

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034409**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.05
- (21) Номер заявки
201500650
- (22) Дата подачи заявки
2010.04.01
- (51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
C07C 57/46 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ФЕНИЛАЦЕТАТА L-ОРНИТИНА**

- (31) **61/166,676**
- (32) **2009.04.03**
- (33) **US**
- (43) **2015.10.30**
- (62) **201171216; 2010.04.01**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОСЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)
- (72) Изобретатель:
**Андерсон Кит, Белинг Джим (US),
Дуган Кристин Хендерсон, Уотт
Стефен Уилльям (GB), Манини Петер,
Фиджини Аггилиа (CH)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)
- (56) **MX-A-2003009902
WO-A1-2006056794**

-
- (57) Изобретение относится к фармацевтической химии, биохимии и медицине. В частности, оно относится к способам получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина.

034409
B1

034409
B1

034409

B1

Область техники

Настоящая заявка относится к фармацевтической химии, биохимии и медицине. В частности, она относится к способам получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина.

Известный уровень техники

Гипераммониемия является маркером заболевания печени и характеризуется присутствием избытка аммиака в кровотоке. Печеночная энцефалопатия - основное клиническое следствие прогрессирующей гипераммониемии и представляет собой сложный нервно-психиатрический синдром, который может усугубить острую или хроническую печеночную недостаточность. Это заболевание характеризуется изменениями в психическом состоянии, включая широкий диапазон нервно-психиатрических симптомов, начиная от малых симптомов изменения функций мозга до проявления явных психиатрических и/или неврологических симптомов или даже глубокой комы. Накопление неметаболизированного аммиака рассматривалось как основной фактор, вовлеченный в патогенез печеночной энцефалопатии, но и другие дополнительные механизмы могут быть задействованы.

Для лечения гипераммониемии и печеночной энцефалопатии в настоящее время используются имеющиеся в распоряжении моногидрохлорид L-орнитина и другие соли L-орнитина. Например, в публикации заявки на патент США № 2008/0119554, которая входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки, описываются композиции L-орнитина и фенилацетата для лечения печеночной энцефалопатии. L-орнитин получали способами ферментативного превращения. Например, в патентах США № 5405761 и 5591613, каждый из которых включен в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки, описывается ферментативное превращение аргинина с получением солей L-орнитина. Фенилацетат натрия коммерчески доступен и, кроме того, доступен в виде инъектируемого раствора для лечения острой гипераммониемии. Инъектируемый раствор доступен на рынке под торговой маркой AMMONUL. Несмотря на то, что солевые формы могут обладать хорошей устойчивостью к разложению, некоторые соли, в частности соли натрия или хлорида, могут быть неприемлемы для их применения при лечении пациентов, имеющих заболевания, связанные с заболеванием печени, таким как печеночная энцефалопатия. Например, высокий уровень поступления натрия в организм может быть опасным для пациентов с циррозом, подверженных асцитам, перегрузке жидкостью и электролитным дисбалансам. Аналогично, некоторые соли создают трудности для их введения внутривенным путем из-за повышенного осмотического давления, т.е. их раствор является гипертоническим. Для внутривенного введения раствор с высоким содержанием избыточного натрия может требовать значительного разбавления, что, в свою очередь, ведет к чрезмерной перегрузке жидкостью. Следовательно, существует потребность в получении солей L-орнитина и фенилацетата, которые были бы благоприятны для лечения печеночной энцефалопатии или других состояний, в которых перегрузка жидкостью и электролитный дисбаланс являются преобладающими.

Краткое изложение существа изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина, где указанный способ включает

перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя с получением промежуточного раствора;

удаление по меньшей мере части соли из указанного промежуточного раствора до перемешивания с фенилацетатом, где указанная соль не является солью L-орнитина;

перемешивание фенилацетата с указанным промежуточным раствором и кристаллизацию и выделение композиции, содержащей кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина из одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из циклогексанона, ацетона, этанола, уксусной кислоты, 1-пропанола, диметилкарбоната, N-метилпирролидона (NMP), этилацетата, циклогексана, толуола, изопропилового спирта, диизопропилового эфира (DIPE), нитрометана, воды, 1,4-диоксана, диэтилового эфира, этиленгликоля, метилацетата, метанола, диметилформамида (DMF), 2-бутанола, кумола, этилформиата, изобутилацетата, 3-метил-1-бутанола, анизол, изопропилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана (ТГФ), 1-бутанола, бензонитрила, дихлорметана (ДХМ), диметилсульфоксида (ДМСО), метилэтилкетона (МЕК), метилизобутилкетона (МИБК) и трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) и их комбинаций;

где фенилацетат находится в виде соли щелочного металла; и

где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, которые выбраны из группы, состоящей из приблизительно 6,0°, 13,9°, 14,8°, 17,1°, 17,8° и 24,1° 2 θ .

Предпочтительно кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла 2 θ приблизительно 6,0°, 13,9°, 14,8°, 17,1°, 17,8° и 24,1°.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина, где указанный способ включает

перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя с получением промежуточного

раствора;

удаление по меньшей мере части соли из указанного промежуточного раствора до перемешивания с фенилацетатом, где указанная соль не является солью L-орнитина;

перемешивание фенилацетата с указанным промежуточным раствором и

кристаллизацию и выделение композиции, содержащей кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина из одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из циклогексанона, этанола, ацетона, 1-пропанола, диметилкарбоната, N-метилпирролидона (NMP), этилацетата, циклогексана, толуола, изопропилового спирта, диизопропилового эфира (DIPE), нитрометана, воды, 1,4-диоксана, диэтилового эфира, метилацетата, метанола, диметилформамида (DMF), 2-бутанола, кумола, этилформиата, изобутилацетата, 3-метил-1-бутанола, анизола, изопропилацетата, 1-бутанола, бензонитрила, дихлорметана (ДХМ), диметилсульфоксида (ДМСО), гептана, ацетонитрила, МЕК, МИБК, ТГФ и трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) и их комбинаций;

где фенилацетат находится в виде соли щелочного металла; и

где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, которые выбраны из группы, состоящей из приблизительно 4,9°, 13,2°, 17,4°, 20,8° и 24,4° 2 θ .

Предпочтительно кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла 2 θ приблизительно 4,9°, 13,2°, 17,4°, 20,8° и 24,4°.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина, где указанный способ включает

перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя с получением промежуточного раствора;

удаление по меньшей мере части соли из указанного промежуточного раствора до перемешивания с фенилацетатом, где указанная соль не является солью L-орнитина;

перемешивание фенилацетата с указанным промежуточным раствором и кристаллизацию и выделение композиции, содержащей кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина из одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из 1-бутанола, ацетона, дихлорметана (ДХМ), этилацетата, МЕК, ацетонитрила, метилацетата, метанола, ТГФ, толуола и воды и их комбинации;

где фенилацетат находится в виде соли щелочного металла; и

где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, которые выбраны из группы, состоящей из приблизительно 5,8°, 14,1°, 18,6°, 19,4°, 22,3° и 24,8° 2 θ .

Предпочтительно кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла 2 θ приблизительно 5,8°, 14,1°, 18,6°, 19,4°, 22,3° и 24,8°.

В предпочтительном варианте предложенные способы дополнительно включают добавление хлористоводородной кислоты до удаления по меньшей мере части соли.

В предпочтительном варианте в предложенных способах стадия перемешивания соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя включает

диспергирование соли L-орнитина в воде с получением первого раствора;

диспергирование бензоата серебра в ДМСО с получением второго раствора и

перемешивание указанного первого раствора и указанного второго раствора с получением указанного раствора.

В предпочтительном варианте в предложенных способах соль щелочного металла фенилацетата представляет собой фенилацетат натрия.

В предпочтительном варианте в предложенных способах соль L-орнитина представляет собой галогенидную соль, предпочтительно гидрохлорид L-орнитина.

В предпочтительном варианте в предложенных способах композиция, содержащая кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина, содержит не больше чем 5 мас.% бензоата серебра, более предпочтительно не больше чем 1 мас.% бензоата серебра.

В предпочтительном варианте в предложенных способах указанная композиция содержит не больше чем 600 ч./млн серебра, предпочтительно не больше чем 100 ч./млн серебра, более предпочтительно не больше чем 65 ч./млн серебра.

В предпочтительном варианте в предложенных способах указанная композиция содержит не больше чем 100 ч./млн натрия, предпочтительно не больше чем 20 ч./млн натрия.

В предпочтительном варианте в предложенных способах указанная композиция содержит не больше чем 0,1 мас.%, хлорида, более предпочтительно не больше чем 0,01 мас.% хлорида.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I.

На фиг. 2 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии для формы I.

На фиг. 3 представлены результаты термогравиметрического гравиметрического/дифференциального термического анализа формы I.

На фиг. 4 представлен спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для образца формы I.

На фиг. 5 представлены результаты динамической сорбции паров для формы I.

На фиг. 6 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II.

На фиг. 7 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии для формы II.

На фиг. 8 представлены результаты термогравиметрического гравиметрического/дифференциального термического анализа формы II.

На фиг. 9 представлен спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для образца формы II.

На фиг. 10 представлены результаты динамической сорбции паров для формы II.

На фиг. 11 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы III.

На фиг. 12 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии для формы III.

На фиг. 13 представлены результаты термогравиметрического гравиметрического/дифференциального термического анализа формы III.

На фиг. 14 представлен спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для образца формы III.

На фиг. 15 представлены результаты динамической сорбции паров для формы III.

На фиг. 16 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V.

На фиг. 17 представлены результаты дифференциальной сканирующей калориметрии для формы V.

На фиг. 18 представлены результаты термогравиметрического гравиметрического/дифференциального термического анализа формы V.

На фиг. 19 представлен спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для образца формы V.

На фиг. 20 представлены результаты динамической сорбции паров для формы V.

На фиг. 21 представлен спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для образца бензоата L-орнитина.

На фиг. 22 представлен спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для образца фенилацетата L-орнитина.

Подробное описание изобретения

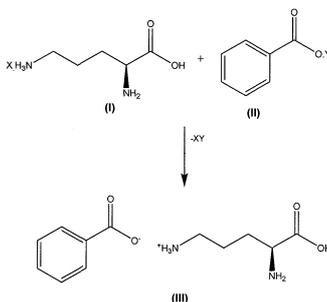
В настоящем описании раскрываются способы получения фенилацетатных солей L-орнитина и, в частности, кристаллических форм указанной соли. Эти способы позволяют осуществить крупномасштабное производство фармацевтически приемлемых форм фенилацетата L-орнитина, используя экономичные технологические процессы. Кроме того, описаны кристаллические формы фенилацетата L-орнитина, включая формы I, II, III и V. Фенилацетатные соли L-орнитина позволяют внутривенное введение с пренебрежимо малой сопутствующей нагрузкой натрия и, тем самым, позволяют минимизировать количество внутривенно вводимой жидкости, которое требуется.

Фенилацетатная соль L- орнитина преимущественно демонстрирует долговременную стабильность без существенных количеств натрия или хлорида. В результате этого фенилацетат L-орнитина, как предполагают, имеет улучшенный профиль безопасности в сравнении с другими солями L-орнитина и фенилацетата. Кроме того, фенилацетат L-орнитина демонстрирует более низкую токсичность в сравнении с другими солями и поэтому его можно вводить внутривенно при более высоких концентрациях. Следовательно, фенилацетат L-орнитина, как предполагают, имеет существенные клинические преимущества при применении его для лечения печеночной энцефалопатии.

Способ получения фенилацетатной соли L-орнитина.

Некоторые варианты, раскрытые в настоящем описании, включают способ получения фенилацетатной соли L-орнитина. Фенилацетат L-орнитина можно получить, например, через промежуточную соль, такую как бензоат L-орнитина. Как показано на схеме 1, соль L-орнитина формулы I может быть подвергнута взаимодействию с бензоатной солью формулы II с получением промежуточного бензоата L-орнитина.

Схема 1



Различные соли L-орнитина могут быть использованы в соединении формулы I, и поэтому X в формуле I может быть любым ионом, способным образовывать соль с L-орнитином, кроме бензойной кислоты или фенилуксусной кислоты. X может быть моноатомным анионом, таким как, но не ограничиваясь им, галогенид (например, фторид, хлорид, бромид и иодид). X может быть также полиатомным анионом, таким как, но не ограничиваясь ими, ацетат, аспаргат, формиат, оксалат, бикарбонат, карбонат, битрат, сульфат, нитрат, изоникотинат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат), фосфат и т.п. В некоторых вариантах X представляет собой моновалентный ион. В некоторых вариантах X представляет собой хлорид.

Аналогично, бензоатную соль формулы II особенно не ограничивают, и поэтому Y в формуле II может быть любым подходящим ионом, способным образовывать соль с бензойной кислотой. В некоторых вариантах Y может быть моноатомным катионом, таким как ион щелочного металла (например, Li^+ , Na^+ и K^+) и другими моновалентными ионами (например, Ag^+). Y может быть также полиатомным катионом, таким как аммоний, L-аргинин, диэтиламин, холин, этаноламин, 1H-имидазол, троламин и т.п. В некоторых вариантах Y представляет собой неорганический ион. В некоторых вариантах Y представляет собой серебро.

Многие другие возможные соли L-орнитина и бензойной кислоты могут быть использованы для соединений формул I и II соответственно и они могут быть легко получены специалистами средней квалификации в данной области (см., например, Bighley L.D., et al., "Salt forms of drugs and absorption," In: Swarbrick J., Horlan J.C., eds. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. 12. New York: Marcel Dekker, Inc. pp. 452-499, которая входит в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки).

Промежуточный бензоат L-орнитина (т.е. формула III) можно получить перемешиванием растворов, содержащих соединения формул I и II. В качестве примера соединения формулы I и II могут быть по отдельности растворены в воде и диметилсульфоксиде (ДМСО) соответственно. Затем два раствора могут перемешиваться с тем, чтобы L-орнитин и бензойная кислота могли провзаимодействовать с получением соли формулы III. Альтернативно два солевых соединения могут быть непосредственно растворены в одном растворе. В некоторых вариантах L-орнитин и бензойную кислоту растворяют в отдельных растворителях и затем перемешивают. В некоторых вариантах L-орнитин растворяют в водном растворе, бензойную кислоту растворяют в органическом растворителе и затем растворы L-орнитина и бензойной кислоты перемешивают.

Неограничивающие примеры растворителей, которые могут быть использованы при смешении L-орнитина и бензоатных солей, включают ацетонитрил, диметилсульфоксид (ДМСО), циклогексан, этанол, ацетон, уксусную кислоту, 1-пропанол, диметилкарбонат, N-метил-2-пирролидон (NMP), этилацетат (EtOAc), толуол, изопропиловый спирт (IPA), диизопропиловый эфир, нитрометан, воду, 1,4-диоксан, трет-диэтиловый эфир, этиленгликоль, метилацетат (MeOAc), метанол, 2-бутанол, кумол, этилформиат, изобутилацетат, 3-метил-1-бутанол, анизол и их комбинации. В некоторых вариантах раствор бензоата L-орнитина включает воду. В некоторых вариантах раствор бензоата L-орнитина включает ДМСО.

После перемешивания L-орнитина и бензоатной соли противоионы X и Y могут образовать осадок, который можно удалить из перемешиваемого раствора, используя известные методы, такие как фильтрация, центрифугирование и т.п. В некоторых вариантах X представляет собой хлорид, Y представляет собой серебро, и их взаимодействие приводит к образованию осадка, содержащего AgCl . Хотя на схеме I соединения формул I и II представлены в виде солей, в пределах объема настоящей заявки находится и перемешивание свободного основания L-орнитина и бензойной кислоты с получением промежуточного продукта, бензоата L-орнитина. Следовательно, образование и выделение осадка не является обязательным.

Относительное количество L-орнитина и бензоатных солей, которые подвергают смешиванию, не ограничено; однако молярное отношение L-орнитина к бензойной кислоте может необязательно находиться в диапазоне от около 10:90 до 90:10. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к бензоату может находиться в диапазоне от около 30:70 до 30:70. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к бензоату может находиться в диапазоне от около 40:60 до 60:40. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к бензоату составляет около 1:1.

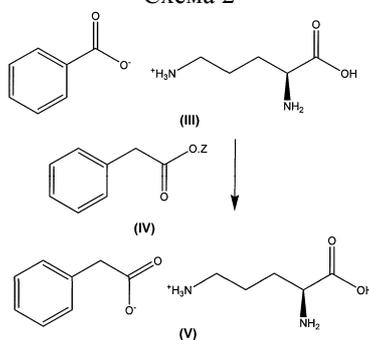
В вариантах, где X и Y представляют собой, оба, неорганические ионы (например, X и Y представляют собой хлорид и серебро соответственно), для стимулирования дополнительного осаждения противоиона Y могут быть добавлены дополнительные количества X-содержащей соли. Например, если X представляет собой хлорид, и Y представляет собой серебро, молярное отношение гидрохлорида L-орнитина к бензоату серебра может быть выше чем 1:1 для того, чтобы присутствовал избыток хлорида относительно серебра. Следовательно, в некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к бензойной кислоте выше чем около 1:1. Однако добавление хлоридной соли не требуется при получении из соли L-орнитина (например, гидрохлорида L-орнитина). Например, для дополнительного удаления серебра к раствору могут быть добавлены разбавленные растворы хлористоводородной кислоты. Хотя нет особого ограничения, но в тех случаях, когда добавляют дополнительную X-содержащую соль, предпоч-

тительно ее добавлять до начала выделения AgCl.

Как показано на схеме 2, бензоат L-орнитина может быть подвергнут взаимодействию с фенилацетатной солью формулы IV с получением фенилацетата L-орнитина. Например, фенилацетат натрия может быть смешан с раствором бензоата L-орнитина с получением фенилацетата L-орнитина. Могут быть использованы различные соли фенилацетата, и поэтому Z в формуле IV может представлять собой любой катион, способный образовывать соль с фенилацетатом, кроме бензойной кислоты или L-орнитина. В некоторых вариантах Z может представлять собой моноатомный катион, такой как ион щелочного металла (например, Li^+ , Na^+ и K^+), и другие моновалентные ионы (например, Ag^+). Z может также представлять собой полиатомный катион, такой как аммоний, L-аргинин, диэтиламин, холин, этаноламин, 1H-имидазол, троламин и т.п. В некоторых вариантах Z представляет собой неорганический ион. В некоторых вариантах Z представляет собой натрий.

Относительное количество L-орнитина и фенилацетатных солей, которые подвергают смешению, также не ограничено; однако молярное отношение L-орнитина к фенилацетату может необязательно находиться в диапазоне от около 10:90 до 90:10. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к фенилацетату может находиться в диапазоне от около 30:70 до 70:30. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к фенилацетату может находиться в диапазоне от около 40:60 до 60:40. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к фенилацетату составляет около 1:1.

