



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 441 002** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009147223/04, 15.03.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.03.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

17.03.2006 JP 2006-075307

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2008127324 15.03.2007

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2011 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 27.01.2012 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0513387 A1, 19.11.1992. M.Chihiro et al

"Novel Thiazole Derivatives as Inhibitors of
Superoxide Production by Human Neutrophils:
Synthesis and Structure-Activity Relationship",
J. Med. Chem., 1995, №38, стр.353-358. WO
98/14191 A1, 09.04.1998. WO 03/009844 A1,
06.02.2003. SU 1079175 A3, 07.03.1984.

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

АОКИ Сатоси (JP),

НАКАЯ Кендзи (JP),

СОТА Масахиро (JP),

ИСИГАМИ Масаси (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

(54) ПОЛИМОРФЫ ТЕТОМИЛАСТА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме гидрата тетомиласта, имеющей спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=10,6^\circ$, $12,9^\circ$, $21,1^\circ$, $22,3^\circ$ и $25,0^\circ$, к новой кристаллической форме типа С безводного тетомиласта, имеющей спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=4,2^\circ$, $8,2^\circ$, $12,0^\circ$, $16,4^\circ$, $24,7^\circ$ и $25,9^\circ$, к новой

кристаллической форме ацетонитрильного сольвата тетомиласта, имеющей спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=3,6^\circ$, $7,1^\circ$, $10,6^\circ$, $14,2^\circ$ и $24,8^\circ$, к фармацевтическим композициям на их основе и к способам их получения. Новые кристаллические формы обладают выгодными технологическими характеристиками с точки зрения получения из них фармацевтических препаратов. 11 н. и 2 з.п. ф-лы, 14 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 441 002** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009147223/04, 15.03.2007**

(24) Effective date for property rights:
15.03.2007

Priority:

(30) Priority:
17.03.2006 JP 2006-075307
2008127324 15.03.2007

(43) Application published: **27.06.2011 Bull. 18**

(45) Date of publication: **27.01.2012 Bull. 3**

Mail address:

129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

AOKI Satosi (JP),
NAKAJa Kendzi (JP),
SOTA Masakhiro (JP),
ISIGAMI Masasi (JP)

(73) Proprietor(s):

OTsUKA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)

(54) TETOMILAST POLYMORPHS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.
 SUBSTANCE: present inventions refers to a new crystalline form of tetomilast hydrate of the X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks at the angle $2\theta=10.6^\circ, 12.9^\circ, 21.1^\circ, 22.3^\circ$ and 25.0° , to a new crystalline form of anhydrous tetomilast type C of the X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks at the angle $2\theta=4.2^\circ, 8.2^\circ, 12.0^\circ, 16.4^\circ, 24.7^\circ$ and 25.9° , to a

new crystalline form of acetonitrile tetomilast solvate of the X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks at the angle $2\theta=3.6^\circ, 7.1^\circ, 10.6^\circ, 14.2^\circ$ and 24.8° , to based pharmaceutical compositions and to methods for preparing.

EFFECT: new crystalline forms shows useful processing characteristics with relation to preparing pharmaceutical drugs of them.

13 cl, 14 dwg, 8 ex

RU 2 441 002 C2

RU 2 441 002 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам тетомиласта.

Уровень техники

2-(3,4-Диэтоксифенил)-4-(2-карбоксо-6-пиридил)тиазол (или 6-[2-(3,4-
5 диэтоксифенил)тиазол-4-ил]пиридин-2-карбоновая кислота) является известным соединением. Это соединение имеет название "тетомиласт". Тетомиласт обладает ингибирующим активный кислород действием, ингибирующим выработку цитокинов действием, ингибирующим адгезию действием и т.д., и он пригоден для лечения
10 язвенного колита, болезни Крона, астмы и т.п. (JP-A-5-51318 (абзац [0015], пример 371) и JP-A-10-152437 (абзацы [0024] и [0029])). В дополнение, тетомиласт также пригоден в качестве терапевтического средства при хроническом обструктивном заболевании легких (JP-A-2003-104890). Кроме того, такая кристаллическая форма тетомиласта является устойчивой при нагревании и под действием влажности и обладает
15 превосходными свойствами с точки зрения способности таблеток к дезинтергации и растворению.

В соответствии с примером 371 JP-A-5-51318 кристаллическую форму безводного тетомиласта (в дальнейшем, упоминаемую как «кристаллическая форма типа В
20 безводного тетомиласта») получают путем взаимодействия 3,4-диэтокситиобензамида с 2-(2-хлорацетил)-6-пиридинкарбоновой кислотой и затем путем перекристаллизации полученного сырого тетомиласта, например, из этанола.

Кроме того, в соответствии с Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, с. 353-358, такую кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта получают путем
25 взаимодействия 3,4-диэтокситиобензамида с 2-(2-бромацетил)-6-пиридинкарбоновой кислотой, с последующим гидролизом полученного метилового эфира метил-6-[2-(3,4-диэтоксифенил)тиазол-4-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты и перекристаллизацией полученного сырого тетомиласта из этилацетата.

Однако поскольку кристаллическая форма типа В тетомиласта имеет свойство
30 образовывать комки, если такую кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта получают способом обычной перекристаллизации, производительность процесса значительно ухудшается во время фильтрации. Таким образом, затруднительным является получение в промышленном масштабе кристаллической
35 формы типа В безводного тетомиласта. Поэтому очень желательным является получение новой кристаллической формы тетомиласта, которая выгодна с точки зрения производства в промышленном масштабе.

Раскрытие изобретения

40 Основной целью настоящего изобретения является получение новой кристаллической формы тетомиласта, которую можно получать в большом объеме в промышленном масштабе.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования, направленные на достижение вышеуказанной цели. В результате, авторы данного
45 изобретения обнаружили, что новую кристаллическую форму тетомиласта, которая может быть получена в большом объеме в промышленном масштабе, можно получать путем перемешивания кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в водном растворителе и что вышеуказанную кристаллическую форму
50 тетомиласта затем перекристаллизовывают, используя подходящий растворитель, или, далее, нагревают при суспендировании в специфическом растворителе с тем, чтобы получить кристаллическую форму тетомиласта, имеющую различные физические свойства. Настоящее изобретение выполнено на основе этих полученных данных.

То есть настоящее изобретение относится к следующей кристаллической форме тетомиласта и фармацевтической композиции:

1. Кристаллическая форма гидрата тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.2.

2. Кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.4.

3. Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.8.

4. Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.10.

5. Смесь кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, описанного в п.2, и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

6. Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, один тип кристаллической формы тетомиласта, выбираемый из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, являющаяся средством для предупреждения и/или лечения язвы желудочно-кишечного тракта, средством для предупреждения и/или лечения ишемического заболевания сердца, средством для предупреждения и/или лечения цереброваскулярного заболевания, средством для улучшения функции печени и почек, средством, используемым в случае нарушений, вызываемых трансплантацией, недостаточностью микроциркуляции и т.д. или средством для предупреждения и/или лечения болезни Бехчета, кожного васкулита, язвенного колита, злокачественного ревматизма, артрита, атеросклероза или диабета.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, являющаяся средством для предупреждения и/или лечения хронического ревматоидного артрита, эндотоксического шока, респираторного дистресс-синдрома у взрослых (ARDS), термического ожога, астмы, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, вирусного миокардита или средством для предупреждения и/или лечения ишемического реперфузионного нарушения, переходного состояния от SIRS (синдром системного воспалительного ответа) к повреждению органа, множественного повреждения органов, воспалительного кишечного заболевания, аутоиммунного заболевания, метастазирования, иммунологического отторжения, происходящего во время трансплантации, моноклональной В-клеточной аномалии, поликлональной В-клеточной аномалии, атриальной миксомы, синдрома Кастлемана, первичного гломерулонефрита, мезангиального пролиферативного нефрита, кахексии при раковом заболевании, лимфомы Леннерта, псориаза, атопического дерматита, саркомы Капоши, развивающейся вследствие СПИДа, постклимактерического остеопороза, сепсиса, воспалительного заболевания или хронического обструктивного заболевания легких.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где воспалительным кишечным заболеванием является язвенный колит или болезнь Крона.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, являющаяся средством для

предупреждения и/или лечения хронического обструктивного заболевания легких.

11. Способ получения гидрата тетомиласта, отличающийся тем, что включает перемешивание кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в водном растворителе.

12. Способ получения кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в растворителе.

13. Способ по п.12, где растворителем является этанол, ацетон или смесь ацетон-вода (где содержание ацетона составляет 40% или более).

14. Способ получения кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта.

15. Способ по п.14, где растворителем является смешанный растворитель, состоящий из воды и, по меньшей мере, одного органического растворителя, выбираемого из группы, состоящей из метанола, этанола, ацетона и тетрагидрофурана.

16. Способ получения кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в растворителе.

17. Способ по п.16, где растворителем является метанол или этанол.

18. Способ получения кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта.

19. Способ получения по п.18, где растворителем является метанол или этанол.

20. Способ получения кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в ацетонитриле.

21. Способ получения кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа С безводного тетомиласта.

22. Способ получения смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в растворителе.

23. Способ по п.22, где растворителем является смесь ацетон-вода (где содержание

ацетона составляет 40-95% по объему).

24. Способ получения смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта и кристаллической формы типа С безводного тетомиласта.

25. Способ по п.24, где растворителем является смесь ацетон-вода (где содержание ацетона составляет 40-95% по объему).

Согласно настоящему изобретению термин «новая кристаллическая форма тетомиласта» используют для обозначения кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта и смеси кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

В дополнение, согласно настоящему изобретению термин «кристаллическая форма тетомиласта» используют для простого обозначения общего названия в случае таких новых кристаллических форм тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, которая является известной кристаллической формой тетомиласта.

Краткое описание чертежей

На Фиг.1 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический анализ кристаллической формы гидрата тетомиласта, полученной в примере 5 (1);

На Фиг.2 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка кристаллической формы гидрата тетомиласта, полученной в примере 5 (1);

На Фиг.3 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический анализ кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (1);

На Фиг.4 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (1);

На Фиг.5 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический анализ кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в ссылочном примере 1 (2);

На Фиг.6 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в ссылочном примере 1 (2);

На Фиг.7 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический анализ кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, полученной в примере 2;

На Фиг.8 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, полученной в примере 2;

На Фиг.9 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический анализ кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта, полученной в примере 3;

На Фиг.10 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта, полученной в примере 3;

На Фиг.11 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический

анализ смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в примере 4 (1);

На Фиг.12 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в примере 4 (1);

На Фиг.13 представлен термогравиметрический/дифференциальный термический анализ смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в примере 4 (2);

На Фиг.14 представлена дифракция рентгеновских лучей порошка смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в примере 4 (2).

Наилучший вариант осуществления данного изобретения

Кристаллическая форма гидрата тетомиласта

Кристаллическая форма гидрата тетомиласта согласно настоящему изобретению включает кристаллогидраты с количеством молекул воды от 0,5 до 3. В числе кристаллогидратов тетомиласта согласно настоящему изобретению кристаллическая форма моногидрата имеет физико-химические свойства, описанные в пп. (1)-(3), ниже:

(1) Кристаллическая форма моногидрата имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость повышения температуры/мин), представленная на Фиг.1. В особенности, такая кристаллическая форма моногидрата характеризуется тем, что она имеет эндотермический пик приблизительно при температуре 189°C и уширенный пик приблизительно при температуре 102°C.

(2) Кристаллическая форма моногидрата имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.2. В частности, он имеет характеристические пики при угле $2\theta = 10,6^\circ, 12,9^\circ, 21,1^\circ, 22,3^\circ$ и $25,0^\circ$.

(3) Кристаллическая форма моногидрата обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 и 716 см^{-1} , согласно ее ИК-спектру (KBr).

Способ получения кристаллической формы гидрата тетомиласта

Кристаллическую форму гидрата тетомиласта согласно настоящему изобретению можно получать путем перемешивания в водном растворителе известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта или кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной способом, описанным ниже.

Таким водным растворителем является смешанный растворитель, полученный путем смешивания органического растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, ацетон или этилметилкетон, с водой. Примеры такого смешанного растворителя могут включать смесь метанол-вода (содержание метанола составляет 10-80% по объему), смесь этанол-вода (содержание этанола составляет 10-70% по объему), смесь изопропанол-вода (содержание изопропанола составляет 10-60% по объему), смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 10-80% по объему) и смесь этилметилкетон-вода (содержание этилметилкетона составляет 10-80% по объему). Из них смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 10-60% по объему) и смесь этилметилкетон-вода (содержание этилметилкетона составляет 10-60% по объему) являются особенно предпочтительными. Смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 35-55% по объему) является более предпочтительной.

Количество используемого водного растворителя не ограничено. Его используют в количестве, по меньшей мере, 10 мл и, предпочтительно, 10-50 мл в расчете на 1 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

5 Температура перемешивания не является особо ограниченной. Предпочтительно, она находится в диапазоне приблизительно 10-35°C и, более предпочтительно, в диапазоне приблизительно 20-30°C. Время перемешивания предпочтительно составляет приблизительно от 5 минут до 3 часов и, более предпочтительно, приблизительно 30-90 минут.

10 В дополнение, когда кристаллическую форму гидрата тетомиласта получают из кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, предпочтительно, чтобы кристаллическая форма гидрата тетомиласта, отдельно, полученная вышеуказанным способом, присутствовала в качестве затравочных кристаллов в суспензии.

15 Время добавления затравочных кристаллов не является особо ограниченным. Предпочтительно добавление таких затравочных кристаллов перед перемешиванием или во время перемешивания.

Полученную кристаллическую форму гидрата тетомиласта можно выделять методами выделения, такими как фильтрация, концентрирование или экстракция.
20 Кроме того, после выделения выделенную кристаллическую форму можно подвергать обработке путем сушки известным способом. Более того, кристаллическую форму можно очищать путем известного способа очистки.

25 Таким образом, полученная кристаллическая форма гидрата тетомиласта имеет чистоту, равную 95% или более, и ее можно измельчать, используя обычную дробилку (например, мельница для тонкого помола). Таким образом, можно получать измельченный тетомиласт, имеющий средний размер частиц, равный 10-50 мкм, и 90% всех частиц которого имеют размер, равный 80 мкм или менее, пригодный для приготовления лекарственного средства.

30 Кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта

Кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта имеет физико-химические свойства, описанные в пп. (4)-(6), ниже:

35 (4) Кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость повышения температуры/мин), представленная на Фиг.5. В особенности, такая кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта характеризуется тем, что она имеет эндотермические пики приблизительно при температуре 177°C и
40 приблизительно при температуре 188°C.

(5) Кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.6. В частности, он имеет характеристические пики при угле $2\theta = 4,1^\circ, 8,1^\circ, 11,9^\circ, 16,1^\circ$ и $24,2^\circ$.

45 (6) Кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 и 706 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

50 Кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта можно получать способом, описанным в JP-A-5-51318 или в Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, pp. 353-358.

Кроме того, кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта можно получать путем полного растворения новой кристаллической формы тетомиласта в

растворителе при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы с последующим охлаждением полученного раствора. При этом, такую новую кристаллическую форму тетомиласта можно использовать отдельно или в виде смеси, состоящей из двух или более типов.

5 Примеры растворителя могут включать изопропанол, этилацетат и получаемый из них смешанный растворитель.

Количество используемого растворителя не является особо ограниченным до тех пор, пока в нем способна полностью растворяться новая кристаллическая форма тетомиласта, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. В случае изопропанола используемое количество предпочтительно составляет 70-600 мл в расчете на 1 г новой кристаллической формы тетомиласта. В случае этилацетата оно предпочтительно составляет 30-300 мл в расчете на 1 г новой кристаллической формы тетомиласта. Когда используют смешанный растворитель, состоящий из изопропанола и этилацетата, изопропанол смешивают с этилацетатом в любом заданном соотношении, и количество такого используемого смешанного растворителя можно регулировать с тем, чтобы полностью растворять новую кристаллическую форму тетомиласта при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы.

