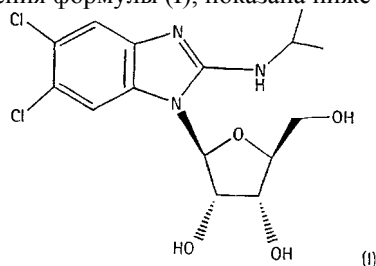


Предпосылки изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме противовирусного соединения 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (также известного как 1263W94; соединения формулы (I)), к фармацевтическим препаратам, содержащим эту кристаллическую форму противовирусного соединения, и к их применению в терапии.

5,6-Дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол представляет собой производное бензимидазола, используемое в терапевтическом лечении. В WO 96/01833 раскрыто соединение формулы (I) и его применение для лечения или профилактики вирусных инфекций, таких как инфекции, вызываемые вирусами герпеса. Это соединение, как описано в WO 96/01833, находится в форме аморфного некристаллического вещества.

Структура 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола, соединения формулы (I), показана ниже



Теперь авторы изобретения обнаружили, что соединение формулы (I) может существовать в различных кристаллических формах и в форме сольватов. Более того, авторы изобретения обнаружили особую кристаллическую форму соединения формулы (I), форму VI, которая является безводной и кристаллической и которая неожиданно имеет особенно хорошие фармацевтические свойства. Форма VI является самой термодинамически стабильной формой соединения формулы (I). Она легко может быть получена, и ее можно производить в промышленных масштабах. Она чрезвычайно стабильна и, по существу, негигроскопична. Партии этой кристаллической формы могут быть последовательно доведены до высокой степени чистоты кристаллической формы, т.е. когда доля других аморфных и кристаллических форм соединения формулы (I) ограничена. Кроме того, эта безводная кристаллическая форма хорошо хранится и легко может быть введена в состав фармацевтических композиций, таких как таблетки и капсулы. Кристаллические формы и сольваты соединения формулы (I) могут быть охарактеризованы их картинами дифракции рентгеновских лучей на порошке.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы I соединения формулы

(I). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 2 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы II соединения формулы (I). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 3 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке этанольного сольвата соединения формулы (I) (далее "этанольта"). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 4 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы IV соединения формулы (I). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 5 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы V соединения формулы (I). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 6 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы VI соединения формулы (I). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 7 - термограмма ТГА (термогравиметрический анализ) формы VI соединения формулы (I). Эта ТГА-термограмма была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 8 - изотерма влагопоглощения для формы VI соединения формулы (I);

фиг. 9 - термограмма ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) формы VI соединения формулы (I). Эта ДСК-термограмма была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22;

фиг. 10 - картина дифракции рентгеновских лучей на монокристалле для монокристалла формы VI соединения формулы (I). Эта картина была получена в соответствии с методиками, изложенными в примере 22.

Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с первым аспектом изобретения предложено соединение формулы (I) в термодинамически стабильной кристаллической форме (далее упоминаемой как форма VI). Форма VI характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанной на фиг. 6, которая получена на должным образом настроенном дифрактометре, оснащенном графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рентгеновского CuKα-излучения. Форма VI может быть получена из этанольного сольвата соединения формулы (I) при определенной относительной влажности. Форма VI также может быть получена из суспензий формы II или этанольного сольвата в воде с затравкой из формы VI. Другие системы растворителей, которые могут давать форму VI при затравливании, включают в себя этилаце-

тат/толуол, изопропанол/толуол, 2-бутонон/толуол.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложено соединение формулы (I) в виде смеси формы VI с одной или более чем одной формой I, II, IV, V или сольватом, или в виде смеси формы VI и аморфного вещества, или в виде смеси формы VI, аморфного вещества и одной или более чем одной кристаллической формы или сольвата.

Используемый здесь термин "сольват" означает комплекс непостоянной стехиометрии, образованный растворенным веществом (соединением формулы (I)) и растворителем. Растворители, к примеру, включают в себя воду, метанол, этанол или уксусную кислоту. Ниже ссылка на соединение формулы (I) относится к аморфной форме этого соединения, если не указаны его другая форма или сольват.

Ниже под "безводной кристаллической формой" согласно изобретению авторы подразумевают кристаллическую форму, имеющую, по существу, такую же картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, как показано на фиг. 6, измеренную на должным образом настроенном дифрактометре, оснащенном графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рентгеновского $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Картину дифракции рентгеновских лучей на порошке безводной кристаллической формы VI по настоящему изобретению определяли с использованием традиционных методов и оборудования, известных специалистам в области определения физических характеристик. Дифракционные картины на фиг. 1-6 были получены с помощью дифрактометра системы Philips X-Pert MPD, оснащенного графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рентгеновского $\text{CuK}\alpha$ -излучения и автоматически расходящейся щели. В качестве детектора использовали ксеноновый пропорциональный счетчик. Образец порошка, использованный для получения данных по дифракции рентгеновских лучей на порошке, подготавливали по стандартной методике засыпки образца с использованием держателя диаметром 16 мм, толщиной около 2,0 мм.

Образец порошка каждой из форм I, II, IV, VI и этанолята использовали для получения картин дифракции рентгеновских лучей на порошке, представленных на фиг. 1, 2, 4, 5, 6 и 3 соответственно. Картины дифракции рентгеновских лучей для каждой из различных форм и сольватов уникальны для каждой конкретной формы. Каждая безводная кристаллическая форма или сольват демонстрирует дифракционную картину с уникальным набором дифракционных пиков, который может быть выражен через 2θ углы ($^\circ$), d -расстояния ($\text{\AA}$) и/или относительные интенсивности пиков.

Для позиций разных пиков на картине дифракции рентгеновских лучей вычисляют дифракционные 2θ углы и соответствующие значения d -расстояний. Значения d -расстояний вычисляют из наблюдаемых 2θ углов и длины волны $\text{CuK}\alpha$ -излучения, используя уравнение Брэгга. Ожидаются небольшие отклонения в наблюдаемых 2θ углах и d -расстояниях в зависимости от конкретного применяемого дифрактометра и методики подготовки образца аналитиком.

Большее отклонение ожидается в относительных интенсивностях пиков. Идентификация точной кристаллической формы соединения должна основываться, главным образом, на наблюдаемых 2θ углах или d -расстояниях, при этом меньшее значение придается относительным интенсивностям пиков. Единственный, наиболее характерный для идентификации формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола, 2θ -угловой пик находится при $8,53^\circ$ или d -расстоянии 10,36 $\text{\AA}$.

Хотя специалист может идентифицировать форму VI по характерному 2θ -угловому пику при $8,53^\circ$, в некоторых обстоятельствах для идентификации формы VI может быть желательно полагаться на множество 2θ углов или множество d -расстояний. Форма VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола может быть идентифицирована по наличию множества характерных 2θ -угловых пиков, включающих в себя два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать 2θ углов, которые являются достаточно характерными для этой конкретной кристаллической формы. Эти пики находятся в следующих позициях, выраженных в 2θ углах: $8,53$, $10,47$, $13,51$, $14,95$, $15,98$, $17,23$, $21,41$, $21,83$, $22,35$, $23,07$ и $27,49^\circ$. В одном воплощении для идентификации формы VI используют, по меньшей мере, пять из вышеперечисленных 2θ углов. Кристаллическая безводная форма VI в дополнение к вышеперечисленным пикам типично демонстрирует дополнительные 2θ -угловые пики. Например, форма VI может демонстрировать 2θ -угловые пики, по существу, в следующих позициях: $8,5$, $10,5$, $12,8$, $13,5$, $14,2$, $15,0$, $16,0$, $17,2$, $17,8$, $19,2$, $21,4$, $21,8$, $22,4$, $23,1$, $25,0$, $25,4$, $27,5$, $29,2$, $30,1$, $31,1$ и $32,6^\circ$.

Для каждого из 2θ -угловых распределений и d -расстояний, упомянутых выше, существует некоторый предел погрешности. Погрешность определения d -расстояний уменьшается с увеличением угла сканирования дифракции или с уменьшением d -расстояния. Предел погрешности в вышеперечисленных значениях 2θ углов составляет приблизительно $\pm 0,05^\circ$ для каждого из вышеперечисленных распределений

пиков. Предел погрешности в значениях d -расстояний составляет приблизительно $\pm 0,05 \text{ \AA}$.