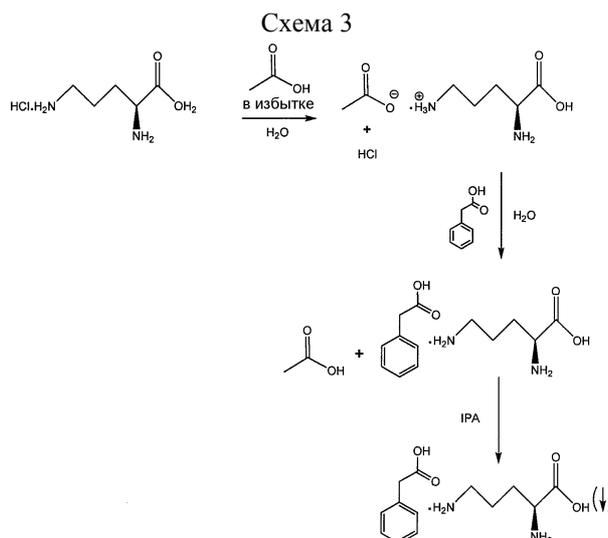
Схема 2



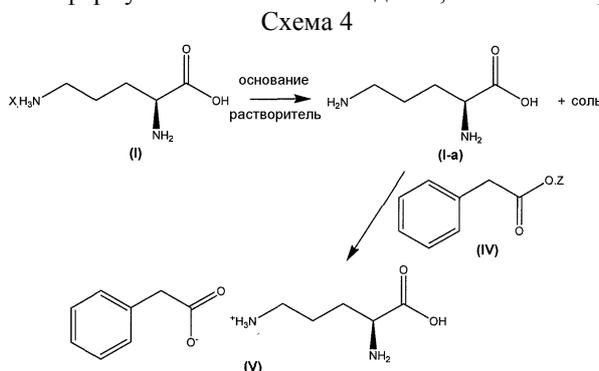
Затем фенилацетат L-орнитина формулы V может быть выделен из раствора с использованием известных методов. Например, путем выпаривания любого растворителя до тех пор, пока не выкристаллизуется фенилацетат L-орнитина, или, альтернативно, путем добавления антирастворителя, смешивающегося в растворе фенилацетата L-орнитина до тех пор, пока не высадится из раствора фенилацетат L-орнитина. Другой возможный способ для выделения фенилацетата L-орнитина заключается в доведении температуры раствора (например, понижении температуры) до температуры, при которой происходит осаждение фенилацетата L-орнитина. Как будет обсуждено более подробно в разделе, следующем ниже, способ выделения фенилацетата L-орнитина оказывает воздействие на тип кристаллической формы, которую получают.

Выделенный фенилацетат L-орнитина может быть подвергнут различным дополнительным обработкам, таким как сушка и т.п. В некоторых вариантах полученный фенилацетат L-орнитина может быть затем подвергнут обработке путем перемешивания с разбавленным раствором HCl для осаждения остаточного серебра. Кроме того, фенилацетат L-орнитина может быть повторно выделен из раствора, используя способы, аналогичные раскрытым выше.

Как очевидно среднему специалисту в данной области техники, руководствующемуся разъяснениями, предоставленными в настоящей заявке, фенилацетат L-орнитина может быть получен аналогичным образом, используя промежуточную соль, отличную от бензоата L-орнитина. Таким образом, например, L-орнитин или его соль (например, гидрохлорид L-орнитина) может быть подвергнут смешению с раствором, содержащим уксусную кислоту. Затем ацетат L-орнитина может быть смешан с фенилуксусной кислотой или ее солью (например, фенилацетатом натрия) с получением фенилацетата L-орнитина. Схема 4 иллюстрирует типичный способ получения фенилацетата L-орнитина, используя в качестве промежуточной соли ацетат L-орнитина. В некоторых вариантах промежуточная соль может представлять собой фармацевтически приемлемую соль L-орнитина. Например, промежуточной солью L-орнитина может быть ацетат, аспарат, формиат, оксалат, бикарбонат, карбонат, битрат, сульфат, нитрат, изоникотинат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т.е. 1, 1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат) или фосфат. Свободная кислота промежуточного продукта является предпочтительно более слабой кислотой относительно фенилуксусной кислоты. В некоторых вариантах промежуточный продукт представляет собой соль L-орнитина с анионным компонентом, который демонстрирует значение pK_a , которое выше, чем значение pK_a фенилуксусной кислоты. В качестве примера в случае ацетата L-орнитина уксусная кислота и фенилуксусная кислота демонстрируют значения pK_a около 4,76 и 4,28 соответственно.



В некоторых вариантах фенилацетат L-орнитина может быть получен без получения промежуточной соли, такой как бензоат L-орнитина. Схема 4 иллюстрирует типичный способ получения фенилацетата L-орнитина без получения промежуточной соли. К раствору соли L-орнитина (например, иллюстрированной на схеме 4 соединением формулы I) может добавляться модификатор pH до тех пор, пока не начнется осаждение соли из раствора, где соль не является солью L-орнитина. В качестве примера к раствору гидрохлорида L-орнитина можно добавлять метоксид натрия (NaOMe) до тех пор, пока из раствора не начнет осажаться хлорид натрия, оставляя свободное основание L-орнитина. Осадок может быть необязательно выделен из раствора, используя известные методы, такие как фильтрация, центрифугирование и т.п. Свободное основание L-орнитина (например, иллюстрированное на схеме 4 орнитина соединением формулы I-a) может быть подвергнуто смешению с фенилуксусной кислотой или ее солью (например, иллюстрированной на схеме 4 соединением формулы IV) с получением фенилацетата L-орнитина. Затем фенилацетат L-орнитина формулы V может быть выделен, как описано ранее.



Модификатор pH может включать соединение основания, или его безводный предшественник, и/или химически защищенное основание. Неограничивающие примеры pH-модификаторов включают гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, трет-бутоксид калия, карбонат натрия, карбонат кальция, дибутиламин, триптамин, гидрид натрия, гидрид кальция, бутиллитий, этилмагнийбромид и их комбинации. К тому же количество pH-модификатора, подлежащего добавлению, особенно не ограничено; тем не менее, молярное отношение L-орнитина к pH-модификатору может необязательно находиться в диапазоне от около 10:90 до 90:10. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к pH-модификатору может находиться в диапазоне от около 30:70 до 70:30. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к pH-модификатору может находиться в диапазоне от около 40:60 до 60:40. В некоторых вариантах молярное отношение L-орнитина к pH-модификатору составляет около 1:1. В некоторых вариантах pH-модификатор может добавляться для регулирования pH по меньшей мере до около 8,0; по меньшей мере около 9,0; или по меньшей мере около 9,5. Другой способ получения фенилацетата L-орнитина в некоторых вариантах включает взаимодействие соли щелочного металла L-орнитина с фенилацетатной солью. В качестве примера гидрохлорид L-орнитина может быть смешан с фенилацетатом серебра и растворителем. Затем AgCl может высидиться и его необязательно выделяют из раствора. Оставшийся фенилацетат L-орнитина может быть также выделен с использованием известных методов. Этот способ может быть завершён с использованием, в общем, таких же методик и условий, как описаны в общих чертах выше. Например, относительные молярные количества L-орнитина по отношению к фенилацетату могут составлять от 10:90 до 90:10; от 30:70 до 70:30; от 40:60 до 60:40 или около 1:1. К тому же фенилацетат L-орнитина можно выделить путем выпаривания растворителя, добавления антираствор-

рителя и/или снижения температуры.

Композиции фенилацетата L-орнитина.

В настоящем описании раскрываются также композиции фенилацетата L-орнитина. Композиции, раскрытые в настоящей заявке, преимущественно содержат небольшие количества неорганических солей, в частности соли щелочных металлов и/или галогенидные соли, и поэтому являются, в частности, подходящими для перорального и/или внутривенного введения пациентам с печеночной энцефалопатией. Между тем эти композиции могут демонстрировать аналогичные профили стабильности в сравнении с другими солями (например, смеси гидрохлорида L-орнитина и фенилацетата натрия). Композиции можно в некоторых вариантах получить одним из способов, раскрытых в настоящей заявке. Например, любой из раскрытых способов, использующий бензоат L-орнитина в качестве промежуточного продукта, может дать композиции по данному изобретению.

В некоторых вариантах композиции могут содержать кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина (например, формы I, II, III и/или V, раскрытые в данном описании). В некоторых вариантах композиции могут содержать по меньшей мере около 20 мас.%, кристаллической формы фенилацетата L-орнитина (предпочтительно по меньшей мере около 50 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере около 80 мас.%). В некоторых вариантах композиции состоят, по существу, из кристаллической формы фенилацетата L-орнитина. В некоторых вариантах композиция содержит смесь по меньшей мере двух (например, двух, трех или четырех форм) форм I, II, III и V. Композиции в некоторых вариантах содержат форму II. Например, композиции могут содержать по меньшей мере около 20%; по меньшей мере около 50%; по меньшей мере около 90%; по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 99% формы II. Аналогично композиции могут также содержать, например, формы I, III или V. Композиции могут необязательно содержать по меньшей мере около 20%; по меньшей мере около 50%; по меньшей мере около 90%; по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 99% форм I, II, III и/или V.

К тому же в пределах объема настоящей заявки находятся аморфные формы фенилацетата L-орнитина. В данной области техники известны различные способы для получения аморфных форм. Например, для получения аморфной композиции раствор фенилацетата L-орнитина может быть подвергнут сушке в вакууме посредством лиофилизации (см. заявку PCT WO 2007/058634, которая опубликована на английском языке и имеет указание на США и которая включена в виде ссылки в настоящее описание для раскрытия способов лиофилизации). Предпочтительно, когда композиция содержит небольшие количества (если они вообще имеются) ионов или солей щелочных металлов и галогена, в частности натрия и хлорида. В некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 100 ч./млн щелочных металлов (предпочтительно не больше чем около 20 ч./млн и наиболее предпочтительно не больше чем около 10 ч./млн). В некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 100 ч./млн натрия (предпочтительно не больше чем около 20 ч./млн и наиболее предпочтительно не больше чем около 10 ч./млн). В некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 0,1 мас.% галогенидов (предпочтительно не больше чем около 0,01 мас.%). В некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 0,1 мас.% хлорида (предпочтительно не больше чем около 0,01 мас.%).

Повышенное содержание щелочных металлов и галогенидов обеспечивает композицию, подходящую для получения концентрированных изотонических растворов. Как таковые эти композиции могут более легко вводиться внутривенным путем по сравнению, например, с введением смесей гидрохлорида L-орнитина и фенилацетата натрия. В некоторых вариантах раствор, содержащий от около 45 до около 55 мг фенилацетата L-орнитина на мл воды (предпочтительно около 50 мг/мл), является изотоническим в отношении жидкостей организма (например, раствор демонстрирует осмоляльность в диапазоне от около 280 до около 330 мОсм/кг). Композиции могут также содержать остаточные количества аниона от промежуточной соли, образовавшейся во время осуществления способа получения композиции фенилацетата L-орнитина. Например, некоторые из способов, раскрытых в настоящем описании, обеспечивают получение композиций, содержащих бензойную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах композиция содержит по меньшей мере около 0,01 мас.% бензойной кислоты или ее соли (предпочтительно по меньшей мере около 0,05 мас.% и более предпочтительно около 0,1 мас.%). В некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 3 мас.% бензойной кислоты или ее соли (предпочтительно не больше чем около 1 мас.% и более предпочтительно не больше чем около 0,5 мас.%). В некоторых вариантах композиция содержит соль или ее кислоту в диапазоне от около 0,01% до около 3 мас.% (предпочтительно от около 0,1% до около 1%), где соль выбрана из ацетата, аспартата, формиата, оксалата, бикарбоната, карбоната, битрата, сульфата, нитрата, изоникотината, салицилата, цитрата, тартрата, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкороната, сахарата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, п-толуолсульфоната, памоата (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата) или фосфата.

Аналогично, композиция, полученная с использованием ацетатного промежуточного продукта, может иметь остаточные количества уксусной кислоты или ацетата. В некоторых вариантах композиция содержит по меньшей мере около 0,01 мас.% уксусной кислоты или ацетата (предпочтительно по меньшей мере около 0,05 мас.% и более предпочтительно около 0,1 мас.%). В некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 3 мас.% уксусной кислоты или ацетата (предпочтительно не больше

чем около 1 мас.% и более предпочтительно не больше чем около 0,5 мас.%). Композиции могут также содержать небольшие количества серебра.

Типичные способы, раскрытые в настоящем описании, используют, например, бензоат серебра, но все же дают композиции с неожиданно низким содержанием серебра. Таким образом, в некоторых вариантах композиция содержит не больше чем около 600 ч./млн серебра (предпочтительно не больше чем около 100 ч./млн и более предпочтительно не больше чем около 65 ч./млн). В некоторых вариантах композиция содержит по меньшей мере около 10 ч./млн серебра (альтернативно по меньшей мере около 20 или 25 ч./млн).

Фармацевтические композиции.

Композиции фенилацетата L-орнитина по данному изобретению могут быть использованы для получения фармацевтических композиций, предназначенных для введения субъекту (например, человеку). Фенилацетат L-орнитина и соответственно композиции, раскрытые в настоящем описании, могут быть введены в качестве активного ингредиента в состав фармацевтических композиций вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Таким образом, фенилацетат L-орнитина может быть использован вместе с обычным фармацевтически приемлемым носителем(ями) и/или наполнителем(ями) для получения лекарственного средства, предназначенного для определенного пути введения, что является рутинной процедурой в фармацевтической области. Конкретная природа фармацевтической композиции обычно зависит от нескольких факторов, включая желательный путь введения. Обычно фенилацетат L-орнитина используют в виде фармацевтических композиций, предназначенных для перорального, внутривенного, внутривенного, внутрижелудочного, подкожного, внутрисосудистого или внутрибрюшинного введения.

Фармацевтический носитель или разбавитель может представлять собой, например, воду или изотонический раствор, такой как 5% декстроза в воде или обычный физиологический раствор. Твердые пероральные формы могут содержать наряду с активным соединением разбавителя, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазки, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие вещества, например крахмалы, аравийскую камедь, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезинтегрирующие средства, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрий-крахмалгликолят; вспенивающиеся смеси; красители; подслащающие вещества; увлажняющие средства, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, в общем, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических препаратах. Такие фармацевтические препараты могут быть получены известными способами, например, посредством использования различных способов перемешивания, грануляции, таблетирования, нанесения сахаросодержащей оболочки или пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии или суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу наряду с глицирином, и/или маннитом, и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать носитель, например природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать наряду с фенилацетатом L-орнитина фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль, и, при желании, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

Лекарственный препарат может состоять, по существу, из фенилацетата L-орнитина и фармацевтически приемлемого носителя. Такой лекарственный препарат поэтому, по существу, не содержит других аминокислот помимо L-орнитина и фенилацетата. Кроме того, такой лекарственный препарат помимо фенилацетата L-орнитина содержит незначительные количества других солей.

Оральные готовые лекарственные формы могут в большинстве случаев отвечать дозам фенилацетата L-орнитина в диапазоне от около 500 мг до около 100 г. Следовательно, в некоторых вариантах пероральная лекарственная форма включает композиции фенилацетата L-орнитина, раскрытые в настоящем описании, в диапазоне от около 500 мг до около 50 г. В некоторых вариантах пероральная лекарственная форма, по существу, не содержит солей щелочных металлов и галогенидов (например, содержит не больше, чем следовые количества солей щелочных металлов и галогенидов). Готовые лекарственные формы для внутривенного введения могут также в большинстве случаев отвечать дозам фенилацетата L-орнитина в диапазоне от около 500 мг до около 100 г (предпочтительно от около 1 г до около 50 г). В некоторых вариантах готовые лекарственные формы для внутривенного введения, по существу, не содержат солей щелочных металлов и галогенидов (например, содержат не больше, чем следовые количества солей щелочных металлов и галогенидов). В некоторых вариантах готовая лекарственная форма для внутривенного введения имеет концентрацию фенилацетата L-орнитина от около 5 до около 300 мг/мл (предпочтительно от около 25 до около 200 мг/мл и более предпочтительно от около 40 до около 60 мг/мл).

Композиция или лекарственное средство, содержащее указанную композицию, может быть необязательно находиться в герметизированной упаковке. Герметизированная упаковка может снижать или препятствовать контакту композиции или лекарственного средства с влагой и/или воздухом окружающей

среды. В некоторых вариантах упаковка включает герметичное уплотнение. В некоторых вариантах упаковку запаивают в вакууме или герметизируют внутри инертным газом (например, аргон). Таким образом, упаковка может ингибировать или снижать скорость разложения композиции или лекарственного средства, хранимого внутри упаковки. Различные типы герметизированной упаковки известны в данной области. Например, патент США 5560490 раскрывает типичную герметизированную упаковку для лекарственных средств и поэтому включен в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Композиции с улучшенной плотностью.

Авторами неожиданно было установлено, что можно получить композиции с большей плотностью, прикладывая к композициям, содержащим форму I (описанную ниже), давление, достаточное для того, чтобы вызвать ее превращение в форму II (описанную ниже). Например, приложение силы величиной 3 т на протяжении 90 мин к формам I и II приводит к плотностям 1,197 и 1,001 кг/м³ соответственно. Неожиданно при этих условиях форма I превращалась в форму II; следовательно, более высокая плотность, по-видимому, объясняется наличием различной кристаллической формы как исходного материала.

Таким образом, в настоящем описании раскрываются способы увеличения плотности композиции на основе фенилацетата L-орнитина, имеющей форму I, путем приложения к композиции давления, достаточного для того, чтобы вызвать превращение в форму II. Подходящая величина силы или давления, которая может вызвать фазовое превращение, может изменяться в зависимости от величины времени приложения силы или давления. Таким образом, средний специалист в данной области согласно разъяснениям, предоставленным в настоящей заявке, может определить соответствующие величины давления и времени, которые могут вызвать фазовое превращение. В некоторых вариантах прикладывают силу величиной по меньшей мере около 1 т (предпочтительно по меньшей мере около 2 т и более предпочтительно по меньшей мере около 3 т). В некоторых вариантах прикладывают давление по меньшей мере около 500 фунт/дюйм² (предпочтительно по меньшей мере около 1000 фунт/дюйм² и более предпочтительно по меньшей мере около 2000 фунт/дюйм²).

Период времени для приложения давления особенно не ограничен и, как обсуждалось выше, обычно зависит от величины приложенной силы (давления). Например, при приложении большой силы (например, 10 т) к обычному пуансону для изготовления таблеток различных размеров время может составлять около 1 с или меньше. В некоторых вариантах время для приложения давления является заранее определенным временем. Время может составлять, например, около 0,1 с; около 1 с; по меньшей мере около 1 мин; по меньшей мере около 5 мин или по меньшей мере около 20 мин.

В некоторых вариантах композиция содержит по меньшей мере около 10 мас.% формы I. В некоторых вариантах композиция содержит по меньшей мере около 30 мас.% формы I.

Не отдавая предпочтения рассмотрению какого-либо теоретического обоснования, авторы полагают, что более высокая плотность может быть следствием по меньшей мере частично наличия в форме I этанол-сольватного компонента. Приложение давления к сольвату может способствовать формированию более плотной структуры с меньшим числом дефектов (например, границ блоков).

Следовательно, в некоторых вариантах способы увеличения плотности композиции на основе фенилацетата L-орнитина, имеющей сольватные компоненты, включают приложение давления к композиции, достаточного для того, чтобы вызвать превращение в форму II. В некоторых вариантах давление составляет по меньшей мере около 500 фунт/дюйм² (предпочтительно по меньшей мере около 1000 фунт/дюйм² и более предпочтительно по меньшей мере около 2000 фунт/дюйм²). В некоторых вариантах время для приложения давления является заданным. В некоторых вариантах композиция содержит по меньшей мере около 10% сольватной формы (предпочтительно по меньшей мере около 30% и более предпочтительно по меньшей мере около 50%).

Композиции фенилацетата L-орнитина, раскрытые в настоящем описании, поэтому могут иметь более высокие плотности по сравнению с композициями, полученными, например, осаждением кристаллической формы. В некоторых вариантах композиция имеет плотность по меньшей мере около 1,1 кг/м³ (предпочтительно по меньшей мере около 1,15 кг/м³ и более предпочтительно по меньшей мере около 1,18 кг/м³). В некоторых вариантах композиция имеет плотность не больше чем около 1,3 кг/м³ (предпочтительно не больше чем около 1,25 кг/м³ и более предпочтительно не больше чем около 1,22 кг/м³). В некоторых вариантах композиция имеет плотность около 1,2 кг/м³.

Кристаллические формы фенилацетата L-орнитина.