10 Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение от примерно 5 минут до 1 часа или охлаждают естественным образом с тем, чтобы получить кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта. Затем, после того, как суспензия была оставлена для охлаждения, она может быть охлаждена до температуры 10°C и ниже и, предпочтительно, до температуры приблизительно 0-10°C. Путем этой операции кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта получают с высоким выходом.

15 Более того, такую кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта также получают путем воздействия основного соединения на новую кристаллическую форму тетомиласта с целью образования солей путем растворения солей в подходящем водном растворителе и затем путем добавления подходящей кислоты для получения раствора.

20 Примеры основного соединения могут включать карбонат, гидроксид щелочного металла и гидроксид щелочноземельного металла. Из них гидроксид щелочного металла является особенно предпочтительным. Примеры карбоната могут включать карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия и бикарбонат калия. Примеры гидроксида щелочного металла могут включать гидроксид натрия и гидроксид калия. Примеры гидроксида щелочноземельного металла могут включать гидроксид кальция, гидроксид бария и гидроксид магния. Эти соединения используют индивидуально или в виде смеси двух или более типов. Из них гидроксид калия и гидроксид натрия являются особенно предпочтительными.

25 Добавляемое количество основного соединения не является особо ограниченным. Оно обычно составляет 1 экв. или более, и, предпочтительно, приблизительно 1-1,5 экв. в расчете на 1 экв. обрабатываемой новой кристаллической формы тетомиласта.

Примеры вышеописанной кислоты могут включать неорганические кислоты, такие как соляная кислота, серная кислота и бромоводородная кислота.

30 Добавляемое количество кислоты обычно составляет 1 экв. (количество для нейтрализации) или более и, предпочтительно, приблизительно 1-1,5 экв. в расчете на вышеописанное используемое основное соединение.

Примеры водного растворителя, используемого согласно данному контексту,

могут включать такие, как описано выше в случае способа получения кристаллической формы гидрата тетомиласта. Среди прочих смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 30-70% по объему) является особенно предпочтительной.

Количество используемого водного растворителя не является ограниченным. Оно составляет 5 мл или более, предпочтительно, 5-300 мл и, более предпочтительно, 30-70 мл в расчете на 1 г новой кристаллической формы тетомиласта.

Температура раствора предпочтительно составляет 10-30°C во время добавления кислоты.

Раствор превращают в суспензию путем добавления кислоты. Таким образом, такую суспензию охлаждают обычно до температуры 10°C или ниже и, предпочтительно, до температуры в диапазоне от 0°C до 10°C с тем, чтобы эффективно извлечь кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта.

В дополнение, эти способы применяют к кристаллическим формам типа В безводного тетомиласта с тем, чтобы получать кристаллические формы типа В безводного тетомиласта с высокой чистотой.

Кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта

Кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет физико-химические свойства, описанные в пп. (7)-(9), ниже:

(7) Кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость повышения температуры/мин), представленная на Фиг.3. В особенности такая кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта характеризуется тем, что она имеет эндотермический пик приблизительно при температуре 188°C.

(8) Кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.4. В частности, он имеет характеристические пики при угле $2\theta = 10,5^\circ, 13,1^\circ, 18,4^\circ, 21,9^\circ$ и $25,8^\circ$.

(9) Кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (КВг).

Способ получения кристаллической формы типа А безводного тетомиласта

Кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта можно получать путем перекристаллизации из раствора, который получают путем растворения известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта или кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, получаемой вышеуказанным способом, при использовании подходящего растворителя.

Примеры вышеуказанного растворителя, который можно использовать, согласно данному контексту могут включать этанол, ацетон и смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40% или более, по объему). Из них смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40% или более, по объему) является особенно предпочтительной.

Количество используемого растворителя не является особо ограниченным до тех пор, пока в нем способна полностью растворяться кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. В случае этанола используемое количество предпочтительно составляет 70-400 мл в расчете на 1 г кристаллической формы типа В

безводного тетомилата. В случае ацетона оно предпочтительно составляет 30-120 мл в расчете на 1 г вышеуказанной кристаллической формы типа В безводного тетомилата. В случае смеси ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40-80%, по объему) оно предпочтительно составляет 30-500 мл в расчете на 1 г вышеуказанной кристаллической формы типа В безводного тетомилата.

Такую кристаллическую форму типа В безводного тетомилата предпочтительно растворяют в растворителе при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. При этом температура нагревания, в особенности, не является ограниченной. Обычно она составляет приблизительно 40-85°С и, предпочтительно, приблизительно 55-80°С.

После такого растворения температуру полученного раствора понижают так, чтобы могла выкристаллизовываться кристаллическая форма типа А безводного тетомилата согласно настоящему изобретению.

Скорость понижения температуры не является особо ограниченной. Когда этанол используют в качестве растворителя, например, скорость понижения температуры составляет, предпочтительно, 0,8°С/мин или менее. В дополнение, когда смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40% или более, по объему) используют в качестве растворителя, скорость понижения температуры составляет, предпочтительно, 0,4°С/мин или менее. Путем регулирования скорости понижения температуры внутри такого диапазона кристаллическую форму типа А безводного тетомилата согласно настоящему изобретению можно получать с большей эффективностью.

Когда смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40% или более, по объему) используют в качестве растворителя, вышеуказанный раствор выдерживают при температуре в диапазоне от 40°С до 50°С в течение 60 минут или более, а затем его охлаждают так, чтобы могла выкристаллизовываться кристаллическая форма типа А безводного тетомилата. Скорость понижения температуры во время вышеуказанного охлаждения не должна в особенности влиять на кристаллизацию кристаллической формы типа А безводного тетомилата.

В дополнение, во время такого понижения температуры, тогда как температуру поддерживают в отдельных температурных диапазонах, таких как от 40°С до 50°С, от 30°С до 40°С, от 15°С до 25°С или от 0°С до 10°С, раствор перемешивают в течение от приблизительно 30 минут до 5 часов так, что температуру можно понижать ступенчато. При этом ступенчатом способе понижения температуры, при температуре от 40°С до 50°С, в качестве затравочных кристаллов можно добавлять кристаллическую форму типа А безводного тетомилата, которая получена отдельно.

Кроме того, такую кристаллическую форму типа А тетомилата получают, используя новую кристаллическую форму тетомилата (исключая кристаллическую форму типа А безводного тетомилата) вместо известной кристаллической формы типа В безводного тетомилата и перекристаллизовывая из раствора, полученного путем растворения вышеуказанной новой кристаллической формы тетомилата в подходящем растворителе.

В особенности, кристаллическую форму типа А безводного тетомилата получают путем перекристаллизации из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомилата, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомилата, кристаллической формы типа С безводного тетомилата и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомилата.

Согласно данному контексту новую кристаллическую форму тетомиласта используют индивидуально или в виде смеси, состоящей из двух или более типов.

Такую кристаллическую форму типа А тетомиласта также можно получать путем суспендирования известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта или новой кристаллической формы тетомиласта (исключая кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта) в водном растворителе (содержание воды составляет 90% или менее, по объему) и затем перемешивания суспензии.

Примеры водного растворителя, который можно использовать, согласно данному контексту, могут включать смешанные растворители, получаемые путем смешивания органических растворителей, имеющих высокую совместимость с водой, таких как метанол, этанол, ацетон или тетрагидрофуран, с водой.

В особенности, водный растворитель, который можно использовать в качестве смешанного растворителя, состоит из воды и, по меньшей мере, одного органического растворителя, выбираемого из группы, состоящей из метанола, этанола, ацетона и тетрагидрофурана. В частности, смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 30-60%, по объему) является предпочтительной в качестве такого водного растворителя.

Температура суспензии не является особо ограниченной во время перемешивания. Она обычно составляет от 0°C до 65°C и, предпочтительно, от 10°C до 60°C.

Время перемешивания обычно составляет от 10 минут до 48 часов и, предпочтительно, от 10 минут до 3 часов.

В дополнение, эти способы применяют в случае кристаллических форм типа А безводного тетомиласта с тем, чтобы получать кристаллические формы типа А безводного тетомиласта с высокой чистотой.

Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта можно выделять с помощью методов выделения, таких как фильтрация, концентрирование или экстракция. Кроме того, после выделения, выделенную кристаллическую форму можно подвергать обработке путем сушки известным способом. Более того, кристаллическую форму можно очищать путем известного способа очистки.

Таким образом, полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет чистоту, равную 95% или более, и ее можно измельчать, используя обычную дробилку (например, мельница для тонкого помола). Таким образом, можно получать измельченный тетомиласт, имеющий размер частиц, равный 10-50 мкм, и 90% всех частиц которого имеют размер, равный 80 мкм или менее, пригодный для приготовления лекарственного средства.

Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта

Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта имеет физико-химические свойства, описанные в пп. (10)-(12), ниже:

(10) Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость повышения температуры/мин), представленная на Фиг.7. В особенности, такая кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта характеризуется тем, что она имеет эндотермические пики приблизительно при температуре 184°C и приблизительно при температуре 189°C.

(11) Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.8. В частности он имеет характеристические пики при угле $2\theta = 4,2^\circ, 8,2^\circ, 12,0^\circ, 16,4^\circ, 24,7^\circ$

и 25,9°.

(12) Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3300, 3088, 1744, 1593, 1476, 1346, 1267, 1132, 1045, 754 и 704 см⁻¹ согласно ее ИК-спектру (КВг).

Способ получения кристаллической формы типа С безводного тетомиласта

Кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта можно получать путем перекристаллизации из раствора, который получают путем растворения известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта или кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной вышеуказанным способом, при использовании подходящего растворителя.

Примеры такого растворителя, который можно использовать согласно данному контексту, могут включать метанол и этанол. Из них метанол является особенно предпочтительным.

Количество используемого растворителя не является особо ограниченным до тех пор, пока в нем способна полностью растворяться вышеуказанная кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта, при постоянном перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. Количество используемого растворителя предпочтительно составляет 70-200 мл и, более предпочтительно, составляет 80-120 мл в расчете на 1 г вышеуказанной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

После такого растворения температуру полученного раствора понижают до температуры в диапазоне от 10°C до 30°C так, чтобы могла выкристаллизовываться кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта. Скорость понижения температуры не является особо ограниченной, когда растворителем является метанол. Она может составлять приблизительно от 0,4°C/мин до 0,6°C/мин. Когда этанол используют в качестве растворителя, полученный раствор можно быстро охлаждать со скоростью понижения температуры, составляющей 5°C/мин или более, и, предпочтительно, 10°C/мин или более. Путем регулирования скорости понижения температуры внутри такого диапазона кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта согласно настоящему изобретению можно получать с большей эффективностью.

В дополнение, такую кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта получают путем перекристаллизации из раствора, получаемого путем растворения в подходящем растворителе новой кристаллической формы тетомиласта (исключая кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта), которую используют вместо известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

В частности, известную кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта сначала добавляют к метанолу и затем растворяют в нем при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. Полученный раствор оставляют охлаждаться до температуры приблизительно 30°C в течение от около 40 минут до 1 часа. После этого полученную путем вышеуказанного охлаждения суспензию охлаждают до температуры 10°C или ниже и, предпочтительно, до температуры приблизительно 0-10°C, в течение от 30 минут до 3 часов так, чтобы можно было получать кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта согласно настоящему изобретению.

В особенности, кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта получают путем перекристаллизации из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта,

выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомилата, кристаллической формы типа А безводного тетомилата и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомилата. Согласно данному контексту новую кристаллическую форму тетомилата используют индивидуально или в виде смеси, состоящей из двух или более типов. Растворитель и условия перекристаллизации, используемые согласно данному контексту, эквивалентны таковым в случае использования вышеуказанной известной кристаллической формы типа В безводного тетомилата в качестве исходного вещества.

Кроме того, вышеуказанный способ применяют в случае кристаллической формы типа С безводного тетомилата с тем, чтобы получить кристаллическую форму типа С безводного тетомилата с высокой чистотой.

Полученную кристаллическую форму типа С безводного тетомилата можно выделять при использовании методов выделения, таких как фильтрация, концентрирование или экстракция. Кроме того, после выделения выделенную кристаллическую форму можно подвергать обработке путем сушки известным способом. Более того, кристаллическую форму можно очищать путем известного способа очистки.

Таким образом, полученная кристаллическая форма типа С безводного тетомилата имеет чистоту, равную 95% или более, и ее можно измельчать, используя обычную дробилку (например, мельница для тонкого помола). Таким образом, можно получать измельченный тетомилат, имеющий размер частиц, равный 10-50 мкм, и 90% всех частиц которого имеют размер, равный 80 мкм или менее, пригодный для приготовления лекарственного средства.

Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомилата

Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомилата имеет физико-химические свойства, описанные в пп. (13)-(15), ниже:

(13) Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомилата имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость повышения температуры/мин), представленная на Фиг.9. В частности, такая кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомилата характеризуется тем, что она имеет эндотермические пики приблизительно при температуре 91°C, приблизительно при температуре 176°C и приблизительно при температуре 189°C.

(14) Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомилата имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.10. В частности, он имеет характеристические пики при угле $2\theta = 3,6^\circ, 7,1^\circ, 10,6^\circ, 14,2^\circ$ и $24,8^\circ$.

(15) Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомилата обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3300, 3090, 2249 (нитрильная группа), 1744, 1593, 1476, 1346, 1269, 1132, 1045, 752 и 704 см^{-1} , согласно ее ИК-спектру (КВг).

Способ получения кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомилата

Кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомилата можно получать путем перекристаллизации из раствора, который получают путем растворения в ацетонитриле известной кристаллической формы типа В безводного тетомилата или кристаллической формы типа В безводного тетомилата, полученной вышеуказанным способом.

Количество используемого ацетонитрила не является особо ограниченным до тех пор, пока в нем способна полностью растворяться вышеуказанная кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. Количество используемого ацетонитрила предпочтительно составляет 70-150 мл и, более предпочтительно, составляет 70-100 мл в расчете на 1 г вышеуказанной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

Вышеуказанную кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта можно растворять в ацетонитриле, например, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. После такого растворения температуру раствора, в котором растворена кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта, понижают так, чтобы могла выкристаллизовываться кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомиласта согласно настоящему изобретению. Скорость понижения температуры не является особо ограниченной, и она может составлять от приблизительно $0,1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до $1,5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. На кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта согласно настоящему изобретению, в частности, не влияет такая скорость понижения температуры, и эта форма предпочтительно может быть получена.

В частности, известную кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта добавляют к ацетонитрилу и затем ее растворяют в нем при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. Полученный раствор оставляют охлаждаться до температуры приблизительно 30°C в течение от около 30 минут до 8 часов. После этого суспензию, полученную путем вышеуказанного охлаждения, охлаждают до температуры 10°C или ниже и, предпочтительно, до температуры приблизительно $0-10^{\circ}\text{C}$, в течение времени от 30 минут до 3 часов так, чтобы можно было получать кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта согласно настоящему изобретению.

В дополнение, такую кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта получают путем перекристаллизации из раствора, полученного путем растворения в ацетонитриле новой кристаллической формы тетомиласта (исключая кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта), которую используют вместо известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

В особенности, кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта получают путем перекристаллизации из раствора, полученного путем растворения в ацетонитриле, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа С безводного тетомиласта. Согласно данному контексту новую кристаллическую форму тетомиласта используют индивидуально или в виде смеси, состоящей из двух или более типов. Растворитель и условия перекристаллизации, применяемые согласно данному контексту, эквивалентны таковым в случае использования вышеуказанной известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в качестве исходного вещества.

Кроме того, вышеуказанный способ применяют в случае кристаллов ацетонитрильного сольвата тетомиласта с тем, чтобы получать кристаллы ацетонитрильного сольвата тетомиласта с высокой чистотой.

Полученную кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта можно выделять при использовании методов выделения, таких как фильтрация,

концентрирование или экстракция. Кроме того, после выделения выделенную кристаллическую форму можно подвергать обработке путем сушки известным способом. Далее, кристаллическую форму можно очищать путем известного способа очистки.