Так как в распределении 2θ углов и d -расстояний возможен некий предел погрешности, предпочтительным методом сравнения картин дифракции рентгеновских лучей на порошке для идентификации конкретной кристаллической формы является наложение картин дифракции рентгеновских лучей на порошке неизвестной формы на картину дифракции рентгеновских лучей на порошке известной формы. Например, специалист может наложить картину дифракции рентгеновских лучей на порошке неидентифицированной кристаллической формы 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола, полученную с использованием описанных здесь способов, на фиг. 6 и быстро определить, является ли картина дифракции рентгеновских лучей на порошке неидентифицированной формы, по существу, такой же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы VI. Если картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу, такая же, как на фиг. 6, неизвестная до этого кристаллическая форма может быть быстро и точно идентифицирована как форма VI. Такой же метод наложения картины дифракции рентгеновских лучей на порошке на фиг. 1, 2, 4, 5 или 3 может быть применен для определения того, является ли неидентифицированная кристаллическая форма одной из форм I, II, IV, V или этанолят соответственно.

Хотя 2θ углы или d -расстояния являются основным средством идентификации конкретной кристаллической формы, может быть желательно также сравнение относительных интенсивностей пиков. Как отмечено выше, относительные интенсивности пиков могут варьировать в зависимости от конкретного применяемого дифрактометра и от методики подготовки образца аналитиком. Относительные интенсивности пиков представляют собой интенсивности пиков относительно интенсивности самого сильного пика. Единицами интенсивности на диаграмме дифракции рентгеновских лучей являются импульсы/с. Абсолютное число импульсов = число импульсов/время $\times$ время счета = число импульсов/с $\times$ 10 с.

Принимая во внимание 2θ углы, d -расстояние ($\text{\AA}$) и относительную интенсивность пиков, форма VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола демонстрирует следующие характеристики картины дифракции рентгеновских лучей:

Форма VI		
2θ угол ($^\circ$) ¹	d ($\text{\AA}$) ²	I
8,53	10,36	14,5
10,47	8,45	25,6
12,80	6,91	16,8
14,16	6,25	16,4

13,51	6,55	21,4
14,95	5,92	60,4
15,98	5,54	26,2
17,23	5,14	100,0
19,25	4,61	19,3
21,41	4,15	26,5
21,83	4,07	60,4
22,35	3,97	38,3
23,07	3,85	48,7
27,49	3,24	30,9
30,11	2,97	18,5

¹ Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,05^\circ$

² Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,05 \text{ \AA}$

На основании вышеперечисленных характеристик рентгеновской дифракционной картины формы VI специалист может быстро идентифицировать форму VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола. Специалистам очевидно, что картина дифракции рентгеновских лучей на порошке образца формы VI, полученная с применением описанных здесь способов, может демонстрировать дополнительные пики. Вышеприведенная и нижеследующие таблицы демонстрируют пятнадцать наиболее интенсивных пиков, характерных для данной конкретной кристаллической формы или сольвата. Таблицы не следует интерпретировать как исчерпывающий перечень пиков, продемонстрированных конкретной формой или сольватом. В противоположность вышеперечисленным характеристикам дифракции рентгеновских лучей формы VI, формы I, II, IV, V и этанолят демонстрируют отличающиеся 2θ углы, d -расстояния и относительные интенсивности, что может быть использовано для того, чтобы отличить каждую из этих форм от формы VI и друг от друга. Формы I, II, IV, V и этанолят определены по их картинам дифракции рентгеновских лучей на порошке, полученным на должным образом настроенном дифрактометре, оснащенном графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рентгеновского $\text{CuK}\alpha$ -излучения; картины представлены на фиг. 1, 2, 4, 5 и 3 соответственно.

Форма I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола дополнительно характеризуется следующими 2θ углами, d -расстояниями и относительными интенсивностями пиков, полученными способом примера 22, описанного ниже.

Форма I		
2θ угол ($^\circ$) ¹	d ($\text{\AA}$) ¹	I
7,90	11,19	58,8
10,39	8,51	49,7
14,63	6,05	33,3
15,79	5,61	46,1
16,95	5,23	16,4
19,24	4,61	14,4

20,75	4,28	29,4
21,99	4,04	21,0
22,77	3,90	100,0
24,14	3,68	35,2
24,71	3,60	20,5
25,72	3,46	13,9
25,97	3,43	43,2
29,44	3,03	13,9
31,09	2,87	14,7

¹ Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,05$

Форма II 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола дополнительно характеризуется следующими 2 θ углами, d-расстояниями и относительными интенсивностями пиков, полученными способом примера 22, описанного ниже.

Форма II		
2 θ угол ($^{\circ}$) ¹	d ($\text{\AA}$) ¹	I
7,91	11,17	100,0
10,86	8,14	10,1
12,69	6,97	5,2
13,65	6,48	4,7
14,94	5,93	8,4
16,11	5,50	12,8
17,33	5,11	17,5
18,23	4,86	18,2
19,60	4,53	19,6
21,88	4,06	18,8
23,24	3,82	19,0
23,92	3,72	26,7
25,27	3,52	24,5
27,70	3,22	34,9
29,21	3,06	14,2

¹ Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,09$

Форма II может также демонстрировать пики, по существу, при следующих 2 θ углах: 7,9, 10,9, 16,1, 17,3, 18,2, 19,6, 21,9, 23,9 $^{\circ}$.

Этанолат 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола дополнительно характеризуется следующими 2 θ углами, d-расстояниями и относительными интенсивностями пиков, полученными способом примера 22, описанного ниже.

Этанолат		
2 θ угол ($^{\circ}$) ¹	d ($\text{\AA}$) ¹	I
9,07	9,74	45,2
10,38	8,52	22,7
15,95	5,55	40,4
17,72	5,00	100,0
18,96	4,68	17,2
19,79	4,48	18,4
20,75	4,28	30,4
21,37	4,16	27,7
21,89	4,06	19,0
22,08	4,02	17,5

22,96	3,87	40,6
23,93	3,72	41,3
25,40	3,50	26,7
27,65	3,22	19,8
29,05	3,07	25,4

¹ Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,05$

Этанолат может также демонстрировать пики, по существу, при следующих 2 θ углах: 6,6, 9,1, 9,4, 10,4, 11,0, 14,7, 16,0, 17,2, 17,7, 18,3, 20,8, 21,4, 23,0, 23,9, 25,4, 27,7, 29,1 $^{\circ}$.

Форма IV 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола дополнительно характеризуется следующими 2 θ углами, d-расстояниями и относительными интенсивностями пиков, полученными способом примера 22, описанного ниже.

Форма IV		
2 θ угол ($^{\circ}$) ¹	d ($\text{\AA}$) ¹	I
9,29	9,51	15,6
11,78	7,51	12,5
16,04	5,52	20,1
18,67	4,75	25,1
19,54	4,54	11,5
22,06	4,03	100,0
22,39	3,97	11,6
22,68	3,92	17,9
23,34	3,81	15,5
23,68	3,75	10,0
24,40	3,65	28,7
28,72	3,11	11,1
29,64	3,01	13,0
30,92	2,89	26,5
31,62	2,83	13,9

¹ Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,05$

Форма IV может также демонстрировать пики, по существу, при следующих 2 θ углах: 7,5, 9,3, 11,8, 16,0, 18,7, 19,4, 19,5, 22,1, 22,7, 24,4, 29,6, 30,9 $^{\circ}$.

Форма V 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола дополнительно характеризуется следующими 2 θ углами, d-расстояниями и относительными интенсивностями пиков, полученными способом примера 22, описанного ниже.

Форма V		
2 θ угол ($^{\circ}$) ¹	d ($\text{\AA}$) ¹	I
9,07	9,75	19,1
9,35	9,46	14,3
10,74	8,23	14,0
13,30	6,65	26,1
17,04	5,20	18,5
18,13	4,89	39,2
18,78	4,72	57,0
20,41	4,35	39,5
21,75	4,08	100,0
22,71	3,91	15,8

23,02	3,86	20,3
26,87	3,32	23,4
28,34	3,15	24,7
28,55	3,12	51,1
30,22	2,95	39,0

¹ Предел погрешности = приблизительно $\pm 0,05$

Форма V может также демонстрировать пики, по существу, при следующих 2θ углах: 9,1, 9,3, 10,7, 13,3, 17,0, 18,1, 18,8, 20,4, 21,8, 26,9, 28,6, 30,2°.