Кроме того, в настоящем описании раскрываются кристаллические формы фенилацетата L-орнитина, в частности кристаллическая форма I, форма II, форма III и форма V. В некоторых вариантах фенилацетат L-орнитина может быть получен с использованием способов, раскрытых выше, и затем кристаллизован с использованием любого из способов, раскрытых в настоящем описании.

Форма I.

Точные конкретные условия для образования кристаллической формы I могут быть определены эмпирически, и это возможно лишь при предоставлении целого ряда методов, которые, как было установлено, являются подходящими для их использования на практике.

Таким образом, например, кристаллическую форму I в общем можно получить путем кристаллизации фенилацетата L-орнитина при контролируемых условиях. В качестве примера, осаждавая фенилацетат

L-орнитина из насыщенного раствора путем добавления этанола при пониженных температурах (например, 4 или -21°C). Типичные растворители для раствора, которые дают кристаллическую форму I после добавления этанола, включают, но не ограничиваясь ими, циклогексанон, 1-пропанол, диметилкарбонат, N-метилпирролидин (NMP), диэтиловый эфир, 2-бутанол, кумол, этилформиат, изобутилацетат, 3-метил-1-бутанол и анизол.

Таким образом, в контексте обсуждения способов получения фенилацетата L-орнитина, раскрытых выше, способ может привести к получению формы I при использовании конкретных методов выделения. Например, для получения формы I фенилацетат L-орнитина может быть выделен путем добавления этанола при пониженной температуре. Кристаллическая форма I была охарактеризована с использованием различных методов, которые более детально описаны в разделе описания экспериментальных методов анализа. На фиг. 1 представлена кристаллическая структура формы I, определенная с использованием дифракции рентгеновских лучей с рентгеновской съемкой по методу порошка (PXRD). Форма I, которую можно получить способами, раскрытыми выше, демонстрирует характерные пики при углах 2θ приблизительно $4,9^{\circ}$, $13,2^{\circ}$, $17,4^{\circ}$, $20,8^{\circ}$ и $24,4^{\circ}$. Таким образом, в некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина имеет один или несколько пиков (например, один, два, три, четыре или пять пиков), выбранных из приблизительно $4,9^{\circ}$, $13,2^{\circ}$, $17,4^{\circ}$, $20,8^{\circ}$ и $24,4^{\circ}$ 2θ . Как очевидно в данной области техники, из-за вариативности экспериментальных результатов, возникающей в тех случаях, когда рентгеновские дифрактограммы получают на различных приборах, положения пиков принято считать идентичными, если значения 2θ совпадают в пределах $0,2^{\circ}$ (т.е. $\pm 0,2^{\circ}$). Например, Фармакопея США утверждает, что если угловая установка 10 самых сильных дифракционных рефлексов совпадает в пределах $\pm 0,2^{\circ}$ с угловой установкой 10 самых сильных дифракционных рефлексов эталонного вещества и относительные интенсивности рефлексов различаются не больше чем на 20%, то идентичность подтверждается. Таким образом, полагают, что положения рефлексов в пределах $0,2^{\circ}$ положений, цитированных в данном контексте, являются идентичными.

На фиг. 2 представлены результаты, полученные дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC) для формы I. Эти результаты указывают на эндотерму при 35°C , которая, возможно, связана с десольватацией и/или дегидратацией, приводящими к форме II. Второй переход при около 203°C указывает на точку плавления для кристалла. Для зондирования возможного существования перехода в результате десольватации и/или дегидратации форму I анализируют термогравиметрическим гравиметрическим/дифференциальным термическим анализом (TG/DTA), результаты которого представлены на фиг. 3. Форма I демонстрирует потерю в массе на 11,28% при около 35°C , и эти результаты дополнительно дают возможность предположить, что форма I претерпевает переход в результате десольватации и/или дегидратации при около 35°C . Точку плавления около 203°C можно было наблюдать и при TGA тестировании. Следовательно, в некоторых вариантах кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина характеризуют согласно дифференциальной сканирующей калориметрии как имеющую эндотерму при около 35°C . В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина демонстрирует потерю в массе на около 11% при около 35°C , определенную TGA (термогравиметрическим анализом). В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина демонстрирует точку плавления около 203°C . На фиг. 4 показаны интегральные интенсивности и химические сдвиги сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для формы I. Интегралы подтверждают присутствие фенилацетата L-орнитина: 7,5 (ароматическая CH), 3,8 (CH, смежная с NH_2), 3,6 (CH_2 -группа фенилацетата), 3,15 (CH_2 , смежная с NH_2) и 1,9 (алифатические CH_2 -группы) м.д. (интегралы: 5:1:2:2:4 протонов; 1,2, 0,25, 0,5, 0,5, 1,0). Сигналы аминных и гидроксильных протонов не наблюдаются из-за протонного обмена как на цвиттер-ионе, так и месте солеобразования. Между тем фиг. 5 представляет результаты динамической сорбции паров (DVS) для формы I и показывает водопоглощение около 0,2 мас.%. XRPD результаты после DVS анализа (не показано) подтверждают, что форма I не переходит в другую полиморфную форму. Поэтому форма I может быть охарактеризована как негигроскопичная и стабильная на протяжении широкого диапазона влажности.

Исследование стабильности формы I на 7 день в условиях $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ (где RH - относительная влажность) показало, что при этих условиях происходит превращение в форму II. Кроме того, форма I превращается в форму II при повышенных температурах (например, 80° или 120°C), с или без приложения вакуума, по истечении 7 или 14 дней. Следовательно, форма I является метастабильной. Дифракцию рентгеновских лучей на монокристалле (SXRД) также используют для определения структуры формы I при -20° и -123°C , и эти результаты суммированы в табл. 1 и 2. Результаты подтверждают, что форма I представляет собой сольват, содержащий молекулы этанола и воды внутри элементарной ячейки кристаллической решетки. В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина может быть представлена формулой $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$. В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина может быть представлена формулой $[\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2][\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]\text{EtOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина демонстрирует согласно рентгеноструктурному кристаллографическому анализу монокристалла параметры кристалла, приблизительно равные следующему: размеры элементарной ячейки $a=5,3652(4) \text{ \AA}$, $b=7,7136(6) \text{ \AA}$, $c=20,9602(18) \text{ \AA}$, $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=94,986(6)^{\circ}$,

$\gamma=90^\circ$; моноклинная кристаллическая система и пространственная группа $P2_1$.

Таблица 1

Кристаллографические данные формы I, накопленные при -20°C

Эмпирическая формула	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ или [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_2$] [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$] EtOH· H_2O
Масса формулы	332,39
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
Размеры элементарной ячейки	$a=5,3652(4) \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$ $b=7,7136(6) \text{ \AA}$, $\beta=94,986(6)^\circ$ $c=20,9602(18) \text{ \AA}$, $\gamma=90^\circ$
Объем	$864,16(12) \text{ \AA}^3$
Число рефлексов	1516 ($2,5^\circ < \theta < 28^\circ$)
Плотность (вычисленная)	$1,277 \text{ мг/см}^3$

Таблица 2

Кристаллографические данные для формы I, накопленные при -123°C

Эмпирическая формула	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ или [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_2$] [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$] EtOH· H_2O
Масса формулы	332,39
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
Размеры элементарной ячейки	$a=5,3840(9) \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$ $b=7,7460(12) \text{ \AA}$, $\beta=95,050(12)^\circ$ $c=21,104(4) \text{ \AA}$, $\gamma=90^\circ$
Объем	$876,7(3) \text{ \AA}^3$
Число рефлексов	1477 ($2,5^\circ < \theta < 18^\circ$)
Плотность (вычисленная)	$1,259 \text{ мг/см}^3$

Форма II.

Точные конкретные условия для образования кристаллической формы II могут быть определены эмпирически, и это возможно лишь при предоставлении целого ряда способов, которые, как было установлено, являются подходящими для их использования на практике.

Таким образом, например, кристаллическую форму II можно получить путем кристаллизации при контролируемых условиях.

Кристаллическую форму II можно получить, например, путем упаривания насыщенного органического раствора фенилацетата L-орнитина. Неограничивающие примеры органических растворителей, которые могут быть использованы для получения формы II, включают этанол, ацетон, бензонитрил, дихлорметан (DCM), диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат (EtOAc), ацетонитрил (MeCN), метилацетат (MeOAc), нитрометан, трет-бутилметилловый эфир (ТВМЕ), тетрагидрофуран и толуол. Другие растворители могут давать смесь форм I и II, такие как, но не ограничиваясь ими, 1,4-диоксан, 1-бутанол, циклогексан, IPA, THF, MEK, MeOAc и вода. Кроме того, форму II можно получить осаждением фенилацетата L-орнитина из насыщенного органического раствора, добавляя антирастворитель для фенилацетата L-орнитина, такой как IPA. Форма II может осаждаться на протяжении широкого диапазона температур (например, комнатная температура, 4 и -21°C). Неограничивающие примеры подходящих растворителей для насыщенного органического раствора включают циклогексанон, 1-пропанол, диметилкарбонат, N-метилпирролидон (NMP), диизопропиловый эфир, диэтиловый эфир, этиленгликоль, диметилформамид (DMF), 2-бутанол, кумол, изобутилацетат, 3-метил-1-бутанол и анизол. Альтернативно те же перечисленные растворители (например, циклогексанон) могут быть использованы для образования раствора фенилацетата L-орнитина, и форма II может быть осаждена добавлением этанола в условиях окружающей среды. В качестве другого примера форму II можно также получить путем образования суспензии фенилацетата L-орнитина с перечисленными органическими растворителями и циклического воздействия температуры между 25 и 40°C каждые 4 ч на протяжении 18 циклов (или 72 ч).

Таким образом, в контексте обсуждения способов получения фенилацетата L-орнитина, раскрытых выше, способ может привести к получению формы II при использовании конкретных методов выделения. Например, для получения формы II фенилацетат L-орнитина может быть выделен путем добавления IPA или выпариванием органического растворителя.

На фиг. 6 представлена кристаллическая структура формы II, определенная с использованием дифракции рентгеновских лучей с рентгеновской съемкой по методу порошка (PXRD). Форма II, которая может быть получена способами, раскрытыми выше, характеризуется пиками при углах 2θ приблизи-

тельно 6,0°, 13,9°, 14,8°, 17,1°, 17,8° и 24,12°. Таким образом, в некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина имеет один или несколько пиков (например, один, два, три, четыре, пять или шесть пиков), выбранных из приблизительно 6,0°, 13,9°, 14,8°, 17,1°, 17,8° и 24,12° 2 θ .

На фиг. 7 представлены результаты, полученные дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), для формы II. Эти результаты указывают на точку плавления около 202°C, которая является приблизительно такой же, как точка плавления для формы I. Это дает возможность предположить, что форма I переходит в форму II после нагревания при температуре выше около 35°C. Кроме того, форму II анализируют, используя TG/DTA, и как показано на фиг. 8, она демонстрирует потерю в массе на около 9,7 мас.%, связанную с остаточным растворителем. Точку плавления около 202°C можно также наблюдать и при TGA тестировании. Следовательно, в некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина демонстрирует точку плавления около 202°C. 7-дневное исследование стабильности формы II в условиях 40°C/75%RH не обнаружило заметных следов фазового превращения. На самом деле форма II оказалась стабильной на протяжении 14 дней при воздействии на нее повышенных температур, изменения рН, УФ-излучения или кислорода. Таким образом, форму II считают стабильной.

На фиг. 9 показаны интегральные интенсивности и химические сдвиги сигналов ядерного магнитного резонанса (NMR) для формы II. Интегралы подтверждают присутствие фенилацетата L-орнитина: 7,5 (ароматическая CH), 3,8 (CH, смежная с NH₂), 3,6 (CH₂-группа фенилацетата), 3,15 (CH₂, смежная с NH₂) и 1,9 (алифатические CH₂-группы) м.д. (интегралы: 5:1:2:2:4 протонов; 7,0; 1,4; 2,9; 3,0; 5,9). Сигналы аминных и гидроксильных протонов не наблюдаются из-за протонного обмена как на цвиттер-ионе, так и месте солеобразования. Между тем фиг. 10 представляет результаты динамической сорбции паров (DVS) для формы II и показывает водопоглощение около 0,3 мас.%. XRPD результаты после DVS анализа (не показано) подтверждают, что форма II не переходит в другую полиморфную форму. Поэтому форма II может быть охарактеризована как негигроскопичная и стабильная на протяжении широкого диапазона влажности.

Дифракцию рентгеновских лучей на монокристалле (SXRД) используют также для определения структуры формы II при 23° и -123°C, и эти результаты суммированы в табл. 3 и 4. Результаты демонстрируют, что форма II является безводной и поэтому по структуре отличается от формы I. В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина может быть представлена формулой C₁₃H₂₀N₂O₄. В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина может быть представлена формулой [C₅H₁₃N₂O₂][C₈H₇O₂]. В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина демонстрирует согласно рентгеноструктурному кристаллографическому анализу монокристалла параметры кристалла, приблизительно равные следующему: размеры элементарной ячейки a=6,594(2) Å, α =90°, b=6,5448(18) Å, β =91,12(3)°, c=31,632(8) Å, γ =90°; моноклинные кристаллическая система и пространственная группа P2₁.

Таблица 3

Кристаллографические данные формы II, накопленные при 23°C

Эмпирическая формула	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ или [C ₅ H ₁₃ N ₂ O ₂][C ₈ H ₇ O ₂]
Масса формулы	268,31
Кристаллическая система	Моноклинные
Пространственная группа	P2 ₁
Размеры элементарной ячейки	a=6,594(2) Å, α =90° b=6,5448(18) Å, β =91,12(3)° c=31,632(8) Å, γ =90°
Объем	1364,9(7) Å ³
Число рефлексов	3890 (3°< θ <20,5°)
Плотность (вычисленная)	1,306 мг/см ³

Таблица 4

Кристаллографические данные для формы II, накопленные при -123°C

Эмпирическая формула	C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ или [C ₅ H ₁₃ N ₂ O ₂][C ₈ H ₇ O ₂]
Масса формулы	332,39
Кристаллическая система	Моноклинные
Пространственная группа	P2 ₁
Размеры элементарной ячейки	a=5,3652(4) Å, α =90° b=7,7136(6) Å, β =94,986(6)° c=20,9602(18) Å, γ =90°
Объем	864,16(12) Å ³
Число рефлексов	1516 (2,5°< θ <28°)
Плотность (вычисленная)	1,277 мг/см ³

Форма III.

Точные конкретные условия для образования кристаллической формы III могут быть определены эмпирически, и это возможно лишь при предоставлении целого ряда способов, которые, как было установлено, являются подходящими для их использования на практике.

Таким образом, например, форму III можно получить, размещая насыщенный раствор фенилацетата L-орнитина в среде охлаждения при температуре около -21°C , где раствор представляет собой смесь ацетона и воды (например, равные объемные части ацетона и воды). В качестве другого примера форму III можно получить, добавляя IPA в насыщенный раствор фенилацетата L-орнитина в 2-бутаноле при выполнении в условиях температуры окружающей среды. Кроме того, форму III можно получить, например, добавляя IPA в насыщенный раствор фенилацетата L-орнитина в изобутилацетате при выполнении при пониженных температурах около -21°C . Таким образом, в контексте обсуждения способов получения фенилацетата L-орнитина, раскрытых выше, способ может привести к получению формы III при использовании конкретных растворителей и методов выделения. Например, для получения формы III фенилацетат L-орнитина может быть получен в смеси ацетона и воды и затем размещен в холодной среде при температуре около -21°C . На фиг. 11 представлена кристаллическая структура формы III, определенной с использованием дифракции рентгеновских лучей с рентгеновской съемкой по методу порошка (PXRD). Форма III, которую можно получить способами, раскрытыми выше, характеризуется пиками при углах 2θ приблизительно $5,8^{\circ}$, $14,1^{\circ}$, $18,6^{\circ}$, $19,4^{\circ}$, $22,3^{\circ}$ и $24,8^{\circ}$. Таким образом, в некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина имеет один или несколько пиков (например, один, два, три, четыре, пять или шесть пиков), выбранных из приблизительно $5,8^{\circ}$, $14,1^{\circ}$, $18,6^{\circ}$, $19,4^{\circ}$, $22,3^{\circ}$ и $24,8^{\circ}$.

На фиг. 12 представлены результаты, полученные дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), для формы III. Эти результаты указывают на точку плавления около 203°C , которая является приблизительно такой же, как точки плавления для формы I и формы II. Кроме того, форма III демонстрирует эндотерму при около 40°C . Кроме того, форму III анализируют, используя метод TG/DTA, и, как показано на фиг. 13, она не демонстрирует никакой значимой потери массы до точки плавления. Поэтому форма III может быть охарактеризована как безводная. Точку плавления около 203°C можно также наблюдать и при TGA тестировании. Следовательно, в некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина демонстрирует точку плавления около 203°C . В некоторых вариантах кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина охарактеризовывают дифференциальной сканирующей калориметрией как имеющую эндотерму при около 40°C . В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина является безводной.

7-дневное исследование стабильности формы III в условиях $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ указало на то, что в этих условиях происходит превращение в форму II. В противоположность этому форма II является стабильной при повышенных температурах, с или без вакуума, на протяжении периода времени 7 или 10 дней. В соответствии с этим наиболее вероятно, что форма III является метастабильной, но более стабильной, чем форма I. На фиг. 14 показаны интегральные интенсивности и химические сдвиги сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для формы III. Интегралы подтверждают присутствие фенилацетата L-орнитина: 7,5 (ароматическая CH), 3,8 (CH, смежная с NH_2), 3,6 (CH_2 -группа фенилацетата), 3,15 (CH_2 , смежная с NH_2) и 1,9 (алифатические CH_2 -группы) м.д. (интегралы: 5:1:2:2:4 протонов; 4,2; 0,8; 1,7; 1,7; 3,0). Сигналы аминных и гидроксильных протонов не наблюдаются из-за протонного обмена как на цвиттер-ионе, так и месте солеобразования. Между тем фиг. 15 представляет результаты динамической сорбции паров (DVS) для формы III и показывает водопоглощение около 2,0 мас.%. XRPD результаты после DVS анализа (не показано) подтверждают, что форма III не переходит в другую полиморфную форму. Следовательно, форма III демонстрирует более высокое водопоглощение в сравнении с формами I и II; однако форма III все же характеризуется как негигроскопичная и стабильная на протяжении широкого диапазона влажности при комнатной температуре.

Форма V.

Точные конкретные условия для образования кристаллической формы III могут быть определены эмпирически, и это возможно лишь при предоставлении целого ряда методов, которые, как было установлено, являются подходящими для их использования на практике.

Таким образом, например, форму V можно получить, размещая насыщенный раствор фенилацетата L-орнитина в среде охлаждения при температуре около -21°C , где раствор представляет собой циклогексанон. В качестве другого примера такой же насыщенный раствор может дать форму V при выпаривании растворителя. Кроме того, форма V образуется из насыщенных растворов фенилацетата L-орнитина, имеющих диизопропиловый эфир в качестве растворителя. Например, насыщенный раствор, имеющий отношение растворителей диизопропилового эфира и IPA от около 1 до 2, может дать форму V при размещении его в среде охлаждения при температуре около 4°C . Аналогично, раствор, имеющий в качестве растворителя только диизопропиловый эфир, может дать форму V при размещении его в среде при температуре около -21°C . На фиг. 16 представлена кристаллическая структура формы V, определенной с использованием PXRD. Форма V, которую можно получить способами, раскрытыми выше, характеризу-

ется пиками при углах 2θ приблизительно $13,7^\circ$, $17,4^\circ$, $19,8^\circ$, $20,6^\circ$ и $23,7^\circ$. Таким образом, в некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина имеет один или несколько пиков (например, один, два, три, четыре или пять пиков), выбранных из приблизительно $13,7^\circ$, $17,4^\circ$, $19,8^\circ$, $20,6^\circ$ и $23,7^\circ$. На фиг. 17 представлены результаты, полученные дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), для формы V. Эти результаты указывают на точку плавления около 196°C , которая ниже точки плавления других форм. Кроме того, форма V демонстрирует эндотерму при около 174°C . Форму V также анализируют с использованием термогравиметрического анализа (TGA) и, как следует из фиг. 18, эта форма не демонстрирует никакой значимой потери массы до точки плавления. Поэтому форма V может быть охарактеризована как безводная. Точку плавления около 196°C можно было также наблюдать при TGA тестировании. В соответствии с этим в некоторых вариантах кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина характеризуют дифференциальной сканирующей калориметрией как имеющую эндотерму при около 174°C . В некоторых вариантах кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина является безводной.

