

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043571**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.01

(21) Номер заявки
202191953

(22) Дата подачи заявки
2020.01.28

(51) Int. Cl. **C07D 403/10** (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) СОЛИ СУЛЬКАРДИНА

(31) **62/798,467; 62/959,687**

(32) **2019.01.29; 2020.01.10**

(33) **US**

(43) **2022.02.16**

(86) **PCT/US2020/015370**

(87) **WO 2020/159959 2020.08.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХУЯБИО ИНТЕРНЭЙШНЛ, ЛЛС
(US)

(72) Изобретатель:
Романо Сюзанна Дж. (US), Рис Хэйли
Энн, Бенсон Джозеф Эдвард Гордон,
Коллинс Сара (GB), Эллиотт Гэри Т.,
Гиллингс Мирей, Гудинау Роберт,
Тайри Кёртис (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(56) CHEN WEIHAI ET AL.: "Characteristics of hERG and hNav1.5 channel blockade by sulcardine sulfate, a novel anti-arrhythmic compound", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 844, 6 December 2018 (2018-12-06), pages 130-138, XP085575601, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2018.12.009 abstract

LU YOU-LI ET AL.: "Oral Bioavailability and Mass Balance Studies of a Novel Anti-arrhythmic Agent Sulcardine Sulfate in Sprague-Dawley Rats and Beagle Dogs", EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, EDITIONS MEDECINE ET HYGIENE, CHENE-BOURG, CH, vol. 42, no. 3, 11 July 2016 (2016-07-11), pages 453-459, XP036231628, ISSN: 0378-7966, DOI: 10.1007/S13318-016-0360-3 [retrieved on 2016-07-11] abstract

WO-A2-2011062906

(57) В настоящем изобретении представлены соли сулькардина, отличные от солей серной кислоты сулькардина, включая кристаллические соли сулькардина. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы лечения аритмий, при этом способ предусматривает ведение эффективных количеств таких солей.

B1**043571****043571****B1**

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет по отношению к предварительной заявке на патент США № 62/798467, поданной 29 января 2019, и № 62/959687, поданной 10 января 2020, полное описание которых включено в настоящее описание путем ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем изобретении представлены соли сулькардина, отличные от солей серной кислоты сулькардина, включая кристаллические соли сулькардина. Кроме того, также представлены фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы лечения аритмий, при этом способ предусматривает ведение эффективных количеств таких солей.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

4-Метокси-N-(3,5-бис-(1-пирролидинилметил)-4-гидроксibenзил) бензенсульфонамид (или N-(4-гидрокси-3,5-бис(пирролидин-1-илметил)бензил)-4-метоксибензенсульфонамид), также известный как сулькардин, и его соли, такие как сульфат сулькардина, составляют группу соединений с высокой антиаритмической активностью. Сулькардин представляет собой блокатор множества ионных каналов, который специфически ингибирует $I_{Na-Peak}$, $I_{Na-Late}$, $I_{Ca,L}$ и I_{Kr} с подобными эффективностями *in vitro* (и I_{to} и I_{Kur} в меньшей степени) в предсердных кардиомиоцитах человека, и представляет собой соединение, которое может быть единственным примером класса замещенных сульфонамидов антиаритмических средств. Соли сулькардина можно использовать в виде внутривенно вводимых или в виде пероральных доз для лечения аритмий, включая суправентрикулярную тахикардию, преждевременные желудочковые сокращения, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и фибрилляцию предсердий. См., например, патенты США № 8541464 и № 8637566. Получение сульфатной соли сулькардина раскрыто в патенте США № 6605635.

Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что одним из преимуществ сулькардина и его солей является то, что они не обладают значительной проаритмической активностью, что продемонстрировано на высоконадежных доклинических моделях исследования безопасности, включая бодрствующую собачью модель внезапной смерти после инфаркта миокарда и валидированную кроличью модель заклинивающего давления в желудочке. Кроме того, было показано, что они не приводят к значительному увеличению порога дефибрилляции и не увеличивают риск невозможности дефибрилляции на собачьей модели после инфаркта миокарда, как наблюдалось для флекаинида. На основании этих данных сулькардин и соли с их очень низким очевидным проаритмическим потенциалом потенциально могут быть использованы для лечения острой и рецидивирующей фибрилляции предсердий при наличии органического заболевания сердца, синдрома пролонгированного QR и желудочковых аритмий, включая преждевременные желудочковые сокращения (PVC), желудочковую тахикардию (VT) и фибрилляцию желудочков (VF), как при однократном, так и при постоянном введении, благодаря их способности быть включенными в составы для внутривенного и перорального введения дозы.

Сущность настоящего изобретения

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и солеобразователи, отличные от серной кислоты. "Солеобразователь" представляет собой соединение (например, кислотный противоион), которое может быть использовано для образования соли с, например, сулькардином.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая кислую соль сулькардина, где кислота представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту или бромистоводородную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма является кристаллической. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма является аморфной.

В соответствии с дальнейшими вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и галогенидные солеобразователи.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и сульфоновая кислота как солеобразователь.

В соответствии с другими вариантами осуществления представлены соли сулькардина и мононафталиновые солеобразователи.

В соответствии с дальнейшими вариантами осуществления представлены соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты или бромистоводородной кислоты.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты или бромистоводородной кислоты.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлена форма I и форма II кристаллических солей сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

В соответствии с дальнейшими вариантами осуществления представлена форма I и форма II кристаллических солей сулькардина и хлористоводородной кислоты.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлены моноэдисилатные соли (т.е. моносоли этан-1,2-дисульфоновой кислоты) сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноэдисилатные соли сулькардина являются гидратами.

В соответствии с другими вариантами осуществления представлены кристаллические моноэдисилатные соли сулькардина. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлены аморфные моноэдисилатные соли сулькардина.

В соответствии с еще дальнейшими вариантами осуществления представлены форма I и форма II кристаллических солей моноэдисилата сулькардина.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлены фармацевтические композиции, содержащие предусмотренные в настоящем изобретении соли сулькардина, включающие в себя кристаллические соли и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая предусмотренную в настоящем изобретении твердую форму и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В соответствии с еще дополнительными вариантами осуществления представлены способы лечения аритмий предусмотренными в настоящем изобретении солями сулькардина, включающими в себя кристаллические соли сулькардина, при этом способ предусматривает введение таких солей пациенту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аритмии, предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, как раскрыто в настоящем документе, или фармацевтической композиции, как раскрыто в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аритмией является фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, преждевременное желудочковое сокращение, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 2 представлена типичная TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 3 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 4 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфного сулькардинового свободного основания.

На фиг. 5 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма нафталин-1,5 - дисульфоновой кислоты.

На фиг. 6 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 7 представлена типичная TG/DTA термограмма формы I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 8 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр формы I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 9 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 10 представлена типичная TG/DTA термограмма формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 11 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 12 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

На фиг. 13 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты.

На фиг. 14 представлена типичная TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты.

На фиг. 15 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты.

На фиг. 16 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма нафталин-2-сульфоновой кислоты.

На фиг. 17 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты.

На фиг. 17A представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты.

На фиг. 18 представлена типичная TG/DTA термограмма формы I кристаллической соли сулькар-

дина и хлористоводородной кислоты.

На фиг. 18А представлен типичный ^1H -ЯМР спектр формы I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты.

На фиг. 19 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 20 представлена типичная TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 21 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 22 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

На фиг. 23 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли сулькардина и бромистоводородной кислоты.

На фиг. 24 представлена типичная TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и бромистоводородной кислоты.

На фиг. 25 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и бромистоводородной кислоты.

На фиг. 26 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I моноэдисилатной соли сулькардина.

На фиг. 27 представлена типичная TG/DTA термограмма формы I моноэдисилатной соли сулькардина.

На фиг. 28 представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II моноэдисилатной соли сулькардина.

На фиг. 29 представлена типичная TG/DTA термограмма формы II моноэдисилатной соли сулькардина.

На фиг. 30 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр формы I моноэдисилатной соли сулькардина.

На фиг. 31 представлен типичный ^1H -ЯМР спектр формы II моноэдисилатной соли сулькардина.

На фиг. 32 представлен график стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 17.

На фиг. 33 представлен график стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 17.

На фиг. 34 представлен график стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 18.

На фиг. 35 представлен график стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 18.

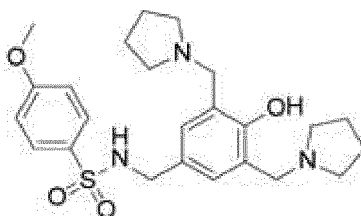
На фиг. 36 представлен верхний слой асимметричной единицы, содержащей одну полную форму вещества 1-гидрокси-2-нафтоата сулькардина и схематическое изображение 1-гидрокси-2-нафтоата сулькардина. Все не водородные атомы показаны с эллипсоидами температурной деформации, установленными на уровне вероятности 50%.

На фиг. 37А представлен типичный FT-IR спектр формы I моноэдисилатной соли сулькардина; на фиг. 37В представлен типичный FT-IR спектр формы II моноэдисилатной соли сулькардина; и на фиг. 37С представлен верхний слой FT-IR спектров формы I и формы II моноэдисилатной соли сулькардина.

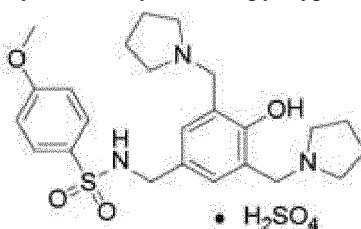
На фиг. 38А показана плазменная концентрация сулькардина после одного перорального введения сульфатной соли сулькардина; и на фиг. 38В показана плазменная концентрация сулькардина после одного перорального введения моноэдисилатной соли сулькардина.

Подробное описание настоящего изобретения

Сулькардин характеризуется химическим названием 4-метокси-N-(3,5-бис-(1-пирролидинилметил)-4-гидроксибензил)бензола сульфонамид (или N-(4-гидрокси-3,5-бис(пирролидин-1-илметил)бензил)-4-метоксибензолсульфонамид) и характеризуется следующей структурой:



Сульфат сулькардина характеризуется следующей структурой:



Сульфат сулькардина может существовать в гидратированной форме. Одна такая форма представляет собой тригидрат.

Как используется в настоящем описании и, если не отмечено иное, термин "кристаллические формы" и связанные термины относятся к твердым формам, которые являются кристаллическими. В соответствии с определенными вариантами осуществления проба, содержащая твердую форму сулькардина, такую как кристаллическая форма, представленная в настоящем изобретении, может в основном не содержать другие твердые формы, такие как аморфная форма и/или другие кристаллические формы. В соответствии с определенными вариантами осуществления такая проба, содержащая кристаллическую форму соли сулькардина, представленной в настоящем изобретении, может содержать менее чем приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или более других твердых форм соли сулькардина, таких как аморфная форма и/или другие кристаллические формы соли сулькардина по массе. В соответствии с определенными вариантами осуществления кристаллическая форма соли сулькардина, представленная в настоящем изобретении, может быть физически и/или химически чистой. В соответствии с определенными вариантами осуществления кристаллическая форма соли сулькардина, представленная в настоящем изобретении, может быть приблизительно на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% физически и/или химически чистой.

Как используется в настоящем описании и, если не отмечено иное, термин "аморфный", "аморфная форма" и связанные термины, используемые в настоящем изобретении, означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является в основном кристаллическим, как было определено дифракцией рентгеновских лучей.

Такие рентгеновские дифракционные картины часто показывают то, что называется "аморфный галоген", как видно, например, на фиг. 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлены соли, образованные свободным основанием сулькардина и кислотами. Такие кислоты могут быть органическими или неорганическими кислотами. Некоторые из солей, полученные из сулькардина и указанных кислот, являются полиморфными. Различные техники могут быть использованы, чтобы показать, что была получена соль сулькардина и кислоты. Например, твердое вещество, которое может быть солью, может быть анализировано методом рентгеновской порошковой дифрактометрии и, если изображение отличается от рентгеновской порошковой дифрактометрии составляющих веществ, тогда была образована новая композиция. Кислотные противоионы, показанные ниже, обладают значениями рКа более, чем 3 единицы от самого сильного основного значения рКа свободного основания сулькардина. В табл. 1 показаны рКа свободного основания сулькардина по отношению к солям, определенным в настоящем раскрытии.

Таблица 1

Данные противоиона рКа

Противоион (солеобразователь)	рКа		
	1	2	3
<i>Компаратор</i> свободного основания сулькардина	6,00	10,57	11,65
Бромистоводородная кислота	-9,00	-	-
Хлористоводородная кислота	-6,10	-	-
1,5-Нафталиндисульфоновая кислота	-3,37	-2,64	-
1,2-Этандисульфоновая кислота	-2,06	-1,50	-
Нафталин-2-сульфоновая кислота	0,17	-	-
1-Гидрокси-2-нафтойная кислота	2,70	13,5	-

В каждой из солевых процедур свободное основание сулькардина использовали для получения соответствующих солей. Свободное основание сулькардина является аморфным и характерное изображение может быть изображено на фиг. 4. Изображения рентгеновской порошковой дифрактометрии соответствующих свободных кислот характеризуются изображениями, которые являются кристаллическими, и все порошковые рентгеновские дифрактограммы солей отличаются от суммы соответствующих свободных кислот и аморфного сулькардина. Таким образом, описанные в настоящем изобретении твердые вещества не являются физическими смесями аморфного сулькардина и соответствующей кислоты. В действительности, данные рентгеновской порошковой дифрактометрии и данные рКа означают, что полу-

ченные твердые вещества являются солями, как дополнительно было описано в настоящем изобретении.

Скрининг проводили для идентификации кристаллических солей сулькардина. Более 25 возможных солеобразователей анализировали во многих растворителях и системах растворителей. В большинстве случаев или никакие кристаллические соли не образовывались, или кристаллические соли были не стабильными при условиях хранения, таких как при 40°C и 75% RH. Соли, образованные из солеобразователей в табл. 1, для сравнения, образовывали кристаллические соли и были стабильными при 40°C и 75% RH при представленных в настоящем изобретении условиях. "Солеобразователь" представляет собой соединение, которое может быть использовано для образования соли с, например, сулькардином. В соответствии со многими вариантами осуществления солеобразователем является кислота. В дополнение к скринингу соли проводили скрининг полиморфа на нескольких установленных солях.

Для кристаллических солей обычной техникой для характеристики таких кристаллических солей является рентгеновская порошковая дифрактометрия ("XRPD"). Порошковая рентгеновская дифрактограмма представляет собой график x -у с $^{\circ}2\theta$ (угол дифракции) на x -оси и интенсивностью на y -оси. Изображение содержит пики, которые могут быть использованы для характеристики соли или других солевых форм. Пики обычно представлены и названы по своему положению на x -оси, а не по интенсивности пиков на y -оси, поскольку интенсивность пика может быть особо чувствительной к ориентации пробы (см. *Pharmaceutical Analysis*, Lee & Web, pp. 255-257 (2003)). Таким образом, интенсивность типично не используются специалистами в фармацевтической области для характеристики кристаллических солей или других твердых форм.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма на выходе из дифрактометра может быть использована для характеристики кристаллической соли. Меньшая подгруппа таких данных, тем не менее, также может быть и типично является подходящей для характеристики кристаллической соли. Например, совокупность одного или более пиков из такого изображения может быть использована для характеристики кристаллической соли. На самом деле, один пик при рентгеновской порошковой дифрактометрии может быть использован для характеристики кристаллической соли. Если кристаллическая соль в настоящем описании характеризуется "одним или более пиками" порошковой рентгеновской дифрактограммы и такие пики являются перечисленными, что означает, что любая комбинация перечисленных пиков может быть использована для характеристики кристаллической соли. Кроме того, факт, что в порошковой рентгеновской дифрактограмме присутствуют другие пики, не опровергает или иным образом не ограничивает характеристику.

Другие данные также могут быть использованы для характеристики кристаллической соли отдельно или в комбинации с данными рентгеновской порошковой дифрактометрии. Например, точку плавления часто использовали для характеристики кристаллических солей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дифференциальный термический анализ (DTA) использовали для определения начала признаков плавления некоторых кристаллических солей. Такие начальные моменты могут быть характеристикой конкретных кристаллических солей. В некоторых случаях никакого плавления не наблюдали ниже температуры, при которой происходит распад. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфракрасные спектральные (IR) данные могут быть использованы для характеристики кристаллических солей или отдельно, или вместе с другими данными в твердом состоянии, такими как данные рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Как и с любым измерением данных, существует переменность в рентгеновской порошковой дифрактометрии. В дополнение к переменности интенсивности пика также существует переменность в положении пиков на x -оси. Тем не менее, такая переменность может типично учитываться при сообщении положений пиков в целях характеристики. Такая переменность в положении пиков вдоль x -оси происходит из нескольких источников. Один исходит из получения пробы. Пробы того же кристаллического вещества, полученные при различных условиях, могут давать слегка разные дифрактограммы. Все факторы, такие как размер частиц, содержание влаги, содержимое растворителя и ориентация, могут влиять на то, как проба дифрагирует рентгеновские лучи. Другой источник переменности исходит из параметров прибора. Различные установки для рентгена работают с применением различных параметров и это может приводить к слегка разным дифракционным картинам из той же кристаллической формы. Аналогичным образом, различные пакеты программного обеспечения обрабатывают данные рентгеновского излучения и это также приводит к переменности. Такие и другие источники переменности известны специалистам настоящей области техники из области фармации. Из-за таких источников переменности является обычным описание рентгенодифракционных пиков с использованием слова "около" или "приблизительно" или другого подобного термина перед значением пика в $^{\circ}2\theta$, что представляет данные в пределах 0,1 или 0,2 $^{\circ}2\theta$ указанного значения пика в зависимости от обстоятельств. Если не отмечено иное, представленные в настоящем изобретении пики рентгеновской порошковой дифрактометрии описаны с переменностью в порядке $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ и предусмотрено, что они описаны с такой переменностью независимо от того, будет ли присутствовать слово "около" или "приблизительно" или другой подобный термин или нет. Переменность также существует при термических измерениях, таких как DTA, и также может указывать на чистоту пробы. Что касается DTA типичная переменность измерения находится в порядке $\pm 1^{\circ}\text{C}$.

Что касается IR данных, если не отмечено иное, IR пики, представленные в настоящем изобретении, описаны с переменностью порядка $\pm 2 \text{ см}^{-1}$, и предназначены для описания с такой переменностью независимо от того, присутствует ли слово "около" или "приблизительно" или другой подобный термин или нет.

Данные характеристик, которые "совпадают" с эталонной твердой формой, как понятно специалистам настоящей области техники, соответствуют той же твердой форме, что и эталонная твердая форма. При анализе того, "совпадают" ли данные, специалисту настоящей области техники будет понятно, что конкретные точки данных характеристик могут варьировать в умеренной степени, все еще описывая представленную твердую форму, вследствие, например, экспериментальной ошибки и рутинного анализа образец-к-образцу.

В соответствии с различными вариантами осуществления представлены соли сулькардина и мононафталиновых солеобразователей. Образователь мононафталина является таким, где образователь содержит в качестве заместителя один нафталиновый фрагмент. В соответствии с некоторыми из таких вариантов осуществления мононафталиновые солеобразователи содержат один или более фрагментов сульфоновой кислоты, так, например, один или два фрагмента сульфоновой кислоты. Если присутствуют два фрагмента сульфоновой кислоты, они могут быть на том же кольце или на разных кольцах нафталиновой группы.

Мононафталиновым солеобразователем может быть органическая кислота, такая как карбоновая кислота, и солеобразователь может быть дополнительно замещен, например, на нафталиновой группе. Пример заместителей включает в себя гидроксильную группу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при замещении гидроксильной группой гидроксил является орто по отношению к группе органической кислоты.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина. Например, представлены кристаллические соли сулькардина с солеобразователями, отличными от серной кислоты. В соответствии с другими вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина с органическими сульфоновыми кислотами. Такие сульфоновые кислоты могут быть ароматическими или алифатическими, и каждая может быть замещенной или незамещенной. Примером заместителя является гидроксил. В соответствии с другими вариантами осуществления представлены кристаллические соли неорганических кислот, отличные от серной кислоты. Например, настоящее раскрытие включает в себя кристаллические соли сулькардина и галогенидов.

В соответствии с другими вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и ароматических карбоновых кислот. Примеры ароматических фрагментов включают в себя нафтильные фрагменты. Нафтильные фрагменты могут быть дополнительно замещены, например, гидроксильными группами.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая кислую соль сулькардина, где кислота представляет собой кислоту, которая содержит один фрагмент нафталина и один или более фрагментов сульфоновой или карбоновой кислоты, галогенидной кислоты или этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислотой является кислота, которая содержит один фрагмент нафталина и один или более фрагментов сульфоновой или карбоновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота содержит один фрагмент нафталина и один или более (например, один или два) фрагментов сульфоновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота содержит один фрагмент нафталина и один или более (например, один или два) фрагментов карбоновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фрагмент нафталина прямо замещен фрагментами сульфоновой или карбоновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фрагмент нафталина дополнительно замещен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фрагмент нафталина дополнительно замещен гидроксильной группой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой нафталин-2-сульфоновую кислоту.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой галогенид кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой бромистоводородную кислоту.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, которая также в настоящем описании указана как 1,2-этан-дисульфоновая кислота. Если указанную кислоту объединяли с сулькардином, она может быть названа как эдисилатная соль, такая как моноэдисилатная соль или полуэдисилатная соль сулькардина.

1. Соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное соотношение сулькардина к нафталин-1,5-дисульфоновой кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления солью является моносоль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина.