Для идентификации безводной кристаллической формы VI по настоящему изобретению могут быть также применены другие методы определения физических характеристик веществ. Примеры подходящих методов, известных специалистам как пригодные для определения физических характеристик или идентификации кристаллической формы или сольвата, включают в себя, но не ограничены ими, определение температуры плавления, дифференциальную сканирующую калориметрию и спектры поглощения инфракрасного излучения. Эти методы можно применять по отдельности или в комбинации для определения характеристик данной безводной кристаллической формы или сольвата.

Данное изобретение относится к безводной кристаллической форме VI как в чистом виде, так и в смеси с другими формами соединения формулы (I). Например, форма VI может быть в смеси с любой одной или более чем одной из форм I, II, IV, V или этанолята. Альтернативно, форма VI может быть в смеси аморфного соединения формулы (I). В другом воплощении форма VI находится в смеси как аморфным соединением формулы (I), так и с одной или более чем одной кристаллической формой или сольватом, включая форму I, II, IV, V и этанолят.

Настоящее изобретение специально предусматривает вышеперечисленные смеси формы VI с одним или более чем одним аморфным соединением формулы (I), и/или другими кристаллическими безводными формами или сольватами. Следует иметь в виду, что примеси аморфного соединения формулы (I) и/или других кристаллических форм или сольватов в форме VI могут приводить к маскированию или отсутствию одного или более чем одного из вышеперечисленных пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке, описанных выше для формы VI. Известны методы анализа таких примесей кристаллических форм, обеспечивающие точную идентификацию присутствия или отсутствия конкретных кристаллических форм в смеси.

В дополнение к вышеперечисленным формам форма VI также может быть в смеси с гидратированными кристаллическими формами. Например, в любой партии, содержащей безводное кристаллическое соединение формулы

(I) в форме VI, также может присутствовать гидратированная кристаллическая форма VI. Так как безводная кристаллическая форма соединения формулы (I) в форме VI, по существу, свободна от гидратной воды, доля гидратных форм соединения формулы (I) в форме VI в любой партии соединения может быть определена по общему содержанию гидратной воды в каждой партии.

Соответственно во втором аспекте настоящего изобретения предложена форма VI соединения формулы (I), имеющая общее содержание летучих веществ не более 0,3 мас.% (мас./мас.), определяемое на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments Hi-Res TGA 2950 (фиг. 7). Гравиметрическая сорбция водяных паров показала, что форма VI абсорбирует лишь 0,3% воды, находясь в равновесном состоянии при относительной влажности до 95% при температуре окружающей среды (фиг. 8).

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) в безводной кристаллической форме VI, при котором соединение формулы (I) обрабатывают сольбилизирующим растворителем, который служит для превращения некоторого количества соединения формулы (I) в безводную кристаллическую форму VI.

Согласно изобретению также предложен способ получения формы VI соединения формулы (I). Способ содержит стадии, на которых

а) готовят или берут соединение формулы (I) в растворе, либо в форме свободного основания, либо в форме соли;

б) выделяют соединение формулы (I) из раствора и возможно удаляют несвязанный (влажный, не сольватированный) растворитель с получением соединения формулы (I), по существу, в сухой форме;

в) обрабатывают соединение формулы (I) сольбилизирующим растворителем, который служит для превращения некоторого количества возможно высушенного соединения формулы (I) со стадии (б) в безводную кристаллическую форму VI; и

г) выделяют безводную кристаллическую форму VI.

В одном воплощении настоящего изобретения форму VI соединения формулы (I) получают перекристаллизацией из смеси этилацетат/толуол. Согласно этому способу для превращения соединения формулы (I) в безводную кристаллическую форму VI, соединение формулы (I) обрабатывают сольбилизирующим растворителем, содержащим этилацетат и толуол, и эту безводную кристаллическую форму VI выделяют из раствора, например, удалением сольбилизирующего растворителя путем, например, выпаривания или сушки. Соединение формулы (I) может быть либо в форме свободного основания, либо в форме соли.

Соединение формулы (I) может быть получено любым известным способом, но предпочтительно способами, описанными в WO 96/01833, содержание которой во всей своей полноте включено в данное описание изобретения ссылкой.

Синтез соединения формулы (I) обычно приводит к образованию соединения в виде раствора в реакционной смеси, из которой оно может быть выделено и очищено в виде твердого продукта. Соединение формулы (I) затем может быть возможно высушено. На кристаллическую форму твердого продукта влияет ряд факторов, и согласно настоящему изобретению условия разделения и/или последующей обработки подбирают так, чтобы получить соединение формулы (I) в виде безводной кристаллической формы VI или в виде смеси формы VI с одной или более чем одной другой кристаллической формой или сольватом и/или аморфным веществом. Например, гидратная форма соединения формулы (I) может быть превращена в безводную кристаллическую форму с использованием подходящего растворителя в соответствующих условиях.

Такой подходящий растворитель, который предпочтительно является водорастворимым органическим растворителем, должен быть достаточно солюбилизирующим и должен применяться в количестве, которое дает частичное растворение для осуществления превращения и осаждения, например, из одной безводной кристаллической формы в желаемую безводную кристаллическую форму соединения формулы (I). Преимущественно, растворитель в конце удаляют сушкой под вакуумом.

Для получения, по существу, сухого соединения формулы (I) влажное соединение формулы (I) после первого выделения (как на стадии (б) выше) предпочтительно сушат, например, при температуре от приблизительно 30 до приблизительно 70°.

Согласно настоящему изобретению также предложена форма VI соединения формулы (I) для применения в терапевтическом лечении, например в лечении или профилактике вирусного заболевания у животного, например, млекопитающего, такого как человек. Это соединение особенно полезно для лечения или профилактики, включая подавление рецидива вирусных заболеваний, таких как герпесные вирусные инфекции, например СМВ (цитомегаловирусные) инфекции, а также заболевания, вызываемого вирусами гепатита В и гепатита С.

В дополнение к применению в терапевтическом лечении человека форму VI соединения формулы (I) можно вводить другим животным для лечения или профилактики вирусных заболеваний, например другим млекопитающим.

Согласно настоящему изобретению предложен также способ лечения или профилактики, включая подавление рецидива вирусных забо-

леваний, в частности герпесной инфекции, СМВ (цитомегаловирусной) инфекции или заболевания, вызываемого вирусами гепатита В и гепатита С у животного, например млекопитающего, такого как человек, при котором этому животному вводят эффективное противовирусное количество формы VI соединения формулы (I).

Согласно настоящему изобретению также предложено применение формы VI соединения формулы (I) в приготовлении лекарства для лечения или профилактики вирусной инфекции.

Форма VI соединения формулы (I) может быть введена любым путем, подходящим к условиям лечения, но, как правило, предпочтительным способом применения является пероральный. Очевидно, однако, что предпочтительный путь можно варьировать в зависимости, например, от состояния реципиента.

Для каждого из вышеуказанных применений и показаний требуемые количества активного ингредиента (как он определен выше) зависят от ряда факторов, включая тяжесть состояния и индивидуальность реципиента, и, в конечном счете, будут на усмотрении лечащего врача или ветеринара. В общем случае, однако, для каждого из этих применений и показаний подходящая эффективная доза будет находиться в пределах от 0,01 до 250 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, преимущественно в пределах от 0,1 до 100 мг на килограмм массы тела в сутки, предпочтительно в пределах от 0,5 до 30 мг на килограмм массы тела в сутки, более конкретно от 1,0 до 30 мг на килограмм массы тела в сутки (если не указано другое, все массы активного ингредиента рассчитаны в пересчете на свободное основание соединения формулы (I)). Требуемую дозу предпочтительно представлять в виде одной, двух, трех или четырех или более субдоз, вводимых через определенные промежутки времени в течение дня. Эти субдозы можно вводить в стандартной лекарственной форме, содержащей, например, от 10 до 1200 мг или от 50 до 500 мг, предпочтительно от 20 до 500 мг, а наиболее предпочтительно от 100 до 400 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму.