На фиг. 19 показаны интегральные интенсивности и химические сдвиги сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для формы V. Интегралы подтверждают присутствие фенилацетата L-орнитина: 7,5 (ароматическая CH), 3,8 (CH, смежная с NH_2), 3,6 (CH_2 -группа фенилацетата), 3,15 (CH_2 , смежная с NH_2) и 1,9 (алифатические CH_2 -группы) м.д. (интегралы: 5:1:2:2:4 протонов; 4,2; 0,8; 1,7; 1,7; 3,0). Сигналы аминных и гидроксильных протонов не наблюдают из-за протонного обмена как на цвиттер-ионе, так и месте солеобразования. Между тем фиг. 19 представляет результаты динамической сорбции паров (DVS) для формы V и показывает водопоглощение около 0,75 мас.%. XRPD результаты после DVS анализа (не показано) подтверждают, что форма V переходит в форму II, но химический состав при этом не меняется. Поэтому форму V характеризуют как негигроскопичную, но нестабильную на протяжении широкого диапазона влажности.

7-дневное исследование стабильности формы V в условиях $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ указало на то, что в этих условиях происходит превращение в форму II; однако химический состав при этом не изменяется. Следовательно, наиболее вероятно, что форма V является метастабильной.

Способы лечения печеночной недостаточности или печеночной энцефалопатии.

Фенилацетат L-орнитина и, следовательно, любая из композиций фенилацетата L-орнитина, раскрытых в настоящем описании, могут вводиться субъекту для лечения или уменьшения интенсивности симптомов проявления печеночной недостаточности или печеночной энцефалопатии. Таким образом, фенилацетат L-орнитина может вводиться для улучшения состояния субъекта, например, субъекту, страдающему хроническим заболеванием печени, после провоцирующего приступа. В качестве другого примера фенилацетат L-орнитина может вводиться для устранения или замедления возникновения печеночной недостаточности или печеночной энцефалопатии. Фенилацетат L-орнитина может вводиться в комбинации субъекту для лечения печеночной энцефалопатии. Фенилацетат L-орнитина может вводиться для улучшения состояния пациента, страдающего печеночной энцефалопатией. Фенилацетат L-орнитина может вводиться для смягчения симптомов, связанных с печеночной энцефалопатией. Фенилацетат L-орнитина может вводиться для устранения печеночной энцефалопатии. Фенилацетат L-орнитина может вводиться для предотвращения или снижения возможности проявления первого эпизода печеночной энцефалопатии у человека с риском вспышки печеночной энцефалопатии. Фенилацетат L-орнитина может вводиться для снижения степени тяжести первого эпизода печеночной энцефалопатии у человека с риском вспышки печеночной энцефалопатии. Фенилацетат L-орнитина может вводиться для замедления наступления первого эпизода печеночной энцефалопатии у человека с риском вспышки печеночной энцефалопатии.

Развитие печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии, как правило, включает "провоцирующие приступы" (или "острые приступы"). Такие провоцирующие приступы включают кровотечение в желудочно-кишечном тракте, инфекцию (сепсис), тромбоз вен и обезвоживание. Вспышка такого острого приступа, вероятно, приводит к госпитализации. Пациент может страдать одним из этих острых приступов или испытать воздействие комбинации из этих острых приступов.

Субъекта, который подвергся вспышке острого приступа или у которого имеется подозрение на проявление острого приступа, лечат согласно данному изобретению фенилацетатом L-орнитина для предотвращения или снижения вероятности прогрессирования заболевания печени до декомпенсационного состояния. Следовательно, фенилацетат L-орнитина может предотвратить или снизить вероятность клинических последствий печеночной недостаточности, такой как печеночная энцефалопатия. Фенилацетат может быть использован для сохранения функции печени. Таким образом, применение фенилацетата L-орнитина может продлить жизнь пациента с заболеванием печени. В одном варианте предотвращаются метаболические последствия желудочно-кишечного кровотечения, такие как гипераммониемия, гипоизолейкемия и снижение синтеза белка, возникающие в период после кровотечения.

Как правило, лечение субъектов следует начинать как можно скорее после возникновения провоцирующего приступа или подозрения на проявление провоцирующего приступа (острый приступ). Предпочтительно лечение субъекта начинают до проявления повторных острых приступов. Более предпочти-

тельно лечение субъекта начинают после первого острого приступа. Таким образом, в некоторых вариантах субъекта, лечимого фенилацетатом L-орнитина, идентифицируют как пациента, испытавшего провоцирующий приступ, или как пациента с подозрением на проявление провоцирующего приступа (острый приступ).

К лечению, как правило, приступают сразу после возникновения острого приступа. Лечение можно начинать после симптома(ов) острого приступа или после того, как медицинским работником, таким как врач, парамедицинский работник или медицинская сестра, у пациента было обнаружено подозрение на возможную вспышку острого приступа. Лечение можно начинать после госпитализации субъекта. Таким образом, лечение можно начинать в пределах 6 ч, в пределах 3 ч, в пределах 2 ч или в пределах 1 ч после проявления симптома(ов) острого приступа или после обнаружения потенциальной возможности его вспышки. Лечение субъекта поэтому может начинаться в пределах от 1 до 48 ч, например от 1 до 36 ч или от 1 до 24 ч, после проявления симптома(ов) острого приступа или после обнаружения потенциальной возможности его вспышки.

Лечение может происходить на протяжении вплоть до 8 недель, например вплоть до 6 недель, вплоть до 4 недель или вплоть до 2 недель после проявления симптома(ов) острого приступа или после обнаружения потенциальной возможности его вспышки. Поэтому лечение может происходить на протяжении вплоть до 48 ч, например на протяжении вплоть до 36 ч или на протяжении вплоть до 24 ч после проявления симптома(ов) острого приступа или после обнаружения потенциальной возможности его вспышки. Как правило, лечение происходит до того момента времени, когда восстановление от последствий острого провоцирующего приступа станет очевидным.

Фенилацетат L-орнитина может также быть использован для лечения или уменьшения интенсивности симптомов гипераммониемии. Таким образом, фенилацетат L-орнитина может назначаться пациентам, идентифицированным как пациенты, имеющие избыточные уровни аммиака в крови, или пациентам, у которых проявляются симптомы избыточного аммиака в крови. Фенилацетат L-орнитина можно также вводить для снижения риска возникновения гипераммониемии. В некоторых вариантах фенилацетат L-орнитина можно вводить ежедневно на протяжении нечетко ограниченного периода времени. Например, суточные дозы можно вводить на протяжении всей жизни пациента или до тех пор, пока врач не определит, что пациент больше не имеет риска возникновения гипераммониемии. В некоторых вариантах терапевтически эффективное количество фенилацетата L-орнитина вводят для снижения риска возникновения гипераммониемии. В некоторых вариантах терапевтически эффективное количество фенилацетата L-орнитина вводят перорально для профилактики гипераммониемии.

Терапевтически эффективное количество фенилацетата L-орнитина вводят субъекту. Как должно быть очевидно специалисту в данной области, используемая *in vivo* доза, подлежащая введению, и конкретный способ введения могут зависеть от возраста, массы тела, степени тяжести заболевания и вида млекопитающего, подлежащего лечению, конкретных используемых соединений и конкретного использования, для которого эти соединения используют (см., например, Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", содержание которой включено в настоящее изобретение в полном объеме в виде ссылки, ссылаясь конкретно на главу 1, с. 1). Определение эффективных уровней доз, т.е. уровней доз, необходимых для достижения желаемого результата, может быть осуществлено специалистом в данной области, используя обычные фармакологические методы. Обычно клинические употребления препарата человеком начинают с более низких уровней доз, причем уровень дозы увеличивают до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое действие. Альтернативно для установления эффективных доз и пути введения композиций, идентифицированных согласно способам данного изобретения, могут быть использованы подходящие *in vitro* исследования, использующие общепринятые фармакологические методы.

Обычная доза фенилацетата L-орнитина может составлять от около 0,02 до около 1,25 г/кг массы тела (предпочтительно от около 0,1 до около 0,6 г/кг массы тела). Поэтому доза может составлять от около 500 мг до около 50 г (предпочтительно от около 5 г до около 40 г и более предпочтительно от около 10 г до около 30 г). Может вводиться разовая суточная доза. Альтернативно могут вводиться многократные дозы, например две, три, четыре или пять доз. Такие многократные дозы могут вводиться на протяжении периода времени один месяц, или две недели, или одна неделя. В некоторых вариантах разовая доза или многократные дозы, такие как две, три, четыре или пять доз, могут вводиться ежедневно.

Примеры и экспериментальные методы.

В нижеследующих примерах более подробно раскрываются дополнительные варианты, которые, как подразумевается, никоим образом не ограничивают объем формулы изобретения.

Дифракция рентгеновских лучей с рентгеновской съемкой по методу порошка (XRPD).

XRPD анализ осуществляют на усовершенствованном приборе Bruker D8 или Seimens D5000, сканируя образцы в диапазоне углов 2θ от 4° до 50° . В вариантах, использующих прибор Bruker D8, приблизительно 5 мг образца осторожно прессуют на образце-держателе одинарного 96-луночного планшета для XRPD. Затем образец загружают в дифрактометр Bruker D8-Discover и экспонируют на прохождение и анализируют, используя нижеследующие условия:

Оператор	D8-Discover
Источник необработанных данных	BRUKER-binary V3 (.RAW)
Оси сканирования	Gonio
Начальная позиция [$^{\circ}2\theta$]	4,000
Конечная позиция [$^{\circ}2\theta$]	49,9800
Размер сканирующего шага [$^{\circ}2\theta$]	0,0200
Время шага сканирования [с]	39,1393
Тип сканирования	Непрерывный
Смещение [$^{\circ}2\theta$]	0,0000
Тип дивергенционной щели	Фиксированный
Размер дивергенционной щели [$^{\circ}$]	2,0000
Длина образца [мм]	10,00
Размер щели перед детектором [мм]	0,1000
Температура измерения [$^{\circ}$ C]	25,00
Материал анода	Cu
K-Альфа1 [Å]	1,54060
K-Альфа2 [Å]	1,54443
K-Бета [Å]	1,39225
Отношение K-A2/K-A1	0,50000
Режим работы генератора	40 мА, 40 кВ
Тип дифрактометра	Неизвестный
Номер дифрактометра	0
Радиус гониометра [мм]	250,00
Дист. фокус-Диверг.щель [мм]	91,00
Монохроматор падающего луча	Нет
Вращение	Нет

В вариантах, использующих прибор Seimens D5000, приблизительно 5 мг образца осторожно прес-суют на предметном стекле, содержащем тонкий слой удерживающей пластичной смазки. Затем образец загружают в дифрактометр Seimens D5000, функционирующий в режиме отражения, и анализируют при вращении, используя ниже следующие экспериментальные условия:

Источник необработанных данных	Siemens-binary V2 (.RAW)
Начальная позиция [$^{\circ}2\theta$]	3,0000
Конечная позиция [$^{\circ}2\theta$]	50,000
Размер сканирующего шага [$^{\circ}2\theta$]	0,0200
Время шага сканирования [с]	0,8
Тип сканирования	Непрерывный
Смещение	0,0000
Тип дивергенционной щели	Фиксированный
Размер дивергенционной щели [$^{\circ}$]	1,0000
Длина образца [мм]	Различная
Размер щели перед детектором [мм]	0,2000
Температура измерения [$^{\circ}$ C]	20,00
Материал анода	Cu
K-Альфа1 [Å]	1,54060
K-Альфа2 [Å]	1,54443
K-Бета [Å]	1,39225
Отношение K-A2/K-A1	0,50000 (номинальное)
Режим работы генератора	40 мА, 40 кВ
Тип дифрактометра	d5000
Номер дифрактометра	0
Радиус гониометра [мм]	217,50
Монохроматор падающего луча	Нет
Монохроматор дифрагированного луча	(Графит)
Вращение	Да

Дифракция рентгеновских лучей на монокристалле (SXRO).

Все эксперименты осуществляют, используя дифрактометр Bruker Smart Apex, функционирующий в режиме Mo-K α -излучения. Если не оговорено особо, данные получают в режиме формирования изображений 60 ω -scan за 10 с, накопленных в трех различных положениях 2θ и φ .

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Приблизительно 5 мг образца отвешивают в алюминиевую DSC чашку весов и герметизируют алюминиевым колпачком с проколотыми отверстиями (негерметически). Затем чашку с образцом загружают в Seiko DSC6200 (снабженный холодильником), охлаждают и выдерживают при 25 $^{\circ}$ C. После стабилизации теплового потока образец и эталон нагревают до около 250 $^{\circ}$ C при скорости сканирования 10 $^{\circ}$ C/мин, и отслеживают величину полученного теплового эффекта. До анализа прибор калибруют по температуре и тепловому потоку, используя стандартный образец индия. Анализ образца осуществляют

в соответствии с программным обеспечением измерения Muse, где температуры тепловых эффектов объявляют как температуру начала проявления эффекта, измеряемую согласно техническим условиям производителя.

Термогравиметрический гравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA).

Приблизительно 5 мг образца отвешивают в алюминиевую чашку весов и загружают в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термоанализатор (DTA) и выдерживают при комнатной температуре. Затем образец нагревают со скоростью 10°C/мин от 25 до 300°C, и в течение этого времени отслеживают изменение массы образца наряду с соответствующими термальными эффектами (DTA). Азот используют в качестве продувочного газа при скорости потока 20 см³/мин. До анализа прибор калибруют по массе и температуре, используя эталонную гирию массой 100 мг и стандартный образец индия соответственно.

Динамическая сорбция паров (DVS).

Приблизительно 10 мг образца помещают в чашку весов из проволочной сетки для измерения сорбции паров и загружают в весовой элемент для динамической сорбции паров DVS-1, поставляемый Scientific and Medical Systems (SMS). Затем образец сушат, поддерживая окружающую среду с влажностью 0% до тех пор, пока не перестанет регистрироваться дальнейшее изменение массы. Затем образец подвергают воздействию профиля линейного роста относительной влажности (RH) в диапазоне 0-90% при 10% приращениях, выдерживая образец на каждой стадии до достижения постоянного значения массы (завершение стадии 99,5%). После завершения цикла сорбции образец сушат, используя такую же процедуру. Затем наносят на график изменение массы во время циклов сорбция/десорбция, что дает возможность определить гидроскопическую природу образца.

¹H ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Спектры протонного ядерного резонанса (¹H-ЯМР) регистрируют на приборе Bruker AC200. Образцы для снятия спектров ЯМР готовят в d-H₂O, и каждый образец получают при концентрации около 5 мг. Спектры ЯМР для бензоата L-орнитина и фенилацетата L-орнитина представлены на фиг. 21 и 22 соответственно.

Аппроксимации растворимости.

Аппроксимативно порции образца по 25 мг помещают в ампулы и добавляют 5 объемных приращений соответствующей системы-растворителя. Между каждым добавлением смесь проверяют на растворение, и если растворение неочевидно, смесь нагревают до 50°C и снова проверяют. Процедуру продолжают до тех пор, пока не будет наблюдаться растворение или до добавления 100 объемов растворителя.

Определение растворимости методом ВЭЖХ.

Получают суспензии каждого растворителя, и образцы встряхивают на протяжении 48 ч при 25°C. Каждый образец пропускают через фильтр, и фильтрат переносят в ВЭЖХ пробирку для анализа. Исходя из этих данных определяют растворимость фенилацетата L-орнитина для каждого растворителя.

Эксперименты по циклическому воздействию температуры.

Используя информацию, собранную из аппроксимаций растворимости, получают суспензии образца в 24 отдельных системах растворителя. Суспензии подвергают циклическому воздействию температуры при 40°C или 25°C в 4-часовых циклах на протяжении периода времени 72 ч. Твердые вещества визуально проверяют на наличие каких-либо заметных признаков разложения (т.е. изменение цвета) и затем, если нет деградации, выделяют фильтрацией. Твердые вещества подвергаются сушке в условиях окружающей среды на протяжении около 24 ч до анализа.

Эксперименты по разрушающему охлаждению.

Опыты по разрушающему охлаждению осуществляют, помещая насыщенные растворы образца в 24 отдельных системах растворителя, в среды 4 и -21°C на протяжении около 48 ч. Выделяют любые образовавшиеся твердые вещества, и эти твердые вещества предоставляют возможность подвергаться свободной сушке в условиях окружающей среды на протяжении около 24 ч до анализа.

Эксперименты по выпариванию растворителя.

Опыты по выпариванию растворителя проводят, предоставляя возможность насыщенным растворам образца свободно упариваться в условиях окружающей среды. Затем после завершения упаривания раствора досуха образовавшееся твердое вещество выделяют и анализируют.

Эксперименты по добавлению антирастворителя.

Опыты по добавлению антирастворителя проводят путем добавления антирастворителя в насыщенные растворы образца. Добавление продолжают до тех пор, пока не перестанет происходить дополнительное осаждение, и образцы доводят до различных температур на протяжении 24 ч: повышенной, окружающей среды, 4 или -21°. Затем твердое вещество выделяют и сушат в условиях окружающей среды на протяжении 24 ч перед анализом.

Микроскопия в поляризованном свете (PLM).

Наличие кристалличности (двойное лучепреломление) определяют, используя поляризационный оптический микроскоп Leica Leitz DMRB, оснащенный камерой высокого разрешения Leica и программным обеспечением ввода изображения (Firecam V.I.0). Все изображения регистрируют, используя 10x объектив, если не оговорено особо.

Анализ серебра.

Анализ серебра осуществляют на масс-спектрометре с индукционной плазмой (ICP-MS) Agilent 7500ce.

Истинные скорости растворения.

Приблизительно 100 мг каждой формы прессуют в диски, помещая вещество в пресс-форму (диаметр 12 мм) и сжимая пресс-форму под давлением 5 т в гидравлическом прессе на протяжении около 2 мин. Прибор для растворения Sotax AT7 соответствует EP2 и USP2, в котором для перемешивания среды используют мешалку. Каждую форму испытывают в следующих условиях pH: 1,0, 4,5 и 6,7, в стационарном состоянии диска (т.е. диски добавляют во время=0 с и дают им возможность опуститься на дно среды). Аликвоты среды объемом 1 см³ отбирают из сосудов для растворения во времена 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 120 с и анализируют на концентрацию API посредством ВЭЖХ. Строят кривые растворения, и исходя из первых 6 или 7 точек на кривых вычисляют истинные скорости растворения. Все испытания осуществляют при 37°C и скорости вращения мешалки 150 об/мин.

Инструментальные детали ВЭЖХ-УФ.

Прибор:	Agilent 1200
Колонка:	Gemini C18, 5 мкм, 150,0×4,6 мм
Температура колонки:	40°C
Подвижная фаза А:	Фосфатный буфер
Подвижная фаза В:	Ацетонитрил
Элюирование:	Градиент
λ:	210 нм
Объем инъецируемой пробы:	10 мкл
Скорость потока:	1 мл/мин

Тонкослойная хроматография (TLC).