Характерная порошковая рентгеновская дифрактограмма соли нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина представлена на фиг. 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 4,9, 9,0, 10,4, 11,3, 11,7, 12,3, 12,6, 14,1, 14,9, 15,9, 16,4, 18,0, 18,5, 19,0, 20,1, 21,0, 21,5, 22,8, 23,6, 24,8 и 26,3° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 14,9, 15,9 и 23,6° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 4,9 и 10,4° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 11,3, 12,3 и 19,0° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики при приблизительно 4,9, 9,0, 10,4, 11,3, 11,7, 12,3, 14,1, 14,9, 15,9, 18,0, 19,0, 22,8 и 23,6° 2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением Cu K α излучения.

Типичные TG/DTA термограммы соли нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина представлены на фиг. 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет потерю веса приблизительно 0,6% после нагревания от приблизительно 25°C до приблизительно 200°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, что совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, тепловое явление с начальной температурой приблизительно 244°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 249°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет увеличение массы приблизительно 3,3% при повышении относительной влажности (RH) от приблизительно 5% до приблизительно 95%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе (например, ацетоне) температурному циклу (например, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч). В соответствии с другими вариантами осуществления температурный цикл составляет от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты. Получение кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты изложено в примере 4 и с масштабированием в примере 5. Кри-

сталлическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно $4,9^{\circ}2\theta$. Кроме того, кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $4,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,9^{\circ}2\theta$. Кроме того, порошковая рентгеновская дифрактограмма, в основном такая же, что и на фиг. 1 (взято из примера 5), может быть использована для характеристики кристаллической соли сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 1, представлен в табл. 2.

Таблица 2

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 1

Положение ($^{\circ}2\theta$)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Высота (площадь)	Относительная интенсивность (%)	Положение ($^{\circ}2\theta$)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Высота (площадь)	Относительная интенсивность (%)
4,93	17,92	766,65	29,42	22,19	4,01	503,68	19,33
8,97	9,86	742,49	28,50	22,76	3,91	1515,94	58,18
10,41	8,50	1199,68	46,04	23,41	3,80	676,80	25,97
11,34	7,80	1076,41	41,31	23,60	3,77	1682,15	64,56
11,72	7,55	569,26	21,85	24,14	3,69	410,85	15,77
12,33	7,18	943,51	36,21	24,54	3,63	402,15	15,43
12,57	7,04	618,97	23,75	24,80	3,59	1250,18	47,98
13,27	6,67	371,67	14,26	25,10	3,55	568,12	21,80
13,75	6,44	168,66	6,47	25,22	3,53	650,94	24,98
14,07	6,29	1114,30	42,76	25,51	3,49	205,46	7,89
14,24	6,22	310,84	11,93	25,88	3,44	239,93	9,21
14,85	5,96	2365,30	90,77	26,28	3,39	933,43	35,82
15,61	5,68	301,48	11,57	26,85	3,32	335,28	12,87
15,94	5,56	2605,69	100,00	27,16	3,28	380,80	14,61
16,21	5,47	419,81	16,11	27,86	3,20	230,45	8,84
16,43	5,40	861,99	33,08	28,39	3,14	285,83	10,97
16,92	5,24	148,02	5,68	28,93	3,09	327,73	12,58
17,81	4,98	333,96	12,82	29,61	3,02	189,91	7,29
18,03	4,92	1217,70	46,73	30,15	2,96	350,83	13,46
18,48	4,80	535,18	20,54	31,17	2,87	174,26	6,69
18,99	4,67	1613,33	61,92	31,60	2,83	207,20	7,95
19,79	4,49	377,24	14,48	32,20	2,78	223,79	8,59
20,14	4,41	805,76	30,92	32,69	2,74	305,52	11,73
21,04	4,22	1151,18	44,18	33,21	2,70	362,52	13,91
21,48	4,14	669,17	25,68	33,80	2,65	150,63	5,78
21,88	4,06	232,12	8,91	34,20	2,62	157,52	6,05

Кристаллические соли многих вариантов осуществления сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты может характеризоваться начальной точкой плавления приблизительно 244°C (фиг. 2). Точка плавления может быть использована отдельно или в комбинации с данными рентгеновской порошковой дифрактометрии для характеристики таких кристаллических солей сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления кристаллические соли сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты могут характеризоваться начальной точкой плавления приблизительно 244°C вместе с (а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно $4,9^{\circ}2\theta$, или (b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $4,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,9^{\circ}2\theta$; или (с) порошковой

рентгеновской дифрактограммой, в основном такой же, что и на фиг. 1.

Эксперимент динамической сорбции паров ("DVS") указывал, что соль, полученная согласно примеру 5, поглощала приблизительно 3,3% воды при 90% относительной влажности ("RH"). Кристаллическая форма соли перед DVS экспериментом и после была такой же, хотя при 60% RH было возможно изменение формы, которое, если происходило, превращалось в конце DVS эксперимента. При стабильных условиях воздействия в течение одной недели при 40°C и 75%RH соль остается неизменной методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Она также была неизменной при 80°C и RH окружающей среды через одну неделю и при условиях естественного освещения, как было установлено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, также через одну неделю. HPLC измерения, проведенные после таких экспериментов со стабильностью, показывали, что при таких условиях чистота не изменялась (99% перед однонедельными изучениями стабильности и 99% после). Тем не менее, при воздействии окружающего света наблюдалось снижение кристалличности. Не связываясь теорией полагали, что наблюдаемое снижение кристалличности было вызвано скорее недостаточным количеством пробы на пластине для рентгеновской порошковой дифрактометрии прибора для рентгеновской порошковой дифрактометрии, чем истинной потерей кристалличности пробы.

Для всех представленных в настоящем изобретении изучений стабильности при условии 40°C и 75% RH пробы находились в не закрытом сосуде и хранились в камере для исследования стабильности, установленной на 40°C/75%RH. Для исследований при 80°C пробы находились в закупоренном сосуде и их помещали в печь, установленную на 80°C. Для изучений при условиях естественного освещения пробы находились в закупоренном сосуде, помещенном на подоконнике в лаборатории, который подвергали действию окружающего природного и искусственного света.

Растворимость кристаллической соли нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты примера 5 изложена в табл. 3 ниже и ее измеряли согласно методикам примера 3. В таблице указано, что растворимость является низкой для кислотных значений pH, но повышается, когда значение pH становится более основным, чем нейтральным.

Таблица 3

Данные растворимости кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты

Значение pH буфера	pH после добавления	pH после регулирования	Температура (°C)	pH через 72 ч	pH после регулирования	Температура (°C)	Растворимость (мг·мл ⁻¹)
1,2	0,9	1,1	18,8	1,2	Нет данных	18,7	1,6
3,0	2,7	3,0	18,8	3,0	Нет данных	18,7	0,7
4,0	4,0	Нет данных	18,8	4,0	Нет данных	18,7	1,0
7,4	6,7	7,5	18,8	7,3	Нет данных	18,7	6,9

Порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты не являются линейными комбинациями порошковых рентгеновских дифрактограмм исходных веществ свободного основания сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты. Например, пик при приблизительно 10,4°2θ в соли не присутствует в порошковой рентгеновской дифрактограмме нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, как видно на фиг. 5, и свободное основание сулькардина в порошковой рентгеновской дифрактограмме сулькардина не содержит никаких пиков. Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма на фиг. 1 не являются линейной комбинацией солевых исходных веществ.

Кроме того, при помощи особой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифрактометрии и ДТА события плавления подтверждали, что была получена новая твердая форма. ¹H-ЯМР спектр показывает стехиометрическое присутствие противоиона и возможные сдвиги пика по сравнению со свободным основанием, что подтверждало, что вещество представляет собой соль, а не новый полиморф или сольват/гидрат отдельных компонентов.

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

2. Форма I соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена форма I соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами

ми осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное соотношение сулькардина к 1-гидрокси-2-нафтойной кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моносоль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина представлена на фиг. 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 3,4, 6,7, 6,9, 10,0, 10,1, 13,8, 15,4, 15,9, 16,8, 17,3, 18,0, 18,6, 18,9, 19,8, 20,0, 20,3, 20,8, 21,8 и 23,5° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 16,8, 18,6 и 18,9°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 6,7 и 6,9°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 13,8, 20,3 и 20,8° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно 3,4, 6,7, 6,9, 13,8, 15,4, 16,8, 17,3, 18,0, 18,6, 18,9, 20,3, 20,8 и 23,5°2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 6,7, 6,9 и 16,8°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пик при приблизительно 18,9°2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением излучения Cu K α .

Типичные TG/DTA термограммы формы I соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина представлены на фиг. 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, которая проявляет потерю веса приблизительно 3,5% после нагревания от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 7.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, тепловое явление с начальной температурой приблизительно 161°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 163°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 7.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форму I соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе (например, этилацетате) температурному циклу (например, от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена форма I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина. Получе-

ние формы I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина описано в примере 6. Форма I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков рентгеновской порошковой дифрактометрии, выбранных из приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,4^{\circ}2\theta$. В соответствии с другими вариантами осуществления форма I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, выбранные из приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,7^{\circ}2\theta$ и приблизительно $6,9^{\circ}2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, содержащая пик приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$ и два пика от приблизительно $6,5^{\circ}2\theta$ до $7,1^{\circ}2\theta$, может быть использована для характеристики формы I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, содержащая пик приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$, может быть использована для характеристики формы I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, поскольку пик при таком угле не присутствует в форме II кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина. Аналогичным образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма, содержащая любой из пиков при приблизительно $6,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,4^{\circ}2\theta$, может быть использована для характеристики формы I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина. Форма I кристаллической соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, в основном такой же, что и на фиг. 6. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 6, представлен в табл. 4.

Таблица 4

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 6

Положе ние ($^{\circ}2\theta$)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плот ность)	Относител ьная интенсивн ость (%)	Положе ние ($^{\circ}2\theta$)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плот ность)	Относител ьная интенсивн ость (%)
3,36	26,29	464,50	20,94	18,86	4,71	1174,78	52,95
6,42	13,77	227,16	10,24	19,61	4,53	294,20	13,26
6,73	13,14	977,62	44,07	19,83	4,48	428,02	19,29
6,88	12,84	1060,72	47,81	20,03	4,43	572,68	25,81
9,41	9,40	112,14	5,05	20,27	4,38	956,28	43,10
9,98	8,87	426,64	19,23	20,77	4,28	958,02	43,18
10,10	8,76	533,04	24,03	21,05	4,22	287,54	12,96
10,35	8,55	281,88	12,71	21,79	4,08	398,48	17,96
11,29	7,84	143,63	6,47	22,13	4,02	120,13	5,41
11,50	7,69	290,19	13,08	22,89	3,88	178,98	8,07
11,63	7,61	186,21	8,39	23,13	3,85	223,35	10,07
12,41	7,13	234,66	10,58	23,52	3,78	745,83	33,62
12,86	6,88	165,59	7,46	24,43	3,64	244,31	11,01
13,47	6,57	327,00	14,74	24,69	3,61	315,40	14,22
13,80	6,42	821,94	37,05	25,21	3,53	238,50	10,75
14,56	6,08	322,08	14,52	25,43	3,50	269,23	12,14
15,08	5,88	271,87	12,25	25,85	3,45	175,35	7,90
15,39	5,76	512,30	23,09	26,54	3,36	305,89	13,79

15,73	5,63	284,21	12,81
15,93	5,56	614,51	27,70
16,14	5,49	176,24	7,94
16,75	5,29	1215,12	54,77
17,28	5,13	739,59	33,34
17,96	4,94	737,11	33,23
18,58	4,78	2218,51	100,00

27,69	3,22	219,65	9,90
28,36	3,15	123,15	5,55
29,00	3,08	81,74	3,68
29,34	3,04	138,25	6,23
29,63	3,01	102,46	4,62
30,64	2,92	63,35	2,86
32,10	2,79	48,48	2,19
34,14	2,63	36,92	1,66

Форма I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты может характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 161°C. Точка плавления может быть использована отдельно или в комбинации с данными рентгеновской порошковой дифрактометрии для характеристики формы I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. Таким образом, форма I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты может характеризоваться начальной точкой плавления приблизительно 161°C вместе с (а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из 3,4°2θ, приблизительно 6,7°2θ, приблизительно 6,9°2θ и приблизительно 15,4°2θ, или (b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно 3,4°2θ, приблизительно 6,7°2θ и приблизительно 6,9°2θ; или (с) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно 3,4°2θ и два пика от приблизительно 6,5°2θ до приблизительно 7,1°2θ; или (d) порошковой рентгеновской дифрактограммой, в основном такой же, что и на фиг. 6.

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

3. Форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сулькардина к 1-гидрокси-2-нафтойной кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моносоль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина представлена на фиг. 9.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 5,8, 8,8, 10,1, 10,6, 12,1, 12,4, 13,8, 14,3, 14,6, 17,6, 17,8, 18,0, 18,6, 19,5, 19,9, 20,6, 21,4, 22,2, 25,3, 26,0, 27,6 и 28,2°2θ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 5,8, 18,6 и 19,9°2θ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 10,6, 17,8 и 21,4°2θ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 20,6 и 25,3°2θ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно 5,8, 8,8, 10,6, 17,6, 17,8, 18,0, 18,6, 19,9, 20,6, 21,4, 25,3 и 28,2°2θ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 9.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением Cu Kα излучения.

Типичные TG/DTA термограммы формы II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина представлены на фиг. 10. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобре-

тении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что проявляет потерю веса приблизительно 0,1% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 10.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, тепловое явление с начальной температурой приблизительно 168°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 170°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 10.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина, что проявляет увеличение массы приблизительно 0,7% при подвергании увеличению относительной влажности (RH) от приблизительно 10% до приблизительно 90%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется приблизительными размерами элементарной ячейки: $a=10,2 \text{ \AA}$, $b=29,9 \text{ \AA}$, $c=10,8 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103,4^\circ$ и $\gamma=90^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется приблизительными размерами элементарной ячейки: $a=10,24 \text{ \AA}$, $b=29,92 \text{ \AA}$, $c=10,84 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103,38^\circ$ и $\gamma=90^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется приблизительными размерами элементарной ячейки: $a=10,244 \text{ \AA}$, $b=29,917 \text{ \AA}$, $c=10,841 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103,375^\circ$ и $\gamma=90^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется приблизительными размерами элементарной ячейки: $a=10,2443 \text{ \AA}$, $b=29,9171 \text{ \AA}$, $c=10,8406 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103,375^\circ$ и $\gamma=90^\circ$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется элементарной ячейкой пространственной группы $P2_1/n$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется объемом приблизительно $3232,31 \text{ \AA}^3/\text{ячейка}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется Z значением 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина характеризуется Z' значением 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форму II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе (например, толуоле) температурному циклу (например, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч). В соответствии с другими вариантами осуществления температурный цикл составляет от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлена форма II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. Получение формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты описано в примере 7 и с масштабированием в примере 8. Форма II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойная кислота может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,8^\circ 2\theta$ и приблизительно $8,8^\circ 2\theta$. Ни один из этих пиков не находится в форме I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. Форма II также может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно $5,8^\circ 2\theta$ и $8,8^\circ 2\theta$. Кроме того, порошковая рентгеновская дифрактограмма в основном такая же, что и на фиг. 9, и может быть использована для характеристики формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 9, представлен в табл. 5.

Таблица 5

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 9

Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плос кость)	Относител ьная интенсивн ость (%)	Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плос кость)	Относител ьная интенсивн ость (%)
5,83	15,16	1547,63	98,74	19,45	4,56	381,14	24,32
8,77	10,08	313,32	19,99	19,86	4,47	1567,32	100,00
9,26	9,55	73,46	4,69	20,64	4,30	880,89	56,20
10,13	8,73	489,19	31,21	21,36	4,16	951,60	60,72
10,56	8,38	1361,41	86,86	22,18	4,01	525,37	33,52
11,03	8,02	120,23	7,67	23,09	3,85	196,59	12,54
12,06	7,34	415,28	26,50	23,59	3,77	83,31	5,32
12,13	7,30	396,32	25,29	24,22	3,67	257,61	16,44
12,42	7,13	345,34	22,03	25,27	3,52	775,15	49,46
13,80	6,42	537,66	34,30	25,82	3,45	286,75	18,30
14,33	6,18	453,92	28,96	26,00	3,43	413,71	26,40
14,63	6,05	376,74	24,04	27,16	3,28	134,70	8,59
15,83	5,60	196,99	12,57	27,63	3,23	390,61	24,92
16,83	5,27	189,16	12,07	28,22	3,16	756,91	48,29
17,20	5,15	184,46	11,77	28,68	3,11	142,78	9,11
17,62	5,03	731,42	46,67	29,05	3,07	113,02	7,21
17,81	4,98	944,26	60,25	29,66	3,01	260,36	16,61
17,97	4,94	718,11	45,82	30,78	2,90	97,81	6,24
18,59	4,77	1391,57	88,79	31,43	2,85	71,58	4,57
18,80	4,72	301,13	19,21	32,35	2,77	80,95	5,16
19,12	4,64	316,24	20,18	34,12	2,63	151,00	9,63

Форма II может характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 168°C (фиг. 10). Также она может характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 168°C вместе с (а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно 5,8°2θ и приблизительно 8,8°2θ; или (b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, в основном такой же, что и на фиг. 9.

DVS эксперимент указывал на то, что соль, полученная согласно примеру 9, характеризуется поглощением 0,7% воды при 90% RH. Кристаллическая форма соли перед DVS экспериментом и после была такой же. При стабильных условиях воздействия в течение одной недели при 40°C и 75% RH соль оставалась неизменной, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Она также была неизменной при 80°C и влажности окружающей среды через одну неделю и при условиях внешнего света методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. HPLC измерения, сделанные после таких экспериментов со стабильностью, показывали, что при таких условиях чистота не изменялась (99% перед исследованием стабильности в течение одной недели и 99% после).

В табл. 6 показана растворимость формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. Растворимость возрастает от 16,8 мг/мл до 0,2 мг/мл, поскольку значение pH возрастает от 1,2 до 7,4. Тем не менее, при значении pH 1,2 вещество теряет кристалличность.

Таблица 6

Данные растворимости формы II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина

Значение pH буфера	pH после добавлен ия	pH после регулирован ия	Темпер атура (°C)	pH через 72 ч	pH после регули ровани я	Температу ра (°C)	Растворимость (мг·мл ⁻¹)
1,2	1,9	1,2	18,8	3,4	1,2	18,5	16,8
3,0	4,3	3,0	18,8	4,0	2,9	18,5	4,2
4,0	4,4	4,0	18,8	4,5	4,1	18,5	6,1
7,4	7,3	Нет данных	18,8	7,0	7,5	18,5	0,2

Порошковые рентгеновские дифрактограммы различных полиморфов кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты не являются линейными комбинациями порошковых рентгеновских дифрактограмм свободного основания сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. Например, форма I характеризуется пиком приблизительно $6,9^{\circ}2\theta$, а форма II характеризуется пиком приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$. Такие пики отсутствуют в порошковой рентгеновской дифрактограмме 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, как видно на фиг. 12, и порошковая рентгеновская дифрактограмма свободного основания сулькардина не содержит никаких пиков. Таким образом, порошковые рентгеновские дифрактограммы фиг. 6 и фиг. 9 не являются линейной комбинацией солевых исходных веществ.

Кроме того, при помощи особой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифрактометрии и ДТА события плавления подтверждали, что была получена новая твердая форма. ^1H -ЯМР спектр показывал стехиометрическое присутствие противоиона и возможные сдвиги пика по сравнению со свободным основанием, что подтверждало, что вещество представляет собой соль, а не новый полиморф или сольват/гидрат отдельных компонентов.

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

4. Соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сулькардина к нафталин-2-сульфоновой кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моносоль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма соли нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина представлена на фиг. 13.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: $9,4$, $10,6$, $13,3$, $13,5$, $15,1$, $16,6$, $16,9$, $17,2$, $17,7$, $17,8$, $18,5$, $18,9$, $19,4$, $19,7$, $20,2$, $21,3$, $21,7$, $22,8$, $23,3$, $24,8$, $26,1$ и $26,8^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно $17,2$, $17,8$ и $21,3^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $13,3$, $13,5$, $16,6$ и $16,9^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $9,4$ и $10,6^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно $9,4$, $10,6$, $13,3$, $13,5$, $16,6$, $16,9$, $17,2$, $17,7$, $17,8$, $19,7$, $20,2$, $21,3$ и $24,8^{\circ}2\theta$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется

порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 13.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением $\text{Cu K}\alpha$ излучения.

Типичные TG/DTA термограммы соли нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина представлены на фиг. 14. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет потерю веса приблизительно 2,4% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 60°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией потеря веса соответствует потере воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 14.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, тепловое явление с начальной температурой приблизительно 88°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 99°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 14.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет увеличение массы приблизительно 0,8% при подвергании увеличению относительной влажности (RH) от приблизительно 10% до приблизительно 90%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль нафталин-2-сульфоновой кислоты сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе (например, этилацетате) температурному циклу (например, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч). В соответствии с другими вариантами осуществления температурный цикл составляет от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C.

В соответствии с другими вариантами осуществления представлена кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты. Получение кристаллической соли сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты изложено в примере 9 и с масштабированием в примере 10. Соль может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно 9,4°2 θ , приблизительно 10,6°2 θ , приблизительно 13,3°2 θ , приблизительно 13,5°2 θ , приблизительно 16,6°2 θ , приблизительно 16,9°2 θ и приблизительно 17,2°2 θ . Она также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, выбранные из приблизительно 9,4°2 θ , приблизительно 10,6°2 θ и приблизительно 13,5°2 θ . Кроме того, она дополнительно может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика от приблизительно 13,1°2 θ до приблизительно 13,7°2 θ и три пика от приблизительно 16,4°2 θ до приблизительно 17,4°2 θ . Фиг. 13 может быть использована для характеристики кристаллической соли сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 13, представлен в табл. 7.