Несмотря на то, что возможно введение активного ингредиента одного, предпочтительно представлять его в виде фармацевтического препарата. Этот препарат содержит активный ингредиент, как он определен выше, вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом и возможно другими ингредиентами, обладающими терапевтическим действием. Эксципиент(ы) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и безвредности для реципиента.

Эти препараты включают в себя все то, что пригодно для перорального введения и подходит для представления в виде стандартной ле-

карственной формы, получаемой любым способом, известным в фармации. Такие способы включают в себя стадию объединения активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или более чем один вспомогательный ингредиент. В общем, препараты получают путем однородного и тесного объединения активного ингредиента с жидкими носителями, или тонко измельченными твердыми носителями, или теми и другими, а затем, если необходимо, формования продукта.

Препараты по настоящему изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть представлены как отдельные единицы, такие как капсулы, облатки, саше с гранулами или таблетки (такие как глотательные, диспергируемые или жевательные таблетки), каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; как порошок или гранулы; как раствор или суспензия в водной среде или неводной среде; или как жидкая эмульсия типа "масло в воде", или как жидкая эмульсия типа "вода в масле". Активный ингредиент может быть также представлен как болус, электуарий или паста.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования возможно с одним или более чем одним вспомогательным ингредиентом. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования на подходящем оборудовании активного ингредиента в сыпучем состоянии, таком как порошок или гранулы, возможно смешанного со связующим, смазывающим агентом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования на подходящем оборудовании смеси порошкообразного соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть возможно покрыты оболочкой или на них может быть нанесена риска; некоторые могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента.

В дополнение к пероральным лекарственным формам, описанным здесь выше, безводная кристаллическая форма VI по настоящему изобретению может быть также приготовлена в виде препарата для местного, парентерального и других путей введения с использованием носителей и методик, описанных в WO 96/01833. Специалистам очевидно, что получение лекарственных форм в виде растворов безводной кристаллической формы VI, по существу, полностью растворенной в растворителе, например для парентерального введения, будет препятствовать идентификации конкретной кристаллической формы, использованной для получения раствора. Тем не менее, безводную кристаллическую форму VI можно успешно применять для получения растворов путем, по существу,

полного растворения кристаллической формы или сольвата в подходящем растворителе.

Предпочтительными являются такие стандартные лекарственные препараты, которые содержат суточную дозу или стандартную суточную субдозу (как изложено здесь выше) или её соответствующую долю активного ингредиента.

Очевидно, что в дополнение к ингредиентам, в частности упомянутым выше, препарат по настоящему изобретению может включать в себя другие традиционные агенты, имеющие отношение к типу рассматриваемого препарата; например, композиции, пригодные для перорального введения, могут включать в себя корригирующие агенты или вкусомаскирующие агенты.

Следующие примеры служат только для иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем данного изобретения.

Пример 1. Форма I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1H-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (200 мг) помещали в Thermal Activity Monitor (TAM) и для увлажнения порошка добавляли несколько капель воды. Флакон герметично закрывали и ставили в камеру TAM при 50°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Влажный остаток сушили под вакуумом при 60°C в течение ночи с получением формы I соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 1, показана на фиг. 1.

Пример 2. Форма I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1H-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (1,5 г) суспендировали в воде (30 мл) и нагревали до температуры 65° при перемешивании. Спустя приблизительно 0,5 ч перемешивание затруднялось, так как образовывалась смола. После дальнейшего нагревания смола затвердевала, и её разбивали шпателем. Смесь нагревали в течение 9 ч при 65-70°. Смесь охлаждали до 20°, и твердый продукт собирали фильтрацией и сушили под вакуумом при 40°C в течение 24 ч с получением формы I соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 2, показана на фиг. 1.

Пример 3. Форма I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1H-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (5 г) и воду (1,5 мл) перемешивали и нагревали на масляной бане при 80°C. Порошок превращался в смолу, и перемешивание прекращали. Нагревание продолжали в течение 8 ч. Твердое вещество разрыхляли шпателем и периодически перемешивали.

вали. После охлаждения до 20°C твердое вещество собирали и сушили под вакуумом при 40°C в течение 4 ч.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 3, показана на фиг. 1.

Пример 4. Форма I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) в толуоле (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 19 ч. При нагревании суспензия превращалась в смолу, которая затвердевала при дальнейшем нагреве. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под вакуумом при 40°C с получением соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 4, показана на фиг. 1.

Пример 5. Получение формы I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола из формы II.

Форму II соединения формулы (I) (2 г) в толуоле (10 мл, 5 об.) нагревали до 60°C, при которой твердое вещество начинало налипать на стенки колбы. При дальнейшем нагревании до 95°C образовывалось масло. Нагревание продолжали до 105°C, после чего добавляли толуол (2,5 об.) и продолжали нагревание. Нагревание с обратным холодильником продолжали в течение 3 ч при интенсивном перемешивании. Температуру масляной бани снижали до 80°C (температура внутри реакционной среды 73°C) и снова продолжали нагревание в течение 3 ч при интенсивном перемешивании. Смесь снова нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Рыхлое твердое вещество собирали фильтрованием, промывая толуолом (2 раза по 5 мл), и сушили под вакуумом при 20°C и при 40°C с получением белого твердого вещества. Оставшееся твердое вещество удаляли из колбы, собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 20°C. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 5, показана на фиг. 1.

Пример 6. Получение формы I 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола из формы II.

Форму II соединения формулы (I) (5 г) перемешивали с водой (1,5 мл) на масляной бане при 80°C. Когда температура масляной бани достигала приблизительно 60°C, смесь становилась трудно перемешиваемой. Нагревание продолжали в течение 8 ч с периодическим перемешиванием, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры. Вещество сушили под вакуумом при 40°C в течение 4 ч.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 6, показана на фиг. 1.

Пример 7. Форма II 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (100 г) добавляли при перемешивании к смеси толуол/метанол (4:1, 440 мл) и нагревали до 65°C с получением прозрачного раствора. Раствор осветляли, пропуская через фильтр и промывая (толуол/метанол [4:1, 110 мл, теплый]). Раствор снова нагревали до 65°C и медленно добавляли толуол (4,5 об.), поддерживая температуру внутри реакционной среды выше 65°C. После завершения добавления раствор охлаждали за 1 ч до 40°C и выдерживали при 40°C. Через 0,5 ч смесь затравливали формой II соединения формулы (I), а затем выдерживали в течение дальнейших 4,5 ч. Суспензию за 1 ч охлаждали до 20°C, а затем выдерживали при 20°C в течение 12 ч, потом охлаждали до 5°C за 1 ч и выдерживали в течение 3 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывая толуолом (2 × 100 мл). Влажный осадок переносили в сушильный шкаф и сушили под вакуумом при 20°C.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 7, показана на фиг. 2.

Пример 8. Форма II 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (1,0 мас. ч.) растворяли в этилацетате (6,0 об.) и подвергали чистой фильтрации. Фильтраты концентрировали до приблизительно 3 об. Раствор разбавляли до 3,5 об. метанолом, достигая полной замены растворителя. Добавляли воду и раствор охлаждали до 0-5°C. Кристаллизацию вызывали затравливанием небольшим количеством чистого соединения формулы (I) и раствор хранили при 0-5°C в течение 2 ч. Продукт фильтровали (без промывки) и сушили под вакуумом в течение 24-48 ч при температуре окружающей среды. Вторичный продукт получали путем упаривания фильтрата до половины объема с последующим охлаждением, затравливанием и кристаллизацией таким же способом, как описано выше.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 8, показана на фиг. 2.

Пример 9. Форма II 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (10 г) растворяли в метаноле (20 мл) при нагревании до 50°C. Добавляли воду (5 мл) и смесь медленно охлаждали до 5°C и подвергали перемешиванию в течение 1 ч при 5°C. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под вакуумом при 20°C

в течение 15 ч и при 40°C в течение 4 ч с получением соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 9, показана на фиг. 2.