Небольшое пятно раствора, содержащего образец, наносят на пластину, около одного сантиметра от основания пластины. Затем пластину погружают в TLC емкость (герметичный контейнер), содержащий смесь растворителей метанол:этилацетат (95:5). Растворитель перемещается по пластине благодаря капиллярному действию, и встречает смесь образца, которая растворяется и переносится смесью растворителя по пластине. Отмечают число пятен и для каждого пятна вычисляют значения R_f.

Инфракрасная спектроскопия (IR).

ИК-спектры регистрируют на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество вещества помещают в центр пластины спектрометра и получают спектры, используя следующие параметры:

Разрешение:	4 см ⁻¹
Время фонового сканирования:	16 сканов
Время сканирования образца:	16 сканов
Сбор данных:	4000 до 400 см ⁻¹
Результирующий спектр:	Коэффициент пропускания
Программное обеспечение:	OPUS версия 6

Исследования стабильности: среды с pH 1, 4, 7, 10 и 14.

Для каждой формы получают суспензии (перенасыщенный раствор: около 250 мкл раствора с определенным pH и в него добавляют твердое вещество до тех пор, пока больше не будет наблюдаться растворение, и около 100 мг твердого вещества остается в суспензии) в средах, имеющих различный pH: 1, 4, 7, 10 и 13,2. Суспензии постоянно встряхивают на протяжении периода времени 14 дней, и делают измерения на 7 и 14 день. Получают соответствующие буферы для каждого pH, которые подробно описаны ниже. Буфер, имеющий pH 1, получают растворением 372,75 мг хлорида калия в 25 мл деионизированной воды с получением 0,2 М раствора. Впоследствии добавляют 67 мл 0,2 М хлористоводородной кислоты (его получают из 5 М раствора; 10 мл добавляют к 40 мл деионизированной воды, получая 1 М раствор, который разбавляют далее; 20 мл добавляют к 80 мл деионизированной воды, получая требуемый 0,2 М раствор), достигая при этом требуемого pH. Буфер, имеющий pH 4, получают растворением 1,02 г гидрофталата калия в 50 мл деионизированной воды с получением 0,1 М раствора. Буфер, имеющий pH 7, получают растворением 680,00 мг дигидроортофосфата калия в 50 мл деионизированной воды с получением 0,1 М раствора. Впоследствии добавляют 29,1 мл 0,1 М гидроксида натрия (его получают из 1 М раствора; 5 мл добавляют к 45 мл деионизированной воды, получая требуемый 0,1 М раствор), достигая тем самым желаемый pH.

Буфер, имеющий pH 10, получают растворением 210,00 мг бикарбоната натрия в 50 мл деионизированной воды с получением 0,05 М раствора. Впоследствии добавляют 10,7 мл 0,1 М гидроксида натрия (его получают из 1 М раствора; 5 мл добавляют к 45 мл деионизированной воды, получая требуемый 0,1 М раствор), достигая тем самым желаемый pH.

Буфер, имеющий pH 13,2, получают растворением 372,75 мг хлорида калия в 25 мл деионизированной воды с получением 0,2 М раствора. Впоследствии добавляют 66 мл 0,2 М гидроксида натрия (его получают из 1 М раствора; 20 мл добавляют к 80 мл деионизированной воды, получая требуемый 0,2 М раствор), доводя тем самым pH до 13. Затем добавляют по каплям 1 М гидроксид натрия, достигая тре-

буемый pH.

Пример 1. Осаждение кристаллических форм.

Насыщенные растворы фенилацетата L-орнитина подвергают воздействию термоциклирования, охлаждения с термодекструкцией, упаривания или добавления антирастворителя, как описано выше. Для определения типа кристаллической формы (если она имеется) осадок анализируют посредством PLM и XRPD. Результаты представлены в табл. 5.

Из исследований по осаждению было идентифицировано шесть однозначно определяемых кристаллических структур, формы I-VI. Однако формы IV и VI были получены из растворов уксусной кислоты, и результаты ЯМР подтвердили, что эти формы принадлежат ацетату L-орнитина. Между тем в испытаниях 540-611 использовали образцы фенилацетата L-орнитина, изначально выделенного добавлением антирастворителя, этанола. Многие из этих примеров дали форму I, которая представляет собой этанольный сольват, и поэтому полагают, что эти образцы первоначально включали остаточный этанол. Следовательно, форма I не может быть получена при некоторых условиях, когда первоначальный образец не содержит остаточный этанол.

Таблица 5

Примеры получения кристаллических форм

Тест	Способ кристаллизации	Растворитель	Результаты
1	Термоциклирование	Циклогексанон	Форма II
2	Регулируемое охлаждение (4°C)	Циклогексанон	Нет твердого вещества
3	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Циклогексанон	Форма V
4	Упаривание	Циклогексанон	Форма V
5	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Циклогексанон	Нет твердого вещества
6	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Циклогексанон	Форма II
7	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Циклогексанон	Форма II
8	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Циклогексанон	Форма II
9	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Циклогексанон	Форма II
10	Добавление антирастворителя (этанол), (4°C)	Циклогексанон	Форма I
11	Добавление антирастворителя (этанол), (-21°C)	Циклогексанон	Форма I
12	Термоциклирование	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II
13	Регулируемое охлаждение (4°C)	Этанол/ацетон (50:50)	Нет твердого вещества
14	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Этанол/ацетон (50:50)	Форма III
15	Упаривание	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II
16	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II
17	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II

18	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II
19	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II
20	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Этанол/ацетон (50:50)	Форма II
21	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Этанол/ацетон (50:50)	Форма I
22	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Этанол/ацетон (50:50)	Форма I
23	Термоциклирование	Уксусная кислота	Форма IV
24	Регулируемое охлаждение (4°C)	Уксусная кислота	Нет твердого вещества
25	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Уксусная кислота	Нет твердого вещества
26	Упаривание	Уксусная кислота	Форма II
27	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Уксусная кислота	Форма VI
28	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Уксусная кислота	Форма IV
29	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Уксусная кислота	Форма IV
30	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Уксусная кислота	Форма IV
31	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Уксусная кислота	Форма IV
32	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Уксусная кислота	Форма IV
33	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Уксусная кислота	Форма IV
34	Термоциклирование	1-пропанол	Форма II
35	Регулируемое охлаждение (4°C)	1-пропанол	Форма II
36	Регулируемое охлаждение (-21°C)	1-пропанол	Форма II
37	Упаривание	1-пропанол	Форма II
38	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	1-пропанол	Форма II
39	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	1-пропанол	Форма II
40	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	1-пропанол	Форма II
41	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	1-пропанол	Форма II

42	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	1-пропанол	Форма II
43	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	1-пропанол	Форма I/II
44	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	1-пропанол	Форма I
45	Термоциклирование	Диметилкарбонат	Форма II
46	Регулируемое охлаждение (4°C)	Диметилкарбонат	Нет твердого вещества
47	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Диметилкарбонат	Форма II
48	Упаривание	Диметилкарбонат	Форма II
49	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Диметилкарбонат	Форма II
50	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Диметилкарбонат	Форма II
51	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Диметилкарбонат	Форма II
52	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Диметилкарбонат	Форма II
53	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Диметилкарбонат	Форма II
54	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Диметилкарбонат	Форма I
55	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Диметилкарбонат	Форма II
56	Термоциклирование	NMP [N-метил-2-пирролидон]	Форма II
57	Регулируемое охлаждение (4°C)	NMP	Форма II
58	Регулируемое охлаждение (-21°C)	NMP	Форма II
59	Упаривание	NMP	Форма II
60	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	NMP	Форма II
61	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	NMP	Форма II
62	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	NMP	Форма II
63	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	NMP	Форма II
64	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	NMP	Форма II
65	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	NMP	Форма I/II

66	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °С)	NMP	Форма II
67	Термоциклирование	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
68	Регулируемое охлаждение (4 °С)	EtOAc/циклогексан (1:2)	Нет твердого вещества
69	Регулируемое охлаждение (-21 °С)	EtOAc/циклогексан (1:2)	Нет твердого вещества
70	Упаривание	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
71	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
72	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
73	Добавление антирастворителя (IPA) (4 °С)	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
74	Добавление антирастворителя (IPA) (-21 °С)	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
75	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма II
76	Добавление антирастворителя (этанол) (4 °С)	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма I
77	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °С)	EtOAc/циклогексан (1:2)	Форма I/II
78	Термоциклирование	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
79	Регулируемое охлаждение (4 °С)	EtOAc/толуол (1:2)	Нет твердого вещества
80	Регулируемое охлаждение (-21 °С)	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
81	Упаривание	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
82	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
83	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
84	Добавление антирастворителя (IPA) (4 °С)	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
85	Добавление антирастворителя (IPA) (-21 °С)	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
86	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
87	Добавление антирастворителя (этанол) (4 °С)	EtOAc/толуол (1:2)	Форма I
88	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °С)	EtOAc/толуол (1:2)	Форма II
89	Термоциклирование	IPA [изопропиловый спирт] / диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II

90	Регулируемое охлаждение (4°C)	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма V
91	Регулируемое охлаждение (-21°C)	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
92	Упаривание	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
93	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
94	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
95	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
96	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
97	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма II
98	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма I
99	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	IPA/диизопропиловый эфир (1:2)	Форма I/II
100	Термоциклирование	DIPE	Форма II
101	Регулируемое охлаждение (4°C)	DIPE	Нет твердого вещества
102	Регулируемое охлаждение (-21°C)	DIPE	Форма V
103	Упаривание	DIPE	Форма II
104	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	DIPE	Форма II
105	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	DIPE	Форма II
106	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	DIPE	Форма II
107	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	DIPE	Форма II
108	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	DIPE	Форма II
109	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	DIPE	Форма I
110	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	DIPE	Форма II
111	Термоциклирование	Нитрометан/вода (20%)	Нет твердого вещества
112	Регулируемое охлаждение (4°C)	Нитрометан/вода (20%)	Нет твердого вещества
113	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Нитрометан/вода (20%)	Нет твердого вещества
114	Упаривание	Нитрометан/вода (20%)	Форма II
115	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Нитрометан/вода (20%)	Нет твердого вещества

116	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Нитрометан/вода (20%)	Форма II
117	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Нитрометан/вода (20%)	Форма II
118	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Нитрометан/вода (20%)	Форма II
119	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Нитрометан/вода (20%)	Форма II
120	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Нитрометан/вода (20%)	Форма I
121	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Нитрометан/вода (20%)	Форма I/II
122	Термоциклирование	Ацетон/вода (20%)	Нет твердого вещества
123	Регулируемое охлаждение (4°C)	Ацетон/вода (20%)	Форма II
124	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Ацетон/вода (20%)	Форма II
125	Упаривание	Ацетон/вода (20%)	Форма II
126	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Ацетон/вода (20%)	Форма II
127	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Ацетон/вода (20%)	Форма II
128	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Ацетон/вода (20%)	Форма II
129	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Ацетон/вода (20%)	Форма II
130	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Ацетон/вода (20%)	Форма II
131	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Ацетон/вода (20%)	Форма I
132	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Ацетон/вода (20%)	Форма II
133	Термоциклирование	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
134	Регулируемое охлаждение (4°C)	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
135	Регулируемое охлаждение (-21°C)	1,4 диоксан/вода (20%)	Нет твердого вещества
136	Упаривание	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
137	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
138	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II

139	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
140	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
141	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
142	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма I
143	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	1,4 диоксан/вода (20%)	Форма II
144	Термоциклирование	Диэтиловый эфир	Форма II
145	Регулируемое охлаждение (4°C)	Диэтиловый эфир	Нет твердого вещества
146	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Диэтиловый эфир	Нет твердого вещества
147	Упаривание	Диэтиловый эфир	Форма II
148	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Диэтиловый эфир	Форма II
149	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Диэтиловый эфир	Форма II
150	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Диэтиловый эфир	Форма II
151	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Диэтиловый эфир	Форма II
152	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Диэтиловый эфир	Форма II
153	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Диэтиловый эфир	Форма I
154	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Диэтиловый эфир	Форма I/II
155	Термоциклирование	Этиленгликоль	Форма II
156	Регулируемое охлаждение (4°C)	Этиленгликоль	Нет твердого вещества
157	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Этиленгликоль	Нет твердого вещества
158	Упаривание	Этиленгликоль	Нет твердого вещества
159	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Этиленгликоль	Форма II
160	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Этиленгликоль	Форма II
161	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Этиленгликоль	Форма II
162	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Этиленгликоль	Форма II
163	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Этиленгликоль	Форма II

164	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Этиленгликоль	Форма II
165	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Этиленгликоль	Форма II
166	Термоциклирование	меОAc/вода (20%)	Нет твердого вещества
167	Регулируемое охлаждение (4°C)	меОAc/вода (20%)	Нет твердого вещества
168	Регулируемое охлаждение (-21°C)	меОAc/вода (20%)	Нет твердого вещества
169	Упаривание	меОAc/вода (20%)	Форма II
170	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	меОAc/вода (20%)	Форма II
171	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	меОAc/вода (20%)	Форма II
172	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	меОAc/вода (20%)	Форма II
173	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	меОAc/вода (20%)	Форма II
174	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	меОAc/вода (20%)	Форма II
175	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	меОAc/вода (20%)	Форма I/II
176	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	меОAc/вода (20%)	Форма II
177	Термоциклирование	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
178	Регулируемое охлаждение (4°C)	меОН/ацетон (50:50)	Нет твердого вещества
179	Регулируемое охлаждение (-21°C)	меОН/ацетон (50:50)	Нет твердого вещества
180	Упаривание	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
181	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
182	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
183	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
184	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
185	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	меОН/ацетон (50:50)	Форма II
186	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	меОН/ацетон (50:50)	Форма I
187	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	меОН/ацетон (50:50)	Форма I/II

188	Термоциклирование	DMF [диметилформамид]	Форма II
189	Регулируемое охлаждение (4 °С)	DMF	Форма II
190	Регулируемое охлаждение (-21 °С)	DMF	Форма II
191	Упаривание	DMF	Форма II
192	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	DMF	Форма II
193	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	DMF	Форма II
194	Добавление антирастворителя (IPA) (4 °С)	DMF	Форма II
195	Добавление антирастворителя (IPA) (-21 °С)	DMF	Форма II
196	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	DMF	Форма II
197	Добавление антирастворителя (этанол) (4 °С)	DMF	Форма I/II
198	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °С)	DMF	Форма II
199	Термоциклирование	2-бутанол	Форма II
200	Регулируемое охлаждение (4 °С)	2-бутанол	Нет твердого вещества
201	Регулируемое охлаждение (-21 °С)	2-бутанол	Нет твердого вещества
202	Упаривание	2-бутанол	Форма II
203	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	2-бутанол	Форма III
204	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	2-бутанол	Форма II
205	Добавление антирастворителя (IPA) (4 °С)	2-бутанол	Форма II
206	Добавление антирастворителя (IPA) (-21 °С)	2-бутанол	Форма II
207	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	2-бутанол	Форма II
208	Добавление антирастворителя (этанол) (4 °С)	2-бутанол	Форма I/II
209	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °С)	2-бутанол	Форма I/II
210	Термоциклирование	Кумол	Форма II
211	Регулируемое охлаждение (4 °С)	Кумол	Нет твердого вещества
212	Регулируемое охлаждение (-21 °С)	Кумол	Нет твердого вещества
213	Упаривание	Кумол	Форма II
214	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Кумол	Форма II

215	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Кумол	Форма II
216	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Кумол	Форма II
217	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Кумол	Форма II
218	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Кумол	Форма II
219	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Кумол	Форма II
220	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Кумол	Форма I/II
221	Термоциклирование	Этилформиат	Форма II
222	Регулируемое охлаждение (4°C)	Этилформиат	Нет твердого вещества
223	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Этилформиат	Форма II
224	Упаривание	Этилформиат	Форма II
225	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Этилформиат	Форма II
226	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Этилформиат	Форма II
227	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Этилформиат	Форма II
228	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Этилформиат	Форма II
229	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Этилформиат	Форма II
230	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Этилформиат	Форма I
231	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Этилформиат	Форма I/II
232	Термоциклирование	Изобутилацетат	Форма II
233	Регулируемое охлаждение (4°C)	Изобутилацетат	Нет твердого вещества
234	Регулируемое окружение (-21°C)	Изобутилацетат	Форма II
235	Упаривание	Изобутилацетат	Нет твердого вещества
236	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Изобутилацетат	Форма II
237	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Изобутилацетат	Форма II
238	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Изобутилацетат	Форма II

239	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Изобутилацетат	Форма III
240	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Изобутилацетат	Форма II
241	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Изобутилацетат	Форма II
242	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Изобутилацетат	Форма I/II
243	Термоциклирование	3-метил-1-бутанол	Форма II
244	Регулируемое охлаждение (4°C)	3-метил-1-бутанол	Нет твердого вещества
245	Регулируемое охлаждение (-21°C)	3-метил-1-бутанол	Нет твердого вещества
246	Упаривание	3-метил-1-бутанол	Форма II
247	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	3-метил-1-бутанол	Форма II
248	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	3-метил-1-бутанол	Форма II
249	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	3-метил-1-бутанол	Форма II
250	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	3-метил-1-бутанол	Форма II
251	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	3-метил-1-бутанол	Форма II
252	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	3-метил-1-бутанол	Форма I/II
253	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	3-метил-1-бутанол	Форма I/II
254	Термоциклирование	Анизол	Форма II
255	Регулируемое охлаждение (4°C)	Анизол	Нет твердого вещества
256	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Анизол	Форма II
257	Упаривание	Анизол	Форма II
258	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Анизол	Форма II
259	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Анизол	Форма II
260	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Анизол	Форма II
261	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Анизол	Форма II/IV
262	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Анизол	Форма II

263	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Анизол	Форма II
264	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Анизол	Форма I
265	Термоциклирование	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
266	Регулируемое охлаждение (4°C)	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Нет твердого вещества
267	Регулируемое охлаждение (-21°C)	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Нет твердого вещества
268	Упаривание	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
269	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
270	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
271	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
272	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
273	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
274	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма II
275	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	IPA/изопропил-ацетат (1:2)	Форма I
276	Термоциклирование	EtOH: 1% H ₂ O	Форма II
277	Регулируемое охлаждение (4°C)	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
278	Регулируемое охлаждение (-21°C)	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
279	Упаривание	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
280	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
281	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
282	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
283	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
284	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
285	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
286	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	EtOH: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
287	Термоциклирование	EtOH: 3% H ₂ O	Форма II

288	Регулируемое охлаждение (4°C)	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
289	Регулируемое охлаждение (-21°C)	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
290	Упаривание	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
291	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
292	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
293	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
294	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
295	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
296	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
297	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	EtOH: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
298	Термоциклирование	EtOH: 5% H ₂ O	Форма II
299	Регулируемое охлаждение (4°C)	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
300	Регулируемое охлаждение (-21°C)	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
301	Упаривание	EtOH: 5% H ₂ O	Форма II
302	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
303	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	EtOH: 5% H ₂ O	Форма II
304	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
305	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
306	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
307	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
308	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	EtOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
309	Термоциклирование	IPA: 1% H ₂ O	Форма II
310	Регулируемое охлаждение (4°C)	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
311	Регулируемое охлаждение (-21°C)	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
312	Упаривание	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
313	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества

314	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
315	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
316	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
317	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
318	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
319	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	IPA: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
320	Термоциклирование	IPA: 3% H ₂ O	Форма II
321	Регулируемое охлаждение (4°C)	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
322	Регулируемое охлаждение (-21°C)	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
323	Упаривание	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
324	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
325	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
326	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
327	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
328	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
329	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
330	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	IPA: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
331	Термоциклирование	IPA: 5% H ₂ O	Форма II
332	Регулируемое охлаждение (4°C)	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
333	Регулируемое охлаждение (-21°C)	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
334	Упаривание	IPA: 5% H ₂ O	Форма II
335	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
336	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
337	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	IPA: 5% H ₂ O	нет твердого вещества
338	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества

