- щадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)

28. Кристаллическое соединение по п.27, имеющее сигналы в спектре ^{13}C ЯМР (в твердом состоянии), в млн $^{-1}$: 189,6; 186,2; 71,4; 43,2; 29,6; 23,5 относительно СН резонанса алмазана при 29,50 млн $^{-1}$ в качестве внешнего эталона.

29. Соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 6,899.

30. Соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 7,843.

31. Соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.29 или 30, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при 6,899 и 7,843.

32. Соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбок-си-5-метилгексикокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.31, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,661.

33. Соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.31, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 18,262.

34. Соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.31, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,661, 11,359, 12,300, 13,100, 18,262, 20,721 или 21,740.

35. Кристаллическое соединение 1-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.34, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую

№	2-Тэта	d(A)	Пик	П%	Площадь	Площадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)
1	6,899	12,8025	12371	100,0	3495	100,0	0,226
2	7,843	11,2637	4815	38,9	1119	32,0	0,186
3	8,661	10,2009	1709	13,8	357	10,2	0,167
4	11,359	7,7833	771	6,2	141	4,0	0,146
5	12,300	7,1900	752	6,1	127	3,6	0,135
6	13,100	6,7528	517	4,2	37	1,0	0,057
7	18,262	4,8540	1945	15,7	596	17,1	0,245
8	20,721	4,2832	828	6,7	279	8,0	0,269
9	21,740	4,0847	573	4,6	146	4,2	0,203

36. Кристаллическое соединение по п.35, имеющее сигналы в спектре ^{13}C ЯМР (в твердом состоянии), в млн^{-1} : 189,6; 186,0; 71,4; 43,2; 29,6; 23,8 относительно СН резонанса адамантана при 29,50 млн^{-1} в качестве внешнего эталона.

37. Соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 6,918.

38. Соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,000.

39. Соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.37 или 38, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при 6,918 и 8,000.

40. Соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.39, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,619.

41. Соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.39,

имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 18,162.

42. Соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.39, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ , при 8,619, 11,338, 11,718, 12,241, 15,382, 18,162 или 20,779.

43. Кристаллическое соединение 2-пропанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.42, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую

№	2-Тэта	d(A)	Пик	П%	Площадь	Площадь %	FWHM (полная ширина при измерении, равном половине максимума)
1	6,918	12,7674	10028	100,0	2562	100,0	0,204
2	8,000	11,0427	3984	39,7	800	31,2	0,161
3	8,619	10,2506	1619	16,1	346	13,5	0,171
4	11,338	7,7981	658	6,6	68	2,6	0,082
5	11,718	7,5459	236	2,4	28	1,1	0,093
6	12,241	7,2243	761	7,6	131	5,1	0,138
7	15,382	5,7557	610	6,1	107	4,2	0,140
8	18,162	4,8803	1937	19,3	441	17,2	0,182
9	20,779	4,2713	853	8,5	222	8,6	0,208

44. Кристаллическое соединение по п.43, имеющее сигналы в спектре ^{13}C ЯМР (в твердом состоянии), в млн^{-1} : 189,4; 187,7; 70,9; 69,4; 66,5; 63,8; 43,2; 35,0; 30,1; 23,8; 18,7; 14,3 относительно СН резонанса адамантана при 29,50 млн^{-1} в качестве внешнего эталона.

45. Кристаллическое соединение по п.43, имеющее пик в спектре ^{13}C ЯМР при 63,8; 18,7 или 14,3 млн^{-1} относительно СН резонанса адамантана при 29,50 млн^{-1} в качестве внешнего эталона.

46. Соединение 1-бутанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 7,060.

47. Соединение 1-бутанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристический пик, выраженный в градусах 2θ , при 9,078.

48. Соединение 1-бутанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.46 или 47, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выраженные в градусах 2θ , при 7,060 и 9,078.

49. Соединение 1-бутанольный сольват монокальциевой соли 6-(5-карбоксии-5-метилгексисилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты по п.48, имеющее картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ , при

отношение кальция к дикарбоксилату приблизительно 1:1.

62. Способ по п.61, где органический растворитель представляет собой C_1 - C_{12} спирт.