Пример 10. Получение смесей форм 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) растворяли в 2н. соляной кислоте (60 мл), подвергали перемешиванию и фильтровали. Фильтрат нагревали до 60°C и медленно добавляли 2н. гидроксид натрия (55 мл), поддерживая во время добавления температуру внутри реакционной среды между 60 и 70°C. Смесь перемешивали при 65-70°C в течение 2 ч, а затем за 2 ч охлаждали до 20°C. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывая водой (2 × 30 мл), и сушили под вакуумом при 40°C в течение 16 ч с получением соединения формулы (I) (8,8 г, 88%).

Пример 11. Этанолат 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (1,0 мас. ч.) суспендировали в смеси этанол/вода (10,0 об.) при 70°C в течение 2 ч. Соотношения этанол/вода (об./об.) были следующие: 10/90, 15/85, 20/80, 25/75 и 30/70. Полученный в результате твердый белый сыпучий порошок отфильтровывали и сушили на воздухе. Этанольный сольват получали таким же способом из растворов этанол/толуол (в соотношениях 5/95, 10/90, 15/85, 20/80, 25/75 и 30/70).

В результате перекристаллизации соединения формулы (I) из смеси этанол/вода получали этанольный сольват, содержащий 0,5 моль этанола на моль соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 11, показана на фиг. 3.

Пример 12. Этанолат 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (20 г) добавляли при перемешивании к смеси толуол/этанол (7:1, 200 мл) и нагревали с обратным холодильником (81°C) до получения прозрачного раствора. Раствор охлаждали до 20°C, при этом происходила кристаллизация при приблизительно 50°C. Суспензию охлаждали до 0-5°C и выдерживали в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали толуолом (2 × 20 мл). Влажный остаток сушили под вакуумом при 40°C.

В результате перекристаллизации соединения формулы (I) из смеси этанол/толуол получали этанольный сольват, содержащий 0,5 моль этанола на моль соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 12, показана на фиг. 3.

Пример 13. Форма IV 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

К форме I (4 г), полученной в примере 1 выше, добавляли воду (300 мл), и перемешивали в течение 20 мин. Затем эту смесь грели в течение 6 дней при 50°C, после чего охлаждали до комнатной температуры. Твердое, зернистое кристаллическое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом при 60°C.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 13, показана на фиг. 4.

Пример 14. Форма V 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Соединение формулы (I) (2,0 г) за 2 ч постепенно добавляли к воде (40 мл) при 70°C и при быстром перемешивании. После нагревания при 65-70°C с перемешиванием в течение последующих 7 ч нагревание и перемешивание прекращали. После стояния в течение 2,5 дней при температуре окружающей среды смесь фильтровали. Зернистый белый твердый остаток сушили на воздухе в течение ночи с получением формы V соединения формулы (I).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 14, показана на фиг. 5.

Пример 15. Форма VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

Этанолат соединения формулы (I) (200 мг) отвешивали в небольшие флаконы. Внутрь флаконов помещали гидростаты с насыщенными растворами NaCl и избытком твердого NaCl. Затем флаконы герметично закрывали и хранили при температуре 80°C. Образцы извлекали из флаконов и в дифференциальном сканирующем калориметре нагревали до 170°C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Порошок извлекали из калориметрических емкостей и анализировали методом дифракции рентгеновских лучей.

Характеристика: картина дифракции рентгеновских лучей на порошке продукта, полученного в примере 15 (форма VI), показана на фиг. 6. ДСК-термограмма для формы VI представлена на фиг. 9. ТГА-термограмма для формы VI представлена на фиг. 7. Изотерма влагопоглощения для формы VI показана на фиг. 8.

Пример 16. Превращение формы II 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола в форму VI.

Около 200 мг формы II, затравленных 5 мг формы VI, суспендировали в 1 мл дистиллированной воды и перемешивали на водяной бане при 45°C. После 28 ч перемешивания исследовали дифракцию рентгеновских лучей для этого твердого вещества. Результаты дифракции рентгеновских лучей на порошке позволили предпо-

ложить, что форма II была полностью превращена в форму VI.

Характеристика: как для примера 15.

Пример 17. Превращение этанольного сольвата 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола в форму VI.

Около 200 мг этанолята, затравленного 5 мг формы VI, суспендировали в 1 мл дистиллированной воды и перемешивали на водяной бане при 45°C. После 28 ч перемешивания исследовали дифракцию рентгеновских лучей для этого твердого вещества. Результаты дифракции рентгеновских лучей на порошке позволили предположить, что этанольный сольват соединения формулы (I) был полностью превращен в форму VI.

Характеристика: как для примера 15.

Пример 18. Превращение этанольного сольвата 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола в форму VI.

10 г этанолята, затравленного 100 мг формы VI, полученной в результате вышеприведенного превращения, суспендировали в 50 мл дистиллированной воды при 45°C. Через 5 ч, как показало исследование дифракции рентгеновских лучей на порошке, весь этанолат превращался в форму VI. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3 $\times$ 5 мл) и сушили при 100°C в течение 3 ч в вакуумном сушильном шкафу.

Характеристика: как для примера 15.

Пример 19. Превращение этанольного сольвата 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола в форму VI.

Образцы этанолята, которые хранили при 80°C/50% относительной влажности (ОВ), 60°C/75% ОВ, 60°C/50% ОВ и 40°C/75% ОВ в герметичных условиях в течение 2 месяцев для исследования стабильности, также частично или полностью превращались в форму VI.

Характеристика: как для примера 15.

Пример 20. Получение формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола путем затравливания.

В раствор 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бестоимидазола (10 г) в этилацетате (25 мл) и толуоле (30 мл) вносили затравку.

Формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (100 мг). Смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч до образования суспензии. Далее за 30 мин добавляли толуол (70 мл). Суспензию охлаждали до 25°C и выдерживали при 25°C в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывая смесью этилацетат/толуол (1:4, 20 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C с получением формы VI 5,6-дихлор-2-

(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола.

Характеристика: как для примера 15.

Пример 21. Получение формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола путем перекристаллизации из смеси этилацет/толуол.

Гидроксид натрия (2М, 1790 мл) добавляли к взвеси 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (358 г) в ТМБЕ (1790 мл), содержащем метанол (179 мл). Смесь перемешивали при 25-30°C до завершения реакции. Слои разделяли и водный слой далее экстрагировали ТМБЕ (716 мл). Объединенные органические растворы промывали 10% соляным раствором (2 $\times$ 1790 мл). Органический раствор концентрировали при атмосферном давлении до приблизительно 2,5 об. (895 мл). Добавляли этилацетат (2864 мл) и раствор снова концентрировали до приблизительно 2,5 об. Этот раствор охлаждали до 40-50°C, и полученный раствор осветляли, промывая порциями этилацетата (716 мл). Осветленный раствор концентрировали при атмосферном давлении до приблизительно 3,3 об. (1180 мл).

Раствор нагревали до 60°C. Толуол (3000 мл) нагревали до 60°C и за 1 ч добавляли к раствору этилацетата. Полученную смесь выдерживали при 60°C в течение ночи, потом охлаждали до 0-5°C за 1 ч, а затем выдерживали при 0,5°C в течение около 2 ч. Взвесь фильтровали, промывали смесью этилацетат:толуол 1:4 (2 $\times$ 716 мл) и сушили под вакуумом при 40°C в течение 18 ч с получением формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола.

Характеристика: как для примера 15.

Пример 22. Экспериментальные методы определения характеристик формы VI.

Дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрический анализатор.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) выполняли на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments DSC 2920, оснащенном автоматическим пробоотборником. Образцы от 1 до 3 мг помещали в стандартные алюминиевые кюветы с отверстиями и нагревали с 25 до 250°C со скоростью 10°C/мин в токе азота. Процент общей потери массы лекарственного вещества определяли на термогравиметрическом анализаторе (ТГА) TA Instruments Hi-Res TGA 2950 в токе азота.

Дифракция рентгеновских лучей на порошке.

Картины дифракции рентгеновских лучей на порошке были получены на дифрактометре Philips X'Pert MPD, оснащенном графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рентгеновского $\text{CuK}\alpha$ -

излучения и автоматически расходящейся щели. Дифрактометр работал при пошаговой развертке $0,04^\circ$ на шаг и импульсе в 1 с на шаг. В качестве детектора использовали ксеноновый пропорциональный счетчик с графитовым монохроматором. Образцы набивали в держатель диаметром 16 мм, имеющий толщину около 2,0 мм. Картины дифракции рентгеновских лучей на порошке форм I, II, IV, V, VI и этанолята представлены на фиг. 1, 2, 4, 5, 6 и 3 соответственно. Были получены следующие данные, выраженные в 2θ углах, d-расстояниях, относительных интенсивностях и индексах Миллера.