5 Таким образом, полученная кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомиласта имеет чистоту, равную 95% или более, и ее можно измельчать, используя обычную дробилку (например, мельница для тонкого помола). Таким образом, можно
10 получать измельченный тетомиласт, имеющий размер частиц, равный 10-50 мкм, и 90% всех частиц которого имеют размер, равный 80 мкм или менее, пригодный для приготовления лекарственного средства.

Смесь, состоящая из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта

15 В качестве смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, получают смеси с различными типами соотношений в зависимости от условий получения. В качестве примера, может быть получена смесь, имеющая физико-химические свойства, описанные в пп. (16)-(18), ниже:

20 (16) Уровень эндотермического пика зависит от соотношения в смеси кристаллической формы типа А и кристаллической формы типа В. На Фиг.11 представлен эндотермический пик образца, имеющего соотношение компонентов в смеси А:В = 40:60. Смесь, состоящая из кристаллической формы типа А безводного
25 тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость повышения температуры/мин), представленная на Фиг.11. В частности, такая смесь характеризуется тем, что она имеет эндотермические пики
30 приблизительно при температуре 175°C и приблизительно при температуре 189°C.

(17) Спектр дифракции рентгеновских лучей порошка смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы
35 типа В безводного тетомиласта, представляет собой сумму спектра дифракции рентгеновских лучей порошка чистой кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и спектра дифракции рентгеновских лучей порошка чистой кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. На интенсивность пика, полученного от каждой кристаллической формы, влияет соотношение в смеси кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы
40 типа В безводного тетомиласта. На Фиг.12 представлен спектр дифракции рентгеновских лучей порошка образца, имеющего соотношение в смеси кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта: кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта = 40:60.

45 (18) Образец, имеющий соотношение в смеси кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта: кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта = 40:60, обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3088, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 760 и 704 см⁻¹ согласно его ИК-спектру (KBr). В дополнение, отклонение ± 5 см⁻¹ можно получать в случае пика
50 абсорбции вследствие различия в соотношении в смеси кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

Кроме того, образец, имеющий соотношение компонентов в смеси А:В = 10:90, имеет физико-химические свойства, описанные в пп. (19)-(21), ниже:

(19) Образец имеет эндотермическую кривую, которая, по существу, является такой же, как эндотермическая кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа (скорость понижения температуры/мин), представленная на Фиг.13. В частности, такой образец характеризуется тем, что он имеет эндотермические пики приблизительно при температуре 176°C и приблизительно при температуре 189°C.

(20) Образец имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который, по существу, является таким же, как спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, представленный на Фиг.14. В частности, он имеет характеристические пики при угле $2\theta = 4,1^\circ, 11,9^\circ, 16,1^\circ, 17,2^\circ, 19,3^\circ, 24,2^\circ, 25,1^\circ, 25,9^\circ$ и $27,3^\circ$.

(21) Образец обладает полосами значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 756 и 706 см^{-1} , согласно его ИК-спектру (КВг).

Способ получения смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта

Смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, можно получать путем перекристаллизации из раствора, который получают путем растворения в подходящем растворителе известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта или кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученного вышеуказанным способом.

Тип вышеуказанного растворителя не является особо ограниченным. Смесь ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40-95%, по объему) является предпочтительной.

Количество используемого вышеуказанного растворителя не является особо ограниченным до тех пор, пока в нем способна полностью растворяться вышеуказанная кристаллическая форма тетомиласта, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. Количество используемого растворителя предпочтительно составляет 30-160 мл и, более предпочтительно, составляет 30-50 мл в расчете на 1 г вышеуказанной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

Вышеуказанную кристаллическую форму тетомиласта можно растворять в вышеуказанном растворителе, например, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы. После такого растворения, температуру раствора, в котором растворена кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта, понижают так, чтобы можно было получить смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта согласно настоящему изобретению. Скорость понижения температуры может составлять от приблизительно $0,4^\circ\text{C}/\text{мин}$ до $1,9^\circ\text{C}/\text{мин}$. В частности, скорость понижения температуры регулируют так, чтобы контролировать соотношение компонентов в смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, согласно настоящему изобретению.

В частности, кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта сначала добавляют к смеси ацетон-вода (содержание ацетона составляет 40-95%, по объему) и затем растворяют в ней при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы (приблизительно 60°C). Полученный раствор оставляют охлаждаться до температуры приблизительно 30°C в течение времени от

примерно 15 минут до 1 часа. После этого суспензию, полученную путем вышеуказанного охлаждения, охлаждают до температуры 10°C или ниже и, предпочтительно, до температуры приблизительно 0-10°C, в течение времени от 30 минут до 3 часов так, чтобы можно было получать смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, согласно настоящему изобретению. В случае, когда раствор, полученный после перемешивания при нагревании до температуры кипения с возвращением флегмы, резко охлаждают (например, раствор охлаждают до температуры 10°C или ниже и, предпочтительно, до температуры приблизительно 0-10°C, в течение времени от примерно 5 минут до 1 часа), может быть получена смесь, имеющая соотношение кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта: кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта = ~ 10:90 (массовое соотношение).

Соотношение компонентов в смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, не является особо ограниченным.

В дополнение, вышеуказанную смесь можно также получать, используя новую кристаллическую форму тетомиласта (исключая смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта) вместо известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В частности, вышеуказанную смесь получают путем перекристаллизации из раствора, полученного путем растворения в растворителе, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта.

Растворитель и условия перекристаллизации, применяемые согласно данному контексту, эквивалентны таковым в случае использования вышеуказанной известной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в качестве исходного вещества.

Полученную смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, можно выделять с помощью методов выделения, таких как фильтрация, концентрирование или экстракция. Кроме того, после выделения, выделенную кристаллическую форму можно подвергать обработке путем сушки известным способом. Кроме того, кристаллическую форму можно очищать путем известного способа очистки.

Таким образом полученная смесь, состоящая из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, имеет чистоту (соотношение содержания кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта к общему содержанию), равную 95% или более, и ее можно измельчать, используя обычную дробилку (например, мельница для тонкого помола). Таким образом, можно получать измельченный тетомиласт, имеющий размер частиц, равный 10-50 мкм, и 90% всех частиц которого имеют размер, равный 80 мкм или менее, пригодный для приготовления лекарственного средства.

Фармацевтическая композиция

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает, по меньшей мере, один тип кристаллической формы тетомиласта, выбираемый из группы,

состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта.

5 Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, далее, включает кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта. Пример такой фармацевтической композиции включает смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

10 Новая кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению обладает активностью в отношении подавления высвобождения активного кислорода из нейтрофилов или ликвидации частиц химически активного кислорода. Таким образом, вышеуказанная новая кристаллическая форма тетомиласта обладает
15 воздействием в отношении предотвращения образования пероксидов липидов в живом организме или уменьшения степени их образования. Следовательно, новая кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению пригодна в качестве средства для предупреждения и/или лечения различных типов расстройств или заболеваний, которые возникают вследствие вышеуказанного избыточного
20 образования частиц химически активного кислорода, накопления пероксидов липидов в живом организме или нарушений защитного механизма вследствие этих явлений. Более конкретно, средство, включающее фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, пригодна, в фармацевтической области, в качестве средства для защиты различных типов клеток тканей от ишемии и нарушений, связанных с
25 ревазуляризацией, такого как средство для предупреждения и/или лечения язвы желудочно-кишечного тракта, включая стрессовую язву; средство для предупреждения и/или лечения ишемических заболеваний сердца, таких как инфаркт миокарда или аритмия; средство для предупреждения и/или лечения
30 цереброваскулярных заболеваний, таких как внутримозговое кровоизлияние, церебральный инфаркт или транзиторный ишемический приступ; средство для улучшения функции печени и почек, средство, используемое в случае нарушений, вызванных трансплантацией, недостаточностью микроциркуляции и т.д.; или средство для подавления различных типов клеточных повреждений, которые могут быть
35 вызваны аномальной выработкой активного кислорода вследствие причин, отличных от ишемии, такое как средство для предупреждения и/или лечения болезни Бехчета, кожного васкулита, язвенного колита, злокачественного ревматизма, артрита, атеросклероза или диабета.

40 Кроме того, новая кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению является эффективной в отношении различных типов заболеваний, связанных с аномальной выработкой цитокинов и, в особенности, аномальной выработкой TNF- α , IL- β , IL-6, IFN- γ и т.д., или различных типов заболеваний, связанных с ускорением адгезивного процесса. В особенности, новую
45 кристаллическую форму тетомиласта согласно настоящему изобретению можно предпочтительно использовать: в качестве средства для предупреждения и/или лечения различных заболеваний, таких как хронический ревматический артрит, эндотоксический шок, ARDS, вызываемый случайным проглатыванием желудочного
50 сока, токсичным газом; или сепсис, термический ожог или астма, или инфаркт миокарда, который представляет собой ишемическое состояние миокарда, вирусный миокардит, такой как острая фаза вирусного миокардита, хроническая сердечная недостаточность, такая как ишемический миокардоз, самопроизвольная

дилатационная кардиомиопатия и т.д.; и в качестве средства для предупреждения и/или лечения ишемического реперфузионного нарушения, возникающего во время хирургического вмешательства в случае шунтирования коронарной артерии (CABG) или во время использования искусственного сердца и легкого; переходного состояния от SIRS (синдром системного воспалительного ответа) к повреждению органа (тяжелая стадия острого панкреатита, DIC и т.д.) или множественному повреждению органов, вызванному тяжелой стадией острого панкреатита; печеночной недостаточности, возникающей после гепатэктомии при раке печени и т.д.; воспалительных кишечных заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит и т.д.; ряда аутоиммунных заболеваний, таких как гипергаммаглобулинемия, системная красная волчанка (SLE) или рассеянный склероз; метастазирования, иммунологического отторжения, происходящего во время трансплантации, моноклональной В-клеточной аномалии (миелома и т.д.), поликлональной В-клеточной аномалии, атриальной миксомы, синдрома Кастлемана, первичного гломерулонефрита, мезангиального пролиферативного нефрита, кахексии при раковом заболевании, лимфомы Леннерта, псориаза, атопического дерматита, саркомы Капоши, развивающейся вследствие СПИДа, постклимактерического остеопороза, диабета, сепсиса, артериосклероза или воспалительных заболеваний, таких как васкулит или гепатит; или средства для предупреждения и/или лечения хронического обструктивного заболевания легких.

В особенности, новая кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению обладает воздействием в отношении ослабления симптомов заболевания, связанного с функцией легких, такого как обструкция воздушного потока, и она проявляет чрезвычайно высокий терапевтический эффект при хроническом обструктивном заболевании легких.

Кристаллические формы тетомиласта согласно настоящему изобретению можно использовать, по меньшей мере, вместе с одним из компонентов, выбираемых из группы, состоящей из:

- 1) ингибиторов биосинтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы или антагонисты активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP));
- 2) антагонистов рецептора лейкотриенов LTB₄, LTC₄, LTD₄ или LTE₄;
- 3) ингибиторов PDE4, включая ингибиторы изоформы PDE4D;
- 4) ингибиторов 5-липоксигеназы и антагонистов активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP);
- 5) двойных ингибиторов 5-липоксигеназы и антагонистов фактора активации тромбоцитов (PAF);
- 6) антагонистов лейкотриенов (LTRA), включая таковые для LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄;
- 7) антагонистов антигистаминового H₁-рецептора;
- 8) антагонистов H₂-рецептора;
- 9) агонистов α₁- и α₂-адренорецептора, вазоконстрикторных симпатомиметических агентов, вводимых перорально или местно для применения в качестве противозастойных средств;
- 10) агонистов α₁- и α₂-адренорецептора в комбинации с ингибиторами 5-липоксигеназы;
- 11) антихолинергических агентов;
- 12) агонистов β₁ - β₄-адренорецептора;
- 13) метилксантинов;

- 14) хромогликата натрия;
- 15) антагонистов мускаринового рецептора (M1, M2 и M3);
- 16) NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства),
включая ингибиторы COX-1, селективные ингибиторы COX-2 и монооксид азота;
- 17) инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и его миметиков;
- 18) циклезонида;
- 19) глюкокортикоидов для ингаляции (в случае которых уменьшены побочные
эффекты);
- 20) ингибиторов триптазы;
- 21) антагонистов тромбоцитаактивирующего фактора;
- 22) моноклональных антител, активных против эндогенных воспалительных
организмов;
- 23) IPL576;
- 24) агентов фактора некроза опухоли (TNF- α);
- 25) DMARD (включая лефлюномид);
- 26) TCR-пептидов;
- 27) ингибиторов интерлейкинконвертирующего фермента (ICE);
- 28) ингибиторов IMPDH;
- 29) ингибиторов адгезивной молекулы, включая антагонистов VLA-4;
- 30) катепсинов;
- 31) ингибиторов MAP-киназы;
- 32) ингибиторов глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы;
- 33) антагонистов кинин-B1- или кинин-B2-рецептора;
- 34) золото в форме ауротиогруппы в комбинации с гидрофильными группами;
- 35) иммунодепрессивных агентов;
- 36) средств против подагры;
- 37) ингибиторов ксантиноксидазы;
- 38) средств, способствующих выведению мочевой кислоты;
- 39) противоопухолевых средств;
- 40) ускорителей секреции гормона роста;
- 41) ингибиторов MMP (матричные металлопротеазы);
- 42) TGF- β (трансформирующий фактор роста);
- 43) PDGF (фактор роста, происходящий от тромбоцитов);
- 44) фактора роста фибробластов (например, базисный фактор роста фибробластов:
b-FGF);
- 45) фактора, стимулирующего колонию гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF);
- 46) капсаицинового крема;
- 47) антагонистов тахикининовых NK1- и NK3-рецепторов;
- 48) ингибиторов эластазы;
- 49) ингибиторов PDE3;
- 50) антагониста H4-рецептора или обратных агонистов;
- 51) антиоксидантов;
- 52) улавливающих радикалы агентов;
- 53) комбинаций агонистов β 2-адренорецептора и глюкокортикоидов;
- 54) агентов, повышающих уровень белка в случае индуцируемого гипоксией
фактора-1 α (HIF-1 α);
- 55) антиоксидантных белков, контролируемых HIF-1 α ;
- 56) усилителей секреции васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF); и

57) агонистов VEGF-рецептора.