63. Способ по п.61, где C_1 - C_{12} спирт является, по существу, безводным.

64. Способ по п.61, где спирт представляет собой C_1 - C_4 алканол.

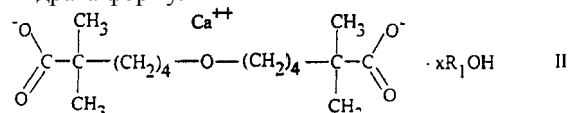
65. Способ по п.61, дополнительно включающий стадию, на которой в органический спиртовой растворитель вводят осадитель, который вызывает осаждение по меньшей мере части монокальциевой соли эфира дикарбоксилата из органического спиртового растворителя.

66. Способ по п.65, где осадитель представляет собой метил трет-бутиловый эфир.

67. Способ по п.65, дополнительно включающий стадию, на которой твердый продукт фильтруют из органического растворителя перед сушкой.

68. Способ по п.65, дополнительно включающий стадию, на которой твердый продукт промывают органическим осадителем после фильтрования.

69. Способ получения кристаллического гидрата формулы II



где R_1 представляет собой H, а x представляет собой число от 0 до 10, при котором спиртовой сольват формулы II, где R_1 представляет собой C_1 - C_{12} алкил, подвергают взаимодействию с водой.

70. Способ по п.69, где твердый продукт содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0 эквивалента воды на эквивалент монокальциевой соли эфира дикарбоксилата.

71. Способ по п.61, при котором указанную стадию взаимодействия осуществляют при температуре от приблизительно 15°C до температуры дефлегмации алканольного органического растворителя при нормальном давлении.

72. Способ по п.61, при котором указанную стадию взаимодействия осуществляют при температуре от температуры дефлегмации алканольного органического растворителя до приблизительно 150°C при давлении выше нормального давления.

73. Способ превращения Кристаллической Формы 1 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты в Кристаллическую Форму 2 соединения монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, включающий стадию, на которых Кристаллическую Форму 1 подвергают воздействию воды; перемешивают Кристаллическую Форму 1 с водой; нагревают Кристаллическую Форму 1 и воду в течение времени, достаточно для осуществления превращения, с получе-

нием Кристаллической Формы 2; и сушат твердый продукт с получением Кристаллической Формы 2 монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты, где Кристаллическая Форма 2 имеет стехиометрическое отношение кальция к дикарбоксилатной форме соединения 1:1.

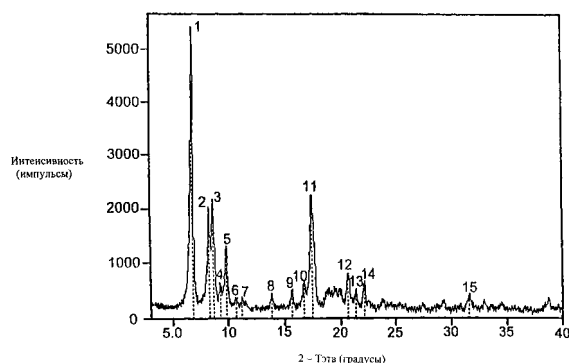
74. Способ по п.73, дополнительно включающий стадию, на которой Кристаллическую Форму 2 фильтруют из воды перед указанной стадией сушки.

75. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму монокальциевой соли 6-(5-карбокси-5-метилгексилокси)-2,2-диметилгексановой кислоты вместе с одним или более чем с одним фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или эксципиентом.

76. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.7 вместе с одним или более чем с одним фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или эксципиентом.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.58 вместе с одним или более чем с одним фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или эксципиентом.

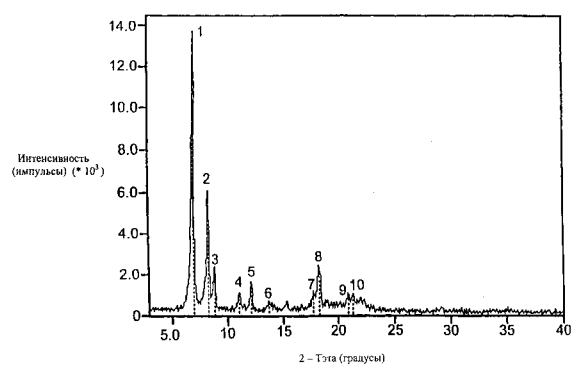
78. Способ лечения заболевания сосудов у пациента, нуждающегося в этом, при котором пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.7 или 58.