339	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
340	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
341	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	IPA: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
342	Термоциклирование	ACN: 1% H ₂ O	Форма II
343	Регулируемое охлаждение (4°C)	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
344	Регулируемое охлаждение (-21°C)	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
345	Упаривание	ACN: 1% H ₂ O	Форма II
346	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
347	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
348	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
349	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
350	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
351	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
352	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	ACN: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
353	Термоциклирование	ACN: 6% H ₂ O	Форма II
354	Регулируемое охлаждение (4°C)	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
355	Регулируемое охлаждение (-21°C)	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
356	Упаривание	ACN: 6% H ₂ O	Форма II
357	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
358	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
359	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
360	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
361	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
362	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества
363	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	ACN: 6% H ₂ O	Нет твердого вещества

364	Термоциклирование	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
365	Регулируемое охлаждение (4°C)	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
366	Регулируемое охлаждение (-21°C)	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
367	Упаривание	ACN: 12% H ₂ O	Форма II
368	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
369	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	ACN: 12% H ₂ O	Форма II
370	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	ACN; 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
371	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	ACN: 12% H ₂ O	Форма II
372	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
373	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
374	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	ACN: 12% H ₂ O	Нет твердого вещества
375	Термоциклирование	DMF [диметилформ-амид]: 5% H ₂ O	Форма II
376	Регулируемое охлаждение (4°C)	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
377	Регулируемое охлаждение (-21°C)	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
378	Упаривание	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
379	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
380	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
381	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
382	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
383	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
384	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
385	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	DMF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
386	Термоциклирование	DMF: 15% H ₂ O	Форма II
387	Регулируемое охлаждение (4°C)	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
388	Регулируемое охлаждение (-21°C)	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
389	Упаривание	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества

390	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
391	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
392	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
393	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
394	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
395	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
396	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	DMF: 15% H ₂ O	Нет твердого вещества
397	Термоциклирование	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
398	Регулируемое охлаждение (4°C)	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
399	Регулируемое охлаждение (-21°C)	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
400	Упаривание	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
401	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
402	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
403	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
404	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
405	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
406	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	DMF: 30% H ₂ O	Нет твердого вещества
407	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	DMF: 30% H ₂ O	Форма II
408	Термоциклирование	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Форма II
409	Регулируемое охлаждение (4°C)	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
410	Регулируемое охлаждение (-21°C)	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
411	Упаривание	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
412	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
413	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества

414	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
415	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
416	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
417	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
418	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	1,4-диоксан: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
419	Термоциклирование	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Форма II
420	Регулируемое охлаждение (4°C)	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
421	Регулируемое охлаждение (-21°C)	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
422	Упаривание	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Форма II
423	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
424	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
425	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
426	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
427	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
428	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
429	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	1,4-диоксан: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
430	Термоциклирование	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Форма II
431	Регулируемое охлаждение (4°C)	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
432	Регулируемое охлаждение (-21°C)	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
433	Упаривание	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Форма II
434	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
435	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
436	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
437	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества

438	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
439	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
440	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	1,4-диоксан: 10% H ₂ O	Нет твердого вещества
441	Термоциклирование	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
442	Регулируемое охлаждение (4°C)	MeOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
443	Регулируемое охлаждение (-21°C)	MeOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
444	Упаривание	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
445	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
446	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
447	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
448	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
449	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	MeOH: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
450	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
451	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	MeOH: 5% H ₂ O	Форма II
452	Термоциклирование	MeOH: 20% H ₂ O	Нет твердого вещества
453	Регулируемое охлаждение (4°C)	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
454	Регулируемое охлаждение (-21°C)	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
455	Упаривание	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
456	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
457	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
458	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
459	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
460	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II
461	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	MeOH: 20% H ₂ O	Форма II

462	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	MeOH: 20% H ₂ O	Форма I/II
463	Термоциклирование	MeOH: 50% H ₂ O	Форма II
464	Регулируемое охлаждение (4°C)	MeOH: 50% H ₂ O	Форма II
465	Регулируемое охлаждение (-21°C)	MeOH: 50% H ₂ O	Форма II
466	Упаривание	MeOH: 50% H ₂ O	Нет твердого вещества
467	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	MeOH: 50% H ₂ O	Форма II
468	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	MeOH: 50% H ₂ O	Нет твердого вещества
469	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	MeOH: 50% H ₂ O	Форма II
470	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	MeOH: 50% H ₂ O	Нет твердого вещества
471	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	MeOH: 50% H ₂ O	Форма II
472	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	MeOH: 50% H ₂ O	Форма I
473	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	MeOH: 50% H ₂ O	Форма I/II
474	Термоциклирование	THF: 1% H ₂ O	Форма II
475	Регулируемое охлаждение (4°C)	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
476	Регулируемое охлаждение (-21°C)	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
477	Упаривание	THF: 1% H ₂ O	Форма II
478	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
479	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
480	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
481	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
482	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
483	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
484	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	THF: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
485	Термоциклирование	THF: 3% H ₂ O	Форма II
486	Регулируемое охлаждение (4°C)	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
487	Регулируемое охлаждение (-21°C)	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
488	Упаривание	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества

489	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
490	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	THF: 3% H ₂ O	Форма II
491	Добавление антирастворителя (IPA) (4 °C)	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
492	Добавление антирастворителя (IPA) (-21 °C)	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
493	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
494	Добавление антирастворителя (этанол) (4 °C)	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
495	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °C)	THF: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
496	Термоциклирование	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
497	Регулируемое охлаждение (4 °C)	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
498	Регулируемое охлаждение (-21 °C)	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
499	Упаривание	THF: 5% H ₂ O	Форма II
500	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
501	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
502	Добавление антирастворителя (IPA) (4 °C)	THF: 5% H ₂ O	Форма II
503	Добавление антирастворителя (IPA) (-21 °C)	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
504	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
505	Добавление антирастворителя (этанол) (4 °C)	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
506	Добавление антирастворителя (этанол) (-21 °C)	THF: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
507	Термоциклирование	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Форма II
508	Регулируемое охлаждение (4 °C)	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
509	Регулируемое охлаждение (-21 °C)	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
510	Упаривание	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Форма II
511	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
512	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества

513	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
514	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
515	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
516	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
517	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Бутан-1-ол: 1% H ₂ O	Нет твердого вещества
518	Термоциклирование	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Форма II
519	Регулируемое охлаждение (4°C)	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
520	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
521	Упаривание	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Форма II
522	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
523	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
524	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
525	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
526	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
527	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
528	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Бутан-1-ол: 3% H ₂ O	Нет твердого вещества
529	Термоциклирование	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Форма II
530	Регулируемое охлаждение (4°C)	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
531	Регулируемое охлаждение (-21°C)	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
532	Упаривание	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Форма II
533	Добавление антирастворителя (IPA), повышенная температура	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
534	Добавление антирастворителя (IPA), температура окружающей среды	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Форма II
535	Добавление антирастворителя (IPA) (4°C)	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
536	Добавление антирастворителя (IPA) (-21°C)	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества

537	Добавление антирастворителя (этанол), температура окружающей среды	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
538	Добавление антирастворителя (этанол) (4°C)	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
539	Добавление антирастворителя (этанол) (-21°C)	Бутан-1-ол: 5% H ₂ O	Нет твердого вещества
540	Термоциклирование	1,4-диоксан	Форма I
541	Упаривание	1,4-диоксан	Форма I/II
542	Добавление антирастворителя	1,4-диоксан	Нет твердого вещества
543	Термоциклирование	1-бутанол	Форма I
544	Упаривание	1-бутанол	Форма I/II
545	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	1-бутанол	Форма III
546	Термоциклирование	Этанол	Форма I
547	Упаривание	Этанол	Форма II
548	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Этанол	Форма I
549	Термоциклирование	Ацетон	Форма I
550	Упаривание	Ацетон	Форма II
551	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Ацетон	Форма III
552	Термоциклирование	Бензонитрил	Форма I
553	Упаривание	Бензонитрил	Форма II
554	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Бензонитрил	Форма II
555	Термоциклирование	Циклогексан	Форма I
556	Упаривание	Циклогексан	Форма II
557	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Циклогексан	Нет твердого вещества
558	Термоциклирование	DCM [дихлорметан]	Форма I
559	Упаривание	DCM	Форма II
560	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	DCM	Форма III
561	Термоциклирование	DMSO [диметил-сульфоксид]	Форма I
562	Упаривание	DMSO	Форма II/II
563	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	DMSO	Нет твердого вещества/нет твердого вещества
564	Термоциклирование	EtOAc	Форма I
565	Упаривание	EtOAc	Форма II
566	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	EtOAc	Форма III
567	Термоциклирование	Гептан	Форма I
568	Упаривание	Гептан	Форма I/II
569	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Гептан	Нет твердого вещества/нет твердого вещества
570	Термоциклирование	IPA	Форма I
571	Упаривание	IPA	Форма I/II
572	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	IPA	Нет твердого вещества
573	Термоциклирование	IPA: вода (1%)	Форма I
574	Упаривание	IPA: вода (1%)	Форма II

575	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	IPA:вода (1%)	Нет твердого вещества/нет твердого вещества
576	Термоциклирование	MeCN [ацетонитрил]	Форма I
577	Упаривание	MeCN	Форма II
578	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	MeCN	Форма I/III
579	Термоциклирование	MeCN:вода (1%)	Форма I
580	Упаривание	MeCN:вода (1%)	Форма I/II
581	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	MeCN:вода (1%)	Нет твердого вещества
582	Термоциклирование	MEK	Форма I
583	Упаривание	MEK	Форма I/II
584	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	MEK	Форма III
585	Термоциклирование	MeOAc	Форма I
586	Упаривание	MeOAc	Форма II
587	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	MeOAc	Форма III
588	Термоциклирование	MeOH	Форма I
589	Упаривание	MeOH	Форма I/II
590	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	MeOH	Форма III
591	Термоциклирование	MIBK	Форма I
592	Упаривание	MIBK	Форма II
593	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	MIBK	Нет твердого вещества
594	Термоциклирование	Нитрометан	Форма I
595	Упаривание	Нитрометан	Форма II
596	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Нитрометан	Форма I
597	Термоциклирование	ТВМЕ [трет-бутилметилловый эфир]	Форма I
598	Упаривание	ТВМЕ	Форма II
599	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	ТВМЕ	Форма I
600	Термоциклирование	THF	Форма I
601	Упаривание	THF	Форма II
602	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	THF	Форма I/III
603	Термоциклирование	THF:вода (1%)	Форма I
604	Упаривание	THF:вода (1%)	Форма I/II
605	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	THF:вода (1%)	Нет твердого вещества
606	Термоциклирование	Толуол	Форма I
607	Упаривание	Толуол	Форма II
608	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Толуол	Форма III
609	Термоциклирование	Вода	Нет твердого вещества
610	Упаривание	Вода	Форма I/II
611	Добавление антирастворителя (гексан) (4°C)	Вода	Форма III

Пример 2. Исследования истинного растворения.

Скорости истинного растворения для форм I, II и III измеряли в различных pH условиях 1,0, 4,5 и 6,7. Результаты представлены ниже в табл. 6. В каждом случае полное растворение достигается меньше чем за 3 мин. Неожиданно для формы II была обнаружена pH зависимость; при этом скорость истинного растворения возрастает с увеличением pH. В противоположность этому скорости растворения форм I и III, по-видимому, не зависят от изменения pH.

Таблица 6
Вычисленные скорости истинного растворения (мг/см²/с)

	1,0	4,5	6,7
Форма I	0,41	0,44	0,37
Форма II	0,26	0,34	0,62
Форма III	0,49	0,44	0,45

Пример 3. Исследования растворимости.

Растворимость фенилацетата L-орнитина аппроксимировали согласно способам, раскрытым выше. Были протестированы 24 системы-растворителей: 1,4-диоксан, 1-бутанол, этанол, ацетон, бензонитрил, циклогексан, DCM, DMSO, EtOAc, гептан, IPA, IPA (1% H₂O), MeCN, MeCN (1% H₂O), MEK, MeOAc, метанол, MIBK, нитрометан, THF, THF (1% H₂O), толуол и вода. Фенилацетат L-орнитина демонстрировал растворимость в воде, тогда как в остальных перечисленных выше системах-растворителях фенилацетат L-орнитина оказался, по существу, нерастворимым.

Кроме того, получали суспензии фенилацетата L-орнитина в воде и затем их фильтровали. Концентрацию фильтрата анализировали посредством ВЭЖХ, и результаты исследования показывают растворимость фенилацетата L-орнитина, равную около 1,072 мг/мл. Определения растворимости с помощью ВЭЖХ были также проведены для нижеследующих пяти растворителей: этанол, ацетон, метанол, ДМСО и IPA. Эти результаты систематизированы в табл. 7.

Таблица 7
Определения растворимости согласно ВЭЖХ

Растворитель	Растворимость (мг/мл)	Площадь пика	Комментарии
EtOH	<0,0033	N/A	Небольшой пик
Ацетон	0	0	Содержание API за нижним пределом количественного определения (LLOQ)
MeOH	0,0033	1906,75	Разрешенный пик
ДМСО	>0,0033	N/A	Плечо на ДМСО пике
IPA	0	0	Содержание API за LLOQ

Эти результаты свидетельствуют о том, что оба, и ацетон, и IPA, являются подходящими в качестве антирастворителей для осаждения фенилацетата L-орнитина. В противоположность этому растворители с измеримой растворимостью являются менее благоприятными для осаждения кристаллических форм фенилацетата L-орнитина. Наконец, растворимость фенилацетата L-орнитина также определяли в различных смесях IPA и воды, используя ВЭЖХ. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8
Определения растворимостей (IPA/вода) согласно ВЭЖХ

% IPA	Площадь пика	Растворимость (мг/мл)
100	0	0
90	295	0,0054
80	2634	0,0455
70	8340	0,1433

Пример 4. Мелкосерийный способ получения фенилацетата L-орнитина.

Около 8,4 г (0,049 мол.) L-орнитина HCl растворяли в 42 мл H₂O и отдельно около 11,4 г бензоата серебра растворяли в 57 мл ДМСО. Впоследствии раствор бензоата серебра добавляли к раствору HCl L-орнитина. Перемешивание двух смесей приводило к непосредственному экзотермическому осаждению твердого вещества цвета слоновой кости (AgCl). Твердое вещество удаляли вакуумной фильтрацией, при этом сохраняя фильтрат (бензоат L-орнитина в растворе). К фильтрату добавляли 200 мл IPA, и смесь охлаждали до 4°C. Через приблизительно 3 ч происходило осаждение кристаллического твердого вещества (бензоат L-орнитина), которое выделяли вакуумной фильтрацией. Выход 60%.

7,6 г (0,03 мол.) бензоата L-орнитина растворяли в 38 мл H₂O и около 4,4 г фенилацетата натрия растворяли в 22 мл H₂O. Впоследствии раствор фенилацетата натрия добавляли к раствору бензоата L-орнитина и оставляли перемешиваться в течение около 10 мин. Добавляли около 240 мл IPA (8:2

IPA:H₂O), и раствор перемешивали в течение 30 мин до его охлаждения до 4°C. Через приблизительно 3 ч при 4°C происходило осаждение кристаллического твердого вещества (фенилацетат L-орнитина). Осадок выделяли вакуумной фильтрацией и промывали 48-144 мл IPA. Выход 57%.

Пример 5. Крупносерийный способ получения фенилацетата L-орнитина.

Две отдельные партии фенилацетата L-орнитина получали следующим образом:

Около 75 кг моногидрохлорида L-орнитина растворяли в 227 кг воды. К полученному раствору добавляли 102 кг бензоата серебра, растворенного в 266 кг ДМСО, при комнатной температуре в пределах 2 ч. В начальной стадии наблюдали сильный разогрев, и происходило осаждение хлорида серебра. Резервуар, содержащий раствор, затем промывали 14 кг ДМСО, и содержимое добавляли к реакционной массе. Для удаления образовавшегося хлорида серебра реакционную массу фильтровали через линзовый фильтр, полученный из 10 кг целлита, и GAF фильтр с порами 1 мм. После фильтрации фильтр промывали дополнительными 75 кг воды. Затем реакционную массу нагревали при 35±2°C и добавляли 80 кг фенилацетата натрия. На этой стадии реакционную массу перемешивали при 35±2°C в течение по меньшей мере 30 мин.

Для осаждения конечного продукта, API, к реакционной массе добавляли 353 кг изопропилового спирта. Затем реакционную массу охлаждали до 0±3°C в пределах 6 ч, перемешивали в течение 1 ч, и затем продукт выделяли, используя центрифугу.

Получали около 86 кг конечного влажного продукта. Затем продукт сушили при 40±5°C на протяжении от около 6,5 до 8 ч, получая около 75 кг фенилацетата L-орнитина. Выход 63,25%. В табл. 9 представлены измерения, имеющие отношение к конечному продукту.

Таблица 9

Аналитические результаты для крупносерийного способа

Тест	Партия 1	Партия 2
Чистота	98,80%	98,74%
Бензоат	0,17%	0,14%
Серебро	28 ч/млн	157 ч/млн
Хлорид	[] 0,006%	0,005%
Натрий	7 ч/млн	26 ч/млн
Суммарные примеси	0,17%	0,14%
Физическая форма	Форма II	Форма II

Пример 6. Снижение содержания серебра в фенилацетате L-орнитина.

Партия 2 из примера 5 показывала большие количества серебра (157 ч./млн), и поэтому были проведены исследования, направленные на снижение содержания серебра. Были проведены девять опытов; при этом каждый включал растворение около 20 г фенилацетата L-орнитина из партии 2 в 1,9 частях воды и затем последующее добавление 10,8 частей IPA. Кристаллическую форму выделяли при 0°C фильтрацией.

В четырех опытах 8,0 или 80 мг поглотителей тяжелых металлов SMOPEX 102 или SMOPEX 112 добавляли к водному раствору и перемешивали в течение 2 ч. Поглотители тяжелых металлов не снижали содержание серебра ниже 126 ч./млн. Между тем, в другом опыте, использующем общие условия, раскрытые выше, содержание серебра снижалось до 179 ч./млн. В следующем опыте фенилацетат L-орнитина находился в виде суспензии в растворе IPA, а не в кристаллическом виде; однако и в этом опыте содержание серебра не понизилось ниже 144 ч./млн.

Последние три опыта включали добавление разбавленной HCl к раствору с целью осаждения остаточного количества серебра в виде AgCl. Затем осадок удаляли фильтрацией. Три опыта включали добавление: (1) 1,0 г 0,33% HCl при 20°C; (2) 1,0 г 0,33% HCl при 30°C и (3) 0,1 г 3,3% HCl при 20°C. В этих трех опытах содержание серебра снизилось до 30, 42 и 33 ч./млн соответственно, и в каждом опыте выход фенилацетата L-орнитина составлял больше чем 90%. Таким образом, добавление HCl оказалось эффективным для снижения количества остаточного серебра.

Пример 6'. Способ получения фенилацетата L-орнитина без промежуточной соли.

В качестве общей методики гидрохлорид L-орнитина суспендировали в растворителе. После этого реакционную массу нагревали и к ней добавляли основание, метоксид натрия. Образовавшийся при этом NaCl удаляли из системы фильтрацией. Для образования фенилацетата L-орнитина реакционную массу охлаждали, и к реакционной массе добавляли молярный эквивалент фенилуксусной кислоты. Конечный продукт выделяли, промывали и сушили. Резюме пробных опытов для данного способа приводятся в табл. 10.