Новую кристаллическую форму тетомиласта согласно настоящему изобретению обычно используют в форме обычного фармацевтического препарата. Такой фармацевтический препарат получают, используя обычно применяемые разбавители или эксципиенты, такие как наполнитель, расширитель, связующее вещество, смазывающий агент, дезинтегрирующий агент, поверхностно-активное вещество или смазывающее вещество. В случае такого фармацевтического препарата различные типы форм могут быть выбраны в зависимости от терапевтической цели. Типичные формы такого фармацевтического препарата могут включать таблетку, пилюлю, порошок, раствор, суспензию, эмульсию, гранулу, капсулу, суппозиторий и инъекцию (раствор, суспензия и т.д.). Когда кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению спрессована в форме таблетки, то могут быть широко использованы различные типы носителей, которые ранее известны в данной области. Примеры такого носителя, который можно использовать, согласно данному контексту, могут включать: эксципиенты, такие как лактоза, сахароза, хлорид натрия, виноградный сахар (глюкоза), мочеви́на, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическая целлюлоза или диоксид кремния; связующие вещества, такие как вода, этанол, пропанол, обычный сироп, глюкоза в воде, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза, фосфат калия или поливинилпирролидон; дезинтегрирующие агенты, такие как сухой крахмал, альгинат натрия, агаровый порошок, ламинарановый порошок, бикарбонат натрия, карбонат кальция, полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирной кислоты, лаурилсульфат натрия, моноглицеридстеарат, крахмал или лактоза; ингибиторы дезинтеграции, такие как сахароза, стеарин, масло какао или гидрогенизированное масло; вызывающие абсорбцию агенты, такие как четвертичное аммониевое основание или лаурилсульфат натрия; увлажнитель, такой как глицерин или крахмал; адсорбенты, такие как крахмал, лактоза, каолин, бентонит или коллоидный кремнезем; смазывающие вещества, такие как очищенный тальк, стеарат, порошок борной кислоты или полиэтиленгликоль. Таковую таблетку можно затем подвергать обработке с получением таблетки, покрытой обычным для таблетки покрытием, такой как таблетка с нанесенным покрытием из сахара, покрытая желатином таблетка, таблетка с энтеросолюбильным покрытием, таблетка с пленочным покрытием, таблетка с двойным покрытием и многослойная таблетка, если необходимо. Когда кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению спрессована в форме пилюли, можно широко использовать носители, которые ранее известны в данной области. Примеры такого носителя, который можно использовать, согласно данному контексту, могут включать: эксципиенты, такие как глюкоза, лактоза, крахмал, масло какао, гидрогенизированное растительное масло, каолин или тальк; связующие вещества, такие как гуммиарабик, порошкообразный трагакант, желатин или этанол; дезинтегрирующие агенты, такие как ламинаран или агар. Когда кристаллическая форма тетомиласта согласно настоящему изобретению спрессована в форме суппозитория, можно широко использовать носители, которые ранее известны в данной области. Примеры такого носителя могут включать полиэтиленгликоль, масло какао, высший спирт, сложные эфиры высших спиртов, желатин и полусинтетический глицерид. В случае капсулы являющееся активным ингредиентом соединение обычно смешивают с различными типами носителей, как описано выше, в соответствии с общей методикой, и полученной смесью затем заполняют твердую желатиновую капсулу, мягкую капсулу и т.д. Когда кристаллическая форма

тетомиласта согласно настоящему изобретению находится в виде инъекции, предпочтительно, чтобы жидкий агент, эмульсия и суспензия были стерилизованы и были изотоничны с кровью. Когда кристаллическая форма согласно настоящему изобретению находится в такой форме, можно использовать все типы разбавителей, которые обычно применяют в данной области. Примеры таких разбавителей, которые можно использовать, согласно данному контексту, могут включать воду, этиловый спирт, макрогол, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиэтоксилированный изостеариловый спирт и эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты. В этом случае возможно, что поваренную соль, глюкозу или глицерин можно смешивать с фармацевтическим препаратом в количестве, достаточном для получения изотонического раствора. Также возможно, что обычный солюбилизатор, буфер, успокаивающее средство или т.п. добавляют к фармацевтическому препарату. Далее, также возможно, что краситель, консервант, ароматизирующий агент, агент для придания вкуса, подсластитель или другие фармацевтические агенты смешивают с фармацевтическим препаратом, если необходимо.

Количество являющегося активным ингредиентом соединения, содержащееся в вышеуказанном фармацевтическом препарате, не является особо ограниченным и его, соответственно, выбирают из широкого диапазона. Обычно в фармацевтическом препарате может содержаться приблизительно 1-70 мас.% такого соединения в качестве активного ингредиента.

Способ введения вышеуказанного фармацевтического препарата не является особо ограниченным, и фармацевтический препарат вводят способом, который зависит от различных типов фармацевтических форм, возраста, пола и других состояний пациента, степени тяжести заболевания и т.д. Например, в случае таблетки, пилюли, раствора, суспензии, эмульсии, гранулы и капсулы, эти фармацевтические препараты вводят перорально. В случае инъекции препарат вводят внутривенно отдельно или в виде смеси с обычной замещающей средой, такой как глюкоза или аминокислота. Далее, если необходимо, такую инъекцию вводят в виде одноразового применения, внутримышечно, интрадермально, подкожно или интраперитонеально. Суппозиторий вводят интравектально.

Дозировку вышеуказанного фармацевтического препарата соответствующим образом выбирают в зависимости от употребления, возраста, пола и других состояний пациента, степени тяжести заболевания и т.д. Обычно количество используемого в качестве активного ингредиента соединения может быть определено как составляющее приблизительно 0,2-200 мг на кг массы тела в сутки.

Что касается кристаллической формы гидрата тетомиласта, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта и смеси вышеуказанной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, согласно настоящему изобретению, эти кристаллические формы легко контролировать путем перекристаллизации, и эти кристаллические формы являются превосходными в отношении фильтруемости. Таким образом, эти кристаллические формы пригодны для массового промышленного производства.

В дополнение, эти кристаллические формы тетомиласта обладают характеристикой, которая эквивалентна или лучше, чем таковая кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, в отношении устойчивости при нагревании и под действием

влажности и с точки зрения способности таблеток к дезинтеграции и растворению. Соответственно, эти кристаллические формы тетомиласта, предпочтительно, могут быть использованы в качестве фармацевтических композиций.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение описывается более подробно в следующих ссылочных примерах, примерах и примере получения готовой лекарственной формы.

Аналитический метод

(1) Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ

Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ осуществляют, используя измерительный прибор, включающий одновременно контроллер TA60WS и устройство для термогравиметрического/дифференциального термического анализа DTG-60A, выпускаемый фирмой Shimadzu Corporation. В частности, используя вышеуказанную аппаратуру, 5-10 мг образца нагревают от 20°C (комнатная температура) до 250°C со скоростью повышения температуры 5°C/мин, в атмосфере осушенного азота. В качестве стандартного вещества используют α -оксид алюминия.

(2) Дифракция рентгеновских лучей порошка

Спектр дифракции рентгеновских лучей порошка получают при угле дифракции, изменяющемся в диапазоне от 3° до 40°, в соответствии с общим методом испытания согласно Фармакопее Японии, используя дифрактометр RAD-2B (источник излучения: $\text{CuK}\alpha$), выпускаемый фирмой Rigaku Denki. Во время измерения величина напряжение/ток составляет 35 кВ/20 мА, и скорость сканирования устанавливают равной 5°C/мин.

Соотношения компонентов в смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, получают путем сравнения спектра дифракции рентгеновских лучей порошка вышеуказанной смеси со спектром дифракции рентгеновских лучей порошка смеси, образованной путем смешивания чистой кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и чистой кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в различных соотношениях.

(3) Анализ путем ИК-спектроскопии

ИК-спектр снимают по методу с использованием КВг.

(4) Анализ путем ^1H -ЯМР-спектроскопии

^1H -ЯМР-спектр снимают в DMSO-d_6 , используя тетраметилсилан (TMS) в качестве стандарта.

(5) Определение чистоты

Чистоту определяют, используя высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Условия определения являются следующими:

Образец: 0,03 г образца растворяют в 80 мл ацетонитрила и затем к раствору добавляют 20 мл воды так, чтобы получить раствор образца. Определение осуществляют, используя 10 мкл раствора образца.

Детектор: ультрафиолетовый фотометрический детектор (длина волны УФ равна 254 нм).

Колонка: Wakosil 5C18 HG.

Подвижная фаза: ацетонитрил/10 нМ водный раствор Na_2SO_4 /фосфорная кислота (500:500:1).

(6) Определение размера частиц

Для определения размера частиц 0,1 г измеряемых частиц суспендируют в 20 мл н-гексанового раствора, который содержит 0,2 г 0,1% мас./об.

полиоксиэтилен(10)октилфенилового простого эфира, и затем полученную суспензию обрабатывают ультразвуком.

После этого проводят измерение, используя аппаратуру для определения распределения частиц по размерам (Microtrac NRA; выпускается фирмой Microtrac).

(7) Определение содержания влаги

Количество влаги, содержащееся в образце, определяют по методу Карла Фишера.

(8) Определение температуры плавления (скорректированной)

Для определения температуры плавления образец нагревают, используя нагревательный прибор (наименование: LK6000PM, выпускаемый фирмой Japan High Tech Co., Ltd.) при условии скорости повышения температуры, равной 5°C/мин, и затем фазу плавления наблюдают, используя микроскоп VH-7000C, выпускаемый фирмой Keyence Corporation.

Ссылочный пример 1

Получение кристаллической формы типа В безводного тетомиласта

Кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта получают по методикам, описанным в пп. (1)-(3), ниже.

(1) Кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта получают по способу, описанному в Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, pp. 353-358. То есть кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта получают следующим образом.

Сначала, метил-6-[2-(3,4-диэтоксифенил)тиазол-4-ил]пиридин-2-карбоксилат (49 г, 127 ммоль) и 10%-ный раствор гидроксида натрия (100 мл) добавляют к этанолу (1,4 л), и полученную смесь затем перемешивают в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником. Из полученного раствора удаляют большую часть растворителя и затем к остатку для разделения добавляют воду и этилацетат. Водный слой, полученный в результате разделения, подкисляют путем добавления 10%-ного раствора соляной кислоты, с последующей экстракцией этилацетатом. После этого экстракт быстро промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушат над большим количеством сульфата магния. Полученную смесь перекристаллизовывают из этилацетата, получая кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта.

Часть полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта расплавляется при температуре приблизительно 175°C и превращается в игольчатую кристаллическую форму. После этого вышеуказанная кристаллическая форма полностью расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне от 187°C до 190°C.

Полученную кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такие же эндотермические пики, как представленные на Фиг.5.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.6.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 и 706 см⁻¹, согласно ее ИК-спектру (KBr).

(2) 5 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной по методике примера 1, как описывается позднее, растворяют в 400 мл изопропанола при перемешивании и при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа и затем его далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации.

Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 4,6 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в виде игольчатых кристаллов (выход: 92%).

Часть полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта расплавляется при температуре приблизительно 175°C и превращается в игольчатую кристаллическую форму. После этого вышеуказанная кристаллическая форма полностью расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне от 187°C до 190°C.

Полученную кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермические пики, как показано на Фиг.5, при температуре около 177°C и 188°C.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что вышеуказанная кристаллическая форма имеет характеристические пики, как показано на Фиг.6, при угле $2\theta = 4,1^\circ, 8,1^\circ, 11,9^\circ, 16,1^\circ$ и $24,2^\circ$.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 и 706 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

(3) 10 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, получаемой по методике примера 1, как описывается позднее, растворяют в 400 мл этилацетата при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа и затем его далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 9,3 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в виде игольчатых кристаллов (выход: 93%).

Часть полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта расплавляется при температуре приблизительно 175°C и превращается в игольчатую кристаллическую форму. После этого вышеуказанная кристаллическая форма полностью расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне от 187°C до 190°C.

Полученную кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такие же эндотермические пики, как представленные на Фиг.5.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.6.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа В безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа В безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 и 706 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

Пример 1

Получение кристаллической формы типа А безводного тетомиласта

Кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта получают по методикам, описанным в пп. (1)-(7), ниже.

(1) 5 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в ссылочном примере 1 (3), растворяют в растворе, состоящем из 140 мл ацетона и 35 мл воды, при перемешивании и при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры 40°C в течение 100 минут (при этой температуре кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта осаждается), и его затем далее охлаждают до температуры 10°C или ниже, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 60°C в течение 18 часов, получая 4,0 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта в виде столбчатых кристаллов (выход: 80%).

Полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне от 187°C до 189°C.

Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермический пик при температуре приблизительно 188°C, как показано на Фиг.3.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что вышеуказанная кристаллическая форма имеет характеристические пики, как показано на Фиг.4, при угле $2\theta = 10,5^\circ, 13,1^\circ, 18,4^\circ, 21,9^\circ$ и $25,8^\circ$.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

(2) 5 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), как описывается позднее, растворяют в 400 мл этанола при перемешивании и при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа, и затем его далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 4,3 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта в виде столбчатых кристаллов (выход: 86%).

Температура плавления полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта составляет 188-190°C (разложение).

Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как представленный

на Фиг.3.

Снимают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.4.

5 Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см⁻¹ согласно ее ИК-спектру (KBr).

10 (3) 10 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), как описывается позднее, растворяют в 400 мл ацетона при перемешивании и при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа и 15 затем его далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 8,3 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта в виде столбчатых кристаллов (выход: 83%).

20 Полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта расплавляется (разложение) при температуре 188-190°C.

25 Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как представленный на Фиг.3.

30 Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.4.

35 Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см⁻¹, согласно ее ИК-спектру (KBr).

40 (4) 10 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), как описывается позднее, растворяют в растворе, состоящем из 320 мл ацетона и 80 мл воды, при перемешивании и при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор постепенно охлаждают до температуры 30°C в течение примерно 3 часов, затем его охлаждают до температуры 20°C в течение 1 часа, и 45 затем его далее охлаждают до температуры 10°C в течение 0,5 часа, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 8,3 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта в виде столбчатых кристаллов (выход: 83%).

Полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта расплавляется (разложение) при температуре 187-189°C.

50 Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как представленный на Фиг.3.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.4.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см⁻¹ согласно ее ИК-спектру (KBr).

(5) 5 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), как описывается позднее, растворяют в растворе, состоящем из 450 мл ацетона и 300 мл воды, при перемешивании и при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа и затем его далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 4,2 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта в виде столбчатых кристаллов (выход: 84%).

Полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта расплавляется (разложение) при температуре 188-190°C.

Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термogrавиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как представленный на Фиг.3.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.4.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см⁻¹, согласно ее ИК-спектру (KBr).

(6) 41,4 г этил-3-оксо-3-(6-метоксикарбонил-2-пиридил)пропионата растворяют в растворе, состоящем из 42 мл воды и 414 мл этилацетата, и полученный раствор затем охлаждают до температуры 5-10°C. После этого раствор, полученный путем растворения 35,6 г сульфурилхлорида в 83 мл этилацетата, по каплям добавляют к вышеуказанному охлажденному раствору в течение приблизительно 30 минут, при перемешивании. Затем полученную смесь перемешивают при температуре в диапазоне 10-20°C в течение 1 часа. После этого, реакционную смесь нагревают вплоть до температуры приблизительно 90°C при удалении растворителя из реакционного раствора. Реакционный раствор непрерывно нагревают при температуре в диапазоне от приблизительно 90°C до 100°C в течение 2 часов, при перемешивании. После этого получаемую перемешиваемую суспензию (содержащую кристаллы) охлаждают до температуры приблизительно 10°C и затем ее перемешивают в течение 1 часа, после чего фильтруют, получая 27,99 г 2-(2-хлорацетил)-6-пиридинкарбоновой кислоты в виде кристаллов желто-коричневого цвета (температура плавления: 184-189°C, чистота: 98-99%).

20 г 2-(2-хлорацетил)-6-пиридинкарбоновой кислоты и 22,6 г 3,4-диэтокситиобензамида растворяют в растворе, состоящем из 100 мл воды и 200 мл

диметоксиэтана. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов при перемешивании, и реакционный раствор затем охлаждают до температуры 5°C или ниже, с тем, чтобы получить осадок желто-коричневого цвета путем

5 После этого вышеуказанную осажденную кристаллическую форму растворяют в растворе, полученном путем растворения 6,18 г гидроксида калия в 372 мл воды. Полученный раствор дважды экстрагируют этилацетатом (2×186 мл). Затем к отделенному водному слою добавляют 1 г активированного угля, и полученный

10 раствор затем перемешивают при температуре приблизительно 30°C в течение 30 минут. После этого активированный уголь удаляют путем фильтрации и к полученному фильтрату затем добавляют 372 мл ацетона и 11,2 г концентрированного раствора соляной кислоты, получая суспензию (смесь, состоящая из кристаллической

15 формы гидрата тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта). Для того, чтобы перевести смесь, состоящую из кристаллической формы гидрата тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта, вышеуказанную суспензию нагревают при температуре 60°C в течение 30 минут и затем охлаждают до комнатной

20 температуры, с тем, чтобы получить кристаллическую форму путем фильтрации, таким образом получая сырую кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта (34,82 г, во влажном состоянии).