Таблица 7

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии,
что соответствует фиг. 13

Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск ость)	Относител ьная интенсивн ость (%)	Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск ость)	Относител ьная интенсивн ость (%)
7,07	12,51	176,92	5,50	22,81	3,90	604,94	18,82
9,44	9,37	513,36	15,97	23,25	3,83	506,64	15,76
9,95	8,89	203,06	6,32	23,48	3,79	363,82	11,32
10,56	8,38	770,75	23,97	24,13	3,69	241,26	7,50
10,80	8,19	360,51	11,21	24,34	3,66	359,42	11,18
12,00	7,38	184,87	5,75	24,80	3,59	1855,36	57,71
13,33	6,64	1251,95	38,94	25,23	3,53	221,07	6,88
13,53	6,54	1121,64	34,89	25,66	3,47	352,91	10,98
15,12	5,86	726,20	22,59	26,05	3,42	1106,51	34,41
15,31	5,79	301,11	9,37	26,83	3,32	517,54	16,10
16,56	5,35	1319,79	41,05	27,15	3,29	284,31	8,84
16,93	5,24	1180,83	36,73	27,95	3,19	386,04	12,01
17,20	5,16	2563,87	79,74	28,29	3,15	407,40	12,67
17,73	5,00	2168,94	67,46	28,52	3,13	261,41	8,13
17,82	4,98	2436,85	75,79	29,37	3,04	453,36	14,10
18,48	4,80	919,83	28,61	29,86	2,99	269,86	8,39
18,94	4,69	859,61	26,74	30,21	2,96	255,66	7,95
19,21	4,62	468,99	14,59	30,54	2,93	174,06	5,41
19,44	4,57	513,25	15,96	31,68	2,82	155,01	4,82
19,67	4,51	1153,36	35,87	32,06	2,79	183,12	5,70
20,22	4,39	2058,50	64,02	33,14	2,70	175,15	5,45
20,68	4,29	384,80	11,97	33,91	2,64	178,67	5,56
21,32	4,17	3215,20	100,00	34,48	2,60	115,50	3,59
21,74	4,09	1959,27	60,94				

Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты может характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 88°C (фиг. 14). Также она может характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 88°C вместе с (а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно 9,4°2θ, приблизительно 10,6°2θ, приблизительно 13,3°2θ, приблизительно 13,5°2θ, приблизительно 16,6°2θ, приблизительно 16,9°2θ и приблизительно 17,2°2θ; (b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, выбранные из приблизительно 9,4°2θ, приблизительно 10,6°2θ и приблизительно 13,5°2θ; (с) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика от приблизительно 13,1°2θ до приблизительно 13,7°2θ и три пика от приблизительно 16,4°2θ до приблизительно 17,4°2θ; или (d) порошковой рентгеновской дифрактограммой в основном такой же, что и на фиг. 13.

В TG/DTA эксперименте на фиг. 14 наблюдали потерю веса 2,4%, что соответствует приблизительно 0,91 эквиваленту воды. Это соответствует гидрату. Таким образом, кристаллическую соль получали согласно примеру 10, например, получением гидрата кристаллической соли сульфкардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты.

DVS эксперимент указывал, что соль, полученная согласно примеру 10, поглощала приблизительно 0,8% воды при от 10 до 90% RH, и что ниже 10% RH вещество выглядело обезвоженным. Кристаллическая форма соли перед DVS экспериментом и после была такой же. При стабильных условиях воздействия в течение одной недели при 40°C и 75% RH соль оставалась неизменной, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Через одну неделю при 80°C и влажности окружающей среды соль изменилась в оранжевый гель и при условиях окружающего света через одну неделю вещество было неизменным, как установлено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, но изменилось на бледно-желтое. HPLC измерения, проведенные после таких экспериментов со стабильностью, показывали, что чистота опустилась от 99% до 98% через одну неделю при 40°C и 75% RH, до 90% через одну неделю при 80°C и до 97% через одну неделю при условиях окружающего света.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли сульфкардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты не является линейной комбинацией порошковых рентгеновских дифрактограмм

свободного основания сульфкардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты. Например, нафталин-2-сульфоновая кислота характеризуется пиком приблизительно $5^{\circ}2\theta$, как видно на фиг. 16. Такие пики отсутствуют на фиг. 13, и порошковая рентгеновская дифрактограмма свободного основания сульфкардина не содержит никаких пиков. Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма фиг. 13 не является линейной комбинацией солевых исходных веществ.

Кроме того, при помощи особой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифрактометрии и ДТА события плавления подтверждали, что была получена новая твердая форма. ^1H -ЯМР спектр показывает стехиометрическое присутствие противоиона и возможные сдвиги пика по сравнению со свободным основанием, что подтверждало, что вещество представляет собой соль, а не новый полиморф или сольват/гидрат отдельных компонентов.

Растворимость соли сульфкардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты изложена в табл. 8 ниже и ее получали согласно процедурам примера 3.

Таблица 8

Данные растворимости соли сульфкардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты

Значение pH буфера	pH после добавления	pH после регуливовки	Температура (°C)	pH через 72 ч	pH после регуливовки	Температура (°C)	Растворимость (мг·мл ⁻¹)
1,2	1,2	Нет данных	18,7	4,8	1,3	18,7	23,6
3,0	5,4	3,0	18,7	6,0	3,0	18,5	10,3
4,0	4,7	4,0	18,7	4,7	3,9	18,5	18,9
7,4	7,9	7,5	18,7	8,0	7,4	18,5	5,9

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

5. Форма I хлористоводородной соли сульфкардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена форма I хлористоводородной соли сульфкардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сульфкардина к хлористоводородной кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моно-хлористоводородную соль сульфкардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I хлористоводородной соли сульфкардина представлена на фиг. 17.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сульфкардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 11,4, 11,5, 12,3, 13,0, 13,9, 14,8, 16,1, 17,2, 17,4, 17,8, 18,1, 18,6, 19,2, 19,8, 20,0, 20,3, 21,9, 23,6, 23,9, 25,4, 25,5, 27,4 и $28,4^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сульфкардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно $17,4$, $17,8$ и $23,9^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $13,9$, $20,3$ и $21,9^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $17,2$ и $18,6^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно $11,4$, $12,3$, $13,0$, $13,9$, $17,2$, $17,4$, $17,8$, $18,1$, $18,6$, $19,8$, $20,3$, $21,9$ и $23,9^{\circ}2\theta$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сульфкардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно $12,3$, $13,0$ и $17,8^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $13,9$, $17,4$ и $23,9^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $20,3$ и $21,9^{\circ}2\theta$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 17.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением $\text{Cu K}\alpha$ излучения.

Типичные TG/DTA термограммы формы I хлористоводородной соли сулькардина представлены на фиг. 18. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что проявляет потерю веса приблизительно 3,1% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 90°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией потеря веса соответствует потере воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что проявляет увеличение массы приблизительно 2,2% при подвергании увеличению относительной влажности (RH) от приблизительно 10% до приблизительно 90%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма I хлористоводородную соль сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и хлористоводородной кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе (например, THF) температурному циклу (например, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч).

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления представлены кристаллические соли сулькардина и хлористоводородной кислоты (также названные как гидрохлорид сулькардина). Хлористоводородная соль является полиморфной. В примере 11 получали форму II кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты. В большом масштабе получали форму I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты. Форма I может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из от приблизительно $12,3^\circ 2\theta$ до приблизительно $13,0^\circ 2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в порошковой рентгеновской дифрактограмме для формы I отсутствует пик ниже приблизительно $9,5^\circ 2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, в основном такая же, что и на фиг. 17, также может быть использована для характеристики формы I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 17 представлен в табл. 9.

Таблица 9

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 17

Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плос кость)	Относител ная интенсивн ость (%)	Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плос кость)	Относител ная интенсивн ость (%)
10,22	8,66	300,67	11,38	22,68	3,92	190,64	7,22
11,36	7,79	675,81	25,58	23,38	3,80	284,59	10,77
11,46	7,72	424,83	16,08	23,61	3,77	405,95	15,37
12,33	7,18	488,93	18,51	23,85	3,73	2280,36	86,31
12,68	6,98	312,92	11,84	24,44	3,64	141,40	5,35
13,04	6,79	683,23	25,86	24,81	3,59	370,66	14,03
13,64	6,49	223,45	8,46	25,40	3,50	545,64	20,65
13,93	6,36	1401,98	53,07	25,51	3,49	497,09	18,82
14,80	5,99	519,94	19,68	25,95	3,43	185,92	7,04
16,13	5,50	449,22	17,00	26,85	3,32	189,34	7,17
16,33	5,43	176,44	6,68	27,36	3,26	571,69	21,64
17,20	5,16	867,18	32,82	27,79	3,21	283,01	10,71
17,36	5,11	1662,60	62,93	28,01	3,19	187,54	7,10
17,84	4,97	2641,96	100,00	28,37	3,15	472,36	17,88
18,06	4,91	726,55	27,50	28,86	3,09	334,24	12,65
18,56	4,78	1020,63	38,63	29,39	3,04	167,27	6,33
19,24	4,61	565,65	21,41	29,87	2,99	213,81	8,09
19,84	4,48	816,78	30,92	30,32	2,95	114,60	4,34
20,01	4,44	517,67	19,59	30,66	2,92	135,45	5,13
20,28	4,38	1252,88	47,42	31,03	2,88	111,04	4,20
20,52	4,33	256,72	9,72	31,93	2,80	160,34	6,07
20,74	4,28	137,55	5,21	32,46	2,76	266,62	10,09
21,94	4,05	1439,82	54,50	33,18	2,70	274,03	10,37
22,46	3,96	159,16	6,02	33,91	2,64	159,84	6,05

В TG/DTA эксперимента на фиг. 18 наблюдали потерю массы приблизительно 3,1%, что соответствует приблизительно 0,88 эквивалентам воды для формы I. Это соответствует гидрату. Таким образом, кристаллическая соль, полученная согласно примеру 12 (форма I), например, дает гидрат кристаллической соли сульфурдина и хлористоводородной кислоты.

DVS эксперимент указывал, что соль, полученная согласно примеру 12 (форма I), поглощала приблизительно 2,2% воды при 90% RH. Кристаллическая форма соли перед DVS экспериментом и после была такой же. При стабильных условиях воздействия в течение одной недели при 40°C и 75% RH соль оставалась неизменной, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Через одну неделю при 80°C и влажности окружающей среды соль изменилась в оранжевый гель и при условиях окружающего света через одну неделю вещество было неизменным, как установлено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. HPLC измерения, проведенные после таких экспериментов со стабильностью, показывали, что чистота опустилась от 99% до 98% через одну неделю при 40°C и 75% RH, до 90% через одну неделю при 80°C и оставалась неизменной (99%) через одну неделю при условиях окружающего света.

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

6. Форма II хлористоводородной соли сульфурдина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена форма II хлористоводородной соли сульфурдина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сульфурдина к хлористоводородной кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моно-хлористоводородную соль сульфурдина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II хлористоводородной соли сулькардина представлена на фиг. 17А.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 10,1, 11,8, 13,5, 15,9, 16,4, 17,5, 17,8, 18,2, 18,4, 19,4, 19,6, 20,3, 20,6, 22,5, 23,5, 24,5, 25,5, 26,5, 26,6, 27,0 и 33,2° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 13,5, 19,6 и 20,6°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 10,1, 11,8 и 16,4°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 17,8, 19,4 и 25,5°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно 10,1, 11,8, 13,5, 15,9, 16,4, 17,8, 19,4, 19,6, 20,6, 23,5, 25,5, 26,5, 26,6 и 27,0°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма не содержит пика приблизительно 12,3° 2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма не содержит пика приблизительно 13,0°2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 11,8, 13,5, 19,6 и 20,6°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 17,8, 19,4 и 25,5°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 23,5 и 26,5°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма не содержит пика приблизительно 12,3°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма не содержит пика приблизительно 13,0°2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 17А.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением Cu K α излучения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форму II хлористоводородной соли сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и хлористоводородной кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе (например, смеси 2-пропанола и гептана) температурному циклу (например, от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворителем является смесь 2:1 об./об. 2-пропанола и гептана.

Форма II может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно 10,1°2 θ , 11,8°2 θ , приблизительно 13,5°2 θ и приблизительно 16,4°2 θ , и в которой отсутствует пик между пиками от приблизительно 10,1°2 θ до приблизительно 11,8°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма для формы II не содержит пиков ниже приблизительно 9,5°2 θ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма для формы II описана на фиг. 17А, и табл. 9А ниже представляет собой таблицу пиков для определенных пиков на фиг. 17А.

Таблица 9А

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 17А

Положе ние (2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск адь)	Относител ьная интенсивн ость (%)	Положе ние (2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск адь)	Относител ьная интенсивн ость (%)
10,12	8,74	681,32	26,84	22,94	3,88	84,83	3,34
11,84	7,47	369,32	14,55	23,53	3,78	714,86	28,16
12,82	6,91	63,84	2,51	24,19	3,68	56,04	2,21
13,10	6,76	110,39	4,35	24,54	3,63	227,53	8,96
13,49	6,56	2538,87	100,00	25,47	3,50	1004,01	39,55
15,87	5,58	524,69	20,67	25,80	3,45	137,82	5,43
16,43	5,40	591,14	23,28	26,51	3,36	899,17	35,42
17,47	5,08	398,30	15,69	26,58	3,36	685,29	26,99
17,77	4,99	1071,67	42,21	27,03	3,30	567,72	22,36
18,21	4,87	228,77	9,01	27,38	3,26	133,29	5,25
18,40	4,82	310,33	12,22	28,34	3,15	142,10	5,60
19,44	4,57	1544,92	60,85	29,08	3,07	94,63	3,73
19,64	4,52	2246,73	88,49	29,45	3,03	66,95	2,64
20,29	4,38	248,44	9,79	30,70	2,91	66,42	2,62
20,62	4,31	1593,00	62,74	31,11	2,87	32,85	1,29
20,89	4,25	194,17	7,65	32,03	2,79	81,34	3,20
21,50	4,13	197,47	7,78	33,18	2,70	338,04	13,31
22,45	3,96	393,25	15,49	34,15	2,62	109,96	4,33

Поскольку хлористоводородная кислота является жидкой при используемых в настоящем изобретении экспериментальных условиях, полученное твердое вещество не является смесью хлористоводородной кислоты и аморфного свободного основания сулькардина. Твердое вещество представляет собой кристаллическую соль сулькардина и хлористоводородной кислоты.

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

7. Гемидисульфатная соль сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сулькардина к этан-1,2-дисульфоновой кислоте в соли составляет приблизительно 2:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления солью является гемисоль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма соли этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина представлена на фиг. 19.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 5,6, 11,0, 13,0, 14,1, 14,9, 16,2, 16,8, 17,2, 17,5, 17,8, 18,8, 19,4, 19,6, 20,4, 21,7, 21,8, 22,2, 23,7, 25,1, 25,7, 25,8 и 27,2°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 14,1, 17,8 и 23,7°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 5,6 и 14,9°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $11,0$ и $13,0^{\circ}2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно $5,6$, $11,0$, $13,0$, $14,1$, $14,9$, $16,2$, $17,2$, $17,5$, $17,8$, $18,8$, $19,6$, $20,4$, $21,8$ и $23,7^{\circ}2\theta$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 19.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением $\text{Cu K}\alpha$ излучения.

Типичные TG/DTA термограммы геме-эдисилатной соли сулькардина представлены на фиг. 20. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет потерю веса приблизительно $0,4\%$ при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 160°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 20.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, тепловое явление с начальной температурой приблизительно 211°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 213°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 20.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет увеличение массы приблизительно $0,5\%$ при подвергании увеличению относительной влажности (RH) от приблизительно 10% до приблизительно 90% .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гемисоль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты (например, молярное отношение приблизительно $2:1$) в растворителе температурному циклу (например, от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч). В соответствии с другими вариантами осуществления температурный цикл составляет от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворителем является толуол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворителем является смесь толуола и гептана (например, $2:1$ об./об.).

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлены кристаллические соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты. Получение кристаллической соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты проводили в примере 13 и с масштабированием в примере 14. Такие кристаллические соли могут быть такими, что характеризуются порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$ и приблизительно $14,9^{\circ}2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, которая в основном является такой же, что и на фиг. 19, также может быть использована для характеристики кристаллической соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты. Такие кристаллические соли могут характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 211°C с или без характерных данных рентгеновской порошковой дифрактометрии. Таким образом, например, кристаллические соли сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты могут характеризоваться начальной температурой плавления приблизительно 211°C и (а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$ и приблизительно $14,9^{\circ}2\theta$ или (б) порошковой рентгеновской дифрактограммой, в основном такой же, что и на фиг. 19. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 19, представлен в таблице 10. Растворимость кристаллической соли этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина изложена в табл. 11.

Таблица 10

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 19

Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск ады)	Относител ьная интенсивн ость (%)
5,57	15,86	540,23	23,02
10,30	8,59	58,41	2,49
11,04	8,02	362,80	15,46
13,01	6,80	293,26	12,50
14,08	6,29	1596,56	68,04
14,91	5,94	800,37	34,11
16,17	5,48	769,99	32,81
16,81	5,28	566,17	24,13
17,19	5,16	752,16	32,05
17,51	5,07	836,58	35,65
17,80	4,98	2346,65	100,00
18,78	4,72	1215,08	51,78
19,39	4,58	629,39	26,82
19,56	4,54	1338,23	57,03
20,03	4,43	253,56	10,81
20,40	4,35	1052,82	44,86
20,72	4,29	216,99	9,25
21,70	4,09	1084,31	46,21
21,77	4,08	1509,90	64,34

Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск ады)	Относител ьная интенсивн ость (%)
22,20	4,00	780,52	33,26
22,92	3,88	193,45	8,24
23,71	3,75	2285,76	97,40
24,46	3,64	330,10	14,07
25,06	3,55	617,83	26,33
25,74	3,46	436,99	18,62
25,78	3,46	437,79	18,66
26,44	3,37	135,81	5,79
27,16	3,28	367,43	15,66
27,50	3,24	285,44	12,16
28,65	3,12	229,50	9,78
29,15	3,06	208,61	8,89
29,65	3,01	131,08	5,59
30,09	2,97	241,51	10,29
31,59	2,83	134,52	5,73
32,47	2,76	150,91	6,43
33,52	2,67	136,46	5,82
33,98	2,64	186,80	7,96

Порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллических солей сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты не являются линейными комбинациями порошковых рентгеновских дифрактограмм аморфного свободного основания сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты. Например, соль характеризуется пиком при приблизительно 5,6°2θ. В порошковой рентгеновской дифрактограмме соответствующей этан-1,2-дисульфоновой кислоты такой пик отсутствует, как видно на фиг. 22, и порошковая рентгеновская дифрактограмма свободного основания сулькардина не содержит никаких пиков. Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма на фиг. 19 не является физической смесью солевых исходных веществ. Растворимость соли этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина представлена в табл. 11 ниже и ее получали согласно методикам примера 3.

Кроме того, особая дифрактограмма рентгеновской порошковой дифрактометрии и DTA явление плавления подтверждали, что была получена новая твердая форма. ¹H-ЯМР спектр показывает присутствие приблизительно 0,5 эквивалента противоиона и возможные сдвиги пика по сравнению со свободным основанием, что подтверждало, что вещество представляет собой соль, а не новый полиморф или сольват/гидрат отдельных компонентов.

В ¹H-ЯМР спектре на фиг. 21, который представляет собой соль примера 14, наблюдали 0,5 эквивалента этан-1,2-дисульфоновой кислоты. Это соответствует гемисоли, такой, что присутствует 1 эквивалент этан-1,2-дисульфоновой кислоты на каждые два эквивалента свободного основания сулькардина в соли. Этан-1,2-дисульфоновая кислота содержит две кислотные группы, которые могут образовывать соль со свободным основанием сулькардина. Таким образом, в такой гемисоли две молекулы свободного основания сулькардина образуют соль с одной молекулой свободной кислоты.

DVS эксперимент указывал на то, что соль, полученная согласно примеру 14, поглощала приблизительно 0,5% воды при 90% RH. Кристаллическая форма соли перед DVS экспериментом и после была такой же. При стабильных условиях воздействия в течение одной недели при 40°C и 75% RH соль оставалась неизменной, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Соль оставалась неизменной при 80°C и влажности окружающей среды через одну неделю, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и при условиях естественного освещения через одну неделю вещество оставалось неизменным, как было определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. HPLC измерения, проведенные после таких экспериментов со стабильностью, показывали, что чистота опустилась с 99% до 98% через одну неделю при 40°C и 75% RH, до 97% через одну неделю при

80°C и до 97% через одну неделю при условиях естественного освещения.