Таблица 1
Дифракция рентгеновских лучей на порошке формы VI 1263W94

$2\theta (^\circ)^1$	$d (\text{\AA})^2$	I	h^3	k^3	l^3
8,53	10,36	14,5	0	0	4
10,47	8,45	25,6	1	0	2
12,8	6,91	16,8	0	0	6
14,16	6,25	16,4	1	1	2
13,51	6,55	21,4	1	1	0
14,95	5,92	60,4	1	1	3
15,98	5,54	26,2	1	1	4
17,23	5,14	100,0	1	1	5
19,25	4,61	19,3	2	0	1
21,41	4,15	26,5	2	1	0
21,83	4,07	60,4	2	1	2
22,35	3,97	38,3	2	1	3
23,07	3,85	48,7	2	1	4
27,49	3,24	30,9	2	1	8
30,11	2,97	18,5	2	2	6

¹ Предел погрешности приблизительно $\pm 0,05^\circ$

² Предел погрешности приблизительно $\pm 0,05 \text{\AA}$

³ Индексы Миллера, h, k и l, указанные выше, использованы для определения уникальности набора параллельных плоскостей в кристалле

Влагопоглощение.

Исследования адсорбции/десорбции влаги проводили на вакуумных микровесах VTI при 25°C после высушивания образца при 60°C под вакуумом. Осуществляли мониторинг адсорбции влаги под вакуумом при увеличении относительной влажности с 0 до 95%, а десорбции - при снижении относительной влажности с 95 до 5%. Критерием достижения равновесия при данной относительной влажности было изменение массы менее чем на 3 мкг за 18 мин.

Дифракция рентгеновских лучей на монокристалле.

Кристаллическую структуру монокристалла формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола определяли, используя дифракцию рентгеновских лучей на монокристалле. Данные дифракции рентгеновских лучей на монокристалле определяли на дифрактометре Bruker AXS SMART, оснащенный графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рент-

геновского $\text{MoK}\alpha$ -излучения ($\lambda = 0,7107 \text{\AA}$) при 160 К. Было определено, что параметры элементарной ячейки и пространственная группа соответствуют тетрагональной кристаллической системе, $P4(3)2(1)2$, при этом $a = b = 9,1542$, $c = 41,687$ (единицы измерения a, b, c - ангстремы), и $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Параметры элементарной ячейки в условиях окружающей среды, $a = b = 9,2794$, $c = 41,593$ (единицы измерения a, b, c - ангстремы), и $\alpha = \beta = \gamma = 90,000^\circ$, вычисляли путем индексации экспериментальной картины дифракции рентгеновских лучей на порошке.

Теоретические картины дифракции рентгеновских лучей на порошке вычисляли, используя данные по атомным координатам монокристалла и параметрам элементарной ячейки, полученные в результате индексации экспериментальной картины на порошке. Рентгеновская дифракционная картина для монокристалла формы VI 1263W94 представлена на фиг. 10. 15 наиболее интенсивных пиков с 2θ углами от 2 до 35 представлены ниже в 2θ углах, d-расстояниях, относительной интенсивности и индексах Миллера.

Таблица 2
Вычисленная картина дифракции рентгеновских лучей на порошке на основе рентгеновской дифракции на монокристалле формы VI 1263W94

$2\theta (^\circ)^1$	$d (\text{\AA})^2$	I	h^3	k^3	l^3
17,21	5,15	100,0	1	1	5
21,82	4,07	57,4	2	1	2
23,06	3,85	53,2	2	1	4
14,93	5,93	51,4	1	1	3
22,34	3,98	39,9	2	1	3
10,43	8,47	29,2	1	0	2
12,78	6,92	22,2	1	0	4
8,50	10,40	21,3	0	0	4
15,96	5,55	19,2	1	1	4
30,11	2,97	17,8	2	2	6
32,61	2,74	17,7	3	0	7
19,23	4,61	17,6	2	0	1
21,39	4,15	17,1	2	1	0
17,71	5,00	15,5	1	0	7
13,48	6,56	15,5	1	1	0

¹ Предел погрешности $\pm 0,05^\circ$

² Предел погрешности $\pm 0,05 \text{\AA}$

³ Индексы Миллера, h, k и l, указанные выше, использованы для определения уникальности набора параллельных плоскостей в кристалле

2θ значения, полученные исходя из данных для монокристалла, приведенных на диаграмме, отличаются от наблюдаемых экспериментальных значений дифракции на порошке, приведенных выше, прежде всего из-за погрешностей подготовки образца, таких как погрешность смещения образца, незначительные погрешности регулировки дифрактометра и вариации метода определения пиков компьютером. На относительную интенсивность пиков в

вычисленной картине влияют не только входные данные для монокристалла, но и профиль пиков (форма и уширение), используемые в вычислении моделированной дебаеграммы (картины на порошке).

Пример 23. Препарат - таблетки.

Следующие препараты были получены с использованием формы VI соединения формулы (I) следующим образом.

Препарат А.

Таблетки 1263W94 (форма VI)

Прямое прессование

Содержание действующего вещества	100мг	400 мг
Ингредиенты ядра таблетки		
1263W94 (активное вещество)	100,0 ²	400,0 ³
Микрокристаллическая целлюлоза, NF (Национальный формуляр)	93,5	374,0
Кросповидон, NF	4,0	16,0
Коллоидный диоксид кремния, NF	-	0,4
Стеарат магния, NF	2,5	10,0
Итого (ядро)	200,0 мг	800,4 мг
Ингредиенты оболочки		
Опадри белый YS-1-18034	6,0	24,0
Очищенная вода ¹ (фармакопея США)	сколько требуется	сколько требуется
Итого (с ядром)	206,0 мг	824,4 мг
Теоретический объем серии (ядра)		
Кг	15,0	33,0
Таблеток	75000	41254

¹ Удаляется в процессе изготовления таблетки

² Эквивалентно 100 мг 1263W94 на таблетку

³ Эквивалентно 400 мг 1263W94 на таблетку

Методика изготовления при прямом прессовании.

Все ингредиенты, за исключением стеарата магния, просеивали через сито 20 или 30 меш. Все ингредиенты, за исключением стеарата магния, смешивали до однородности. Стеарат магния просеивали, как указано выше. Стеарат магния добавляли к другим ингредиентам и смешивали. Таблетки прессовали на роторной таблеточной машине. 10% суспензию для оболочки получали путем смешения Опадри с водой. Таблетки покрывали оболочками до прироста массы приблизительно на 3%.

Препарат Б.

Таблетки 1263W94 (форма VI)

Влажное гранулирование

Содержание действующего вещества	100 мг	400 мг
Ингредиенты ядра таблетки		
1263W94 (активное вещество)	102,0 ²	408,0 ³
Лактоза безводная, NF	60,0	240,0
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	20,0	80,0
Кросповидон, NF	15,0	60,0
Повидон (фармакопея США, K30)	7,5	30,0
Стеарат магния, NF	0,6	2,4
Очищенная вода ¹ (фармакопея США)	сколько требуется	сколько требуется
Итого (ядро)	205,1 мг	816,0 мг
Ингредиенты оболочки		

Опадри белый YS-1-18034	6,0	24,0
Очищенная вода ¹ (фармакопея США)	сколько требуется	сколько требуется
Итого (с ядром)	211,1 мг	840,0 мг
Теоретический объем серии (ядра)		
кг	0,718	
таблеток	3500	

¹ Удаляется в процессе изготовления таблетки

² Эквивалентно 100 мг 1263W94 на таблетку

³ Эквивалентно 400 мг 1263W94 на таблетку

Препарат Б-1.