8,67 г сырой кристаллической формы, без ее высушивания, растворяют в растворе, состоящем из 213 мл ацетона и 53 мл воды, при нагревании до температуры 60°C, с

25 последующей фильтрацией в горячем состоянии. После этого полученный фильтрат снова нагревают и тогда убеждаются в растворении кристаллической формы. Затем фильтрат охлаждают до температуры 50°C; 79 мг кристаллической формы типа А безводного тетомиласта добавляют в качестве затравочных кристаллов к

30 охлажденному фильтрату, и полученную смесь затем перемешивают при температуре 42-50°C (внутренняя температура) в течение 2 часов. После этого полученный раствор охлаждают до температуры 20°C в течение приблизительно 20 минут и его затем перемешивают при температуре 19-25°C в течение 2 часов. Затем раствор охлаждают до температуры 5°C в течение 35 минут, и после этого его

35 перемешивают при температуре 4-5°C в течение 2 часов с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 80°C в течение ночи, получая 7,25 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта (выход которой составляет 78,4%, когда 6-хлорацетил-2-пиридинкарбоновую кислоту используют в качестве стандарта). Чистота по ВЭЖХ полученной кристаллической

40 формы типа А безводного тетомиласта составляет 99,9%.

Часть полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта расплавляется (разлагается) при температуре от 187°C до 189°C.

45 Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как представленный на Фиг.3.

50 Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.4.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного

тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см⁻¹ согласно ее ИК-спектру (KBr).

Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта измельчают на мельнице для тонкого помола, с тем, чтобы получить порошок, имеющий средний размер частиц, равный 30,4 мкм, и 90% всех частиц которого имеют размер, равный 57 мкм.

(7) 32,36 г сырой кристаллической формы гидрата тетомиласта, полученной в примере 5 (2), как описывается позднее, растворяют в растворе, состоящем из 197 мл очищенной воды и 793 мл ацетона, при нагревании до температуры приблизительно 60°C, с последующей фильтрацией в горячем состоянии. Затем полученный фильтрат снова нагревают и тогда убеждаются в растворении кристаллической формы. После этого фильтрат охлаждают до температуры 45°C. К охлажденному фильтрату добавляют 290 мг кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, и полученную смесь затем перемешивают при температуре 45°C в течение 2 часов. Затем полученный раствор охлаждают до температуры 20°C в течение примерно 1 часа, и его затем перемешивают при температуре 20-24°C в течение 2 часов. После этого раствор охлаждают до температуры 5°C в течение примерно 2 часов и затем его перемешивают при температуре в диапазоне от -1°C до 5°C в течение 2 часов, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 80°C в течение 4 часов, получая 24,11 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта.

Полученную кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как представленный на Фиг.3.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как представленный на Фиг.4.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 и 704 см⁻¹ согласно ее ИК-спектру (KBr).

Пример 2

Получение кристаллической формы типа С безводного тетомиласта

5 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), растворяют в 500 мл метанола при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа, и его затем далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа, с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 3,8 г кристаллической формы типа С безводного тетомиласта в виде ленточных кристаллов (выход: 76%).

Игольчатую кристаллическую форму получают на кристаллической поверхности

полученной кристаллической формы типа С безводного тетомиласта при температуре 184°C, и вышеуказанная кристаллическая форма расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне 187-190°C.

5 Полученную кристаллическую форму типа С безводного тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермические пики при температуре приблизительно 184°C и температуре приблизительно 189°C, как показано на Фиг.7.

10 Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы типа С безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что вышеуказанный кристалл имеет характеристические пики, как показано на Фиг.8, при угле $2\theta = 4,2^\circ, 8,2^\circ, 12,0^\circ, 16,4^\circ, 24,7^\circ$ и $25,9^\circ$.

15 Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы типа А безводного тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3300, 3088, 1744, 1593, 1476, 1346, 1267, 1132, 1045, 754 и 704 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

Пример 3

Получение кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта

20 5 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (б), растворяют в 400 мл ацетонитрила при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа, и его затем далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации.

25 Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 5,1 г кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта в виде ленточных кристаллов (выход: количественный).

30 Полученная кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомиласта становится мутной при температуре 90°C, и вышеуказанная кристаллическая форма расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне 187-190°C.

35 Полученную кристаллическую форму ацетонитрильного сольвата тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермические пики, как показано на Фиг.9, при температуре приблизительно 91°C, при температуре приблизительно 176°C и температуре приблизительно 189°C.

40 Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта. В результате обнаруживают, что вышеуказанная кристаллическая форма имеет характеристические пики, как показано на Фиг.10, при угле $2\theta = 3,6^\circ, 7,1^\circ, 10,6^\circ, 14,2^\circ$ и $24,8^\circ$.

45 Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомиласта имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3300, 3090, 2249 (нитрильная группа), 1744, 1593, 1476, 1346, 1269, 1132, 1045, 752 и 704 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

50 Снимают ЯМР-спектр (DMSO-d₆) полученной кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта. В результате обнаруживают, что пик метильной группы ацетонитрила наблюдают при $\delta = 2,1$ м.д.

Пример 4

Получение смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта

Смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, получают по методике, описанной в п. (1) или п. (2), ниже:

(1) 10 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), растворяют в растворе, состоящем из 320 мл ацетона и 80 мл воды, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником. Полученный раствор охлаждают до температуры приблизительно 30°C в течение примерно 1 часа и его затем охлаждают до температуры 10°C в течение примерно 10 минут. После этого раствор далее охлаждают до температуры 10°C или ниже в течение 1 часа с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 8,5 г смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 40:60) в виде столбчатых кристаллов (выход: 85%).

Только небольшая часть полученной смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, расплавляется при температуре 178°C, и она кристаллизуется в виде игольчатых кристаллов. Затем смесь расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне 188-190°C.

Полученную смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 40:60), подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермические пики при температуре приблизительно 175°C и температуре приблизительно 189°C, как показано на Фиг.11.

В дополнение, получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 40:60). В результате обнаруживают, что вышеуказанная смесь имеет характеристические пики, как показано на Фиг.12, при угле $2\theta = 4,2^\circ, 11,9^\circ, 13,2^\circ, 16,2^\circ, 17,3^\circ, 24,3^\circ, 25,3^\circ, 25,9^\circ$ и $27,5^\circ$.

Кроме того, снимают ИК-спектр (KBr) полученной смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 40:60). В результате обнаруживают, что полученная смесь имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3088, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 760 и 704 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

(2) 10 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (6), растворяют в растворе, состоящем из 320 мл ацетона и 80 мл воды, при перемешивании и при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником. Полученный раствор резко охлаждают до температуры 10°C в течение 30 минут с тем, чтобы получить осажденную кристаллическую форму путем фильтрации. Вышеуказанную осажденную кристаллическую форму сушат при температуре 50°C в течение 3 часов, получая 7,8 г смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы

типа В безводного тетомиласта (А:В = 10:90), в виде порошка (выход: 78%). Часть полученной смеси расплавляется при температуре 176°C, и она кристаллизуется в виде игольчатых кристаллов. Затем смесь расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне 187-190°C.

5 Полученную смесь, состоящую из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 10:90), подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермические пики при температуре
10 приблизительно 176°C и температуре приблизительно 189°C, как показано на Фиг.13.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 10:90). В результате обнаруживают, что вышеуказанная смесь имеет характеристические пики, как
15 показано на Фиг.14, при угле $2\theta = 4,1^\circ, 11,9^\circ, 16,1^\circ, 17,2^\circ, 19,3^\circ, 24,2^\circ, 25,1^\circ, 25,9^\circ$ и $27,3^\circ$.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной смеси, состоящей из кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта (А:В = 10:90). В результате обнаруживают, что полученная смесь имеет
20 полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 756 и 706 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

Пример 5

Получение кристаллической формы моногидрата тетомиласта

25 Кристаллическую форму моногидрата тетомиласта получают по методикам, описанным в пп. (1)-(3), ниже:

(1) 18,7 г 2-(2-хлорацетил)-6-пиридинкарбоновой кислоты и 21,1 г 3,4-диэтокситиобензамида растворяют в растворе, состоящем из 94 мл воды и 187 мл диметоксиэтана, и полученную смесь затем перемешивают при температуре
30 приблизительно 80°C (кипячение с обратным холодильником) в течение 2 часов. Полученный раствор охлаждают до температуры 5°C, и его затем перемешивают в течение 1 часа с тем, чтобы получить осадок желто-коричневого цвета путем фильтрации. Вышеуказанный осадок растворяют в растворе, полученном путем растворения 5,78 г гидроксида калия в 348 мл воды. Полученный раствор смеси
35 дважды промывают с помощью 174 мл этилацетата. После этого раствор, полученный путем суспендирования 0,9 г активированного угля в 1,9 мл воды, добавляют к отделенному водному слою, и полученную смесь затем перемешивают при температуре 30-31°C в течение 30 минут. После этого активированный уголь удаляют
40 путем фильтрации и затем к полученному фильтрату добавляют 348 мл ацетона. Потом туда же добавляют 10,4 г концентрированной соляной кислоты при перемешивании, и полученную смесь затем перемешивают в течение 1 часа. После этого осажденную кристаллическую форму выделяют путем фильтрации. Эту кристаллическую форму суспендируют в 348 мл воды, и полученную смесь затем
45 перемешивают при температуре в диапазоне 27-30°C в течение 30 минут. Затем полученную кристаллическую форму выделяют путем фильтрации. Полученную кристаллическую форму промывают раствором, состоящим из 35 мл ацетона и 35 мл воды, получая 29,53 г кристаллической формы моногидрата тетомиласта.

50 Полученную кристаллическую форму моногидрата тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают эндотермический пик при температуре приблизительно 189°C, и, далее, уширенный пик наблюдают при температуре

приблизительно 102°C, как показано на Фиг.1.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы моногидрата тетомиласта. В результате обнаруживают, что вышеуказанная кристаллическая форма имеет характеристические пики, как показано на Фиг.2, при угле $2\theta = 10,6^\circ, 12,9^\circ, 21,1^\circ, 22,3^\circ$ и $25,0^\circ$.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы моногидрата тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 и 716 см^{-1} , согласно ее ИК-спектру (KBr).

(2) 50 г кристаллической формы типа А безводного тетомиласта, полученной в примере 1 (б), растворяют в растворе, полученном путем растворения 8,33 г гидроксида калия в 500 мл воды. Этот раствор отфильтровывают и затем к полученному фильтрату добавляют 500 мл ацетона. После этого добавляют 13 мл (1,1 экв.) концентрированной соляной кислоты при перемешивании (осаждающийся в это время продукт представляет собой кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут. После завершения перемешивания к раствору добавляют 2,5 г кристаллической формы моногидрата тетомиласта, полученной в вышеуказанном примере 5 (1), в качестве затравочных кристаллов, и полученную смесь непрерывно перемешивают в течение 2 часов (во время такого перемешивания происходит прогрессирование превращения за счет растворителя. Если время перемешивания является коротким, то получают смесь, состоящую из кристаллической формы гидрата тетомиласта и кристаллической формы типа В безводного тетомиласта). Осажденную кристаллическую форму выделяют путем фильтрации, и полученную кристаллическую форму затем суспендируют в 400 мл воды. Полученную смесь перемешивают при температуре 20-30°C в течение 30 минут. После этого кристаллическую форму выделяют путем фильтрации и затем ее промывают с помощью 80 мл смеси ацетон-вода (содержание ацетона составляет 50%, по объему). Полученный продукт сушат при пониженном давлении в течение ночи, получая 51,5 г кристаллической формы моногидрата тетомиласта.

Полученную кристаллическую форму моногидрата тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как показано на Фиг.1.

Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы моногидрата тетомиласта. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же спектр, как показано на Фиг.2.

Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы моногидрата тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 и 716 см^{-1} согласно ее ИК-спектру (KBr).

(3) 2,37 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в ссылочном примере 1 (3), суспендируют в растворе, состоящем из 50 мл ацетона и 50 мл воды, и полученную смесь затем перемешивают в течение приблизительно 5 минут. После этого кристаллическую форму гидрата тетомиласта добавляют в качестве затравочных кристаллов к вышеуказанной смеси и таким образом полученную смесь дополнительно перемешивают при температуре 30°C в течение 1 часа.

Кристаллическую форму выделяют путем фильтрации, и ее затем сушат при температуре 60°C в течение ночи, получая 2,34 г кристаллической формы гидрата тетомиласта.

5 Величина влажности полученной кристаллической формы гидрата тетомиласта составляет 4,68%. Эта величина почти такая же, как теоретическая величина влажности (4,64%) кристаллической формы моногидрата тетомиласта.

10 Вышеуказанный моногидрат становится мутным при температуре приблизительно 100°C и расплавляется (разложение) при температуре в диапазоне 188-189°C.

Полученную кристаллическую форму моногидрата тетомиласта подвергают термогравиметрическому/дифференциальному термическому анализу. В результате обнаруживают, что наблюдают такой же эндотермический пик, как показано на Фиг.1.

15 Получают спектр дифракции рентгеновских лучей порошка полученной кристаллической формы моногидрата тетомиласта. В результате получают такой же спектр, как приведенный на Фиг.2.

20 Снимают ИК-спектр (KBr) полученной кристаллической формы моногидрата тетомиласта. В результате обнаруживают, что полученная кристаллическая форма имеет полосы значительной абсорбции в инфракрасной области при длине волны 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 и 716 см⁻¹ согласно ее ИК-спектру (KBr).

Пример 6

25 Термическое превращение кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта

Термическое превращение кристаллической формы типа В безводного тетомиласта в кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта подтверждают способом, описанными в пп. (1)-(3), ниже:

30 (1) Кристаллическую форму типа В безводного тетомиласта, полученную в ссылочном примере 1 (3), выдерживают при температуре в диапазоне от 20°C до 30°C в течение приблизительно 1 года, и, после этого, эту кристаллическую форму исследуют с помощью дифракции рентгеновских лучей порошка. В результате, подтверждено, что вышеуказанная кристаллическая форма сохраняется в виде
35 кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

40 (2) 5 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в ссылочном примере 1 (3), суспендируют в растворе, состоящем из 40 мл ацетона и 10 мл воды, и полученную смесь затем перемешивают при температуре 20°C. В это время осуществляют отбор образцов в интервалы 15 минут, 30 минут, 60 минут и 120 минут, и каждый из полученных образцов подвергают исследованию в отношении дифракции рентгеновских лучей порошка для установления кристаллической формы. В результате, было подтверждено, что каждый из образцов, отобранный после перемешивания в течение 15 минут, 30 минут и 60 минут, сохраняет форму в виде
45 кристаллической формы типа В безводного тетомиласта.

С другой стороны, было подтверждено, что образец, отобранный после перемешивания в течение 120 минут, является смесью, состоящей из кристаллической формы типа В безводного тетомиласта и кристаллической формы типа А безводного тетомиласта (А:В = 70:30).
50

(3) 5 г кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, полученной в ссылочном примере 1 (3), суспендируют в растворе, состоящем из 40 мл ацетона и 10 мл воды, и полученную смесь затем перемешивают при температуре 40°C. В это время

осуществляют отбор образцов в интервалы 15 минут, 30 минут, 60 минут и 120 минут, и каждый из полученных образцов подвергают исследованию в отношении дифракции рентгеновских лучей порошка для установления кристаллической формы. В результате, было подтверждено, что образец, отобранный после перемешивания в течение 15 минут, является смесью, состоящей из кристаллической формы типа В безводного тетомиласта и кристаллической формы типа А безводного тетомиласта (А: В = 50:50).

С другой стороны, было подтверждено, что каждый из образцов, который перемешивали в течение 30 минут, 60 минут и 120 минут, превратился в кристаллическую форму типа А безводного тетомиласта.

В то время как кристаллы тетомиласта с различными кристаллическими формами получают в зависимости от типа используемого растворителя, получаемые кристаллические формы не зависят от кристаллических форм кристаллов тетомиласта, используемых в качестве исходных веществ. Так, в данном контексте приведен пример использования кристаллической формы типа А безводного тетомиласта (чистота составляет 99,9%). Когда используют новую кристаллическую форму тетомиласта, другую, чем кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта, получают такие же результаты.

Пример получения готовой лекарственной формы

Таблетки состава, в расчете на одну таблетку, включающего 5 мг кристаллической формы типа С безводного тетомиласта, 132 мг крахмала, 18 мг стеарата магния и 45 мг лактозы, получают обычным способом.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма гидрата тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=10,6^\circ$, $12,9^\circ$, $21,1^\circ$, $22,3^\circ$ и $25,0^\circ$.