Таблица 11

Данные растворимости гемисоли этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина

Значение рН буфера	рН после добавления	рН после регулирования	Температура (°C)	рН через 72 ч	рН после регулиро- вания	Температура (°C)	Раствори- мость (мг·мл ⁻¹)
1,2	1,7	1,2	18,8	1,2	Нет данных	18,7	41,1
3,0	6,7	3,0	18,8	4,3	3,0	18,7	46,3
4,0	5,8	4,0	18,8	4,1	4,1	18,5	36,1
7,4	7,8	7,3	18,7	7,5	Нет данных	18,5	18,9

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

8. Форма I моноэдисилатной соли сульфкардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сульфкардина к этан-1,2-дисульфоновой кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моносоль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена форма I моноэдисилатной соли сульфкардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма I представляет собой гидрат моноэдисилатной соли сульфкардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма I представляет собой моногидрат моноэдисилатной соли сульфкардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I моносоли этан-1,2-дисульфоновой кислоты (моноэдисилатной соли) сульфкардина представлена на фиг. 26.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 9,2, 9,6, 10,4, 12,8, 13,8, 14,2, 14,9, 16,3, 18,8, 18,9, 20,2, 20,8, 21,2, 22,7, 23,3, 24,5, 24,8 и 26,2°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 18,8, 20,2 и 21,2°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 9,2, 10,4 и 13,8°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 9,6, 14,2 и 14,9°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно 9,2, 9,6, 10,4, 13,8, 14,2, 14,9, 18,8, 18,9, 20,2, 21,2, 22,7 и 24,8°2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 26.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением Cu K α излучения.

Типичные TG/DTA термограммы формы I моноэдисилатной соли сульфкардина представлены на фиг. 27. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сульфкардина, что проявляет потерю веса приблизительно 2,8% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C и потерю веса приблизительно 0,5% при нагревании от приблизительно 150°C до приблизительно 200°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией общая

потеря веса соответствует потере приблизительно 1 эквивалента воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 27.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, тепловое явление с начальной температурой приблизительно 244°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 273°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией тепловое явление соответствует распаду твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 27.

Типичный FT-IR спектр формы I моноэдисилатной соли сулькардина представлен на фиг. 37A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется FT-IR спектром, содержащим пик выше приблизительно 3500 cm^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется FT-IR спектром, содержащим один или более пиков при приблизительно 3556, 1206 и 814 cm^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектр содержит пик приблизительно 3556 cm^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектр содержит пик приблизительно 1206 cm^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектр содержит пик приблизительно 814 cm^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектр содержит следующие приблизительные пики:

Сдвиг пика (см ⁻¹)	Относительная интенсивность
3556	122,47
3483	123,71
3259	3302,59
3017	252,73
2767	91,18
2631	33,02
1639	17,86
1593	14,70
1576	60,59
1497	13,11
1447	40,31
1435	45,66
1330	14,39
1304	10,36
1260	2208,13
1232	5,80
1206	15,59
1146	72,43
1115	66,80
1093	9,28
1069	10,60
1054	50,84
1023	24,78
946	12,70
922	46,33
898	8,59
845	22,97
814	6,66
800	5,68
767	26,59
666	20,65
621	18,06
548	47,25
521	8,68
486	12,29

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется FT-IR спектром, который совпадает с FT-IR спектром, представленным на фиг. 37А.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена

твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется как порошковой рентгеновской дифрактограммой, так и FT-IR спектром, представленным в настоящем разделе. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма такова, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно $18,8$, $20,2$ и $21,2^\circ 2\theta$, и характеризуется FT-IR спектром, содержащим пик выше 3500 см^{-1} .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форму I моноэдисилатной соли сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, от приблизительно температуры окружающей среды до приблизительно 40°C) в течение периода времени (например, приблизительно 48 ч). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворителем является толуол.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена моноэдисилатная соль сулькардина. В такой соли присутствует один эквивалент этан-1,2-дисульфоновой кислоты на каждый один эквивалент сулькардина. Кроме того, в настоящем изобретении представлены кристаллические моноэдисилатные соли сулькардина, такие как форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина и форма II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина. Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина представлена в примере 17 и форма II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина представлена в примере 18. Дополнительно в настоящем изобретении представлены гидраты моноэдисилатного сулькардина. Такие гидраты включают в себя моногидраты и дигидраты.

Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина представляет собой моногидрат и может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно $14,2^\circ 2\theta$. Форма I кристаллической моноэдисилатной соли также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно $9,2^\circ 2\theta$ при отсутствии пика при приблизительно $5,2^\circ 2\theta$. Форма I кристаллической моноэдисилатной соли также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика от приблизительно $9,0^\circ 2\theta$ до приблизительно $9,8^\circ 2\theta$. Форма I кристаллической моноэдисилатной соли также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика от приблизительно $9,0^\circ 2\theta$ до приблизительно $9,8^\circ 2\theta$, где различия между двумя пиками составляют приблизительно $0,4^\circ 2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления различие между двумя пиками составляет $0,4^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $9,2^\circ 2\theta$, приблизительно $9,6^\circ 2\theta$, приблизительно $10,4^\circ 2\theta$, приблизительно $13,8^\circ 2\theta$, приблизительно $14,2^\circ 2\theta$ и приблизительно $14,9^\circ 2\theta$. Изображение XPRD, которое является в основном таким же, что и на фиг. 26, также может быть использовано для характеристики формы I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина. ^1H -ЯМР спектроскопия может быть использована для подтверждения 1:1 стереохимии этан-1,2-дисульфоновой кислоты к сулькардину (см. фиг. 30).

Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина также может характеризоваться пиком при рентгеновской порошковой дифрактометрии приблизительно $14,2^\circ 2\theta$ и FT-IR спектром, содержащим пик выше приблизительно 3500 см^{-1} . Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина также может характеризоваться пиком при рентгеновской порошковой дифрактометрии приблизительно $14,2^\circ 2\theta$ при отсутствии пика при приблизительно $5,2^\circ 2\theta$ и FT-IR спектром, содержащим пик выше приблизительно 3500 см^{-1} , и дополнительно необязательно содержащим один или более FT-IR пиков приблизительно 1206 см^{-1} и приблизительно 814 см^{-1} . Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика приблизительно $9,0^\circ 2\theta$ и приблизительно $9,8^\circ 2\theta$, и где согласно некоторым вариантам осуществления различие между двумя пиками составляет приблизительно $0,4^\circ 2\theta$, и FT-IR спектром, содержащим пик выше приблизительно 3500 см^{-1} и дополнительно необязательно содержащим один или более FT-IR пиков приблизительно 1206 см^{-1} и приблизительно 814 см^{-1} . Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков приблизительно $9,2^\circ 2\theta$, приблизительно $9,6^\circ 2\theta$, приблизительно $10,4^\circ 2\theta$, приблизительно $13,8^\circ 2\theta$, приблизительно $14,2^\circ 2\theta$ и приблизительно $14,9^\circ 2\theta$, и FT-IR спектром, содержащим пик выше приблизительно 3500 см^{-1} и дополнительно необязательно содержащим один или более FT-IR пиков приблизительно 1206 см^{-1} и приблизительно 814 см^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пик выше приблизительно 3500 см^{-1} находится при приблизительно 3556 см^{-1} .

TG/DTA термограмма формы I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина показана на фиг. 27. На такой фигуре показана потеря массы приблизительно 2,8% и также приблизительно 0,5%, что соответствует приблизительно 1 эквиваленту воды. При помощи анализа Карла-Фишера формы I наблюдали содержание воды 3% или приблизительно 1 эквивалент воды. Это совпадает с TG данными, которые показывали потерю массы приблизительно 3,2%, что равно 1 эквиваленту воды. Таким образом,

форма I является моногидратом. Плавления не наблюдалось перед распадом при 244°C. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 26, представлен в табл. 11А ниже.

Таблица 11А

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии,
что соответствует фиг. 26

Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск ость)	Относител ьная интенсивн ость (%)	Положе ние (°2θ)	Межплоско стное расстояние d (Å)	Высот а (плоск ость)	Относител ьная интенсивн ость (%)
9,24	9,57	1201,01	39,54	22,66	3,92	1004,82	33,08
9,64	9,18	834,18	27,46	22,94	3,88	339,16	11,17
10,43	8,48	1171,61	38,57	23,27	3,82	463,64	15,26
10,95	8,08	123,70	4,07	23,52	3,78	375,21	12,35
11,69	7,57	234,65	7,72	24,08	3,70	412,11	13,57
11,90	7,44	143,27	4,72	24,49	3,63	1003,15	33,02
12,13	7,29	356,05	11,72	24,78	3,59	1218,59	40,12
12,79	6,92	521,37	17,16	25,75	3,46	311,13	10,24
13,78	6,43	1830,88	60,27	26,19	3,40	861,54	28,36
14,17	6,25	702,56	23,13	26,47	3,37	408,66	13,45
14,90	5,95	689,32	22,69	27,08	3,29	213,95	7,04
15,82	5,60	319,52	10,52	27,87	3,20	113,08	3,72
16,26	5,45	604,12	19,89	28,54	3,13	148,42	4,89
16,61	5,34	246,29	8,11	29,50	3,03	139,71	4,60
16,91	5,24	275,56	9,07	29,89	2,99	111,32	3,66
17,57	5,05	281,78	9,28	30,49	2,93	405,51	13,35
18,31	4,84	340,47	11,21	30,83	2,90	134,88	4,44
18,75	4,73	2126,07	69,99	31,32	2,86	95,18	3,13
18,91	4,69	1760,45	57,95	31,82	2,81	189,90	6,25
19,36	4,59	369,21	12,15	32,39	2,76	124,64	4,10
20,16	4,41	3037,68	100,00	33,38	2,68	115,93	3,82
20,84	4,26	729,02	24,00	33,69	2,66	157,79	5,19
21,22	4,19	2157,40	71,02	34,23	2,62	138,31	4,55
21,97	4,05	189,19	6,23	34,65	2,59	121,38	4,00

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I кристаллической моноэдислатной соли сулькардина не является линейной комбинацией порошковых рентгеновских дифрактограмм этан-1,2-дисульфоновой кислоты и аморфного свободного основания сулькардина. Например, форма I кристаллической моноэдислатной соли сулькардина характеризуется пиком приблизительно 9,2°2θ, который отсутствует в порошковой рентгеновской дифрактограмме этан-1,2-дисульфоновой кислоты фиг. 22 и аморфный сулькардин не характеризуется пиками. Порошковая рентгеновская дифрактограмма фиг. 26 не является физической смесью солевых исходных веществ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма I моноэдислатной соли сулькардина превращается в форму II моноэдислатной соли сулькардина при водных условиях. Если форму I моноэдислатной соли сулькардина испытывали на определение ее термодинамической растворимости, наблюдали более высокую растворимость (>150 мг/мл) во всех определенных буферных системах (табл. 11В). При анализе рентгеновской порошковой дифрактометрии не наблюдали никаких твердых веществ. HPLC анализ не проводили на пробах из-за высокой растворимости.

Таблица 11В

Наблюдения и результаты термодинамической растворимости формы I
моноэдисилатной соли сулькардина в 20 мМ буферах

Буфер	Через 4 часа			Через 16 часов			Конц. (мг/мл)
	Набл.	pH	Отрегули- рованный pH	Набл.	pH	Отрегули- рованный pH	
pH 1,2 HCl/ KCl	Прозрачный бесцветный раствор	1,06	1,24	Прозрачный бесцветный раствор	0,55	1,20	>150
pH 3,0 HCl/ глицин	Прозрачный бесцветный раствор	2,46	3,02	Прозрачный бесцветный раствор	1,21	2,96	>150
pH 4,0, цитрат	Прозрачный бесцветный раствор	3,16	4,05	Прозрачный бесцветный раствор	1,31	3,95	>150
pH 6,8, фосфат	Прозрачный бесцветный раствор	5,25	6,81	Прозрачный бесцветный раствор	1,35	6,74	>150
pH 7,4, фосфат	Прозрачный бесцветный раствор	5,86	7,26	Прозрачный бесцветный раствор	0,99	7,54	>150
pH 8,0, фосфат	Прозрачный бесцветный раствор	6,07	8,01	Прозрачный бесцветный раствор	1,1	7,93	>150
FaSSGF	Прозрачный бесцветный раствор	1,17	Нет данных	Прозрачный бесцветный раствор	1,15	Нет данных	>150

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

9. Форма II моноэдисилатной соли сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сулькардина к этан-1,2-дисульфоновой кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моносоль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена форма II моноэдисилатной соли сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма I представляет собой гидрат моноэдисилатной соли сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II представляет собой дигидрат моноэдисилатной соли сулькардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II моносоли этан-1,2-дисульфоновой кислоты (моноэдисилатной соли) сулькардина представлена на фиг. 28.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: 5,2, 9,1, 10,2, 10,8, 11,3, 11,9, 13,6, 14,8, 15,3, 15,7, 16,4, 16,9, 17,6, 18,2, 18,6, 19,2, 19,4, 20,4, 20,6, 20,7, 21,3, 21,9, 22,7, 23,6 и 25,7°2θ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 15,7, 16,9 и 23,6°2θ. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 5,2, 9,1 и 11,3°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно 17,6 и 19,2°2 θ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно 5,2, 9,1, 10,2, 10,8, 11,3, 11,9, 13,6, 15,7, 16,9, 17,6, 18,6, 19,2, 20,7, 21,3 и 23,6°2 θ .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 28.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением Cu K α излучения.

Типичные TG/DTA термограммы формы II моноэдисилатной соли сулькардина представлены на фиг. 29. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет потерю веса приблизительно 4,9% при нагревании от приблизительно 100°C до приблизительно 150°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией потеря веса соответствует потере приблизительно 2 эквивалентов воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 29.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что проявляет, как характеризуется DTA, первое тепловое явление с начальной температурой приблизительно 103°C и второе тепловое явление с начальной температурой приблизительно 242°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первое тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 119°C, а второе тепловое явление также характеризуется пиковой температурой приблизительно 275°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления без ограничения любой конкретной теорией первое тепловое явление соответствует дегидратации и второе тепловое явление соответствует дегидратации твердой формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, что совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 29.

Типичный FT-IR спектр формы II моноэдисилатной соли сулькардина представлен на фиг. 37B. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется FT-IR спектром, не содержащим пик выше приблизительно 3500 см⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется FT-IR спектром, содержащим один или более пиков при приблизительно 3374 и 826 см⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектром, содержащим пик приблизительно 3374 см⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектром, содержащим пик приблизительно 826 см⁻¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления FT-IR спектром, содержащим следующие приблизительные пики.

Сдвиг пика (см ⁻¹)	Относительная интенсивность
3374	522,68
3236	74,45
3061	505,65
2671	1825,82
1650	23,22
1595	12,78
1578	7,55

1495	12,76
1453	49,22
1423	313,08
1323	17,45
1298	160,55
1259	11,46
1226	10,72
1181	19,42
1149	74,56
1107	24,63
1094	79,44
1080	92,85
1056	205,98
1027	33,93
920	9,90
894	2273,93
881	23,72
850	9,73
826	13,48
799	887,71
767	14,45
715	428,00
666	11,35
604	310,95
541	87,23
527	34,14
489	282,63
409	16,33

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется FT-IR спектром, что совпадает с FT-IR спектром, представленным на фиг. 37B.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина, что характеризуется как порошковой рентгеновской дифрактограммой, так и FT-IR спектром, представленным в настоящем разделе. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма такова, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно 15,7, 16,9 и 23,6°2 θ , и характеризуется FT-IR спектром, не содержащим пики выше 3500 см⁻¹.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форму II моноэдисилатной соли сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты (например, молярное отношение приблизительно 1:1) в растворителе температурному циклу (например, от приблизительно температуры окружающей среды до приблизительно 40°C) в течение периода времени (например, приблизительно 96 часов или по меньшей мере 96 ч). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворителем является толуол.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форму II моноэдисилатной соли сулькардина получали переводением во взвесь формы I моноэдисилатной соли сулькардина (включая смесь, включающую в себя форму I моноэдисилатной соли сулькардина) в смеси этанола и воды в течение периода времени (например, приблизительно 120 ч).

Форма II кристаллического моноэдисилатного сулькардина является более высокоактивным гидратом, чем форма I, и может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно 5,2°2 θ . Форма II кристаллического моноэдисилатного сулькардина

также может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков приблизительно $5,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $9,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,3^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,6^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,7^{\circ}2\theta$. Изображение XPRD, в основном такое же, что и на фиг. 28, также может быть использовано для характеристики формы II кристаллического моноэдисилатного сулькардина. ^1H -ЯМР спектроскопия может быть использована для подтверждения 1:1 стереохимии этан-1,2-дисульфоновой кислоты к сулькардину (см. фиг. 31).

Форма II кристаллического моноэдисилатного сулькардина может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик приблизительно $5,2^{\circ}2\theta$, и FT-IR спектром, не содержащим пик выше приблизительно 3500 см^{-1} и дополнительно необязательно содержащим один или более пиков приблизительно 3374 см^{-1} и приблизительно 826 см^{-1} . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления форма II кристаллического моноэдисилатного сулькардина может быть такой, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков приблизительно $5,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $9,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,3^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,6^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,7^{\circ}2\theta$, и FT-IR спектром, не содержащим пик выше приблизительно 3500 см^{-1} и дополнительно необязательно содержащим один или более пиков приблизительно 3374 см^{-1} и приблизительно 826 см^{-1} .

TG/DTA термограмма формы II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина показана на фиг. 29. На этой фигуре показана потеря массы приблизительно 4,9% от приблизительно 100°C до приблизительно 150°C , что отвечает приблизительно 2 эквивалентам воды. При помощи анализа Карла-Фишера формы II показывали содержимое воды 5% или приблизительно 2 эквивалента воды. Это соответствует TG данным, в которых показана потеря веса приблизительно 4,9%, что равно 2 эквивалентам воды. Таким образом, форма II является дигидратом. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 28, представлен в табл. 11C ниже.

Таблица 11C

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 28

Положение ($^{\circ}2\theta$)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Высота (площадь)	Относительная интенсивность (%)
5,22	16,92	626,89	51,50
9,06	9,76	681,27	55,97
10,20	8,67	109,66	9,01
10,81	8,19	324,50	26,66
11,27	7,85	572,37	47,03
11,55	7,66	27,19	2,23
11,93	7,42	200,22	16,45
12,86	6,89	68,38	5,62
13,63	6,50	334,09	27,45
14,80	5,99	213,77	17,56
15,25	5,81	282,83	23,24
15,72	5,64	1157,68	95,11
16,03	5,53	82,77	6,80
16,43	5,40	294,20	24,17
16,90	5,25	1169,96	96,12
17,65	5,03	862,29	70,84
18,17	4,88	226,04	18,57
18,63	4,76	954,64	78,43
19,19	4,63	1071,81	88,06
19,41	4,57	631,85	51,91
20,37	4,36	569,13	46,76
20,55	4,32	834,23	68,54
20,72	4,29	901,63	74,08
21,02	4,23	218,90	17,98
21,29	4,17	866,71	71,21
21,85	4,07	327,62	26,92
22,37	3,97	132,49	10,88
22,75	3,91	567,46	46,62
23,57	3,77	1217,17	100,00
23,98	3,71	227,83	18,72
24,47	3,64	165,02	13,56
25,14	3,54	262,59	21,57
25,41	3,51	200,31	16,46
25,67	3,47	594,26	48,82
26,20	3,40	266,78	21,92
26,64	3,35	29,00	2,38
27,14	3,29	350,89	28,83
27,42	3,25	100,31	8,24
28,30	3,15	224,81	18,47
29,26	3,05	172,82	14,20
29,86	2,99	105,40	8,66
30,30	2,95	156,11	12,83
30,82	2,90	55,74	4,58
31,33	2,85	136,59	11,22
31,95	2,80	93,08	7,65
32,63	2,74	117,42	9,65
33,30	2,69	38,69	3,18
33,92	2,64	56,32	4,63
34,34	2,61	35,17	2,89
34,56	2,59	40,07	3,29

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина не является линейной комбинацией порошковых рентгеновских дифрактограмм этан-1,2-дисульфоновой кислоты и аморфного свободного основания сулькардина. Например, форма II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина характеризуется пиком при приблизительно $5,2^\circ 2\theta$, который не присутствует в порошковой рентгеновской дифрактограмме свободной кислоты на фиг. 22 и аморфный сулькардин не содержит пиков. Порошковая рентгеновская дифрактограмма фиг. 28 не представляет собой физическую смесь исходных веществ соли.

Данные термодинамической растворимости формы II моноэдисилатной соли сулькардина представлены в табл. 14 примера 25.

Все комбинации вышеуказанных вариантов осуществления охватываются настоящим изобретением.

10. Бромистоводородная соль сулькардина.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена бромистоводородная соль сулькардина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль является кристаллической.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления молярное отношение сулькардина к бромистоводородной кислоте в соли составляет приблизительно 1:1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой моно-бромистоводородную соль сулькардина.

Типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма бромистоводородной соли сулькардина представлена на фиг. 23.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая бромистоводородную соль сулькардина, что характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или всеми пиками, расположенными в приблизительно следующих положениях: $5,7$, $13,0$, $14,1$, $14,9$, $16,2$, $17,1$, $17,3$, $17,9$, $18,8$, $19,1$, $19,7$, $20,5$, $22,0$, $22,4$, $23,6$, $24,0$, $24,9$, $25,1$, $25,5$, $27,5$, $28,2$ и $30,4^\circ 2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая бромистоводородную соль сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики приблизительно $17,9$, $19,7$ и $24,0^\circ 2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $14,1$ и $14,9^\circ 2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики приблизительно $5,7$, $13,0$ и $16,2^\circ 2\theta$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит пики приблизительно $5,7$, $13,0$, $14,1$, $14,9$, $16,2$, $17,1$, $17,3$, $17,9$, $18,8$, $19,7$, $20,5$ и $24,0^\circ 2\theta$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая бромистоводородную соль сулькардина, что характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая совпадает с порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 23.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с применением $\text{Cu K}\alpha$ излучения.