Таблетки 1263W94 (форма VI)

Влажное гранулирование

Содержание действующего вещества	400 мг
Ингредиенты ядра таблетки	
1263W94 (активное вещество)	400,0 ²
Микрокристаллическая целлюлоза	298,0
Лактоза, гидрат	60,0
Кросповидон, NF	24,0
Повидон, (фармакопея США)	12,0
Стеарат магния, NF	2,0
Очищенная вода ¹ (фармакопея США)	сколько требуется
Итого (ядро)	816,0 мг
Ингредиенты оболочки	
Опадри белый YS-1-18034	24,0
Очищенная вода ¹ (фармакопея США)	сколько требуется
Итого (с ядром)	840,0 мг

¹ Удаляется в процессе изготовления таблетки

² Эквивалентно 400 мг 1263W94 на таблетку

Методика изготовления при влажном гранулировании.

Ингредиенты гранул просеивали через сито 20 или 30 меш. Ингредиенты гранул смешивали сухими в грануляторе с мощными ножами до однородности, а затем гранулировали в грануляторе с мощными ножами, используя очищенную воду. Гранулы сушили до потери массы при высушивании менее 2%. Гранулы просеивали, как указано выше. Остальные ингредиенты просеивали, как указано выше. Гранулы смешивали с остальными ингредиентами. Таблетки прессовали на роторной таблеточной машине. 10% суспензию для оболочки получали путем смешения Опадри с водой. Таблетки покрывали оболочкой до прироста массы приблизительно на 3%.

Пример 24. Препарат - капсулы.

Следующие препараты могут быть получены с использованием формы VI соединения формулы (I) следующим образом.

Капсулы 1263W94 (форма VI)

Содержание действующего вещества	100 мг
Ингредиенты содержимого капсул	
1263W94 (активное вещество)	101,0 ¹
Лактоза безводная, NF	232,0
Кросповидон, NF	17,0
Стеарат магния, NF	1,0
Общая масса содержимого	351,0 мг
Оболочка капсулы	

Желатин, для непрозрачных крышки и корпуса	81,1
Общая масса	432,5 мг

¹ Эквивалентно 100 мг 1263W94 на таблетку

Методика изготовления капсул.

Ингредиенты содержимого капсул смешивают, используя ступку и пестик, путем геометрического разведения. Капсулы вручную заполняют объединенными ингредиентами содержимого капсул. Капсулы закрывают вручную.

Пример 25. Препарат - пероральный раствор.

Следующий препарат был получен с использованием формы VI соединения формулы (I) следующим образом.

Пероральный раствор 1263W94 (получен с использованием формы VI)

Содержание действующего вещества	30 мг/мл
Ингредиенты	на 100 мл
1263W94	3,0 г
Лимонная кислота, безводная	0,3 г
Хлористоводородная кислота, 1н.	6,9 мл
Пропиленгликоль, фармакопея США	20,0 мл
Очищенная вода, фармакопея США	20,0 мл
Хлористо-водородная кислота, 1н.	сколько требуется
Раствор сорбита (60% мас./об.)	50,0 мл
Очищенная вода, фармакопея США	сколько требуется
Общий объем	100,0мл

Методика изготовления перорального раствора.

Пропиленгликоль, воду и хлористоводородную кислоту (6,9 мл) объединяли и смешивали до однородности. Добавляли лимонную кислоту и эту смесь перемешивали до растворения лимонной кислоты. Добавляли активное вещество и растворяли его путем перемешивания. Если необходимо, можно довести pH до значений между 2,0 и 2,5 добавлением 1н. хлористо-водородной кислоты или 1н. раствора гидроксида натрия. После этого добавляли раствор сорбита и все перемешивали до однородности. Конечный объем доводили до 100 мл путем добавления очищенной воды.

Пример 26. Препарат - пероральная суспензия.

Следующий препарат может быть получен с использованием формы VI соединения формулы (I) следующим образом.

Пероральная суспензия 1263W94 (форма VI)

Содержание действующего вещества	30 мг/мл
Ингредиенты	на 100 мл
1263W94 (действующее вещество)	3,0 г
Сахароза	50,0 г
Пропиленгликоль	5,0 мл
Натрия хлорид	0,5 г
Лимонная кислота	сколько требуется

Натрия цитрат	сколько требуется
Мелкокристаллическая целлюлоза	2,5 г
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,25 г
Полисорбат 80	0,2 г
Бензоат натрия	0,1 г
Метилпарабен	0,1 г
Корректирующая добавка	0,2 мл
Краситель	0,005 г
Очищенная вода, фармакопея США	сколько требуется
Общий объем	100,0 мл

Методика изготовления пероральной суспензии.

Сахарозу растворяют в очищенной воде с получением приблизительно 70% общего объема партии. При непрерывном перемешивании добавляют и растворяют хлорид натрия, лимонную кислоту, цитрат натрия и бензоат натрия. Если необходимо, pH доводят до значения между 5,0 и 6,0 добавлением достаточного количества лимонной кислоты или цитрата натрия. При перемешивании добавляют мелкокристаллическую целлюлозу и натрийкарбоксиметилцеллюлозу (Avicel RC 591), и перемешивание продолжают до образования однородной дисперсии. При перемешивании добавляют Полисорбат 80. В отдельном сосуде растворяют метилпарабен в пропиленгликоле и диспергируют натрийкарбоксиметилцеллюлозу (0,25 г), и эту жидкость при перемешивании добавляют к основному объему дисперсии. Активный ингредиент постепенно диспергируют в объеме жидкости при непрерывном перемешивании до образования однородной дисперсии. Добавляют корректирующую добавку и краситель и объем доводят до 100 мл, добавляя очищенную воду. Суспензию затем гомогенизируют пропусканием через насос и коллоидную мельницу.

Вышеприведенные примеры иллюстрируют настоящее изобретение и не должны истолковываться как ограничивающие его. Объем данного изобретения определен нижеследующей формулой изобретения, включая его эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола, характеризующаяся картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, выраженной через 2 θ углы, полученной на дифрактометре, оснащенном графитовым монохроматором дифрагированных лучей, с использованием рентгеновского CuKα-излучения, и включающей в себя 2 θ углы по пяти или более позициям, выбранные из группы, состоящей из 8,53±0,05, 10,47±0,05, 13,51±0,05, 14,95±0,05, 15,98±0,05, 17,23±0,05, 21,41±0,05, 21,83±0,05, 22,35±0,05, 23,07±0,05 и 27,49±0,05°.

2. Композиция, содержащая кристаллическую форму VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1 и аморфный 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазол.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1 и, по меньшей мере, один её фармацевтически приемлемый носитель.

4. Применение кристаллической формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1 в качестве лекарства.

5. Применение кристаллической формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1 в приготовлении лекарства для лечения или профилактики вирусной инфекции.

6. Способ лечения или профилактики вирусной инфекции у человека, при котором этому человеку вводят эффективное противовирусное количество кристаллической формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1.

7. Способ получения кристаллической формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1, включающий затравливание указанной формой VI водной суспензии формы II 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола, характеризующейся картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке со следующими 2 θ углами, d-расстояниями и относительными интенсивностями I пиков:

2 θ (°) ¹	d (Å) ¹	I
7,91	11,17	100,0
10,86	8,14	10,1
12,69	6,97	5,2
13,65	6,48	4,7
14,94	5,93	8,4
16,11	5,50	12,8
17,33	5,11	17,5
18,23	4,86	18,2
19,60	4,53	19,6
21,88	4,06	18,8
23,24	3,82	19,0
23,92	3,72	26,7
25,27	3,52	24,5

27,70	3,22	34,9
29,21	3,06	14,2

¹ Предел погрешности = ±0,09

или водной суспензии этанольного сольвата 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола.

8. Способ получения безводной кристаллической формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1, включающий в себя стадии, на которых

а) берут 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазол в растворе, либо в форме свободного основания, либо в форме соли;

б) выделяют 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазол из раствора и возможно удаляют несвязанный растворитель с получением 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола, по существу, в сухой форме;

в) обрабатывают 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазол солюбилизирующим растворителем, который служит для превращения некоторого количества указанного возможно высушенного 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола в указанную безводную кристаллическую форму VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола; и

г) выделяют указанную безводную кристаллическую форму VI.