2. Кристаллическая форма типа С безводного тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=4,2^\circ$, $8,2^\circ$, $12,0^\circ$, $16,4^\circ$, $24,7^\circ$ и $25,9^\circ$.

3. Кристаллическая форма ацетонитрильного сольвата тетомиласта, имеющая спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=3,6^\circ$, $7,1^\circ$, $10,6^\circ$, $14,2^\circ$ и $24,8^\circ$.

4. Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, один тип кристаллической формы тетомиласта, выбираемый из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта по п.1, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта по п.2 и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта по п.3, в качестве активного ингредиента для предупреждения и/или лечения язвы желудочно-кишечного тракта, для предупреждения и/или лечения ишемического заболевания сердца, для предупреждения и/или лечения цереброваскулярного заболевания, нарушения функции печени и почек, вызываемого трансплантацией, недостаточностью микроциркуляции или для предупреждения и/или лечения болезни Бехчета, кожного васкулита, язвенного колита, злокачественного ревматизма, артрита, атеросклероза или диабета.

5. Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, один тип кристаллической формы тетомиласта, выбираемый из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта по п.1, кристаллической формы типа С безводного тетомиласта по п.2 и кристаллической формы ацетонитрильного сольвата

тетомиласта по п.3, в качестве активного ингредиента для предупреждения и/или
лечения хронического ревматоидного артрита, эндотоксического шока,
респираторного дистресс-синдрома у взрослых (ARDS), термического ожога, астмы,
хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, вирусного миокардита,
5 или для предупреждения и/или лечения ишемического реперфузионного нарушения,
переходного состояния от SIRS (синдром системного воспалительного ответа) к
повреждению органа, множественного повреждения органов, воспалительного
кишечного заболевания, аутоиммунного заболевания, метастазирования,
10 иммунологического отторжения, происходящего во время трансплантации,
моноклональной В-клеточной аномалии, поликлональной В-клеточной аномалии,
атриальной миксомы, синдрома Кастлемана, первичного гломерулонефрита,
мезангиального пролиферативного нефрита, кахексии при раковом заболевании,
лимфомы Леннерта, псориаза, атопического дерматита, саркомы Капоши,
15 развивающейся вследствие СПИДа, постклимактерического остеопороза, сепсиса,
воспалительного заболевания или хронического обструктивного заболевания легких.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где воспалительным кишечным
заболеванием является язвенный колит или болезнь Крона.

7. Фармацевтическая композиция по п.5 для предупреждения и/или лечения
хронического обструктивного заболевания легких.

8. Способ получения гидрата тетомиласта по п.1, отличающийся тем, что включает
перемешивание кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, имеющей
спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические
25 пики при угле $2\theta=4,1^\circ$, $8,1^\circ$, $11,9^\circ$, $16,1^\circ$ и $24,2^\circ$, в смешанном растворителе, полученном
путем смешивания метанола, этанола, изопропанола, ацетона или этилметилкетона с
водой.

9. Способ получения кристаллической формы типа С безводного тетомиласта по
30 п.2, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного
путем растворения кристаллической формы типа В безводного тетомиласта, имеющей
спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические
пики при угле $2\theta=4,1^\circ$, $8,1^\circ$, $11,9^\circ$, $16,1^\circ$ и $24,2^\circ$, в метаноле.

10. Способ получения кристаллической формы типа С безводного тетомиласта по
35 п.2, включающий растворение кристаллической формы типа В безводного
тетомиласта, имеющей спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который
имеет характеристические пики при угле $2\theta=4,1^\circ$, $8,1^\circ$, $11,9^\circ$, $16,1^\circ$ и $24,2^\circ$, в этаноле с
последующим снижением температуры полученного раствора со скоростью $5^\circ\text{C}/\text{мин}$
40 или более.

11. Способ получения кристаллической формы типа С безводного тетомиласта по
п.2 включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения в
метаноле или этаноле, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы
тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата
45 тетомиласта по п.1, кристаллической формы типа А безводного тетомиласта и
кристаллической формы ацетонитрильного сольвата тетомиласта по п.3, где
указанная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет спектр
дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики
50 при угле $2\theta=10,5^\circ$, $13,1^\circ$, $18,4^\circ$, $21,9^\circ$ и $25,8^\circ$.

12. Способ получения кристаллической формы ацетонитрильного сольвата
тетомиласта по п.3, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из
раствора, полученного путем растворения кристаллической формы типа В безводного

тетомиласта, имеющей спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=4,1^\circ, 8,1^\circ, 11,9^\circ, 16,1^\circ$ и $24,2^\circ$, в ацетонитриле.

5 13. Способ получения кристаллической формы ацетонитрильного сольвата безводного тетомиласта по п.3, отличающийся тем, что включает перекристаллизацию из раствора, полученного путем растворения в ацетонитриле, по меньшей мере, одного типа кристаллической формы тетомиласта, выбираемого из группы, состоящей из кристаллической формы гидрата тетомиласта по п.1, кристаллической формы типа
10 А безводного тетомиласта и кристаллической формы типа С безводного тетомиласта по п.2, где указанная кристаллическая форма типа А безводного тетомиласта имеет спектр дифракции рентгеновских лучей порошка, который имеет характеристические пики при угле $2\theta=10,5^\circ, 13,1^\circ, 18,4^\circ, 21,9^\circ$ и $25,8^\circ$.

15

20

25

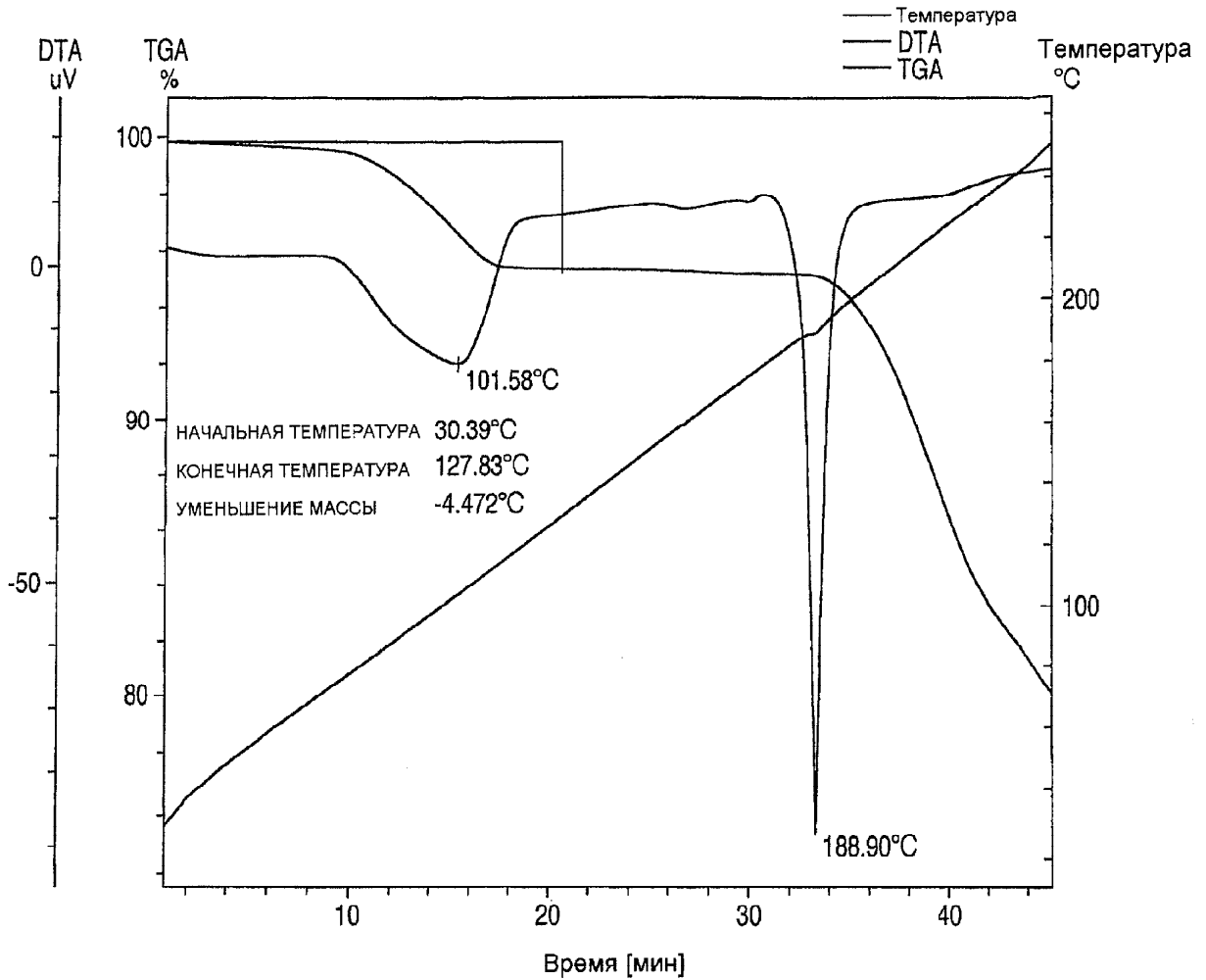
30

35

40

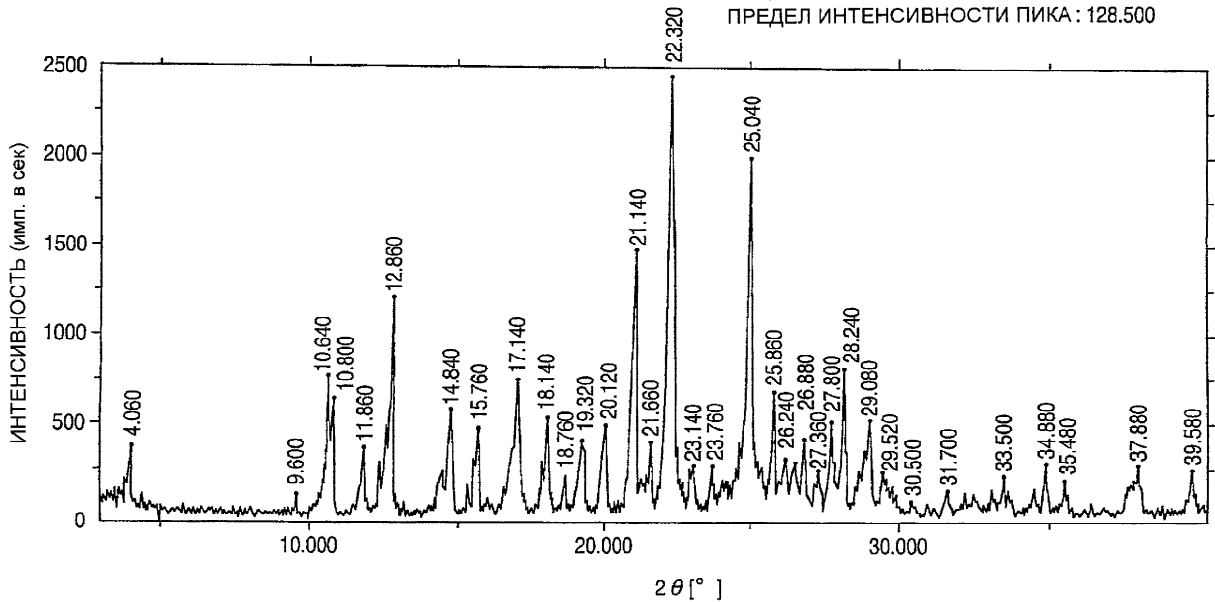
45

50

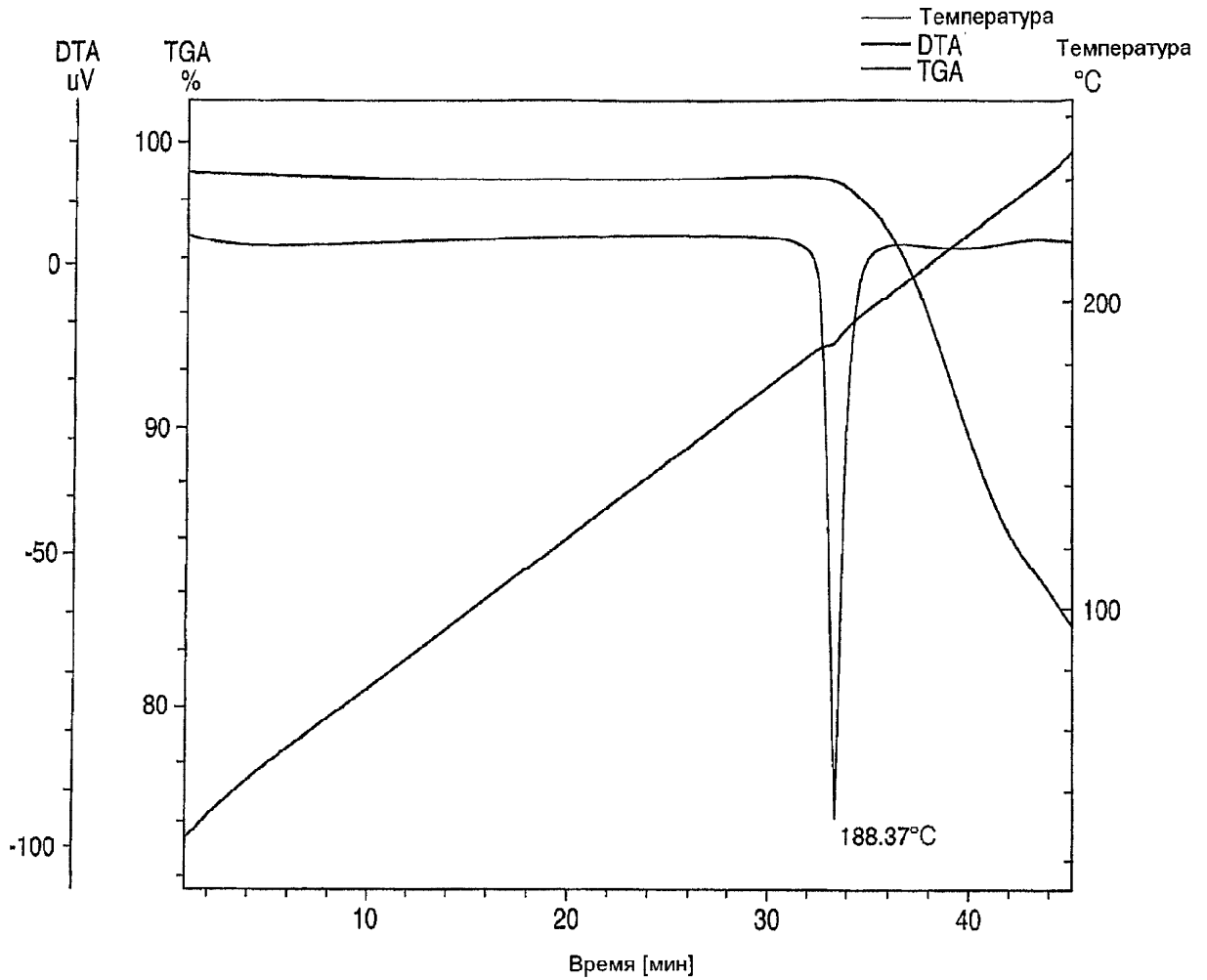


ФИГ.1

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.14
 ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 128.500