Типичные TG/DTA термограммы сулькардиновой бромистоводородной соли представлены на фиг. 24. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая бромистоводородную соль сулькардина, которая проявляет потерю веса приблизительно 4,3% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 175°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая бромистоводородную соль сулькардина, что характеризуется TG термограммой, которая совпадает с TG термограммой, представленной на фиг. 24.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена твердая форма, содержащая бромистоводородную соль сулькардина, что характеризуется DTA термограммой, которая совпадает с DTA термограммой, представленной на фиг. 24.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бромистоводородную соль сулькардина получали подверганием смеси сулькардина и бромистоводородной кислоты (например, смеси 2-пропанола и гептана) в растворителе (например, THF) температурному циклу (например, от температуры окружающей среды до приблизительно 40°C) в течение периода времени (например, приблизительно 72 ч). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворителем является смесь 2:1 об./об. 2-пропанола и гептана.

В соответствии с другими вариантами осуществления представлена кристаллическая соль сулькар-

дина и бромистоводородной кислоты. Получение кристаллической соли сулькардина и бромистоводородной кислоты описано в примере 15. Такие кристаллические соли могут быть такими, которые характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $16,2^{\circ}2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, которая в основном такая же, что и на фиг. 23, также может быть использована для характеристики кристаллической соли сулькардина и бромистоводородной кислоты. Список пиков, что соответствует многим пикам на фиг. 23, представлен в табл. 12.

Поскольку бромистоводородная кислота является жидкостью при используемых в настоящем изобретении экспериментальных условиях, полученное твердое вещество не является смесью бромистоводородной кислоты и аморфного свободного основания сулькардина. Твердое вещество представляет собой кристаллическую соль сулькардина и бромистоводородной кислоты.

Таблица 12

Таблица пиков при рентгеновской порошковой дифрактометрии, что соответствует фиг. 23

Положение ($^{\circ}2\theta$)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Высота (площадь)	Относительная интенсивность (%)	Положение ($^{\circ}2\theta$)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Высота (площадь)	Относительная интенсивность (%)
5,67	15,59	202,55	7,95	22,03	4,04	344,89	13,54
10,19	8,68	75,28	2,96	22,41	3,97	764,97	30,03
11,15	7,94	203,88	8,00	23,56	3,78	598,26	23,49
11,35	7,80	175,10	6,87	24,03	3,70	2322,47	91,17
13,00	6,81	381,66	14,98	24,92	3,57	524,02	20,57
14,06	6,30	1205,09	47,31	25,14	3,54	894,69	35,12
14,91	5,94	992,41	38,96	25,49	3,49	312,98	12,29
16,18	5,48	601,35	23,61	25,80	3,45	167,45	6,57
17,10	5,18	725,41	28,48	26,45	3,37	185,80	7,29
17,31	5,12	936,93	36,78	26,99	3,30	215,09	8,44
17,90	4,96	2547,34	100,00	27,47	3,25	858,15	33,69
18,84	4,71	697,93	27,40	28,22	3,16	529,54	20,79
19,13	4,64	390,40	15,33	28,70	3,11	169,95	6,67
19,49	4,56	302,05	11,86	29,12	3,07	268,04	10,52
19,73	4,50	1485,49	58,32	30,43	2,94	494,06	19,40
20,50	4,33	1381,71	54,24	31,50	2,84	67,06	2,63
21,59	4,12	153,90	6,04	32,17	2,78	167,35	6,57
				33,26	2,69	183,14	7,19
				33,76	2,65	198,30	7,78
				34,24	2,62	131,07	5,15

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соли сулькардина, включая кристаллические соли сулькардина. Такие фармацевтические композиции содержат одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и соль, такую как кристаллическая соль, раскрытая в настоящем документе. Такие фармацевтические композиции можно вводить перорально или формировать для доставки в виде любых эффективных обычных единичных дозированных форм, включая пероральные препараты с немедленным, медленным и замедленным высвобождением, парентеральные, местные, назальные, офтальмологические, глазные, сублингвальные, ректальные, вагинальные препараты и тому подобное.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и применениям для лечения заболеваний у людей, таких как аритмии, включая суправентрикулярную тахикардию, такие как фибрилляция предсердий, преждевременные желудочковые сокращения, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, путем введения человеку эффективных количеств соли сулькардина, включая кристаллические соли, и/или фармацевтических композиций, содержащих соли сулькардина, включая кристаллические соли, раскрытые в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание является фибрилляцией предсердий.

Как используется в настоящем описании и если не отмечено иное, термины "лечить", "лечение" и

"обработка" относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая без ограничения терапевтический эффект. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтический эффект означает ликвидацию или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтический эффект достигается с ликвидацией или облегчением одного или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент все еще страдает основным заболеванием.

"Субъектом" лечения является прокариотическая или эукариотическая клетка, культура ткани, ткань или животное, например, млекопитающее, включая человека. Животные, не относящиеся к человеку, подлежащие лечению, включают, например, обезьяну, животное рода мышиных, собачьих, Зайцевых, такое как кролик, домашний скот, спортивных животных и домашних животных. Как используется в настоящем описании и если не отмечено иное, "пациентом" является субъект-человек.

Рассматривали следующие пронумерованные варианты осуществления, и они не являлись ограничивающими.

Пункт 1. Соль сульфкардина и мононафталинового солеобразователя.

Пункт 2. Соль по пункту 1, где мононафталиновый солеобразователь содержит один или более фрагментов сульфоновой кислоты.

Пункт 3. Соль по пункту 2, где мононафталиновый солеобразователь содержит один фрагмент сульфоновой кислоты.

Пункт 4. Соль по пункту 2, где мононафталиновый солеобразователь содержит два фрагмента сульфоновой кислоты.

Пункт 5. Соль по пункту 4, где два фрагмента сульфоновой кислоты находятся на том же ароматическом кольце.

Пункт 6. Соль по пункту 1, где мононафталиновый солеобразователь представляет собой органическую кислоту.

Пункт 7. Соль по пункту 6, где органическая кислота представляет собой карбоновую кислоту.

Пункт 8. Соль по пункту 7, где солеобразователь является замещенным.

Пункт 9. Соль по пункту 8, где солеобразователь замещен –ОН группой.

Пункт 10. Соль по пунктам 8 или 9, где замещением является орто по отношению к группе органической кислоты.

Пункт 11. Соль по пункту 4, где два фрагмента сульфоновой кислоты находятся на разных кольцах нафталинового солеобразователя.

Пункт 12. Кристаллическая соль сульфкардина и солеобразователя, где солеобразователь не является серной кислотой.

Пункт 13. Кристаллическая соль сульфкардина и солеобразователя сульфоновой кислоты.

Пункт 14. Кристаллическая соль по пункту 13, где сульфоновая кислота является ароматической и содержит один или более фрагментов сульфоновой кислоты.

Пункт 15. Кристаллическая соль по пункту 14, где ароматическая сульфоновая кислота содержит нафтильный фрагмент и один или два фрагмента сульфоновой кислоты.

Пункт 16. Кристаллическая соль по пункту 15, где нафтильный фрагмент является дополнительно замещенным.

Пункт 17. Кристаллическая соль по пункту 16, где заместителем является гидроксил.

Пункт 18. Кристаллическая соль по пункту 13, где сульфоновая кислота является алифатической и содержит один или два сульфоновых фрагмента.

Пункт 19. Кристаллическая соль сульфкардина и неорганической кислоты, отличной от серной.

Пункт 20. Кристаллическая соль по пункту 19, где соль сульфкардина является галогенидом.

Пункт 21. Соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

Пункт 22. Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

Пункт 23. Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты по пункту 22, содержащая пик при рентгеновской порошковой дифрактометрии при приблизительно $4,6^{\circ}2\theta$.

Пункт 24. Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты по пунктам 22 или 23, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $4,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,9^{\circ}2\theta$.

Пункт 25. Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты по любому из пунктов 22-24, характеризующаяся начальной точкой плавления приблизительно 244°C .

Пункт 26. Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты по пункту 22, содержащая изображение рентгеновской порошковой дифрактометрии, в основном такое же, что и на фиг. 1.

Пункт 27. Кристаллическая соль сульфкардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты по пункту 26, характеризующаяся начальной точкой плавления приблизительно 244°C .

Пункт 28. Форма II кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты.

Пункт 29. Соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

Пункт 30. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

Пункт 31. Форма I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

Пункт 32. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пункту 31, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $15,4^{\circ}2\theta$.

Пункт 33. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пункту 31, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $6,7^{\circ}2\theta$ и приблизительно $6,9^{\circ}2\theta$.

Пункт 34. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пункту 31, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим пики, выбранные из приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$, и два пика от приблизительно $6,5^{\circ}2\theta$ до приблизительно $7,1^{\circ}2\theta$.

Пункт 35. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по любому из пунктов 31-34, характеризующаяся начальной точкой плавления приблизительно 161°C .

Пункт 36. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пунктам 29, 30 или 31, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии в основном таким же, что и на фиг. 6.

Пункт 37. Форма II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

Пункт 38. Кристаллическая соль по пункту 28, характеризующаяся в основном той же порошковой рентгеновской дифрактограммой, как на фиг. 17A.

Пункт 39. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пункту 37, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,8^{\circ}2\theta$ и приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$.

Пункт 40. Форма I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты.

Пункт 41. Кристаллическая соль по пункту 28, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $10,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$.

Пункт 42. Кристаллическая соль по пункту 28, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, где отсутствует пик ниже приблизительно $9,5^{\circ}2\theta$ и отсутствуют пики между пиками приблизительно $10,1^{\circ}2\theta$ и приблизительно $11,8^{\circ}2\theta$.

Пункт 43. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пункту 37, характеризующаяся начальной точкой плавления приблизительно 168°C .

Пункт 44. Кристаллическая соль сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты по пунктам 37 или 43, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии в основном таким же, что и на фиг. 9.

Пункт 45. Соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты.

Пункт 46. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты.

Пункт 47. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты по пункту 46, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $9,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,3^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,2^{\circ}2\theta$.

Пункт 48. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты по пункту 46, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $9,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$.

Пункт 49. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты по пункту 46, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим пики, выбранные из приблизительно $9,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,6^{\circ}2\theta$ и приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$.

Пункт 50. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты по пункту 46, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим два пика от приблизительно $13,1^{\circ}2\theta$ до приблизительно $13,7^{\circ}2\theta$ и три пика от приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$ до приблизительно $17,4^{\circ}2\theta$.

Пункт 51. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты по любому из пунктов 46-50, характеризующаяся начальной точкой плавления приблизительно 88°C .

Пункт 52. Кристаллическая соль сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты по пунктам 46 или 51, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии в основном таким же, что и на фиг. 13.

Пункт 53. Соль сулькардина и гидрохлорида.

Пункт 54. Кристаллическая соль сулькардина и гидрохлорида.

Пункт 55. Кристаллическая соль сулькардина гидрохлорида по пункту 40, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $12,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $13,0^{\circ}2\theta$.

Пункт 56. Кристаллическая соль сулькардина гидрохлорида по пункту 54 или 55, характеризующаяся в основном таким же изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, что и на фиг. 17.

Пункт 57. Соль сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

Пункт 58. Кристаллическая соль сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

Пункт 59. Кристаллическая соль сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты по пункту 58, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$ и приблизительно $14,9^{\circ}2\theta$.

Пункт 60. Кристаллическая соль сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты по пункту 58, характеризующаяся в основном таким же изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, что и на фиг. 19.

Пункт 61. Кристаллическая соль сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты по любому из пунктов 58-60, характеризующаяся начальной точкой плавления приблизительно 211°C .

Пункт 62. Соль сулькардина и бромистоводородной кислоты.

Пункт 63. Кристаллическая соль сулькардина и бромистоводородной кислоты.

Пункт 64. Кристаллическая соль сулькардина и бромистоводородной кислоты по пункту 63, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $16,2^{\circ}2\theta$.

Пункт 65. Кристаллическая соль сулькардина и бромистоводородной кислоты по пункту 63, характеризующаяся в основном таким же изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, что и на фиг. 23.

Пункт 66. Соль сулькардина и солеобразователя, выбранного из нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты или бромистоводородной кислоты.

Пункт 67. Кристаллическая соль сулькардина и солеобразователя, выбранного из нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты или бромистоводородной кислоты.

Пункт 68. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию соли сулькардина по любому из пунктов 1-67 или 72-88 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Пункт 69. Способ лечения аритмии фармацевтически эффективным количеством фармацевтической композиции по пункту 68, при этом способ предусматривает введение такой композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

Пункт 70. Способ лечения аритмии фармацевтически эффективным количеством соли сулькардина по любому из пунктов 1-67 или 72-88, при этом способ предусматривает введение такой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

Пункт 71. Способ по пункту 69 или 70, при котором аритмия выбрана из суправентрикулярной тахикардии, преждевременных желудочковых сокращений, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Пункт 72. Соль по любому из пунктов 45-52, где соль представляет собой гидрат.

Пункт 73. Форма I кристаллической соли по пункту 54, где отсутствует пик ниже приблизительно $9,5^{\circ}2\theta$.

Пункт 74. Соль по любому из пунктов 53-56, где соль представляет собой гидрат.

Пункт 75. Кристаллическая соль по пункту 31, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим пик приблизительно $3,4^{\circ}2\theta$.

Пункт 76. Моноэдисилатная соль сулькардина.

Пункт 77. Кристаллическая соль сулькардина по пункту 76.

Пункт 78. Форма I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

Пункт 79. Моногидрат кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

Пункт 80. Кристаллическая моноэдисилатная соль сулькардина по любому из пунктов 76-79, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим пик приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$.

Пункт 81. Кристаллический моноэдисилат по любому из пунктов 76-79, содержащий один или более пиков, выбранных из приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $9,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$ и приблизительно $14,9^{\circ}2\theta$.

Пункт 82. Форма II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

Пункт 83. Гидрат кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

Пункт 84. Дигидрат кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

Пункт 85. Кристаллическая моноэдисилатная соль сулькардина по любому из пунктов 82-84, характеризующаяся изображением рентгеновской порошковой дифрактометрии, содержащим пик приблизительно $5,2^\circ 2\theta$.

Пункт 86. Кристаллическая моноэдисилатная соль сулькардина по любому из пунктов 82-84, содержащая один или более пиков, выбранных из приблизительно $5,2^\circ 2\theta$, приблизительно $9,1^\circ 2\theta$, приблизительно $10,2^\circ 2\theta$, приблизительно $10,8^\circ 2\theta$, приблизительно $11,3^\circ 2\theta$ и приблизительно $13,6^\circ 2\theta$.

Пункт 87. Гидрат по пункту 76.

Пункт 88. Гидрат по пункту 87, где молярная гидратация более 1.

Примеры

Пример 1. Способы анализа.

Анализ рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) проводили на PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя пробы от 3 до $35^\circ 2\theta$. Вещество загружали на мультилуночный планшет с полимерной пленкой Mylar для поддержки пробы. Затем мультилуночный планшет помещали в дифрактометр и анализировали с использованием излучения Cu K ($\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$; $\beta=1,39225 \text{ \AA}$; соотношение $\alpha_1:\alpha_2=0,5$) в режиме пропускания (размер шага $0,0130^\circ 2\theta$, время шага $18,87\text{с}$) с параметрами генератора $40 \text{ кВ}/40 \text{ мА}$. Данные визуализировали и изображения создавали с применением компьютерного приложения HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017).

Приблизительно 5 мг вещества взвешивали в открытом алюминиевом поддоне и загружали в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем пробу нагревали со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 20°C до 400°C и в течение этого времени регистрировали изменение массы пробы вместе с любыми дифференциальными тепловыми явлениями (DTA). В качестве продувочного газа использовали азот со скоростью потока $300 \text{ см}^3/\text{мин}$.

Эксперименты ^1H -ЯМР проводили на спектрометре Bruker AVIIIHD, оборудованном криозондом DCH, работающим при $500,12 \text{ МГц}$ для протонов. Эксперименты проводили в дейтерированном DMSO, и каждую пробу получали при приблизительно 10 мМ концентрации. Значение pH растворов измеряли с помощью pH-метра Hanna HI2210 с микроэлектродом, работающим в диапазоне pH от -2 до 16 .

Анализ ВЭЖХ проводили на устройстве Dionex Ultimate 3000 со следующими параметрами:

Колонка:	Phenomenex Luna C18, $150 \times 4,6 \text{ мм}$, 5 мкм
Температура колонки:	30°C
Подвижная фаза А:	$0,2\%$ фосфорная кислота
Подвижная фаза В:	метанол
Разбавитель:	$50:50 \text{ MeOH:H}_2\text{O}$
Время прохода:	12 минут
Скорость потока:	$1,0 \text{ мл/мин}$
Объем впрыска:	5 мкл
Обнаружение:	237 нм

Градиент:

Время (минуты)	Растворитель В (%)
$0,00$	10
$1,50$	10
$9,0$	85
$10,50$	85
$10,51$	10
$12,0$	10

Пример 2. Получение свободного основания и скрининг.

Тригидрат сульфата сулькардина растворяли в этилацетате (16 об.) и насыщенном растворе бикарбоната натрия (16 об.). Двухфазный раствор переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем растворитель удаляли на ротаторном испарителе и полученное масло сушили в вакууме при температуре окружающей среды в течение приблизительно 3 ч . на фиг. 4 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма полученного аморфного свободного основания сулькардина. Во всех случаях первоначальный скрининг, подробно описанный ниже, проводили на 10 мг свободного основания сулькардина. Все дифрактограммы рентгеновской порошковой дифрактометрии сравнивали с тригидратом сульфата сулькардина, свободным основанием сулькардина и

релевантными противоионами и обнаруживали, что они различны.

Пример 3. Растворимость.

Получали 20 мМ буферы с рН 1,2 (HCl/KCl), рН 3,0 (HCl/глицин), рН 4,0 (лимонная кислота/цитрат натрия) и рН 7,4 (одноосновный фосфат калия/NaOH). К 0,5 мл каждого буфера добавляли соответствующую соль для образования суспензии. Значение рН суспензии измеряли и снова доводили до желаемого значения рН (т.е. начального значения рН буфера), если необходимо, с использованием компонентов 0,2 М буфера (например, 0,2 М HCl_(водн.)). Пробы суспендировали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 72 ч.

По истечении этого времени, если твердое вещество оставалось, значение рН снова доводили до желаемого значения рН, если необходимо, используя компоненты 0,2 М буфера. Если не осталось твердого вещества, добавляли дополнительное количество твердого вещества для повторного образования суспензии перед тем, как значение рН снова доводили до желаемого значения рН, если необходимо, с использованием компонентов 0,2 М буфера. Затем все пробы суспендировали в течение еще 2 ч перед анализом посредством ВЭЖХ для определения концентрации.

Пример 4. Соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

К свободному основанию сульфкардина добавляли нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту (1,05 экв.) и ацетон (20 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч с получением твердого вещества белого и оранжевого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Наблюдала потерю массы 2,9% при TG вплоть до разложения и событие плавления при DTA с температурой начала разложения 243°C. Нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту (1,0 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени. Растворимость составляла 1,6 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 1,2, 0,7 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 3,0, 1,0 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 4,0 и 6,9 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 7,4 (табл. 3).

Пример 5. Масштабирование соли нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты.

К свободному основанию сульфкардина (200 мг) добавляли 2 мл ацетона и 169,8 мг нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты (1,05 экв.). Образец подвергали температурному циклу в соответствии с примером 16. Полученное твердое вещество фильтровали с применением воронки Бюхнера и фильтрат сушили в течение приблизительно 15 минут, на фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для этого примера, на фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма этой соли, которая указывает на кристаллическое вещество. Таблица пиков приведена в таблице 2. Наблюдала отсутствие потери массы при TG вплоть до разложения и событие плавления при DTA с температурой начала разложения 244°C (фиг. 2). Нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту наблюдали в ¹H-ЯМР при 1:1, а растворитель не наблюдали в значительной степени (Фиг. 3). Измеренная растворимость составляла 1,6 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 1,2, 0,7 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 3,0, 1,0 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 4,0 и 6,9 мг×мл⁻¹ в буфере с рН 7,4 (табл. 3).

Пример 6. Форма I соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

К свободному основанию сульфкардина добавляли 1М сток-раствор 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты в THF (1,05 экв.) и этилацетате (20 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч, а затем помещали в холодильник на приблизительно 24 ч с получением твердого вещества коричневого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 6), и имело пики в положениях, указанных в табл. 4. Наблюдала потерю массы 3,5% при TG вплоть до разложения (1,3 экв. воды) и единичное событие плавления при DTA с температурой начала разложения 161°C (фиг. 7). 1-Гидрокси-2-нафтойную кислоту (1,0 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени (фиг. 8).

Пример 7. Форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

К свободному основанию сульфкардина добавляли 1М сток-раствор 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты в THF (1,05 экв.) и толуоле (20 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч, а затем помещали в холодильник на приблизительно 24 ч. Сосуд, содержащий образец, открывали и растворителю позволяли испариться с получением твердого вещества белого и коричневого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Наблюдала потерю массы 1,1% при TG вплоть до разложения и единичное событие плавления при DTA с температурой начала разложения 166°C. 1-Гидрокси-2-нафтойную кислоту (1,0 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени.

Пример 8. Масштабирование соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты для формы II.

К 200 мг свободного основания сульфкардина добавляли 2 мл толуола и 457 микролитров 1 М раствора 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты в THF. Образец подвергали температурному циклу в соответствии с примером 16. Твердое вещество фильтровали с применением воронки Бюхнера и фильтрат сушили

в течение приблизительно 15 мин.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 9), и имело пики в положениях, указанных в табл. 5. Наблюдалось отсутствие потери массы при TG вплоть до разложения и единичное событие плавления при ДТА с температурой начала разложения приблизительно 168°C (фиг. 10). 1-Гидрокси-2-нафтойную кислоту (1,0 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени (фиг. 11). Измеренная растворимость составляла 16,8 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 1,2, 4,2 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 3,0, 6,1 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 4,0 и 0,2 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 7,4 (табл. 6).