Таблица 10

Пробные опыты способа

Пробный опыт	Основание	Экв. основания	Растворитель
1	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	MeOH
2	NaOMe 21% в MeOH	0,95 экв.	IPA
3	NaOMe 21% в EtOH	1,0 экв.	EtOH
4	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	MeOH
5	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	MeOH w/IPA для осаждения
6	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	Ацетонитрил
7	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	Вода/IPA
8	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	Вода/IPA
9	NaOMe 21% в MeOH	1,0 экв.	Н-бутанол

Было установлено, что полученный фенилацетат L-орнитина содержит большие количества хлорида (по меньшей мере 1 мас.%) и предположительно включает сходные количества натрия. Выходы составили около 50% для пробных опытов 2, 4 и 5.

Пример 7. Исследования термической стабильности форм I, II и III.

Образцы форм I, II и III хранили при повышенных температурах и обозначенных условиях, в общих чертах представленных в табл. 11. Для достижения пониженного давления образцы форм вакуумировали до 600 фунт/дюйм. Для установления наличия каких-либо изменений, произошедших в веществе, конечные композиции подвергали тестированию методами XRPD, ЯМР, ИК и ВЭЖХ.

Наиболее примечательно то, что форма III не переходит в форму II в условиях вакуума при 120°C, а скорее в этих условиях демонстрирует химическое разложение, причем более высокое в сравнении с формами I и II. Между тем форма III превращается в форму II и демонстрирует существенное химическое разложение при 120°C в отсутствие вакуума.

Во всех испытаниях форма I превращается в форму II, однако наиболее интересно то, что форма I демонстрирует существенное химическое разложение при 120°C в отсутствие вакуума. Таким образом, превращение из формы I не демонстрирует такой же химической стабильности как форма II, что неожиданно, принимая во внимание, что вещество легко превращается в форму II. Форма II оказалась стабильной и она не претерпевала химический распад во всех испытаниях. Таким образом, форма II является наиболее стабильной. Между тем форма III является более стабильной, чем форма I; тем не менее, обе формы демонстрируют существенное химическое разложение при 120°C в отсутствие вакуума.

Таблица 11

Испытания термической стабильности

Испытание	Исходная форма	Температура	Условие	Период	Результаты
1	Форма I	80°C	Нет вакуума	7 дней	Форма II, нет разложения
2	Форма I	80°C	Вакуум	7 дней	Форма II, нет разложения
3	Форма I	80°C	Нет вакуума	14 дней	Форма II, нет разложения
4	Форма I	80°C	Вакуум	14 дней	Форма II, нет разложения

5	Форма II	80°C	Нет вакуума	7 дней	Форма II, нет разложения
6	Форма II	80°C	Вакуум	7 дней	Форма II, нет разложения
7	Форма II	80°C	Нет вакуума	14 дней	Форма II, нет разложения
8	Форма II	80°C	Вакуум	14 дней	Форма II, нет разложения
5	Форма III	80°C	Нет вакуума	7 дней	Форма III, нет разложения
5	Форма III	80°C	Нет вакуума	14 дней	Форма III, нет разложения
6	Форма I	120°C	Нет вакуума	7 дней	Форма II (>96% API)
7	Форма I	120°C	Вакуум	7 дней	Форма II (>99,9% API)
8	Форма I	120°C	Нет вакуума	14 дней	Форма II (37% API)
9	Форма I	120°C	Вакуум	14 дней	Форма II (>96% API)
8	Форма II	120°C	Нет вакуума	7 дней	Форма II (98,6% API)
9	Форма II	120°C	Вакуум	7 дней	Форма II (98,7% API)
10	Форма II	120°C	Нет вакуума	14 дней	Форма II (>95% API)
11	Форма II	120°C	Вакуум	14 days	Форма II (>95% API)
10	Форма III	120°C	Нет вакуума	7 дней	Форма II (<30% API)
11	Форма III	120°C	Вакуум	7 дней	Форма III (>95% API)
12	Форма III	120°C	Нет вакуума	14 дней	Форма II (<30% API)
14	Форма III	120°C	Вакуум	14 дней	Форма III (88,8% API)

ВЭЖХ результаты для испытаний, демонстрирующих химическое разложение (например, испытание 10 из табл. 11), суммированы в табл. 12. Каждое деградированное вещество демонстрирует общие пики при относительных временах удерживания (RRT) 1,9, 2,2, 2,4 и 2,7, что указывает на наличие общего пути разложения для различных форм.

Таблица 12

ВЭЖХ результаты для деградированных образцов

ВЭЖХ идент. [ID]	Образец идент. [ID]	Испытуемая форма	Тест на стабильность	Момент времени (день)	Время удерживания основного пика (мин)		Пик(и) Деградация/ примесь	
					Время удерживания (мин)	% Площадь пика	Время удерживания (мин)	% Площадь пика
39	WO0045/45/3	III	120°C, атмосферное давление	7	2,857	35,786	6,763	6,103
							7,582	45,161
42	WO0045/45/6	III	120°C в вакууме (около 600 фунт/дюйм ²)	7	2,787	88,885	7,598	9,389
51	WO0045/45/1	I	120°C, атмосферное давление	14	3,499	37,826	6,766	3,948
							7,569	42,525
							9,707	3,628
53	WO0045/45/3	III	120°C, атмосферное давление	14	3,476	30,394	6,763	5,975
							7,583	56,459
56	WO0045/45/6	III	120°C в вакууме (около 600 фунт/дюйм ²)	14	3,400	87,389	7,555	11,500

Пример 8. Исследования стабильности форм I, II и III в среде кислорода.

Образцы форм I, II и III хранили в средах, содержащих 100% кислорода, на протяжении 7 или 14 дней и затем анализировали методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. Результаты подтверждают, что формы I и II не проявляют никаких признаков деградации по истечении 14 дней. Результаты ИК-спектроскопии по истечении 7 дней были получены только для формы III, и эти результаты также подтверждают отсутствие какого-либо существенного разложения. ТСХ результаты для всех образцов указывают на наличие единственного пятна со сходными значениями R_f .

Пример 9. Исследования стабильности форм I, II и III в условиях ультрафиолетового излучения.

Образцы форм I, II и III подвергали воздействию УФ-излучения на протяжении 7 или 14 дней. Для получения УФ-излучения при 254 нм, прилагаемого к образцам, использовали универсальную УФ-лампу САМАГ. Результаты ЯМР- и ИК-спектроскопического исследования образцов форм I, II через 14 дней экспозиции УФ-излучения не подтверждают наличие разложения. Аналогично, форма III согласно данным ЯМР и ИК не демонстрирует никаких следов разложения через 7 дней экспозиции. ТСХ результаты для всех образцов указывают на наличие единственного пятна со сходными значениями R_f .

Пример 10. Исследования стабильности форм I, II и III при различных pH.

Получали суспензию форм I, II и III в воде и доводили pH до любого из 1,0, 4,0, 7,0, 10,0 и 13,2. Суспензии хранили на протяжении 7 или 14 дней, и затем твердые вещества удаляли фильтрацией. Форма I превращалась в форму II во всех образцах. Результаты ЯМР- и ИК-исследования показали, что формы I и II не разлагаются по истечении 14 дней в условиях различного pH, и аналогично ВЭЖХ результаты для всех образцов показывают чистоту около 98% или больше. Форма III согласно результатам ЯМР- и ИК-исследования также не демонстрирует какого-либо разложения по истечении 7 дней. ВЭЖХ тесты указывают на чистоту 95% или больше; однако результаты ИК-спектроскопии указывают на то, что форма III превращается в форму II после 7-дневного тестирования. ТСХ результаты для всех образцов указывают на наличие единственного пятна со сходными значениями R_f .

Пример 11. Исследования по сжатию форм I, II и III.

Образцы форм I, II и III подвергали воздействию силы величиной 3 т, используя гидравлический пресс Moore Hydraulic Press, на протяжении около 90 мин. Для определения плотности образца измеряли массу, диаметр и толщину полученной таблетки. Таблетки также анализировали с помощью ЯМР- и ИК-спектроскопии. Форма I превращалась в композицию формы II с плотностью 1,197 кг/м³. Форма II не демонстрировала никакого превращения и имела конечную плотность 1,001 кг/м³. Наконец, форма III не демонстрировала никакого превращения и имела конечную плотность 1,078 кг/м³.

Пример 12. Способ получения фенилацетата L-орнитина через ацетатный промежуточный продукт.

Для получения суспензии растворяли 25 мг L-орнитин HCl в 5 объемах H₂O и затем добавляли избыточное количество уксусной кислоты (около 5 объемов). Подвергали суспензию воздействию термоциклирования между 25 и 40°C каждые 4 ч на протяжении около 3 дней. Добавляли 1 экв. фенилуксусной кислоты (по отношению к L-орнитину) и перемешивали на протяжении около 4-6 ч (возможен разогрев). Использовали IPA в качестве антирастворителя, добавляя его в количестве, достаточном для получения отношения 70:30 (IPA:H₂O). Выделяли продукт, используя вакуумную фильтрацию и сушку на протяжении 4-8 ч при 80°C для удаления остаточной уксусной кислоты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина, включающий перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя с получением промежуточного раствора;

удаление по меньшей мере части соли из указанного промежуточного раствора до перемешивания с фенилацетатом, где указанная соль не является солью L-орнитина;

перемешивание фенилацетата с указанным промежуточным раствором и

кристаллизацию и выделение композиции, содержащей кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина из одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из циклогексанола, ацетона, этанола, уксусной кислоты, 1-пропанола, диметилкарбоната, N-метилпирролидона (NMP), этилацетата, циклогексана, толуола, изопропилового спирта, диизопропилового эфира (DIPE), нитрометана, воды, 1,4-диоксана, диэтилового эфира, этиленгликоля, метилацетата, метанола, диметилформамида (DMF), 2-бутанола, кумола, этилформиата, изобутилацетата, 3-метил-1-бутанола, анизола, изопропил-ацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана (ТГФ), 1-бутанола, бензонитрила, дихлорметана (ДХМ), диметилсульфоксида (ДМСО), метилэтилкетона (МЕК), метилизобутилкетона (MIBK) и трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) и их комбинаций;

где фенилацетат находится в виде соли щелочного металла; и

где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, которые выбраны из группы, состоящей из приблизительно 6,0°, 13,9°, 14,8°, 17,1°, 17,8° и 24,1° 2 θ .

2. Способ получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина, включающий

перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя с получением промежуточного раствора;

удаление по меньшей мере части соли из указанного промежуточного раствора до перемешивания с фенилацетатом, где указанная соль не является солью L-орнитина;

перемешивание фенилацетата с указанным промежуточным раствором и

кристаллизацию и выделение композиции, содержащей кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина из одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из циклогексанона, этанола, ацетона, 1-пропанола, диметилкарбоната, N-метилпирролидона (NMP), этилацетата, циклогексана, толуола, изопропилового спирта, диизопропилового эфира (DIPE), нитрометана, воды, 1,4-диоксана, диэтилового эфира, метилацетата, метанола, диметилформамида (DMF), 2-бутанола, кумола, этилформиата, изобутилацетата, 3-метил-1-бутанола, анизол, изопропилацетата, 1-бутанола, бензонитрила, дихлорметана (ДХМ), диметилсульфоксида (ДМСО), гептана, ацетонитрила, МЕК, МИБК, ТГФ и трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) и их комбинаций;

где фенилацетат находится в виде соли щелочного металла; и

где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, которые выбраны из группы, состоящей из приблизительно 4,9°, 13,2°, 17,4°, 20,8° и 24,4° 2 θ .

3. Способ получения кристаллической фенилацетатной соли L-орнитина, включающий

перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя с получением промежуточного раствора;

удаление по меньшей мере части соли из указанного промежуточного раствора до перемешивания с фенилацетатом, где указанная соль не является солью L-орнитина;

перемешивание фенилацетата с указанным промежуточным раствором и

кристаллизацию и выделение композиции, содержащей кристаллическую форму фенилацетата L-орнитина из одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из 1-бутанола, ацетона, дихлорметана (ДХМ), этилацетата, МЕК, ацетонитрила, метилацетата, метанола, ТГФ, толуола и воды и их комбинаций;

где фенилацетат находится в виде соли щелочного металла; и

где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, которые выбраны из группы, состоящей из приблизительно 5,8°, 14,1°, 18,6°, 19,4°, 22,3° и 24,8° 2 θ .

4. Способ по любому из пп.1-3, где способ дополнительно включает добавление хлористоводородной кислоты до удаления по меньшей мере части соли.

5. Способ по любому из пп.1-3, где перемешивание соли L-орнитина, бензоата серебра и растворителя включает

диспергирование соли L-орнитина в воде с получением первого раствора;

диспергирование бензоата серебра в ДМСО с получением второго раствора и

перемешивание указанного первого раствора и указанного второго раствора с получением указанного раствора.

6. Способ по любому из пп.1-5, где соль щелочного металла фенилацетата представляет собой фенилацетат натрия.

7. Способ по любому из пп.1-6, где соль L-орнитина представляет собой галогенидную соль.

8. Способ по п.7, где галогенидная соль представляет собой гидрохлорид L-орнитина.

9. Способ по любому из пп.1-8, где указанная композиция содержит не больше чем 5 мас.% бензоата серебра.

10. Способ по п.9, где указанная композиция содержит не больше чем 1 мас.% бензоата серебра.

11. Способ по любому из пп.7-10, где указанная композиция содержит не больше чем 600 ч./млн серебра.

12. Способ по п.11, где указанная композиция содержит не больше чем 100 ч./млн серебра.

13. Способ по п.12, где композиция содержит не больше чем 65 ч./млн серебра.

14. Способ по любому из пп.1-13, где указанная композиция содержит не больше чем 100 ч./млн натрия.

15. Способ по п.14, где указанная композиция содержит не больше чем 20 ч./млн натрия.

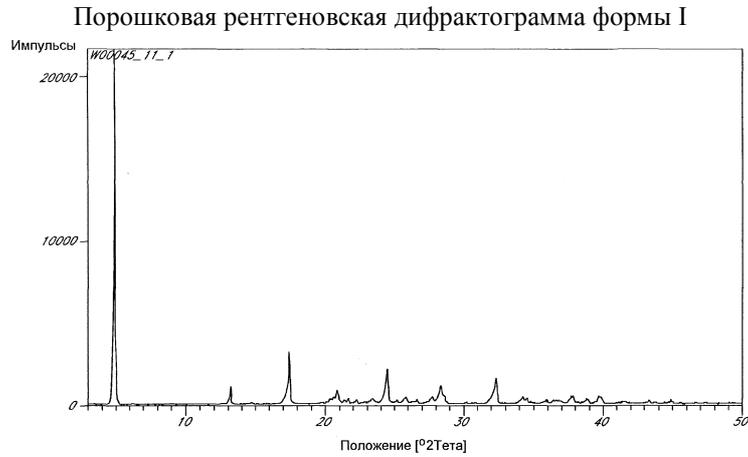
16. Способ по любому из пп.1-15, где композиция содержит не больше чем 0,1 мас.% хлорида.

17. Способ по п.16, где композиция содержит не больше чем 0,01 мас.% хлорида.

18. Способ по п.1, где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла 2 θ приблизительно 6,0°, 13,9°, 14,8°, 17,1°, 17,8° и 24,1°.

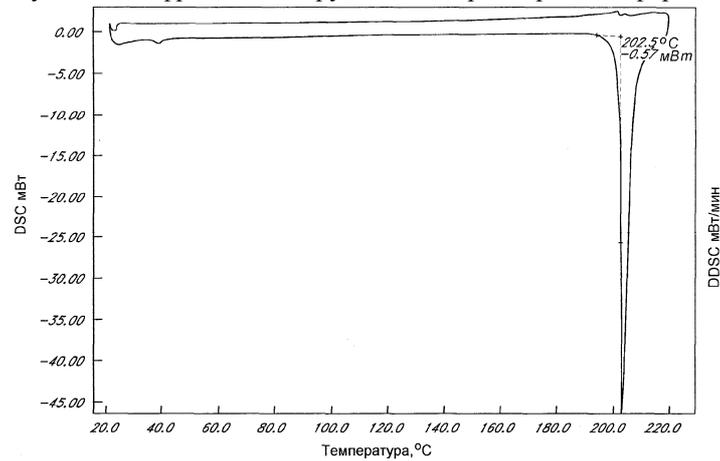
19. Способ по п.2, где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла 2 θ приблизительно 4,9°, 13,2°, 17,4°, 20,8° и 24,4°.

20. Способ по п.3, где кристаллическая форма фенилацетата L-орнитина характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла 2θ приблизительно $5,8^\circ$, $14,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,4^\circ$, $22,3^\circ$ и $24,8^\circ$.



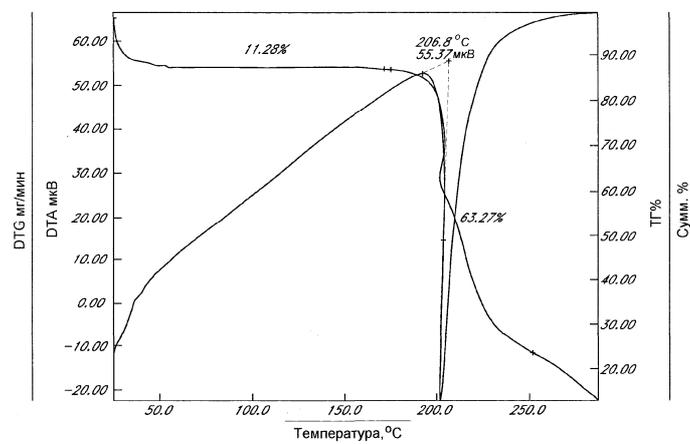
Фиг. 1

Результаты цифровой сканирующей калориметрии для формы I



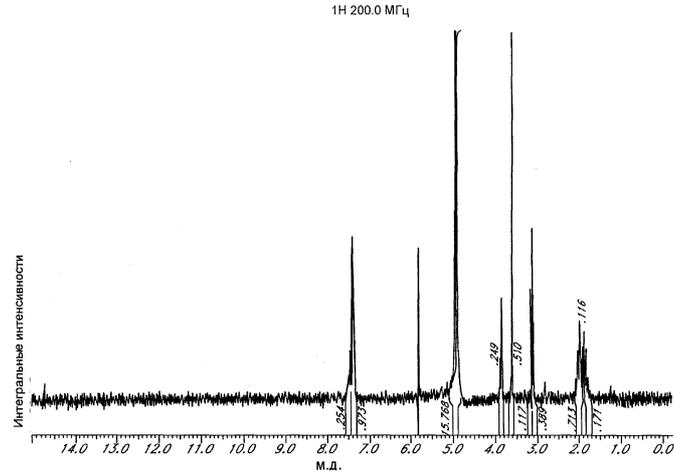
Фиг. 2

Термогравиметрический гравиметрический/дифференциальный термический анализ формы I