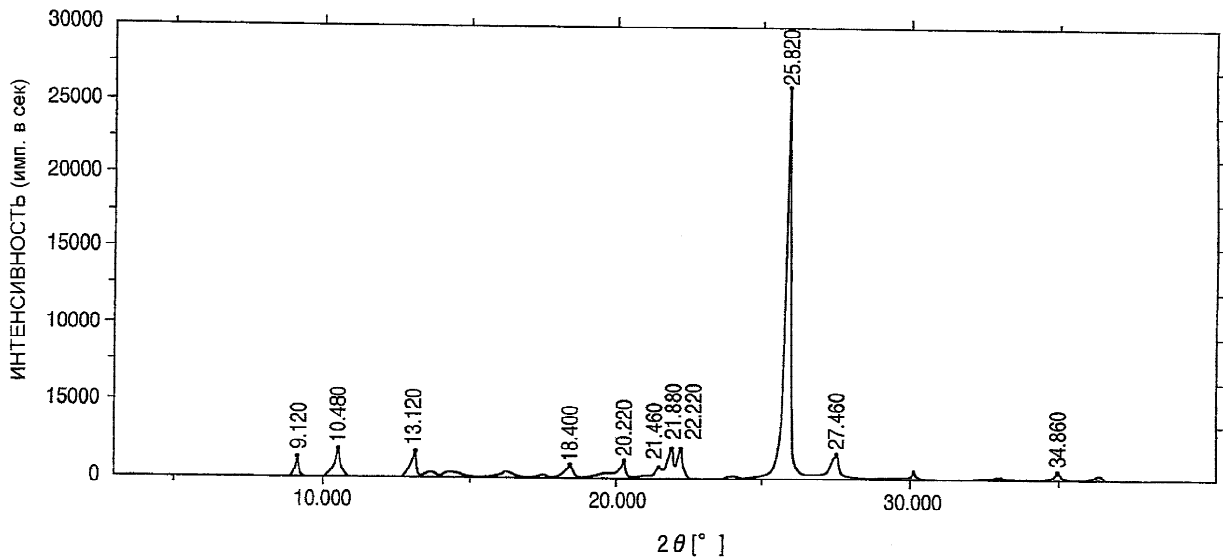


ФИГ.2

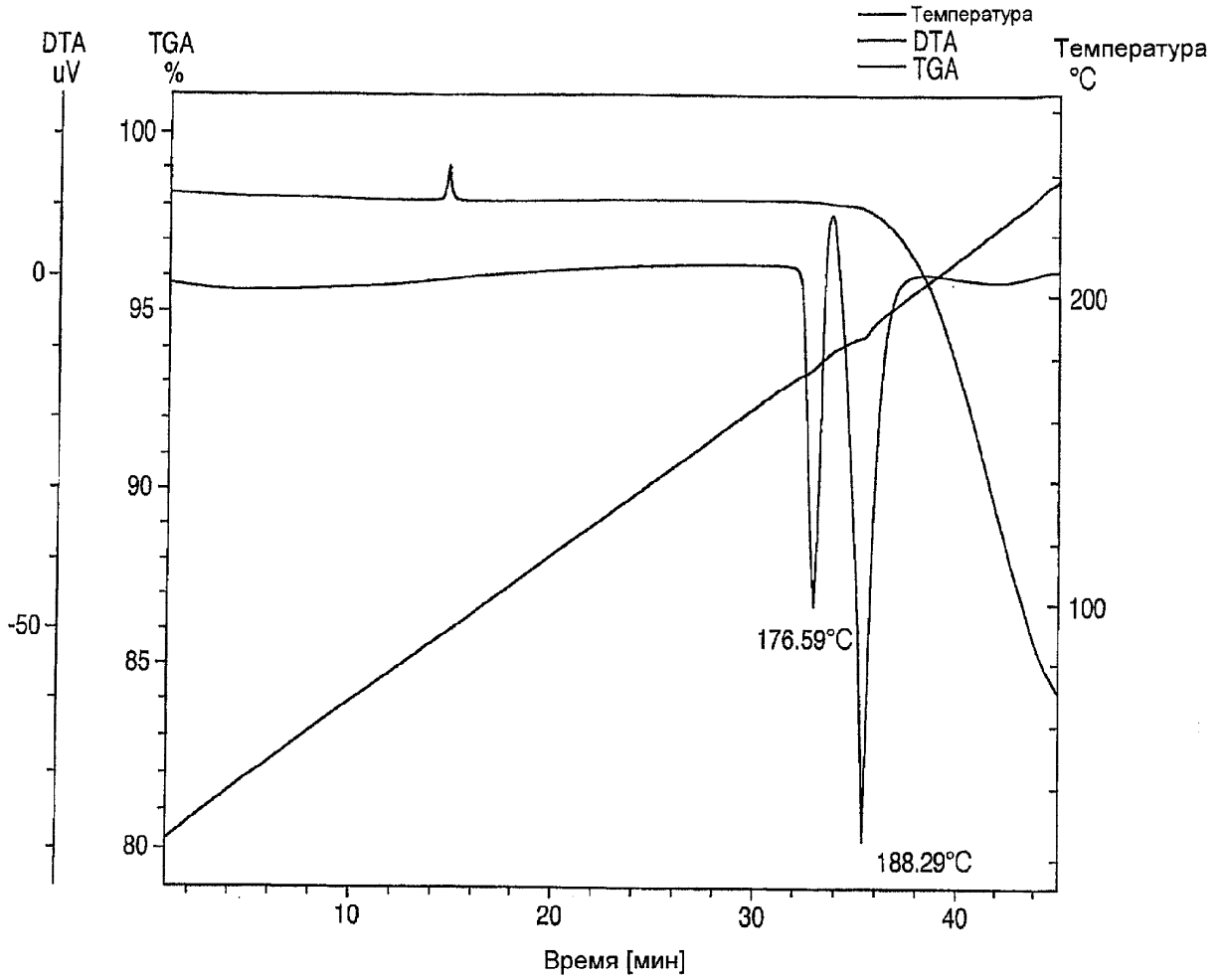


ФИГ.3

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.20
 ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 300.000

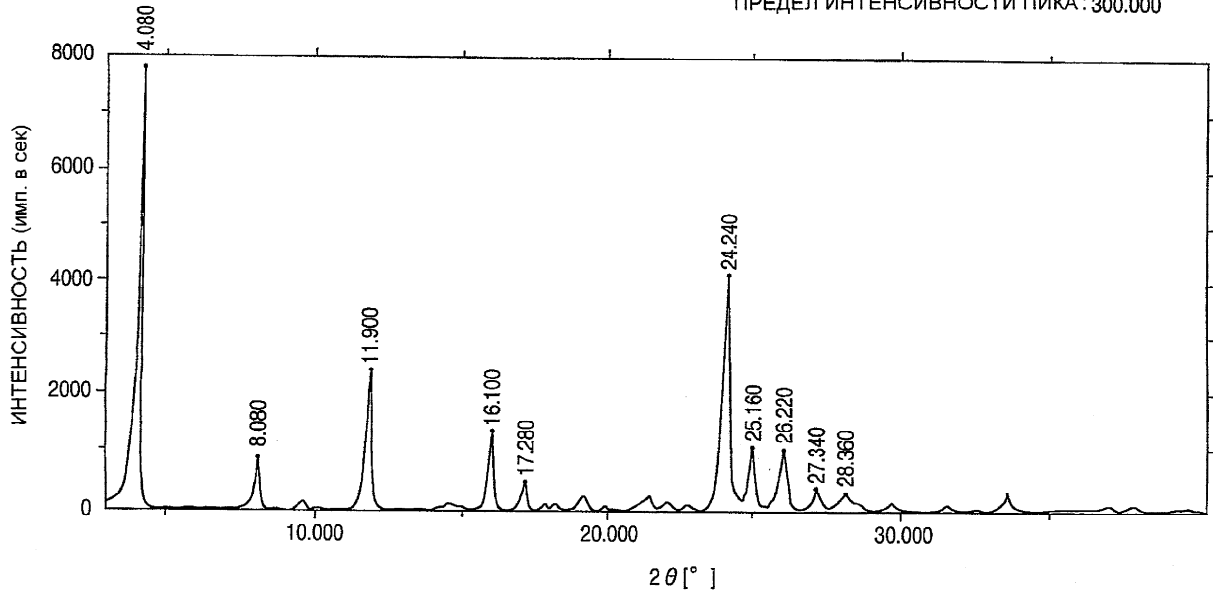


ФИГ.4

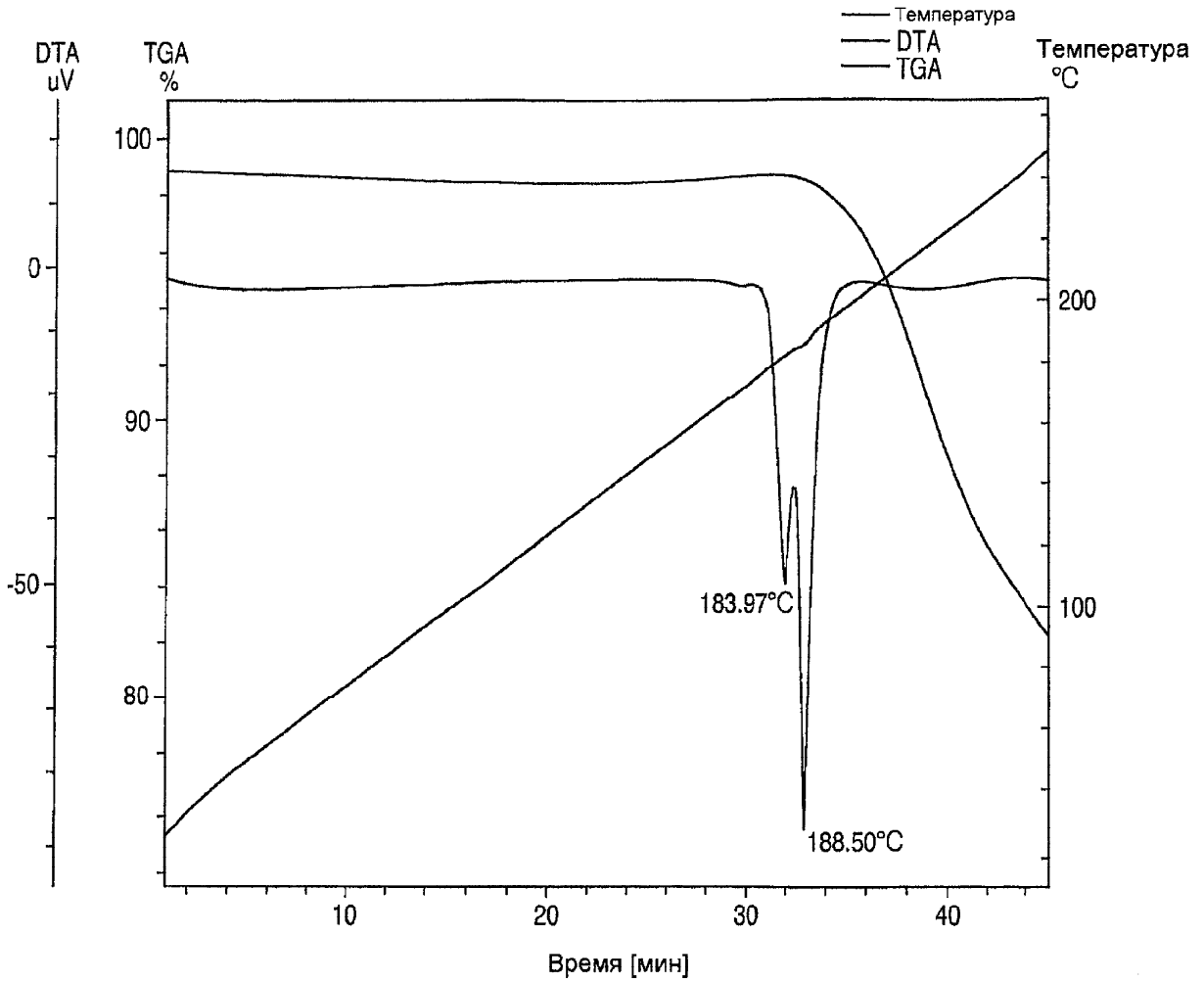


ФИГ.5

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.20
 ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 300.000

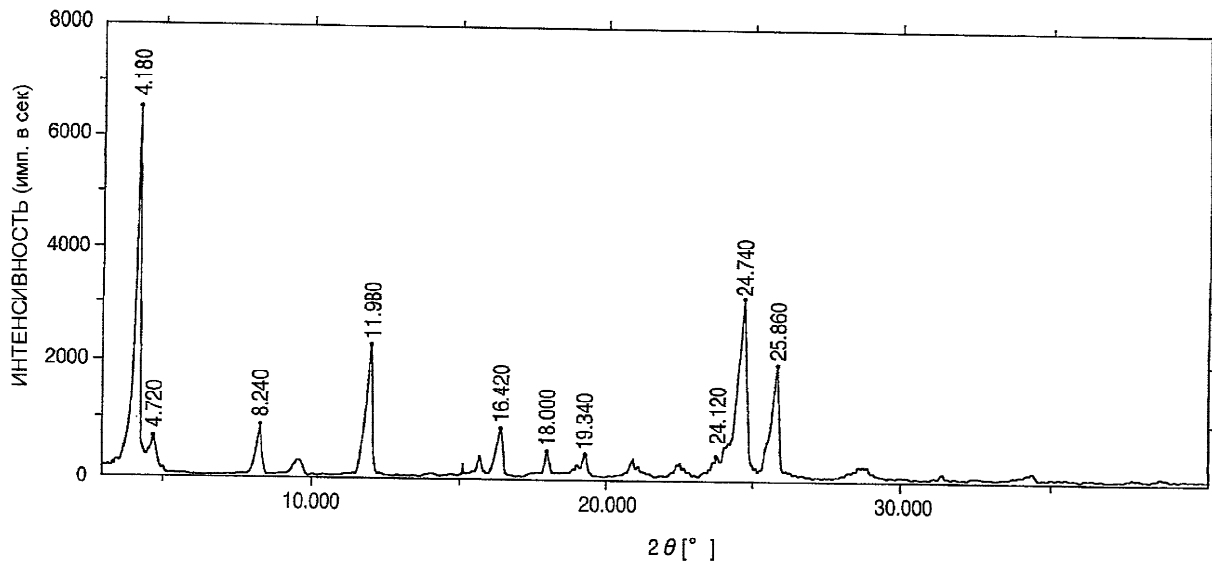


ФИГ.6

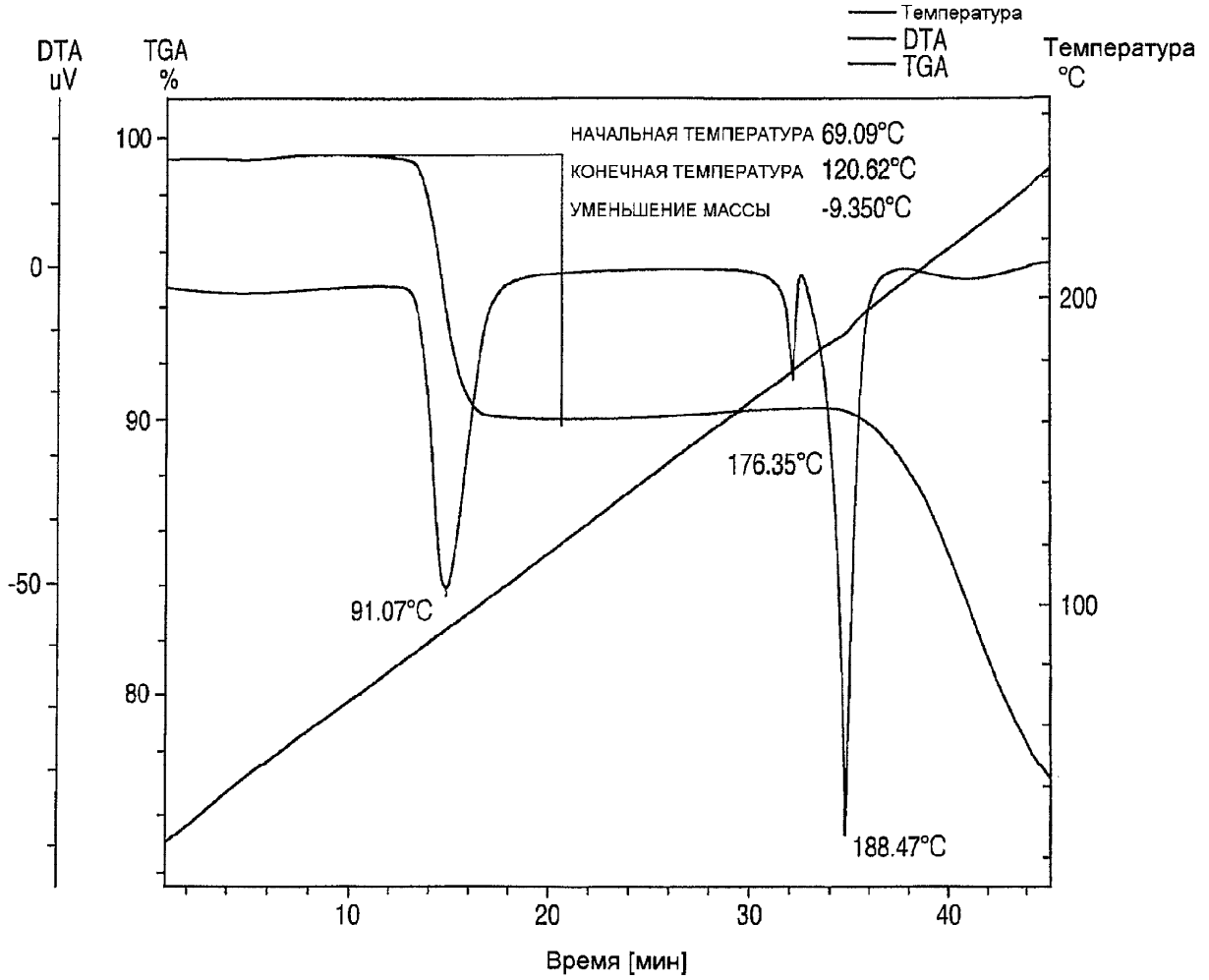


ФИГ.7

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.20
ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 300.000