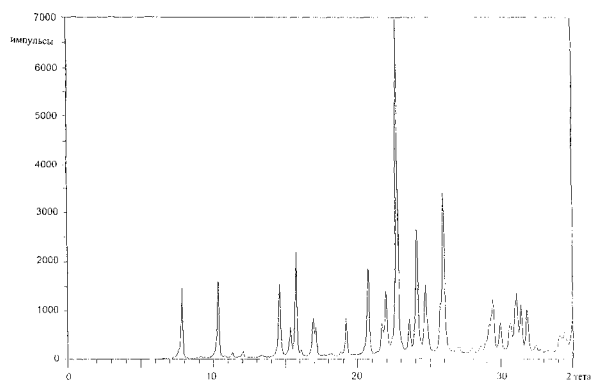
9. Способ получения кристаллической формы VI 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола по п.1, при котором осуществляют кристаллизацию 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1Н-бензимидазола из раствора этилацетата и толуола.

10. Препаративная форма композиции по п.3, представляющая собой порошок.

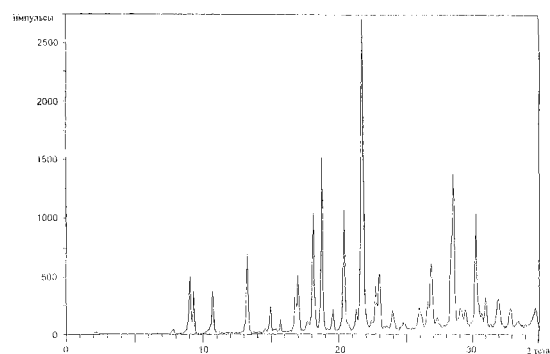
11. Препаративная форма композиции по п.3, представляющая собой таблетку.

12. Препаративная форма композиции по п.3, представляющая собой капсулу.

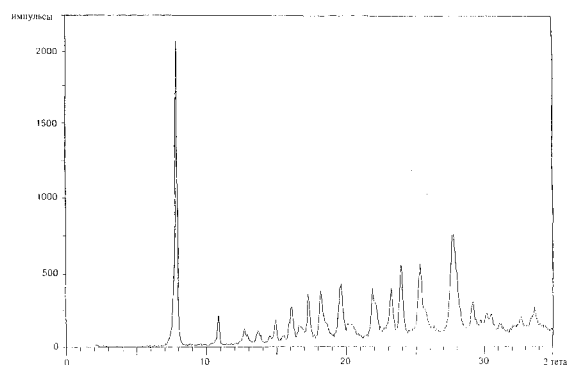
13. Препаративная форма композиции по п.3, представляющая собой суспензию.



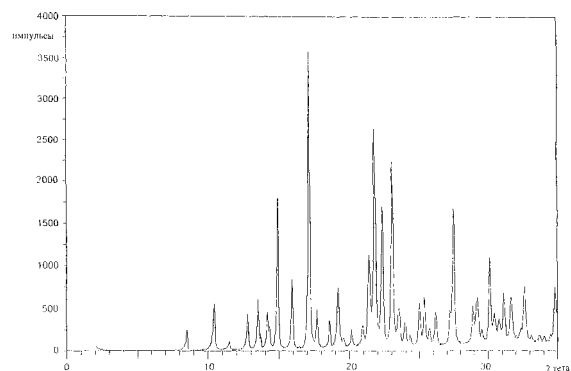
Фиг. 1



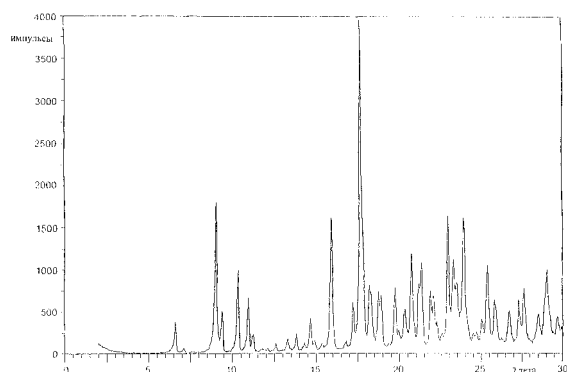
Фиг. 5



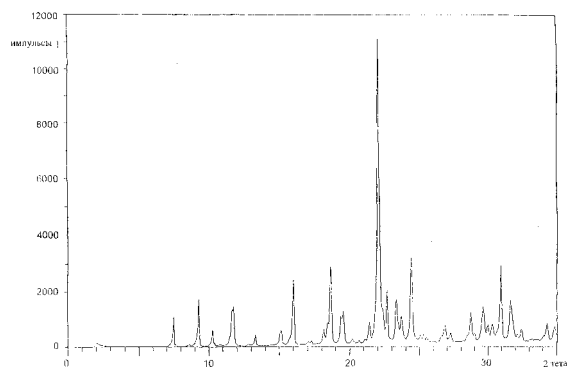
Фиг. 2



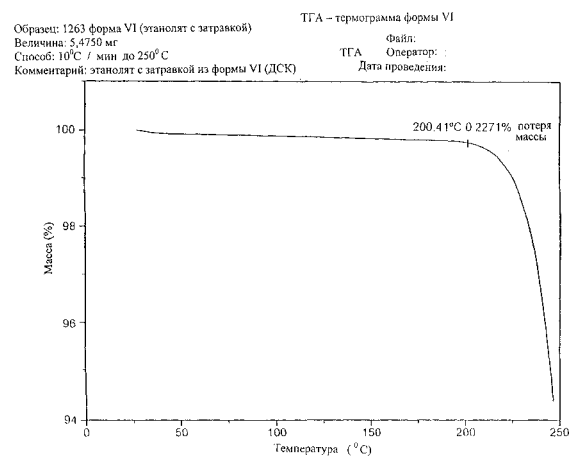
Фиг. 6



Фиг. 3

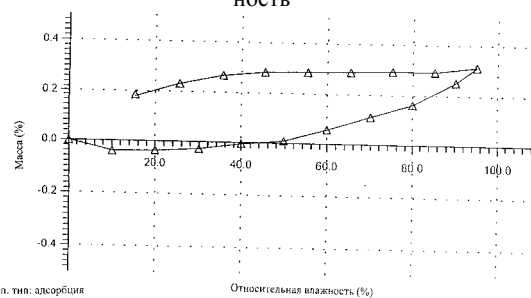


Фиг. 4



Фиг. 7

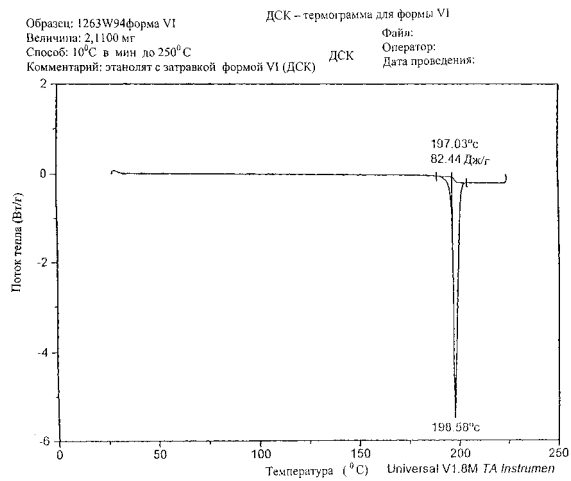
График зависимости масса - относительная влажность



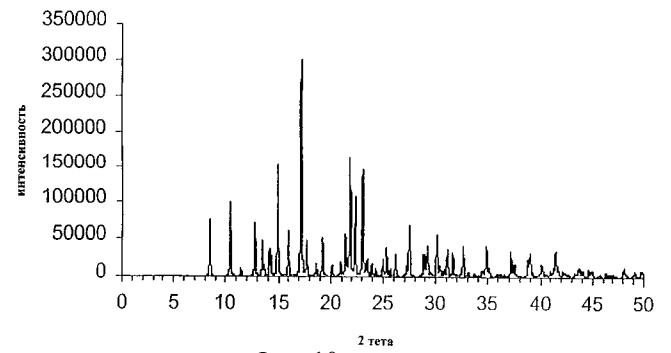
Эксп. тип: абсорбция
 Наименование образца: 1263 форм VI
 Лог образца:
 Имя файла:
 Дата эксперимента:

Фиг. 8

Изотерма влагопоглощения для формы VI



Фиг. 9



Фиг. 10