Фиг. 1

#	2 - Тета	d(A)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.760	13.0648	5106	100.0	1497	100.0	0.234
2	8.183	10.7953	1743	34.1	435	29.1	0.200
3	8.560	10.3207	1866	36.5	543	36.3	0.233
4	9.239	9.5638	234	4.6	29	1.9	0.096
5	9.760	9.0546	972	19.0	220	14.7	0.181
6	10.569	8.3634	156	3.1	12	0.8	0.061
7	11.141	7.9353	178	3.5	29	1.9	0.130
8	13.760	6.4304	266	5.2	46	3.1	0.138
9	15.599	5.6761	338	6.6	63	4.2	0.148
10	16.740	5.2917	433	8.5	64	4.3	0.118
11	17.420	5.0866	1890	37.0	689	46.0	0.291
12	20.639	4.3000	523	10.2	128	8.5	0.196
13	21.391	4.1505	188	3.7	20	1.3	0.085
14	22.139	4.0119	445	8.7	74	4.9	0.132
15	31.559	2.8326	270	5.3	24	1.6	0.070

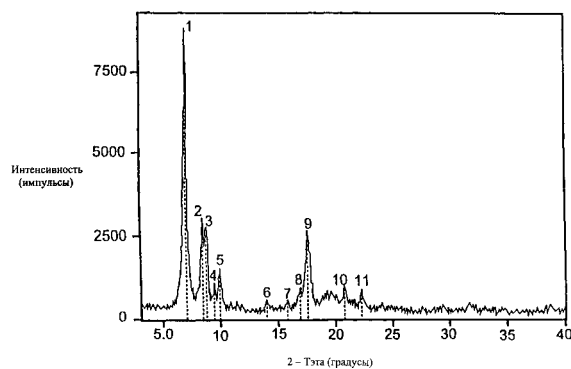
Фиг. 1А



Фиг. 2

#	2 - Тета	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.899	12.8028	13186	100.0	3025	100.0	0.184
2	8.261	10.6945	5221	39.6	931	30.8	0.143
3	8.838	9.9969	2057	15.6	482	15.9	0.187
4	11.061	7.9927	785	6.0	160	5.3	0.163
5	12.100	7.3086	1355	10.3	150	4.9	0.088
6	13.619	6.4964	450	3.4	89	2.9	0.157
7	17.677	5.0132	753	5.7	126	4.2	0.134
8	18.180	4.8755	2011	15.3	588	19.4	0.234
9	20.840	4.2588	439	3.3	40	1.3	0.072
10	21.334	4.1615	427	3.2	67	2.2	0.125

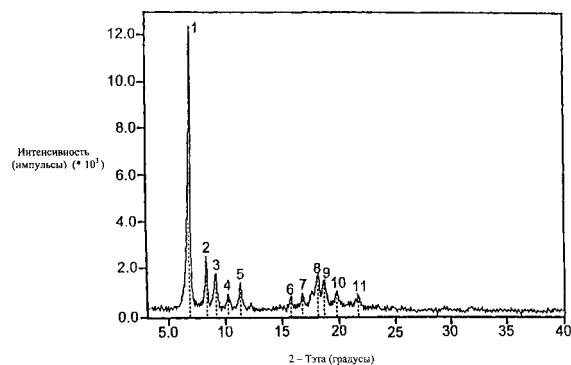
Фиг. 2А



Фиг. 3

#	2 - Тета	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.959	12.6918	8224	100.0	2809	100.0	0.273
2	8.381	10.5414	2375	28.9	732	26.0	0.246
3	8.701	10.1544	2107	25.6	742	26.4	0.282
4	9.383	9.4176	328	4.0	25	0.9	0.060
5	9.941	8.8906	1160	14.1	356	12.7	0.245
6	13.975	6.3317	330	4.0	26	0.9	0.062
7	15.778	5.6120	244	3.0	38	1.3	0.121
8	16.920	5.2357	597	7.3	213	7.6	0.284
9	17.540	5.0521	2206	26.8	729	25.9	0.264
10	20.799	4.2672	407	4.9	71	2.5	0.138
11	22.261	3.9902	563	6.8	107	3.8	0.152