Пример 9. Соль нафталин-2-сульфоновой кислоты.

К свободному основанию сульфкардина добавляли 1М сток-раствор нафталин-2-сульфоновой кислоты в THF (1,05 экв.) и этилацетате (20 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч. Гептан (10 об.) добавляли и образец помещали в холодильник на приблизительно 24 ч. Сосуд, содержащий образец, открывали и растворителю позволяли испариться с получением твердого вещества белого и оранжевого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Наблюдалось потеря массы 2,6% при TG вплоть до разложения (1,0 экв. воды) и единичное событие плавления при ДТА с температурой начала разложения 95°C. Нафталин-2-сульфоновую кислоту (1,0 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени.

Пример 10. Масштабирование соли нафталин-2-сульфоновой кислоты К 200 мг свободного основания сульфкардина добавляли 2 мл толуола и 457 микролитров 1 М раствора нафталин-2-сульфоновой кислоты в THF. Образец подвергали температурному циклу в соответствии с примером 16. Твердое вещество фильтровали с применением воронки Бюхнера и фильтрат сушили с получением твердого вещества белого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 13), и имело пики в положениях, указанных в табл. 7. Наблюдалось потеря массы 2,4% при TG вплоть до разложения (приблизительно 1,0 экв. воды) и единственное эндотермическое событие при ДТА с температурой начала разложения 88°C (фиг. 14). Нафталин-2-сульфоновую кислоту (1,0 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени (фиг. 15). Измеренная растворимость составляла 23,6 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 1,2, 10,3 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 3,0, 18,9 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 4,0 и 5,9 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 7,4 (табл. 8).

Пример 11. Соль хлористоводородной кислоты (форма II) К свободному основанию сульфкардина добавляли 1М сток-раствор HCl в THF (1,05 экв.), 2-пропанол (20 об.) и гептане (10 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч. Добавляли еще гептан (20 об.) и образец помещали в холодильник на приблизительно 24 ч с получением твердого вещества белого цвета. Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 17A).

Пример 12. Масштабирование соли хлористоводородной кислоты (форма I) К 200 мг свободного основания сульфкардина добавляли 2 мл THF и 457 микролитров 1 М раствора хлористоводородной кислоты в THF. Образец подвергали температурному циклу в соответствии с примером 16. Твердое вещество фильтровали с применением воронки Бюхнера и фильтрат сушили с получением твердого вещества белого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 17), и имело пики в положениях, указанных в табл. 9. Наблюдалось потеря массы 3,1% при TG, эквивалентную приблизительно 0,88 эквивалентам воды (фиг. 18). Пики растворителя не наблюдали в ¹H-ЯМР (фиг. 18A).

Пример 13. Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

К свободному основанию сульфкардина добавляли 1М сток-раствор этан-1,2-дисульфоновой кислоты в THF (1,05 экв.), толуоле (20 об.) и гептане (10 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч. Добавляли еще гептан (20 об.) и образец помещали в холодильник на приблизительно 24 ч с получением твердого вещества белого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Наблюдалось потеря массы 1,4% при TG вплоть до разложения и единичное событие плавления при ДТА с температурой начала разложения 201°C. Этан-1,2-дисульфоновую кислоту (0,6 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени.

Пример 14. Масштабирование соли этан-1,2-дисульфоновой кислоты.

К 200 мг свободного основания сульфкардина добавляли 2 мл толуола и 218 мкл 1М раствора этан-1,2-дисульфоновой кислоты в THF (0,55 экв.). Образец подвергали температурному циклу в соответствии с примером 16. Твердое вещество фильтровали с применением воронки Бюхнера и фильтрат сушили с получением твердого вещества белого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифракто-

метрии (фиг. 19), и имело пики в положениях, указанных в таблице 10. Наблюдали отсутствие потери массы при TG вплоть до разложения и единичное событие плавления при DTA с температурой начала разложения 211°C (фиг. 20). Этан-1,2-дисульфоновую кислоту (0,5 экв.) наблюдали в ¹H-ЯМР, а растворитель не наблюдали в значительной степени (фиг. 21). Измеренная растворимость составляла 41,1 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 1,2, 46,3 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 3,0, 36,1 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 4,0 и 18,9 мг×мл⁻¹ в буфере с pH 7,4 (табл. 11).

Пример 15. Соль бромистоводородной кислоты.

К свободному основанию сулькардина добавляли 1М сток-раствор HBr в THF (1,05 экв.), 2-пропаноле (20 об.) и гептане (10 об.). Образец подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 72 ч. Добавляли еще гептан (20 об.) и образец помещали в холодильник на приблизительно 24 ч. Сосуд, содержащий образец, открывали и растворителю позволяли испариться с получением твердого вещества оранжевого цвета.

Вещество было кристаллическим, как определено методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 23), и имело пики в положениях, указанных в табл. 12. Наблюдали потерю массы 4,3% при TG вплоть до разложения и отсутствие события плавления при DTA (фиг. 24). Не наблюдали растворитель, присутствующий в значительной степени, в ¹H-ЯМР (фиг. 25).

Пример 16. Температурный цикл согласно примерам 5, 8, 10, 12 и 14.

Температуры циклически меняли при перемешивании, используя следующий метод.

1. Выдерживание при 25°C в течение 1 ч.
2. Охлаждение до 5°C при 0,1°C/мин.
3. Выдерживание при 5°C в течение 1 ч.
4. Нагревание до 25°C при 0,1°C/мин.
5. Повторение в общем в течение 72 ч, при удалении образцов при 5°C.

Пример 17. Получение формы I кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

К раствору, содержащему приблизительно 3 г свободного основания сулькардина, добавляли 45 мл толуола с образованием раствора. К этому раствору добавляли приблизительно 6,85 мл (1,05 экв.) 1М сток-раствора этан-1,2-дисульфоновой кислоты (этан-1,2-дисульфоновой кислоты дигидрат применяли в THF) с получением камедообразного твердого вещества. Раствор подвергали температурному циклу от температуры окружающей среды до 40°C в ходе циклов по 4 ч в течение приблизительно 24 ч. Через 24 ч небольшое количество свободнотекущего твердого вещества белого цвета наблюдали в колбе и большую массу камедообразного вещества белого цвета наблюдали в колбе. Оба вещества оказались преимущественно аморфными согласно методу рентгеновской порошковой дифрактометрии (дифракционные картины LNB15318-53-1-суспензия и LNB15318-53-1-насыпная масса на фиг. 32). Затем вещество подвергали температурному циклу в течение еще 24 ч. Через 48 ч смесь свободнотекущего порошка грязновато-белого цвета и агломератов твердого вещества грязновато-белого цвета наблюдали в колбе. Аликвоту свободнотекущего вещества собирали для анализа рентгеновской порошковой дифрактометрии, и картину можно увидеть на фиг. 33 (дифракционная картина LNB15318-53-1-48ч). Вещество фильтровали с использованием фильтрации Бюхнера и сушили в вакууме при температуре окружающей среды в течение приблизительно 24 ч. Высушенное вещество собирали, взвешивали и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (дифракционная картина LNB15318-53-1-сухое на фиг. 26 и 33). Перечни пиков для формы I получали с использованием дифракционной картины LNB15318-53-1-сухое.

Аморфная моноэдисилатная соль сулькардина: в течение полиморфного скрининга моноэдисилатной соли партии вещества лиофилизировали перед выполнением экспериментов. После лиофилизации вещество имело вид скорее прозрачной бесцветной камеди, чем твердого вещества. ¹H ЯМР анализ проводили на камеди, которым подтверждали, что вещество все еще было моноэдисилатной солью.

Пример 18. Получение формы II кристаллической моноэдисилатной соли сулькардина.

К раствору, содержащему приблизительно 4 г свободного основания сулькардина, добавляли 60 мл толуола с образованием раствора. К такому раствору добавляли 9,34 мл (1,05 экв.) маточного раствора 1 М этан-1,2-дисульфоновой кислоты (дигидрат этан-1,2-дисульфоновой кислоты использовали в THF) с образованием камедообразного твердого вещества. Пробу подвергали действию температурных циклов от температуры окружающей среды до 40°C за 4 часа циклов в течение приблизительно 96 часов с перемешиванием. Наблюдали сыпучий, не совсем белый порошок. Пробу влажного твердого вещества анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Вещество выглядело как смесь моноэдисилата формы I и нового вещества, названного как форма II (дифракционная картина LNB1919-44-1 на фиг. 34). Твердое вещество выделяли на фильтрационной воронке Бюхнера и сушили в вакууме при температуре окружающей среды всю ночь. Высушенное вещество собирали и переносили в 100 мл колбу Duran. Добавляли 40 мл EtOH/воды (0,4 активность воды) с образованием подвижной взвеси. Взвесь затем перемешивали при температуре окружающей среды с применением мешалки в течение приблизительно 120 ч. Аликвоту вещества отбирали и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (дифракционная картина LNB1919-44-3 на фиг. 28 и фиг. 35). Вещество идентифицировали как форма II моноэдисилата. Сыпучее вещество выделяли на фильтрационной воронке Бюхнера и су-

шили в вакууме при температуре окружающей среды в течение приблизительно 24 ч. Высушенное вещество анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (дифракционная картина LNB1919-44-3-сухое на фиг. 35), которое показано как форма II. Список пиков для формы II образовывали с применением дифракционной картины LNB1919-44-3-сухое.

Пример 19. Получение эталонного образца - формы I кристаллической моноэдисиладной соли сулькардина.

Приблизительно 100 мг свободного основания сулькардина растворяли в 2 мл толуола. Туда добавляли 229 мкл маточного раствора 1 М этан-1,2-дисульфоновой кислоты (дигидрат этан-1,2-дисульфоновой кислоты использовали в THF). Пробу подвергали действию температурных циклов от температуры окружающей среды до 40°C за 4 ч циклов. Аликвоту вещества отбирали через приблизительно 24 ч и дополнительно подвергали действию температурных циклов в течение 24 ч. Аликвоту вещества отбирали и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Наблюдали особый кристаллический образец. Образец, LNB15318-51-1 48 ч на фиг. 32, обозначали как моноэдисилат формы I.

Пример 20. Получение эталонного образца - формы II кристаллической моноэдисиладной соли сулькардина.

Форму II сначала наблюдали в течение GVS характеристики формы I.

Вещество, собранное после GVS анализа формы I, анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Новый образец (обозначенный как форма II) наблюдали с отмечанием образования высокоактивного гидрата. Эталон при рентгеновской порошковой дифрактометрии представляет собой "LNB15318-53-1-после GVS" на фиг. 34.

Пример 21. GVS (гравиметрическая сорбция паров) для примера 20.

Приблизительно 26 мг формы I помещали на сетчатую чашу весов для изучения поглощения влаги и помещали на IGASorp весы, анализирующие поглощение влаги, от Hiden Analytical. Пробу подвергали обработке по программе "защитная сушка" с изменением относительной влажности (RH) от 40 до 90% с увеличением по 10%, сохраняя пробу на каждом шагу до достижения подходящей массы (отработка шага 98%, минимальная длительность шага 30 мин, максимальная длительность шага 60 мин) при 25°C. После завершения цикла сорбции пробу сушили с применением той же процедуры до 0% RH и в конце концов возвращали в исходную точку 40% RH. Проводили два цикла. Изменение массы в течение циклов сорбция/десорбция наносили на график, что позволяло определить гигроскопическую природу пробы. Вещество, собранное после анализа GVS, анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Пример 22. KF анализ.

Приблизительно 30 мг вещества для KF анализа взвешивали в предварительно взвешенном стеклянном сосуде. Вещество затем добавляли к титровальной ячейке KF кулонометра, содержащего раствор Hydranal. Пустой сосуд снова взвешивали после добавления твердого вещества для определения массы вещества, добавленного в ячейку. Пробу затем титровали. Анализ проводили дважды и подсчитывали средние результаты.

Пример 23. Монокристалльный рентгеноструктурный анализ формы II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина.

Монокристалльный рентгеноструктурный анализ формы II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сулькардина проводили при 120 K с применением излучения Mo K α ($\lambda=0,71073$ Å), образованного запаянной трубкой с применением Agilent Supernova монокристалльного рентгеновского дифрактометра. Все данные сводили, определяли и совершенствовали в моноклинической пространственной группе P2₁/n ($a=10,2443(2)$ Å, $b=29,9171(6)$ Å, $c=10,8406(3)$ Å; $\beta=103,375(2)^\circ$, объем=3232,31(13) Å³, Z=4, Z'=1). Конечная модель была построена с применением 123397 (11798 уникальных) отражений через 2 θ диапазон от 5,622 до 65,972° с возвращением R₁ ($I>(2\sigma I)$) значения 5,79% с подтверждением ожидаемой структуры сулькардина. Было показано, что асимметрическая единица (фиг. 36) содержит одну полную молекулу сулькардина с одним связанным противоионом 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты (соотношение 1:1, сулькардин:противоion). Типичную экспериментальную дифрактограмму рентгеновской порошковой дифрактометрии 2 θ рассчитывали с применением данных, собранных при 120 K, что совпадало с формой II соли. Данные кристалла показаны в табл. 13.

Таблица 13

Кристаллографические параметры и индикаторы очистки формы II соли
1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сульфкардина

Форма II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты сульфкардина	
Эмпирическая формула	C ₃₅ H ₄₁ N ₃ O ₇ S
Молекулярный вес по формуле	647,77
Температура/К	120(1)
Кристаллическая система	Моноклиническая
Пространственная группа	P2 ₁ /n
a/Å	10,2443(2)
b/Å	29,9171(6)
c/Å	10,8406(3)
α/°	90
β/°	103,375(2)
γ/°	90
Объем/Å ³	3232,31(13)
Z, Z'	4, 1
ρ _{calc} г/см ³	1,331
мк/мм ⁻¹	0,154
F(000)	1376,0
Размер кристалла/мм ³	0,367 × 0,258 × 0,136
Излучение/Å	MoKα (λ = 0,71073)
2θ диапазон для сбора данных/°	5,622 - 65,972
Диапазоны индексов	-15 ≤ h ≤ 15, -45 ≤ k ≤ 45, -16 ≤ l ≤ 16
Собранные отражения	123397
Независимые отражения	11798 [R _{int} = 0,0414, R _{sigma} = 0,0255]
Данные/ограничения/параметры	11798/0/422
S	1,145
Конечные R индексы [F ² > 2σ (F ²)]	R ₁ = 0,0579, wR ₂ = 0,1316
Конечные R индексы [все данные]	R ₁ = 0,0673, wR ₂ = 0,1357
Δρ _{max} , Δρ _{min} / e Å ⁻³	0,85/-0,39
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$; $S = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p) \}^{1/2}$	

Пример 24. Анализ методом инфракрасной спектроскопии формы I и формы II моноэдисилатной соли сульфкардина.

Инфракрасную спектроскопию проводили на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество вещества помещали в центр пластины спектрометра и спектры получали с применением следующих параметров.

Расщепление: 4 см⁻¹.

Фоновое время сканирования: 16 сканирований.

Время сканирования пробы: 16 сканирований.

Сбор данных: от 4000 до 400 см⁻¹.

Результат спектра: прозрачность.

Программное обеспечение: OPUS, версия 6.

FT-IR спектр показан на фиг. 37А (форма I), фиг. 37В (форма II) и фиг. 37С (верхний слой).

Пример 25. Оценивание термодинамической растворимости выбранных солевых форм.

Термодинамическую растворимость сульфата сульфкардина тригидрата, формы II нафтоата (т.е. формы II соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты) и формы II моноэдисилатной соли устанавливали в

следующей среде: 0,9% раствор хлорида натрия и 5% декстроза в воде.

Процедура: к 1 мл выбранной среды добавляли соответствующую соль в прибл. 10 мг аликвот с образованием подвижной взвеси. Наблюдаемые взвеси перемешивали при температуре окружающей среды в течение прибл. 16 часов. Пробы собирали и значение pH регистрировали. Дополнительное твердое вещество добавляли к пробам, в которых наблюдали прозрачные растворы. Пробы встряхивали при условиях окружающей среды в течение дополнительных 8 часов. Значение pH проб регистрировали через 24 часа. Пробы фильтровали путем центрифугирования и наблюдаемые твердые вещества анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Маточные растворы подвергали анализу HPLC.

Результаты термодинамической растворимости изложены в табл. 14.

Таблица 14

Результаты термодинамической растворимости

Солевая форма	Среда	Результаты при рентгеновской порошковой дифрактометрии остаточных твердых веществ	Чистота (%)	Концентрация (мг/мл)
Сульфат тригидрат	0,9% хлорид натрия	Сульфат тригидрат	> 99,9	88,5
	5% декстроза в воде	Сульфат тригидрат	> 99,9	61,2
Форма II нафтоата	0,9% хлорид натрия	Форма II нафтоата	96,3	0,6
	5% декстроза в воде	Форма II нафтоата	95,7	0,4
Форма II моноэдисилата	0,9% хлорид натрия	Форма II моноэдисилата (преимущественно аморфный)	99,5	303,4
	5% декстроза в воде	Форма II моноэдисилата (слегка кристаллический)	99,4	295,4

Пример 26. Фармакокинетический анализ солей сулькардина.

Материалы и способы.

Фармакокинетическая цель данного исследования состояла в оценке воздействия сулькардина на самцов собак в ходе фармакокинетического исследования после перорального введения капсулы или внутривенной (IV) инфузии сульфатной соли сулькардина, нафтоатной соли сулькардина или моноэдисилатной соли сулькардина (форма II).

Использовавшиеся ранее в опытах по выработке навыка собаки породы бигль были в состоянии голода. Составы для дозирования (пероральная [PO] капсула и внутривенная [IV] инфузия) получали за день до введения дозы. Составы для внутривенного введения получали в 10 mM глицине (pH доведен до $3,0 \pm 0,1$), 3% манните, в достаточном количестве в стерильной воде для инъекций, USP фильтровали через фильтр PVDF 0,22 мкм и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин перед введением дозы. Дозы капсул инкапсулировали в виде порошка активного фармацевтического ингредиента в соответствующее количество желатиновых капсул размера 12 за день до введения дозы.

Пероральное введение дозы осуществляли однократно в день 1 посредством перорального введения капсулы, а внутривенное введение дозы осуществляли однократно в день 1 посредством внутривенной инфузии в течение приблизительно 45 мин (± 2 мин).

Пробы крови животных, которым перорально ввели дозу, собирали в момент времени 0,5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 18, 24 и 36 ч после введения дозы. Пробы крови животных, которым внутривенно ввели дозу, собирали в момент времени приблизительно 0,33, 0,75 (конец инфузии), 1,5, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 ч после начала инфузии.

Пробы крови центрифугировали в условиях охлаждения (2°C-8°C) при 3200 оборотах в минуту в течение 10 мин, и полученную плазму разделяли на две аликвоты (150 мкл и оставшиеся), затем замораживали и отправляли на биоанализ. Пробы плазмы анализировали на концентрации сулькардина с помощью Citoxlab North America, Laval, Québec, Canada.

Индивидуальные профили зависимости концентрации сулькардина в плазме от времени у животных, получивших сульфатную соль сулькардина, моноэдисилатную соль сулькардина или нафтоатную соль сулькардина, анализировали с использованием внемоделльных методов (Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1982:409-17). Фармакокинетические параметры получали/вычисляли для каждого животного на день 1.

Результаты. Уровни в плазме.

После однократного перорального введения сулькардина значения $C_{\max}$ составляли 2820 нг/мл для группы, получавшей состав на основе сульфатной соли (фиг. 38А), и 4570 нг/мл для группы, получавшей состав на основе моноэдисилатной соли (фиг. 38В). Средние фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием данных по всем животным в каждой группе. Значения для группы, получавшей моноэдисилат перорально, включали значение для животного 2001 (фиг. 38В), которое, по-видимому, является выбросом и может отражать ошибку в дозировании. Без данных по животному 2001 значение $C_{\max}$ для группы, получавшей состав на основе моноэдисилатной соли, вероятно, будет выше 4570 нг/мл. Средние пиковые концентрации сулькардина в плазме наблюдались через 2 ч после введения дозы для группы, получавшей состав на основе сульфатной соли сулькардина ($T_{\max}$ 2 ч), и через 0,5 ч после введения дозы ($T_{\max}$ 0,5 ч) для группы, получавшей состав на основе моноэдисилатной соли.

Этот профиль более быстрого $T_{\max}$ и более высокого $C_{\max}$, наблюдаемый при пероральном введении дозы моноэдисилата по сравнению с сульфатной солью (вероятно, из-за повышенной растворимости формы эдисилатной соли), может обеспечить преимущества для состава с немедленным высвобождением, что позволит более быстрое лечение острой фибрилляции предсердий.

На основании данных клинических исследований на человеке, демонстрирующих линейную взаимосвязь концентрация-эффект между уровнями сулькардина в плазме и рядом изменений конкретных параметров ЭКГ, связанных с его механизмом блокирования ионных каналов (например, увеличение QRS, согласующееся с блокированием $I_{Na-Peak}$, и увеличение интервала PR, согласующееся с ингибированием как $I_{Na-Peak}$, так и $I_{Ca,L}$), как раскрыто в Mason et al., Circulation 140:A11495 (2019) и как описано в заявке США № 16/712677 (оба документа включены в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки), а также подтверждающих данных, полученных на животных моделях, можно ожидать, что моноэдисилат будет вызывать значительно более высокие фармакодинамические эффекты (изменения ЭКГ), чем сульфатная соль при $T=0,5$ ч после перорального введения дозы. Кроме того, ожидается, что это приведет к более быстрому достижению эффекта при применении моноэдисилатной формы по сравнению с сульфатной формой.