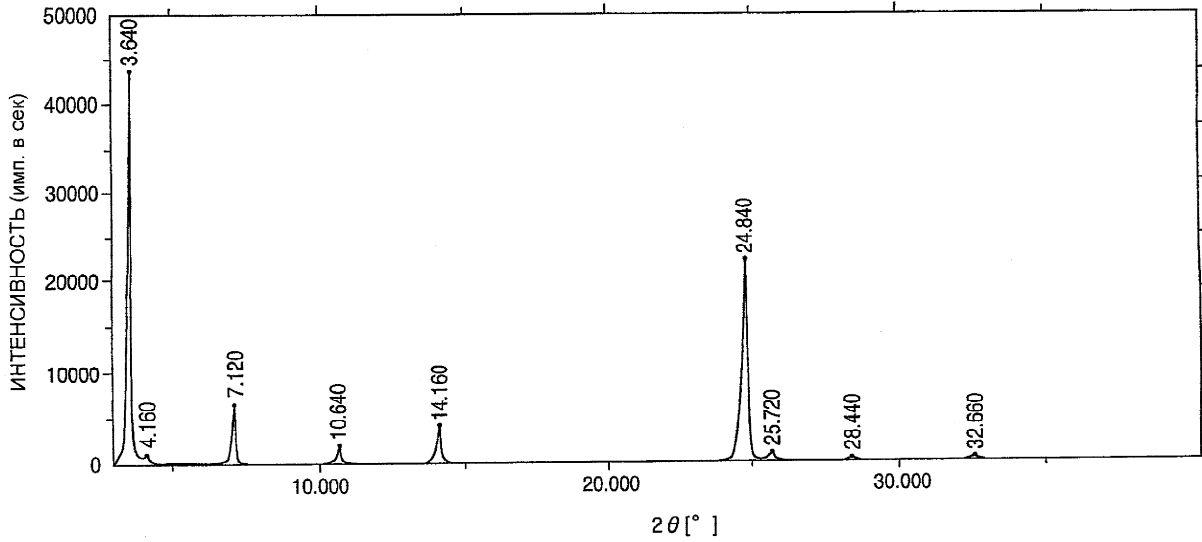


ФИГ.8

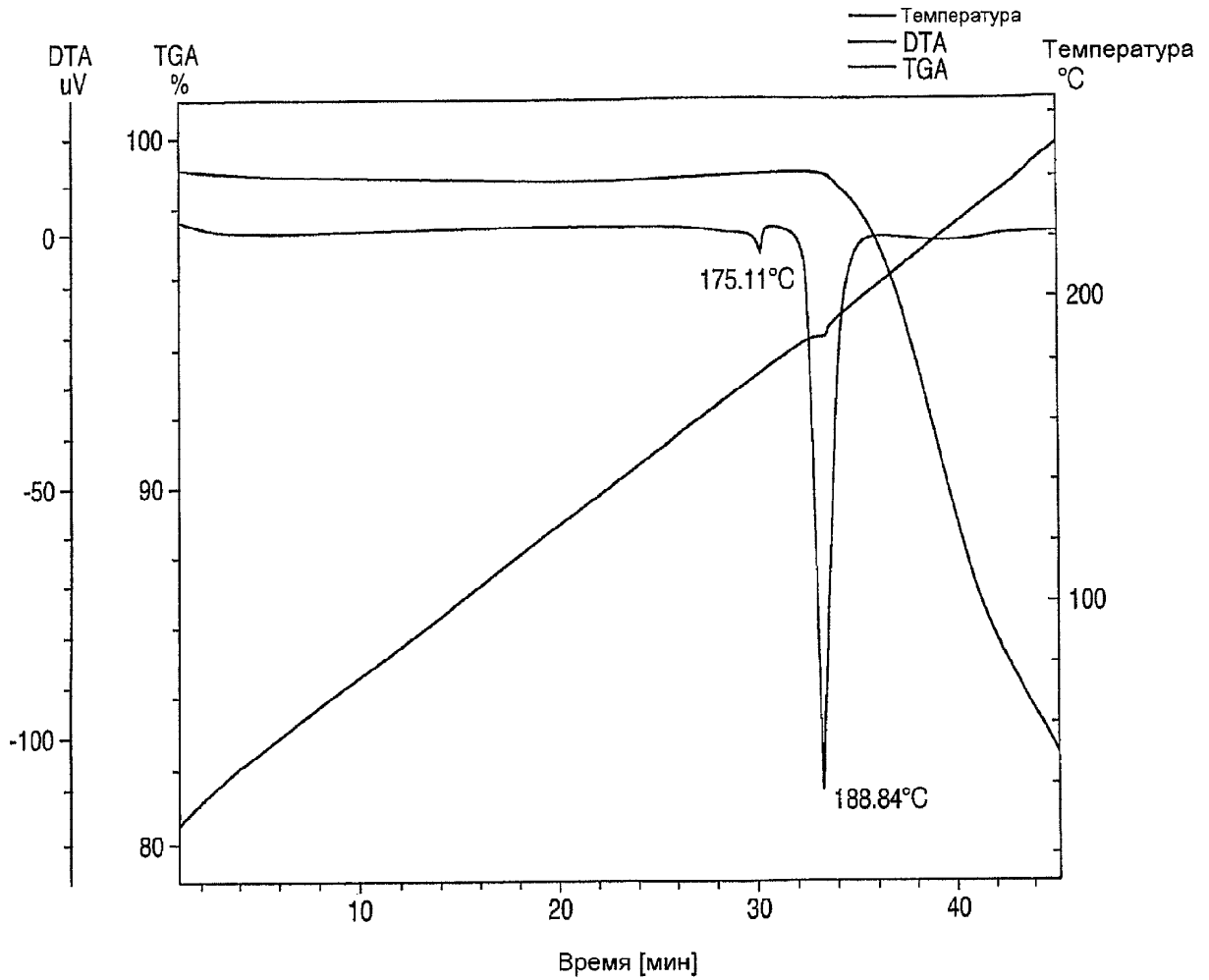


ФИГ.9

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.20
 ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 300.000

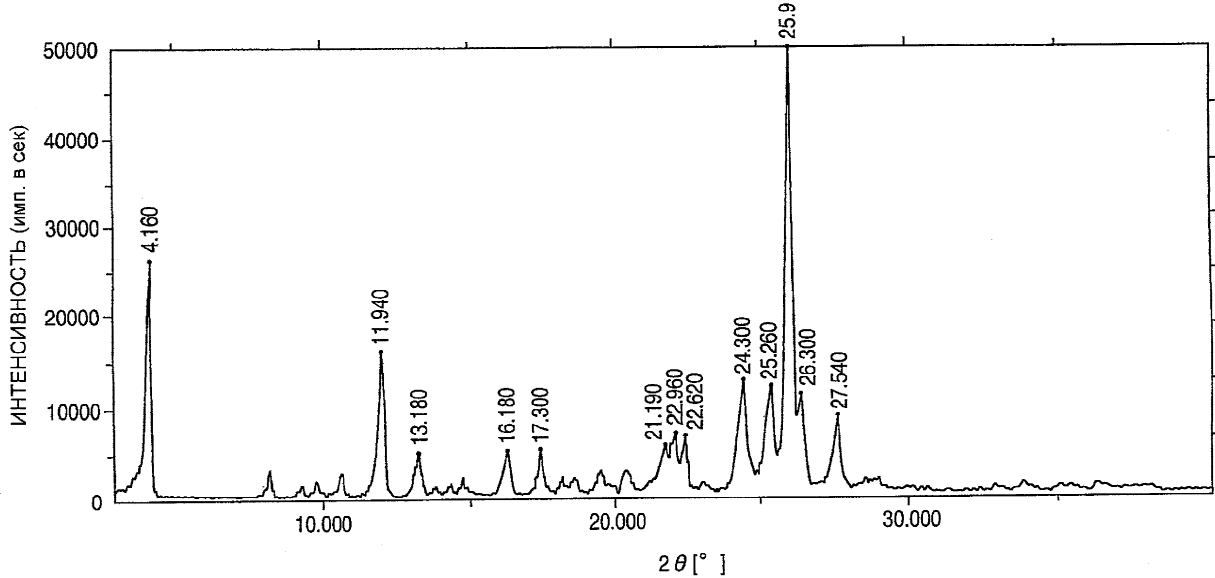


ФИГ.10

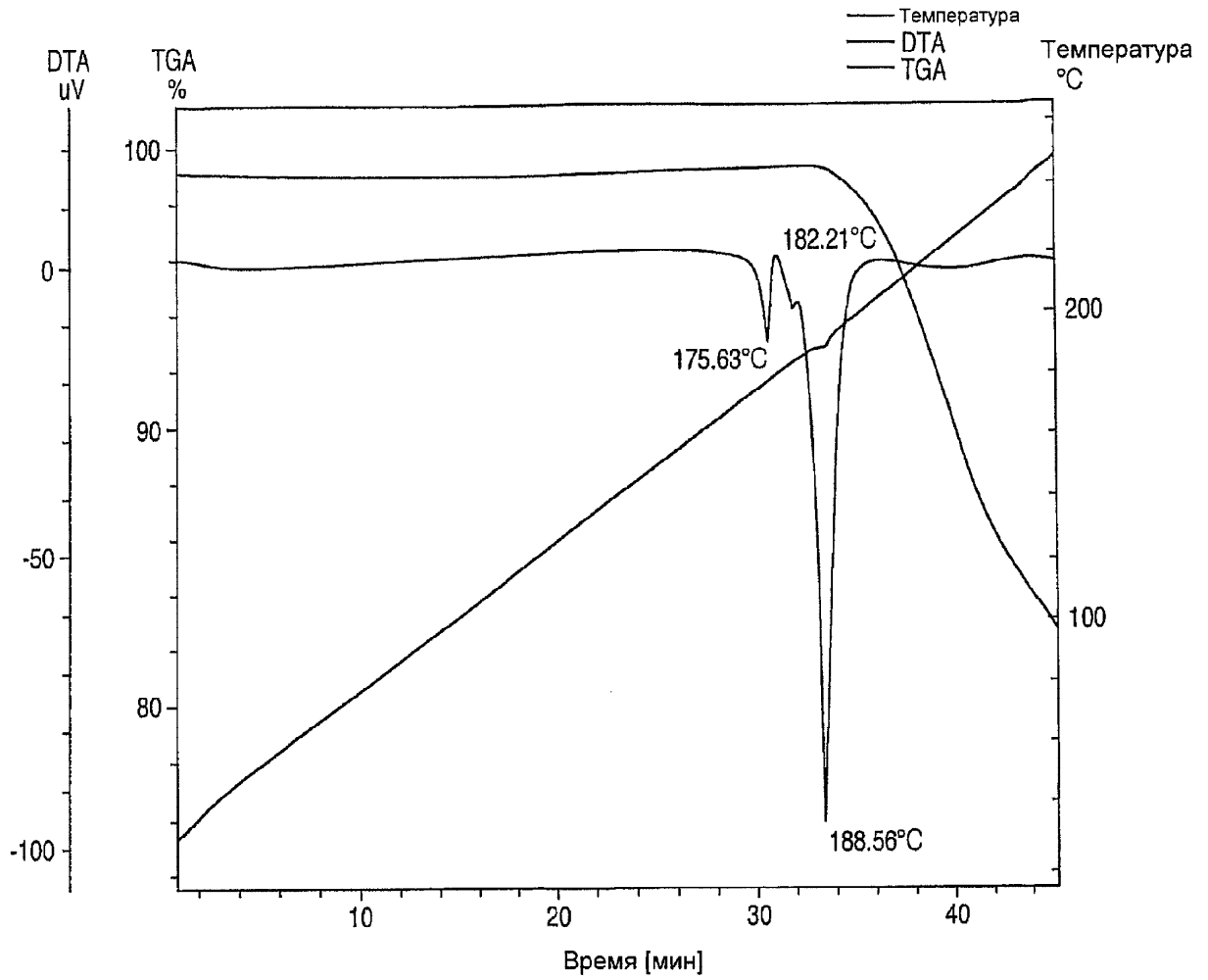


ФИГ.11

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.20
 ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 300.000

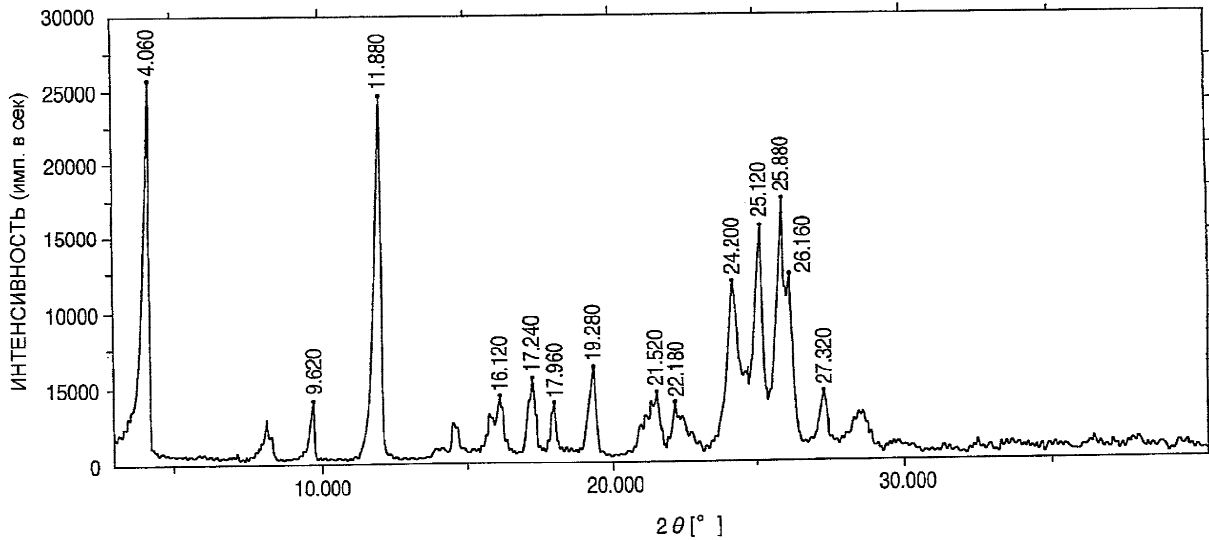


ФИГ.12



ФИГ.13

ПРЕДЕЛ ШИРИНЫ ПИКА : 0.30
 ПРЕДЕЛ ИНТЕНСИВНОСТИ ПИКА : 300.000



ФИГ.14