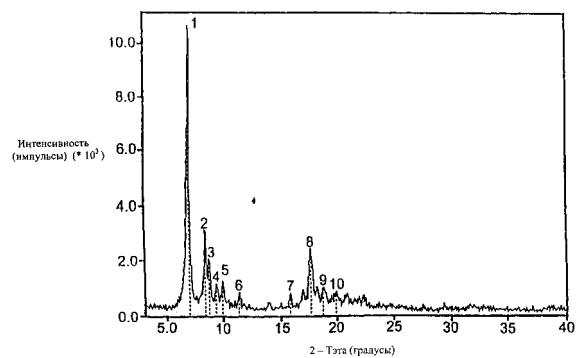
Фиг. 3А



Фиг. 4

#	2 - Тета	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.896	12.8072	11991	100.0	2593	100.0	0.173
2	8.339	10.5940	2046	17.1	334	12.9	0.131
3	9.219	9.5853	1438	12.0	281	10.8	0.156
4	10.280	8.5979	632	5.3	180	6.9	0.227
5	11.320	7.8105	1079	9.0	322	12.4	0.238
6	15.800	5.6044	463	3.9	59	2.3	0.102
7	16.741	5.2913	432	3.6	38	1.4	0.069
8	18.160	4.8809	1260	10.5	599	23.1	0.380
9	18.702	4.7408	700	5.8	184	7.1	0.210
10	19.816	4.4766	589	4.9	94	3.6	0.127
11	21.724	4.0876	510	4.3	96	3.7	0.150

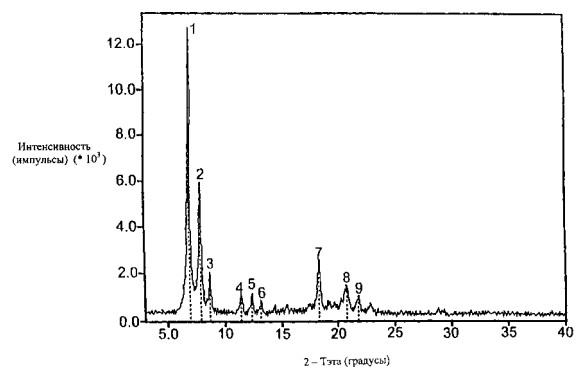
Фиг. 4А



Фиг. 5

#	2 - Тета	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.901	12.7988	10206	100.0	2683	100.0	0.210
2	8.360	10.5679	2545	24.9	524	19.5	0.164
3	8.680	10.1792	1459	14.3	359	13.4	0.197
4	9.279	9.5230	580	5.7	91	3.4	0.125
5	9.879	8.9456	794	7.8	143	5.3	0.143
6	11.321	7.8094	577	5.7	97	3.6	0.133
7	15.780	5.6113	523	5.1	95	3.5	0.144
8	17.541	5.0519	1710	16.8	418	15.6	0.195
9	18.702	4.7408	459	4.5	116	4.3	0.201
10	19.877	4.4631	403	3.9	67	2.5	0.133