Подробное описание, изложенное выше, приведено с целью помощи специалистам в данной области техники при практическом осуществлении настоящего изобретения. Однако объем настоящего изобретения, описанного и заявленного в настоящем документе, не должен быть ограничен конкретными раскрытыми в настоящем документе вариантами осуществления, поскольку эти варианты осуществления предназначены для иллюстрации нескольких аспектов изобретения. Любые эквивалентные варианты осуществления рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации настоящего изобретения, которые не выходят за рамки сущности или объема настоящего изобретения, в дополнение к тем, которые показаны и описаны в настоящем документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания. Такие модификации также рассматриваются как входящие в объем приложенной формулы изобретения.

Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие ссылочные источники, процитированные в настоящем изобретении, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой ссылочный источник были конкретно и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Цитирование ссылочного источника в настоящем документе не должно рассматриваться как признание того, что он относится к предшествующему уровню техники настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гидрат соли этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина.
2. Гидрат по п.1, где гидратированная соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина является кристаллической.
3. Гидрат по п.2, где гидратированная соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты сулькардина является дигидратом.
4. Гидрат по п.2, где кристаллическая соль представляет собой моноэдисилатную соль сулькардина.
5. Гидрат по п.4, где соль является дигидратом.
6. Гидрат по п.4, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при $5,2^\circ 2\theta$.
7. Гидрат по п.6, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей один или более пиков при $9,1^\circ 2\theta$, $10,2^\circ 2\theta$, $10,8^\circ 2\theta$, $11,3^\circ 2\theta$, $13,6^\circ 2\theta$ и $15,7^\circ 2\theta$.
8. Гидрат по п.6, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при $15,7^\circ 2\theta$, $16,9^\circ 2\theta$ и $23,6^\circ 2\theta$.
9. Гидрат по п.6, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при $9,1^\circ 2\theta$ и $11,3^\circ 2\theta$.
10. Гидрат по п.4, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой,

представленной на фиг. 28.

11. Гидрат по п.5, причем соль обеспечивает *in vivo* профиль в плазме, включающий медианную $C_{\max}$, составляющую более чем приблизительно 4500 нг/мл, с $T_{\max}$ в течение приблизительно 0,5 ч после введения в случае перорального введения субъекту.

12. Гидрат по п.4, причем соль представляет собой моногидрат.

13. Гидрат по п.4, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при $14,2^{\circ}2\theta$.

14. Гидрат по п.13, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей два пика между $9,0^{\circ}2\theta$ и $9,8^{\circ}2\theta$.

15. Гидрат по п.13, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей один или более пиков при $9,2^{\circ}2\theta$, $9,6^{\circ}2\theta$, $10,4^{\circ}2\theta$, $13,8^{\circ}2\theta$ и $14,9^{\circ}2\theta$.

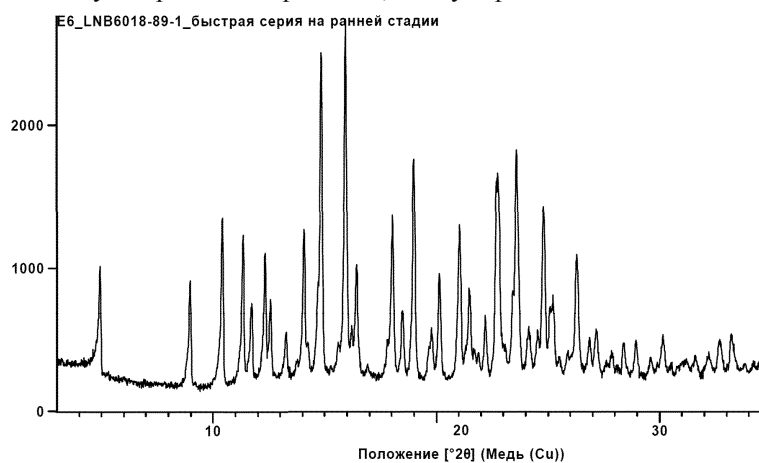
16. Гидрат по п.13, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при $18,8^{\circ}2\theta$, $20,2^{\circ}2\theta$ и $21,2^{\circ}2\theta$.

17. Гидрат по п.4, причем соль характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 26.

18. Твердая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты и сулькардина.

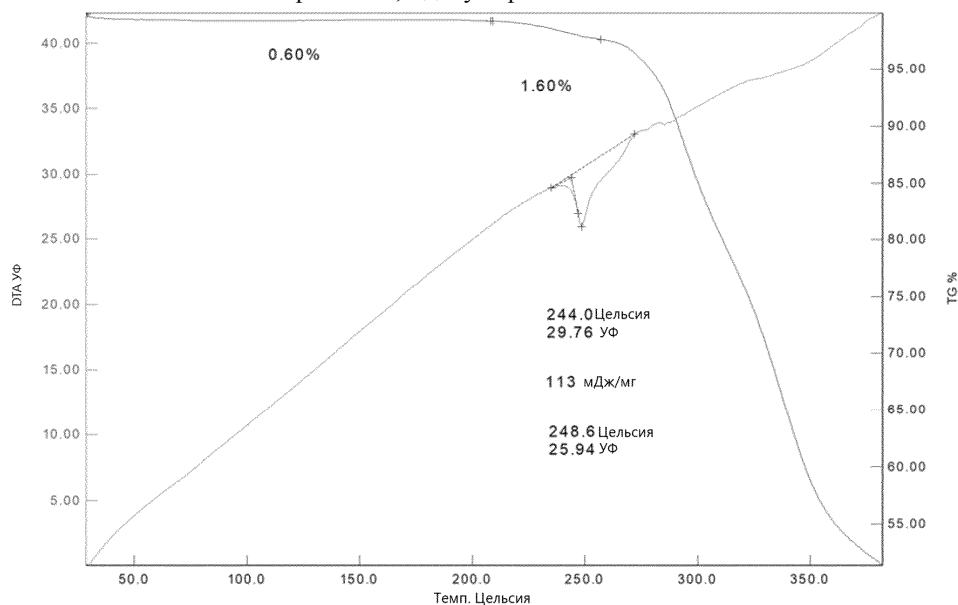
19. Кристаллическая соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты и сулькардина.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты



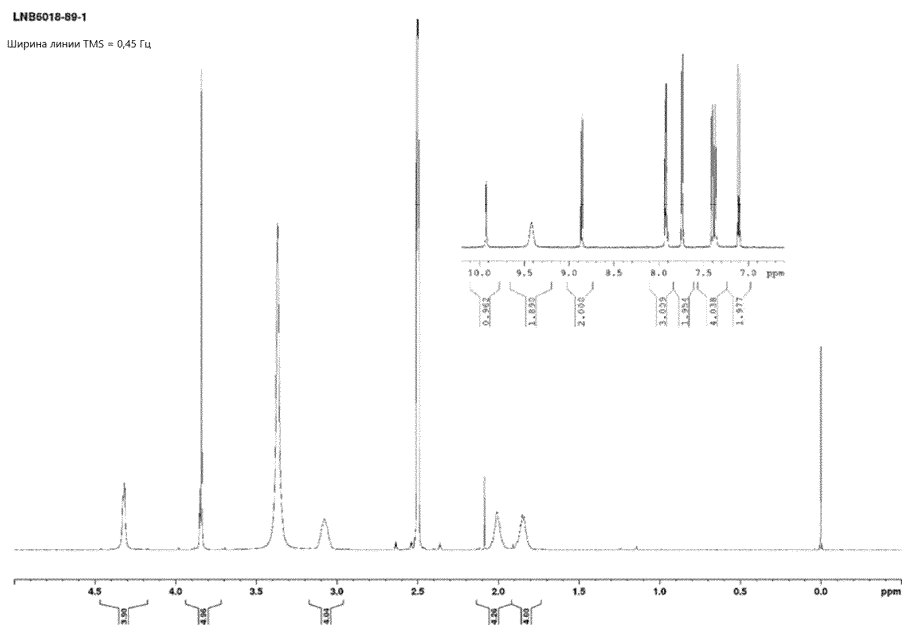
Фиг. 1

TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты



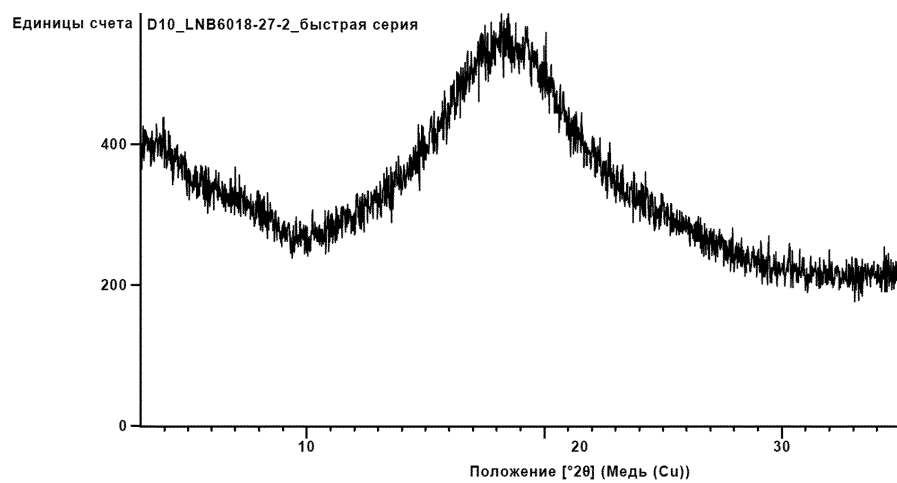
Фиг. 2

¹H-ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и
нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты



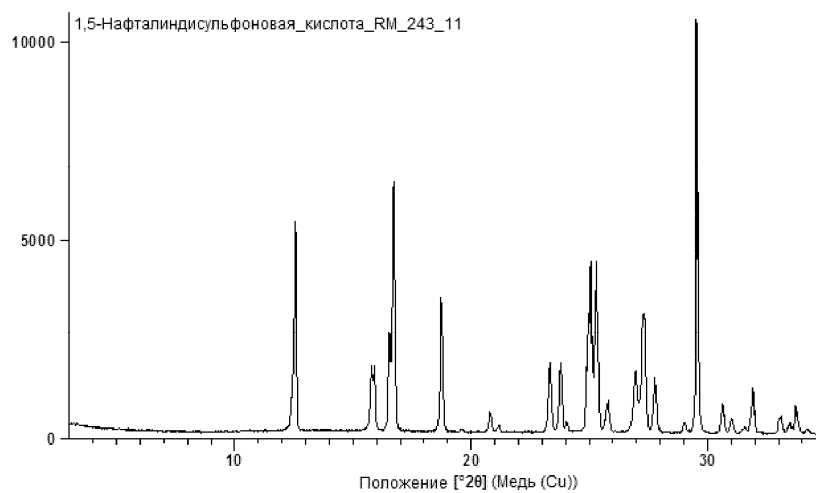
Фиг. 3

Порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфного
свободного основания сулькардина



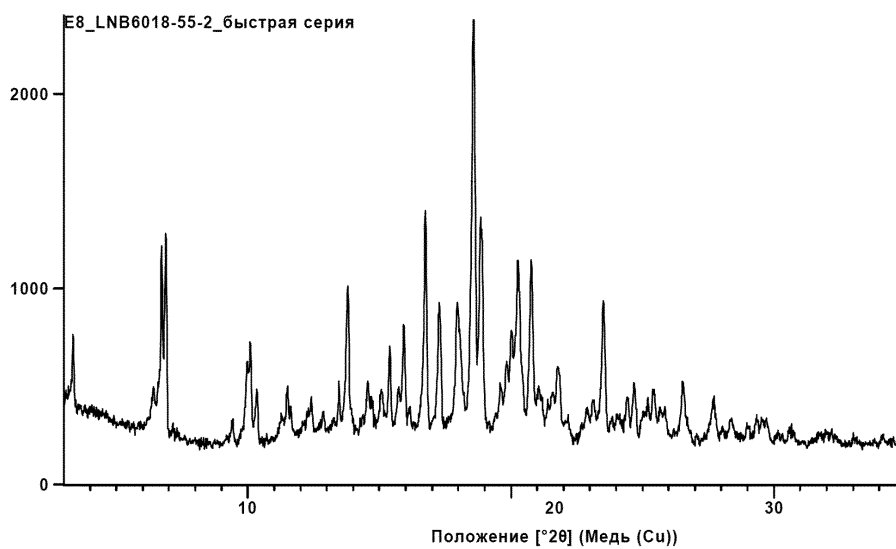
Фиг. 4

Порошковая рентгеновская дифрактограмма
нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты

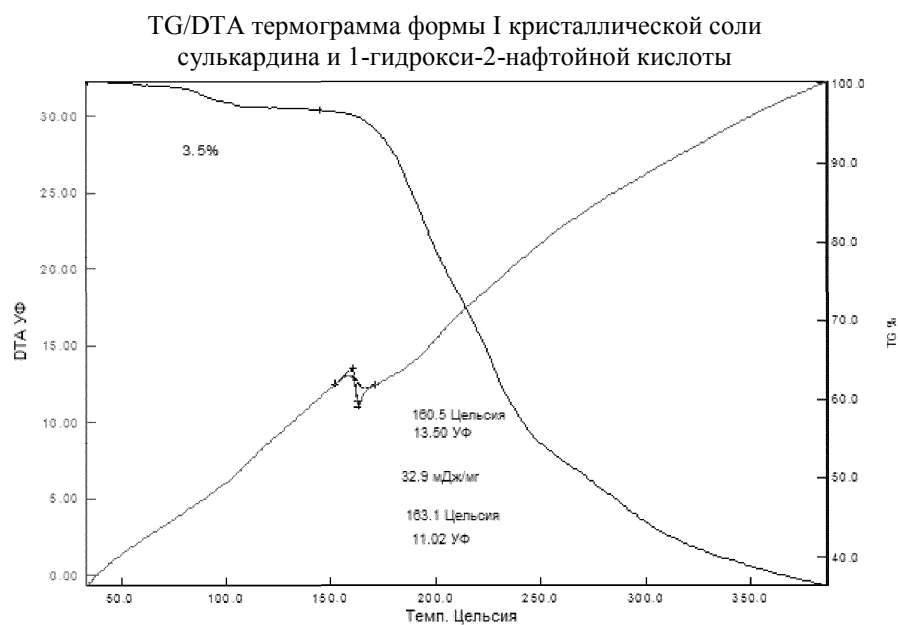


Фиг. 5

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I кристаллической соли
сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты

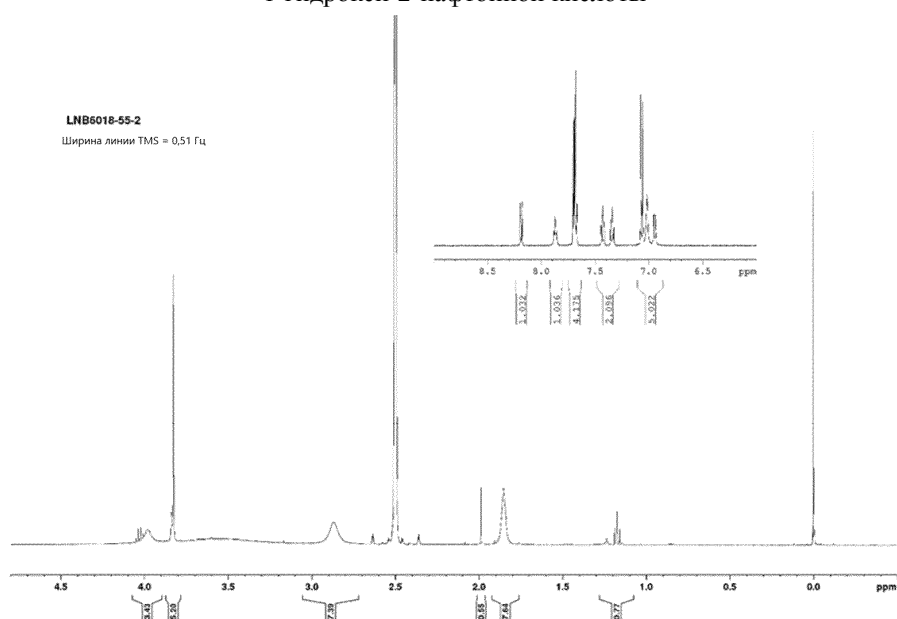


Фиг. 6



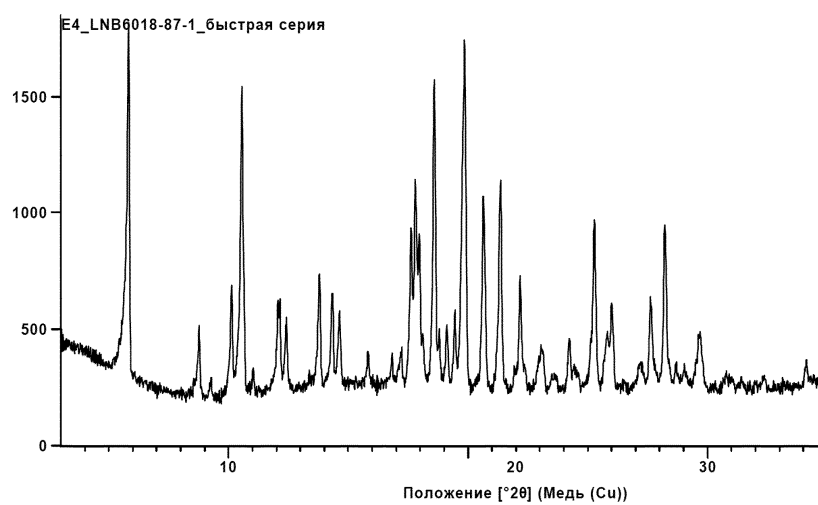
Фиг. 7

^1H -ЯМР спектр формы I кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты



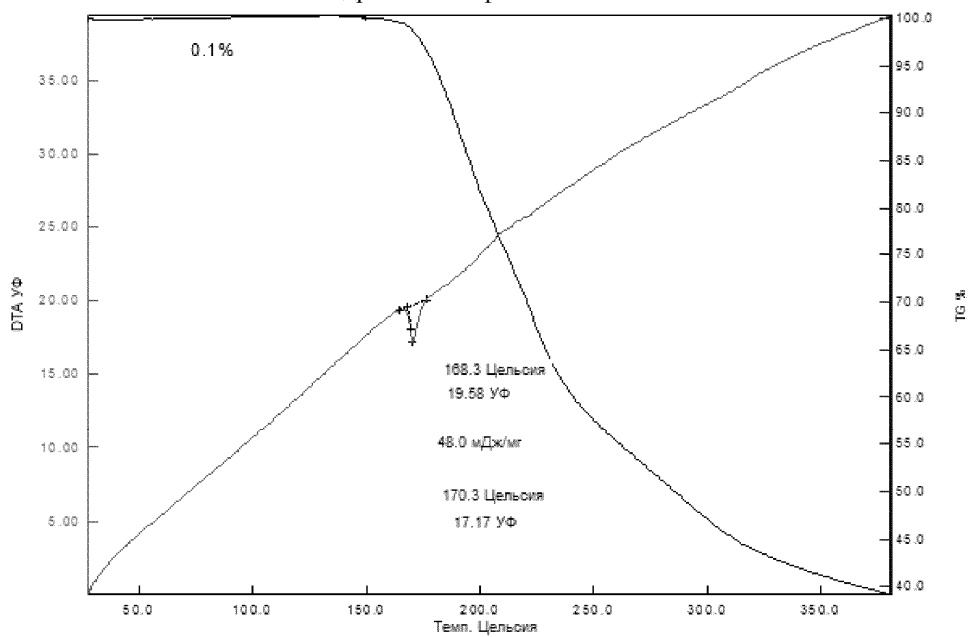
Фиг. 8

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты



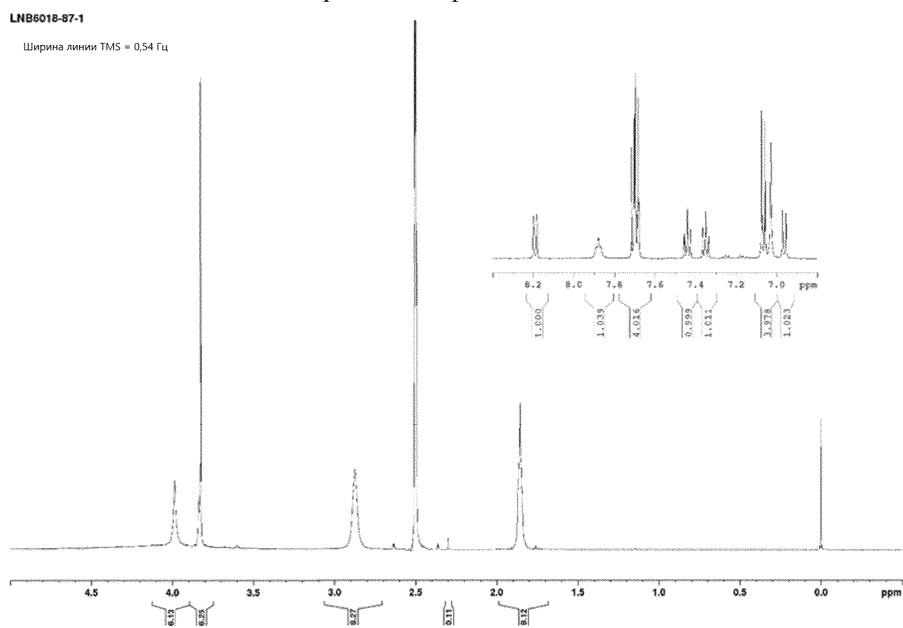
Фиг. 9

TG/DTA термограмма формы II кристаллической соли сулькардина и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты