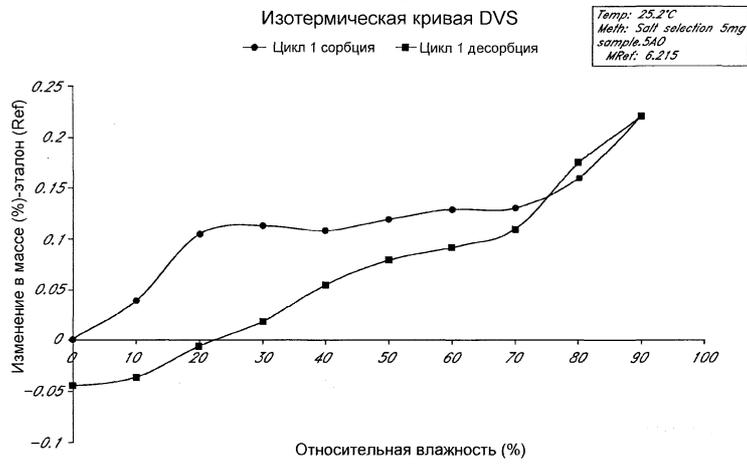
Фиг. 3

Спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для формы I



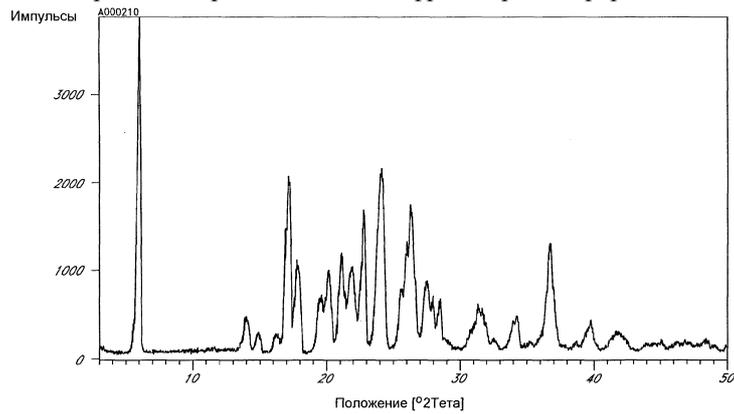
Фиг. 4

Результаты динамической сорбции паров для формы I



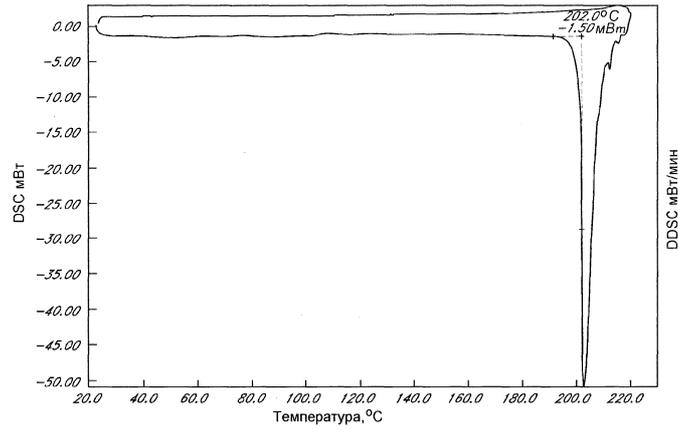
Фиг. 5

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II



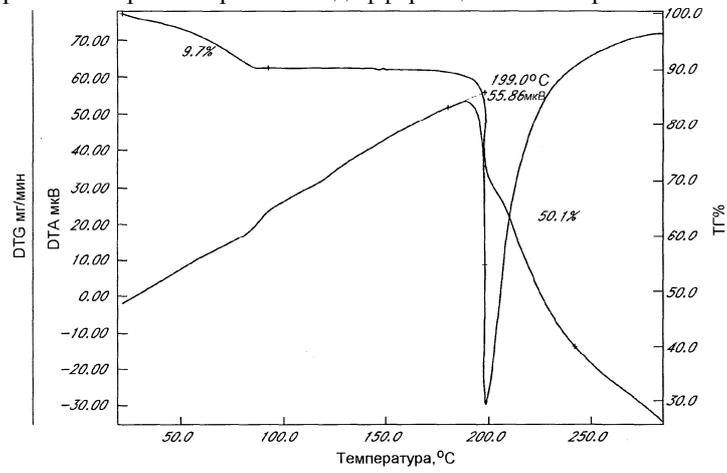
Фиг. 6

Результаты цифровой сканирующей калориметрии для формы II



Фиг. 7

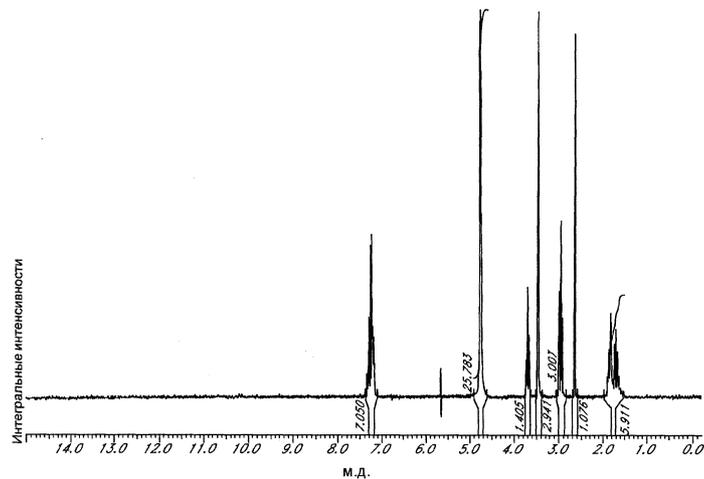
Термогравиметрический гравиметрический/дифференциальный термический анализ формы II



Фиг. 8

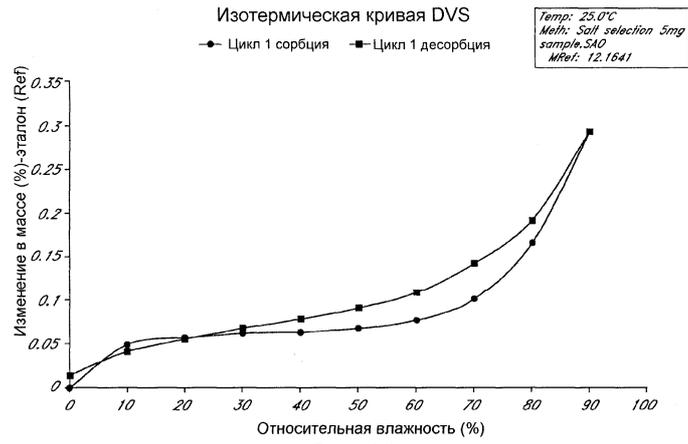
Спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для формы II

^1H 200.0 МГц



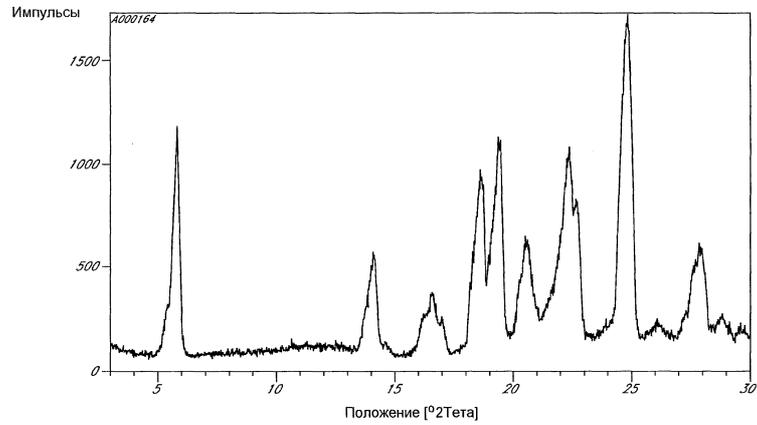
Фиг. 9

Результаты динамической сорбции паров для формы II



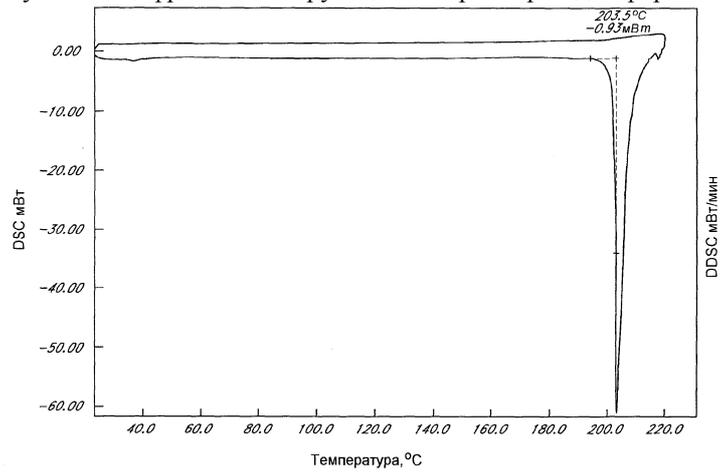
Фиг. 10

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы III



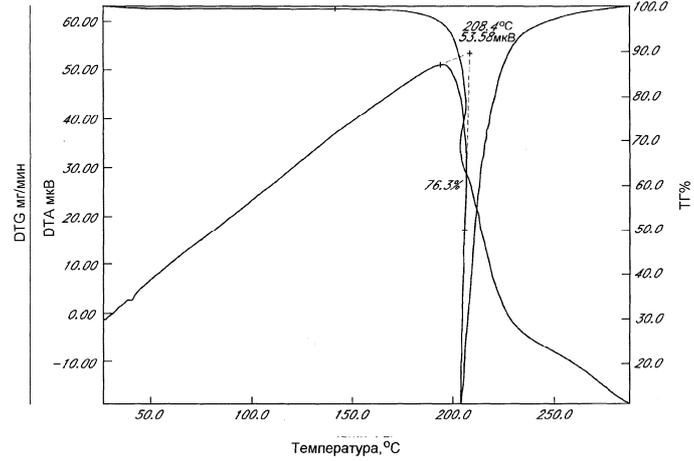
Фиг. 11

Результаты цифровой сканирующей калориметрии для формы III

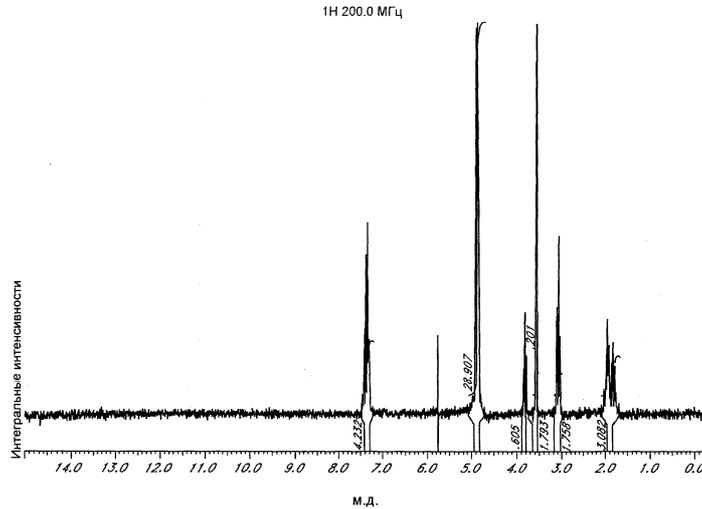


Фиг. 12

Термогравиметрический гравиметрический/дифференциальный термический анализ формы III

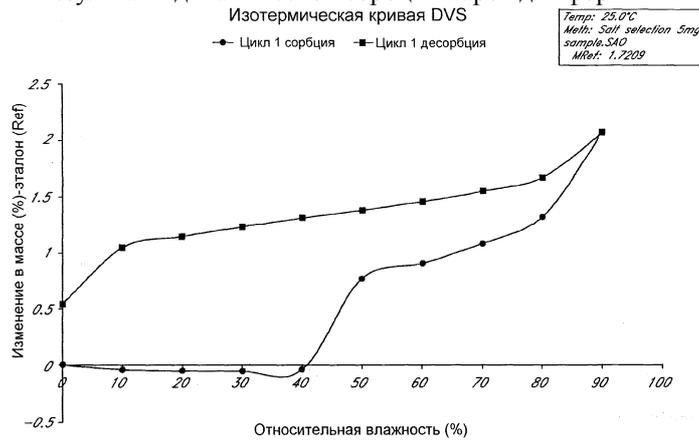


Фиг. 13

Спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для формы III

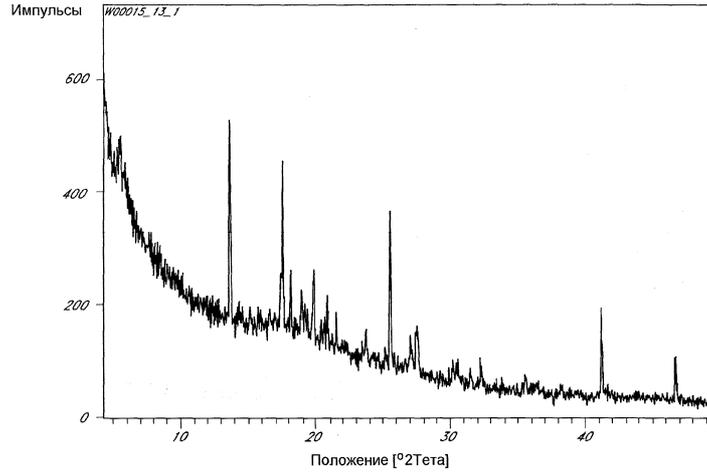
Фиг. 14

Результаты динамической сорбции паров для формы III



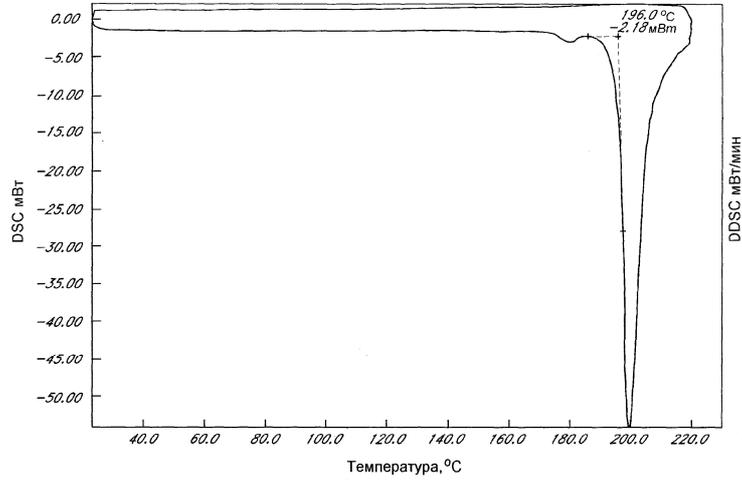
Фиг. 15

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V



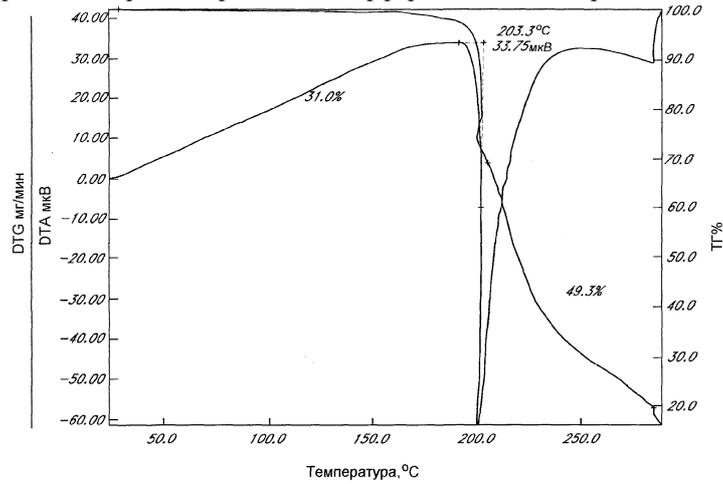
Фиг. 16

Результаты цифровой сканирующей калориметрии для формы V

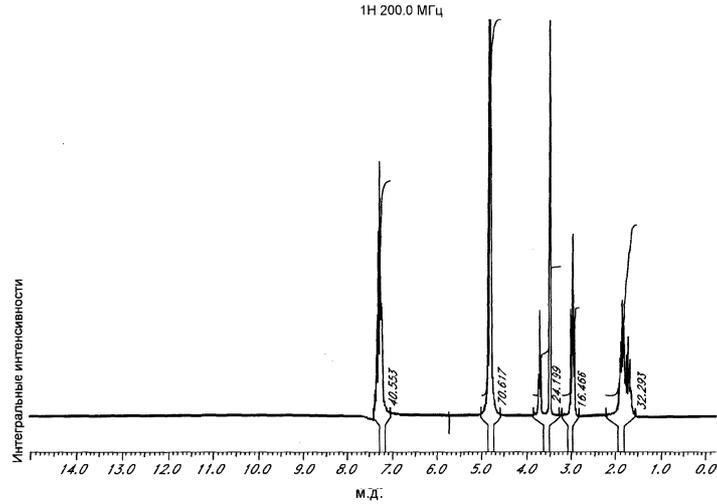


Фиг. 17

Термогравиметрический гравиметрический/дифференциальный термический анализ формы V

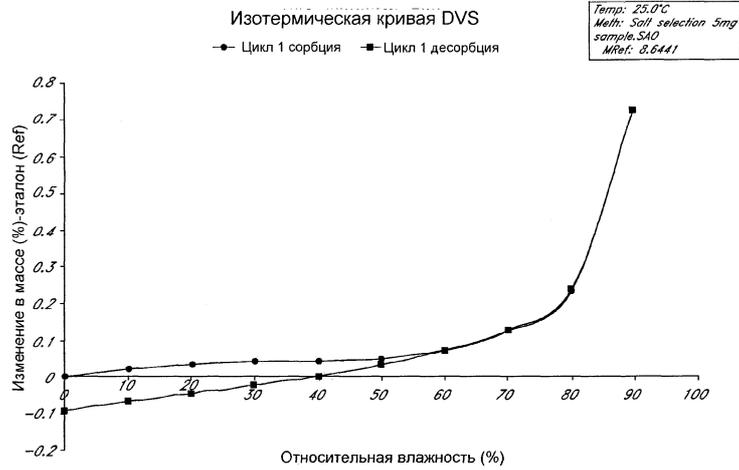


Фиг. 18

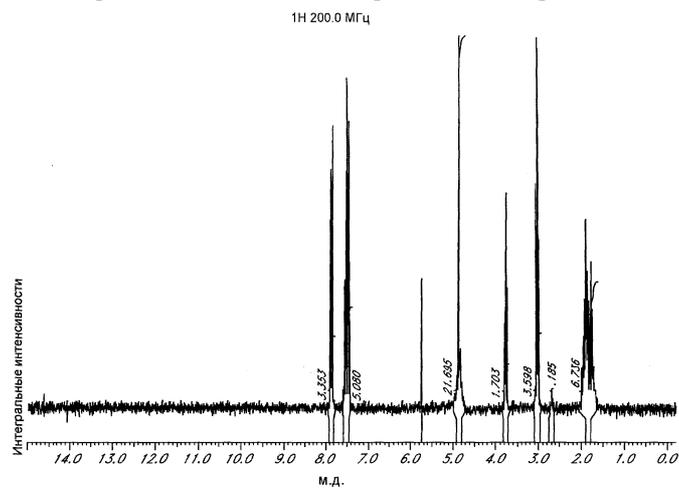
Спектр ^1H -ядерного магнитного резонанса, полученный для формы V

Фиг. 19

Результаты динамической сорбции паров для формы V



Фиг. 20

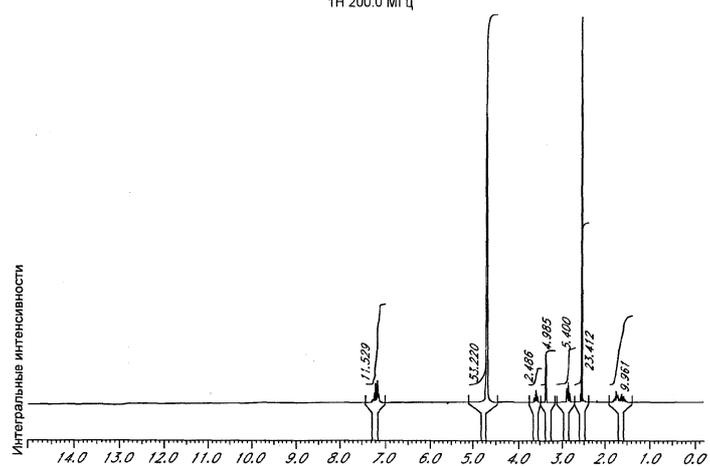
Репрезентативный ^1H -спектр бензоата L-орнитина

Фиг. 21

034409

Репрезентативный ^1H -спектр фенилацетата L-орнитина

^1H 200.0 МГц



м.д.

Фиг. 22



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2