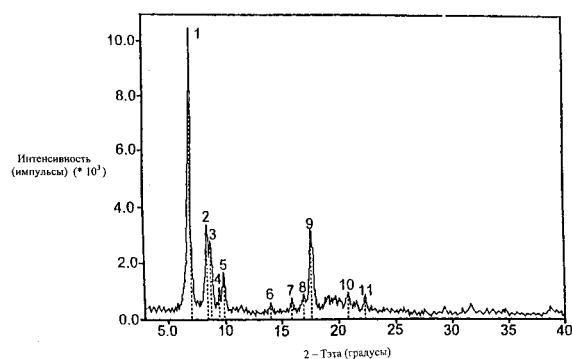
Фиг. 5А



Фиг. 6

#	2 - Тета	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.899	12.8025	12371	100.0	3495	100.0	0.226
2	7.843	11.2637	4815	38.9	1119	32.0	0.186
3	8.661	10.2009	1709	13.8	357	10.2	0.167
4	11.359	7.7833	771	6.2	141	4.0	0.146
5	12.300	7.1900	752	6.1	127	3.6	0.135
6	13.100	6.7528	517	4.2	37	1.0	0.057
7	18.262	4.8540	1945	15.7	596	17.1	0.245
8	20.721	4.2832	828	6.7	279	8.0	0.269
9	21.740	4.0847	573	4.6	146	4.2	0.203

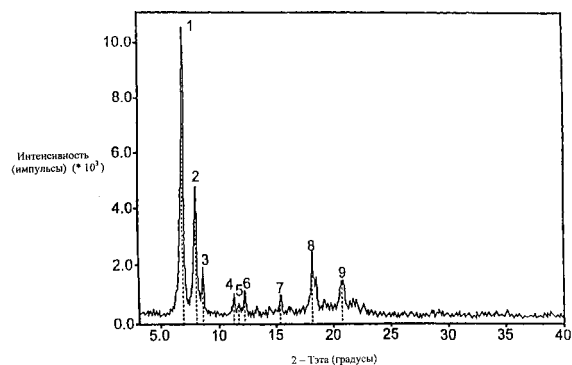
Фиг. 6А



Фиг. 7

#	2 - Тэта	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.939	12.7278	9980	100.0	2717	100.0	0.218
2	8.381	10.5414	2850	28.6	790	29.1	0.222
3	8.640	10.2253	2267	22.7	772	28.4	0.272
4	9.419	9.3815	487	4.9	32	1.2	0.051
5	9.840	8.9812	1288	12.9	255	9.4	0.158
6	13.940	6.3476	374	3.7	56	2.0	0.118
7	15.741	5.6253	450	4.5	45	1.6	0.079
8	16.861	5.2539	580	5.8	192	7.0	0.264
	17.560	5.0464	2604	26.1	846	31.1	0.260
10	20.743	4.2787	508	5.1	73	2.7	0.114
11	22.321	3.9796	542	5.4	156	5.7	0.229

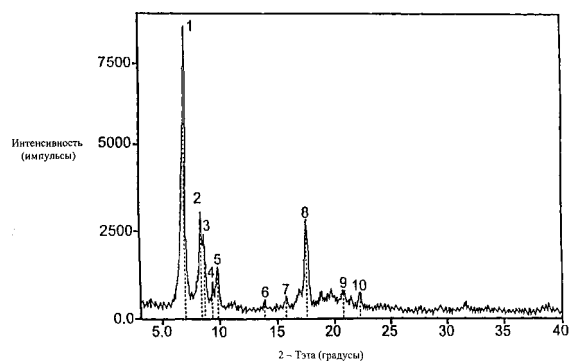
Фиг. 7А



Фиг. 8

#	2 - Тэта	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.918	12.7674	10028	100.0	2562	100.0	0.204
2	8.000	11.0427	3984	39.7	800	31.2	0.161
3	8.619	10.2506	1619	16.1	346	13.5	0.171
4	11.338	7.7981	658	6.6	68	2.6	0.082
5	11.718	7.5459	236	2.4	28	1.1	0.093
6	12.241	7.2243	761	7.6	131	5.1	0.138
7	15.382	5.7557	610	6.1	107	4.2	0.140
8	18.162	4.8803	1937	19.3	441	17.2	0.182
9	20.779	4.2713	853	8.5	222	8.6	0.208

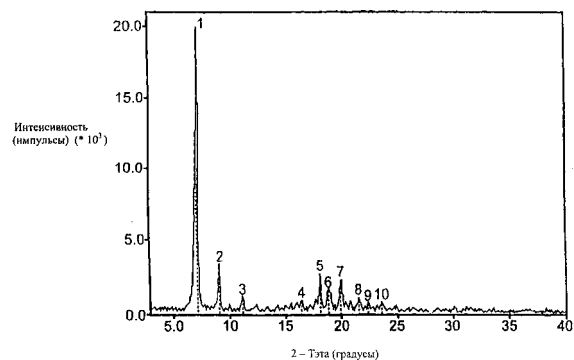
Фиг. 8А



Фиг. 9

#	2 - Тэта	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	6.877	12.8422	8063	100.0	2195	100.0	0.218
2	8.330	10.6062	2501	31.0	800	36.4	0.256
3	8.581	10.2965	1898	23.5	514	23.4	0.217
4	9.356	9.4446	432	5.4	45	2.0	0.082
5	9.799	9.0191	1064	13.2	275	12.5	0.207
6	13.864	6.3821	293	3.6	58	2.6	0.158
7	15.721	5.6322	312	3.9	67	3.0	0.170
8	17.480	5.0693	2458	30.5	898	40.9	0.292
9	20.818	4.2633	299	3.7	67	3.0	0.178
10	22.280	3.9869	416	5.2	106	4.8	0.202

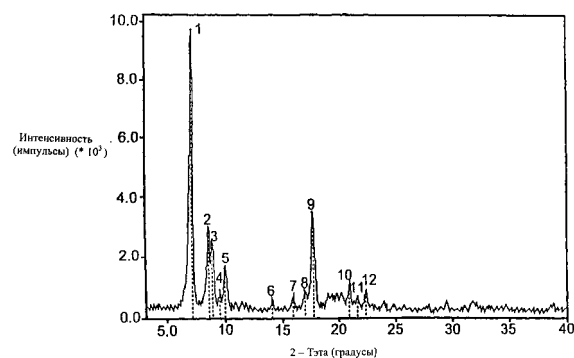
Фиг. 9А



Фиг. 10

#	2 - Тэта	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	7.060	12.5101	19609	100.0	4796	100.0	0.196
2	9.078	9.7332	3027	15.4	567	11.8	0.150
3	11.100	7.9644	924	4.7	164	3.4	0.142
4	16.361	5.4135	554	2.8	76	1.6	0.109
5	18.040	4.9133	2276	11.6	456	9.5	0.160
6	18.820	4.7112	1303	6.6	385	8.0	0.236
7	19.922	4.4532	1886	9.6	457	9.5	0.193
8	21.560	4.1183	853	4.4	205	4.3	0.191
9	22.281	3.9867	343	1.7	37	0.8	0.086
10	23.521	3.7793	450	2.3	107	2.2	0.189

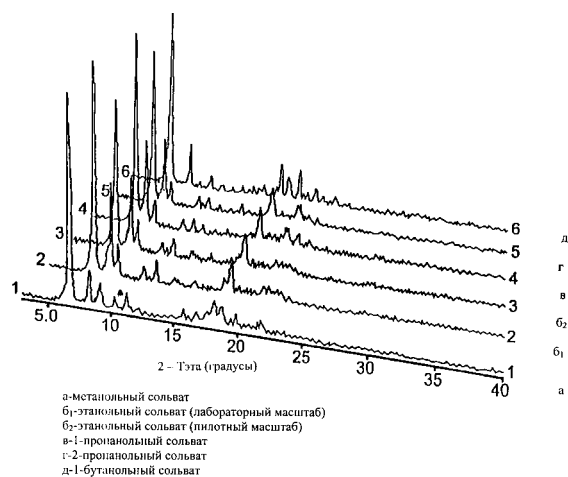
Фиг. 10А



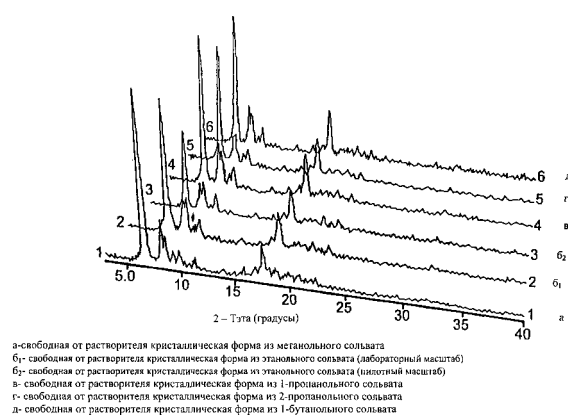
Фиг. 11

#	2 - Тэта	d(Å)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	7.018	12.5854	9344	100.0	2618	100.0	0.224
2	8.432	10.4775	2599	27.8	676	25.8	0.208
3	8.722	10.1302	2091	22.4	697	26.6	0.266
4	9.499	9.3030	378	4.0	33	1.2	0.069
5	9.980	8.8560	1243	13.3	337	12.9	0.217
6	14.000	6.3206	390	4.2	64	2.4	0.130
7	15.861	5.5830	550	5.9	46	1.7	0.066
8	16.881	5.2479	595	6.4	115	4.4	0.154
9	17.622	5.0287	3006	32.2	1053	40.2	0.280
10	20.918	4.2431	718	7.7	113	4.3	0.126
11	21.641	4.1031	318	3.4	44	1.7	0.110
12	22.380	3.9693	573	6.1	144	5.5	0.201

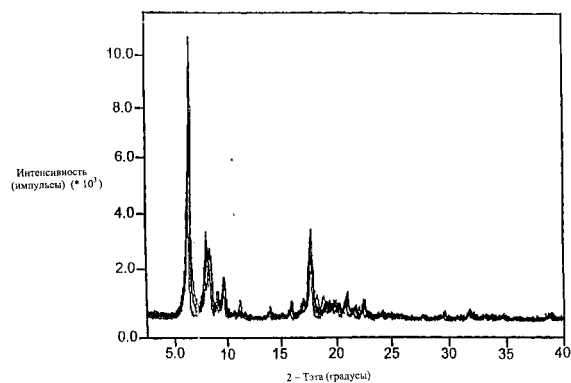
Фиг. 11А



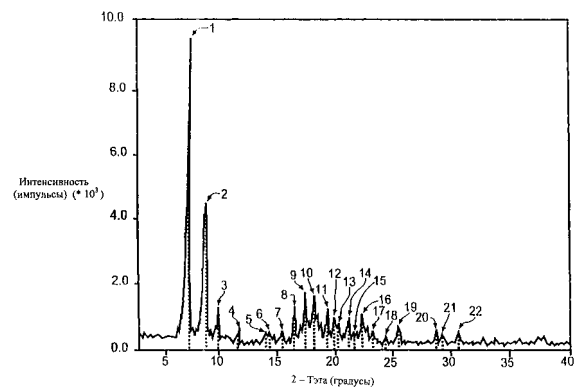
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15

#	2 - Тэта	d(A)	Пик	П%	Площадь	Площадь%	FWHM
1	7.259	12.1686	9283	100	2482	100	0.214
2	8.739	10.1100	4191	45.1	603	24.3	0.115
3	9.386	8.9628	967	10.4	161	6.5	0.133
4	11.659	7.5838	430	4.6	49	1.9	0.089
5	13.955	6.3408	305	3.3	58	2.3	0.151
6	14.220	6.2233	326	3.5	73	2.9	0.178
7	15.387	5.7537	278	3.0	19	0.7	0.053
8	16.461	5.3806	986	10.6	187	7.5	0.152
9	17.361	5.1039	1490	16.1	348	14.0	0.187
10	18.063	4.9069	1284	13.8	323	13.0	0.201
11	19.302	4.5947	871	9.4	166	6.7	0.152
12	19.862	4.4664	686	7.4	142	5.7	0.166
13	20.200	4.3923	457	4.9	103	4.1	0.179
14	21.178	4.1918	656	7.1	97	3.9	0.117
15	21.641	4.1031	167	1.8	6	0.2	0.029
16	22.300	3.9833	794	8.6	192	7.7	0.193
17	23.218	3.8278	247	2.7	23	0.9	0.071
18	24.100	3.6897	183	2.0	34	1.3	0.145
19	25.481	3.4928	487	5.2	141	5.7	0.231
20	28.800	3.0974	134	1.4	14	0.6	0.083
21	29.297	3.0459	259	2.8	28	1.1	0.084
22	30.700	2.9099	287	3.1	20	0.8	0.055

Фиг. 15А