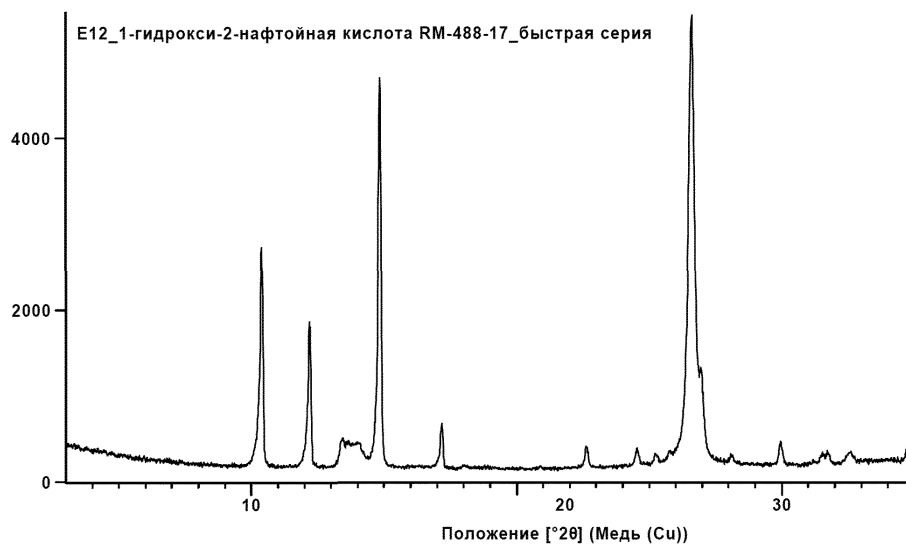
Фиг. 10

¹H-ЯМР спектр формы II кристаллической соли сулькардина и
1-гидрокси-2-нафтойной кислоты



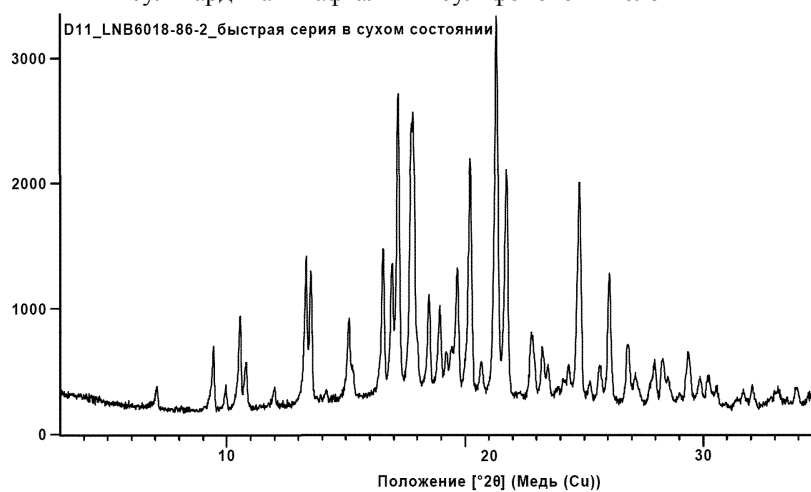
Фиг. 11

Порошковая рентгеновская дифрактограмма 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты



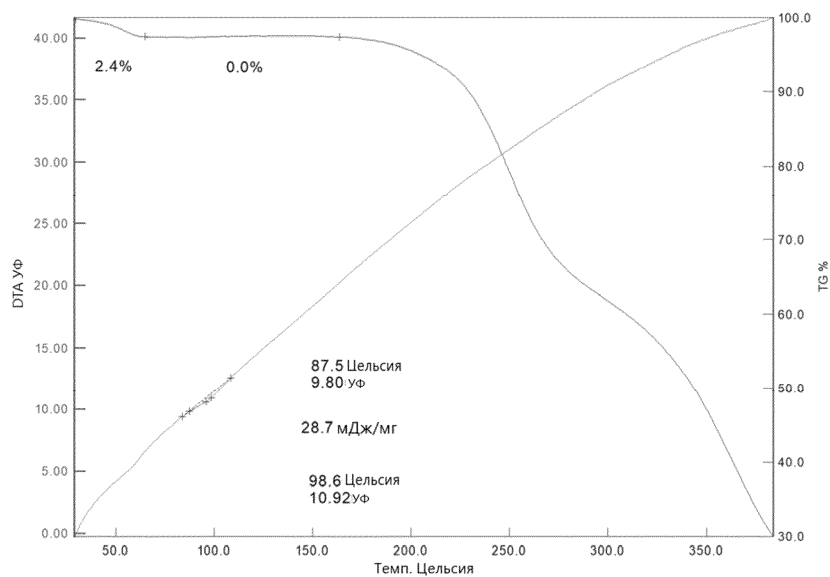
Фиг. 12

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли
сулькардина и нафталин-2-сульфоновой кислоты



Фиг. 13

TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и
нафталин-2-сульфоновой кислоты

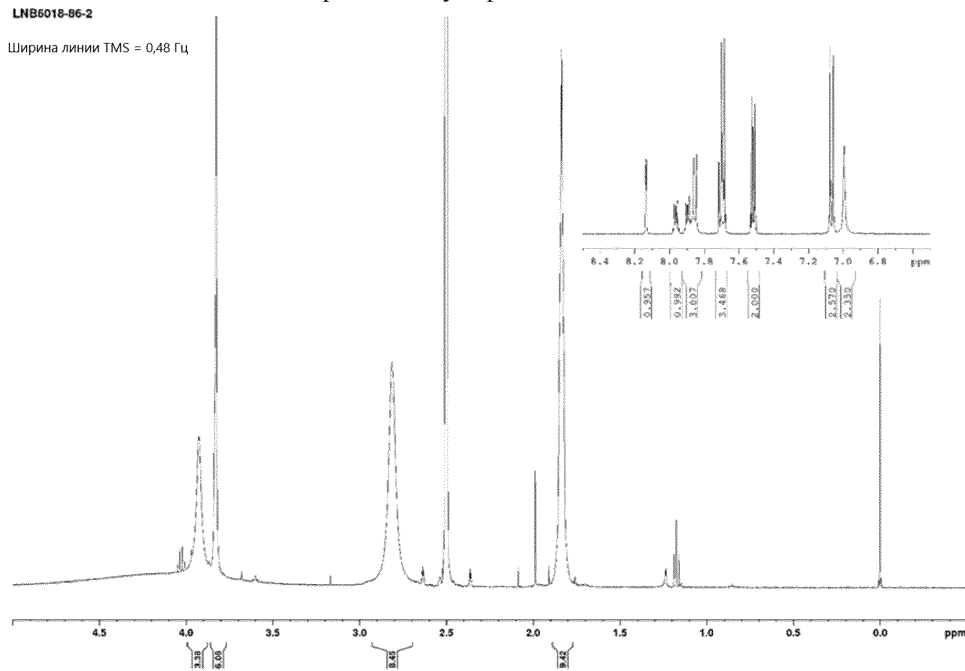


Фиг. 14

¹H-ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и
нафталин-2-сульфоновой кислоты

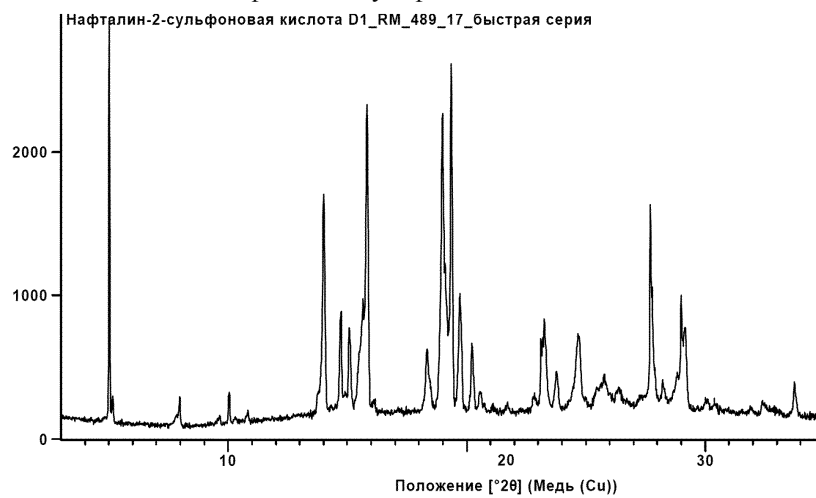
LNB6018-86-2

Ширина линии TMS = 0,48 Гц



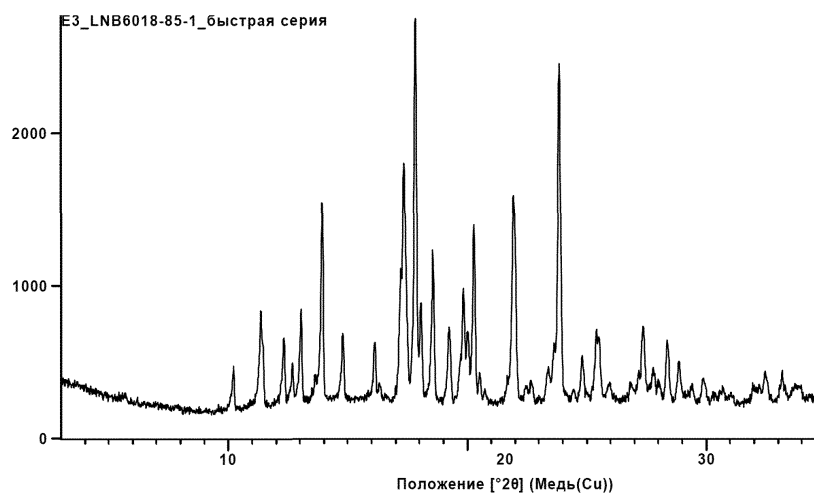
Фиг. 15

Порошковая рентгеновская дифрактограмма
нафталин-2-сульфоновой кислоты



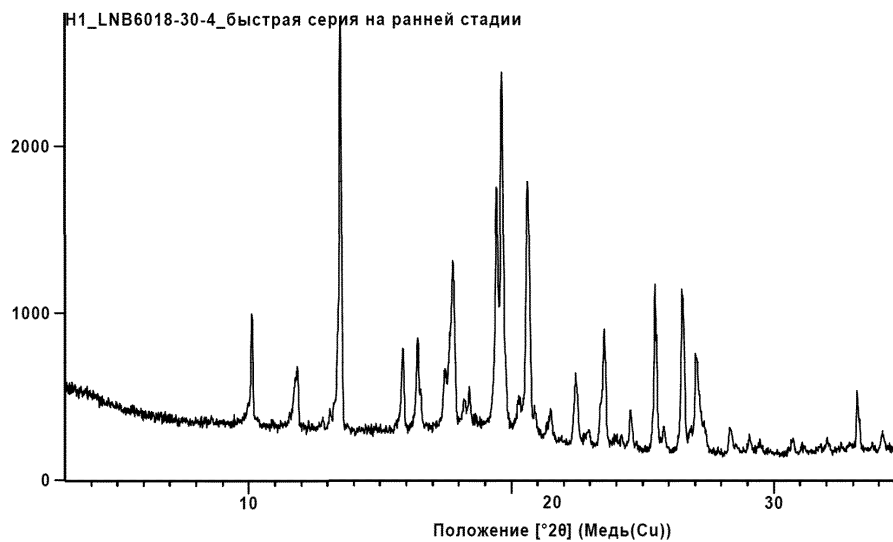
Фиг. 16

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты



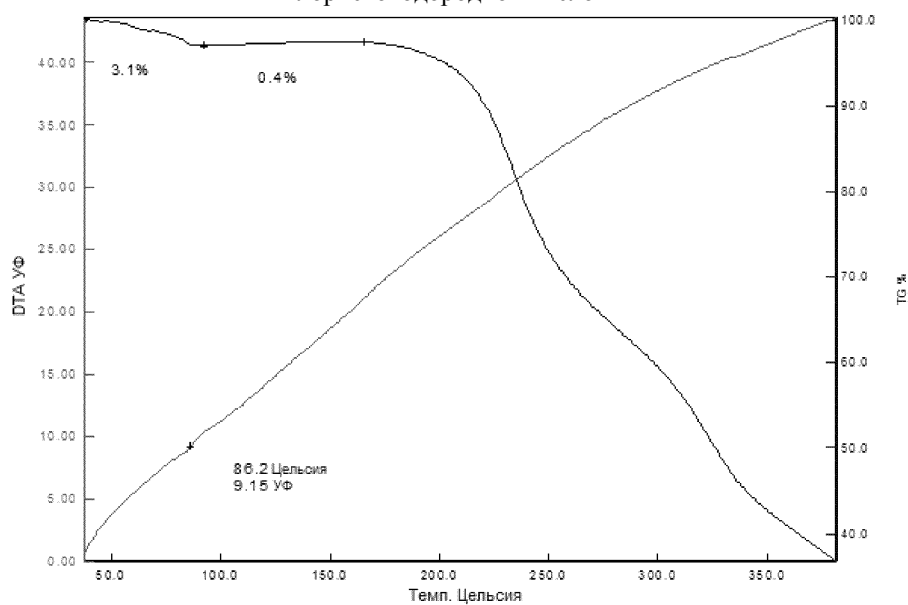
Фиг. 17

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты



Фиг. 17А

ТГ/DTA термограмма формы I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты

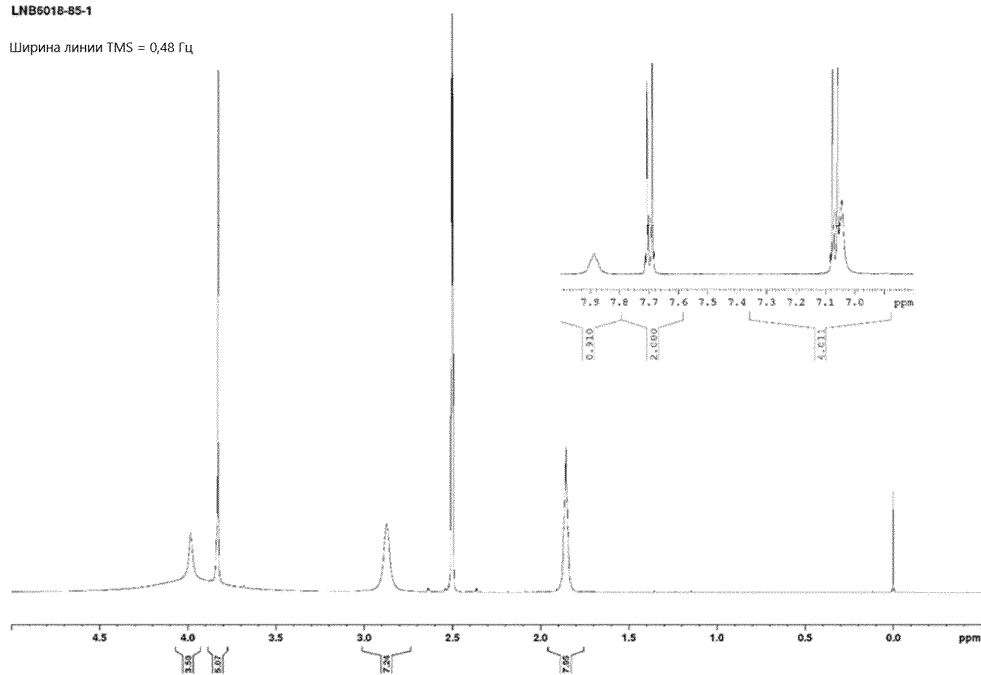


Фиг. 18

^1H ЯМР спектр формы I кристаллической соли сулькардина и хлористоводородной кислоты

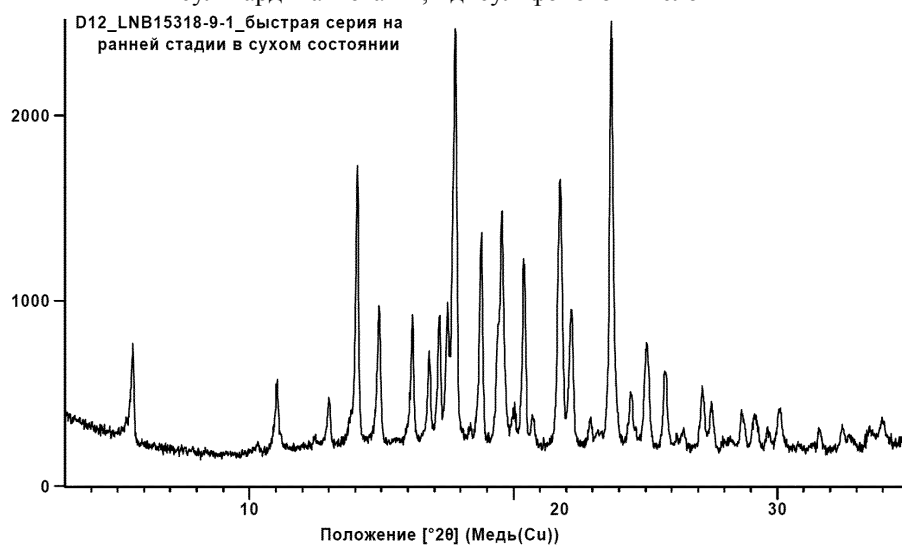
LNB5018-85-1

Ширина линии TMS = 0,48 Гц



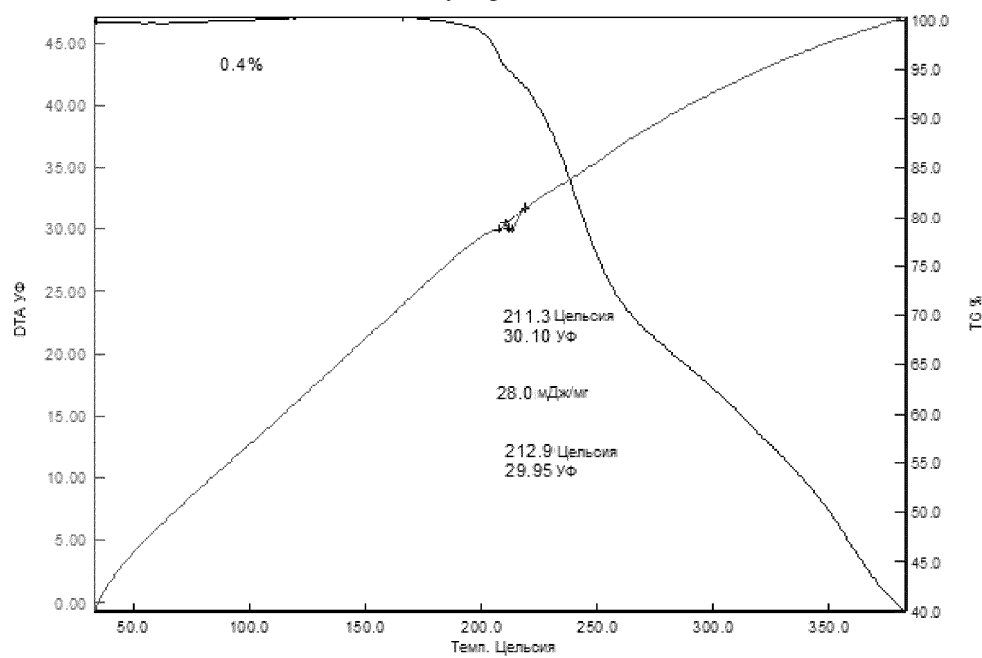
Фиг. 18А

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли
сулькардина и этан-1,2-дисульфоновой кислоты



Фиг. 19

TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и
этан-1,2-дисульфоновой кислоты

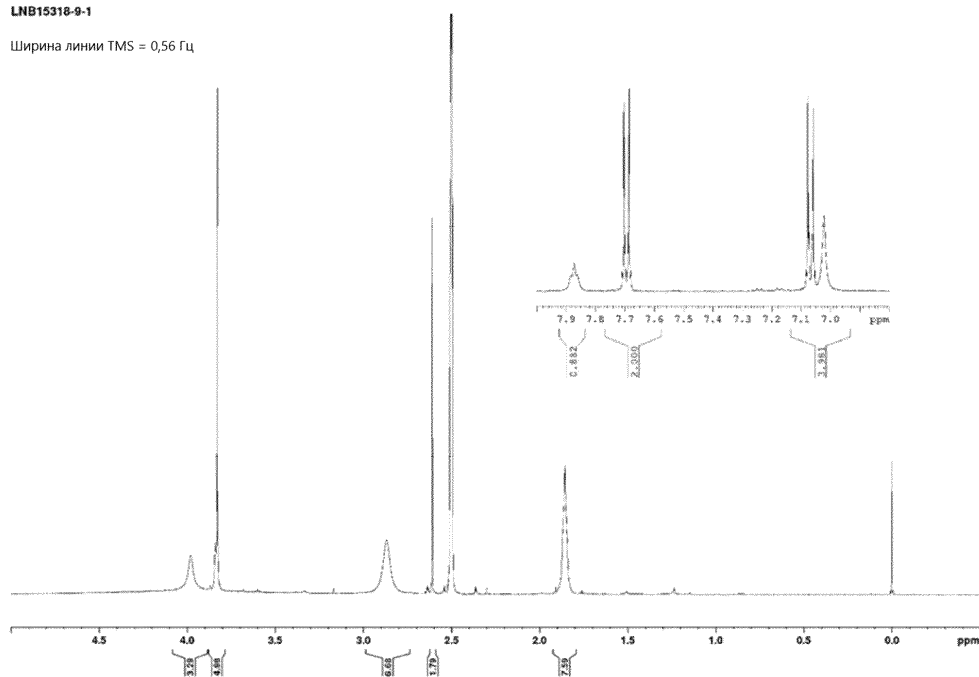


Фиг. 20

¹H-ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и
этан-1,2-дисульфоновой кислоты

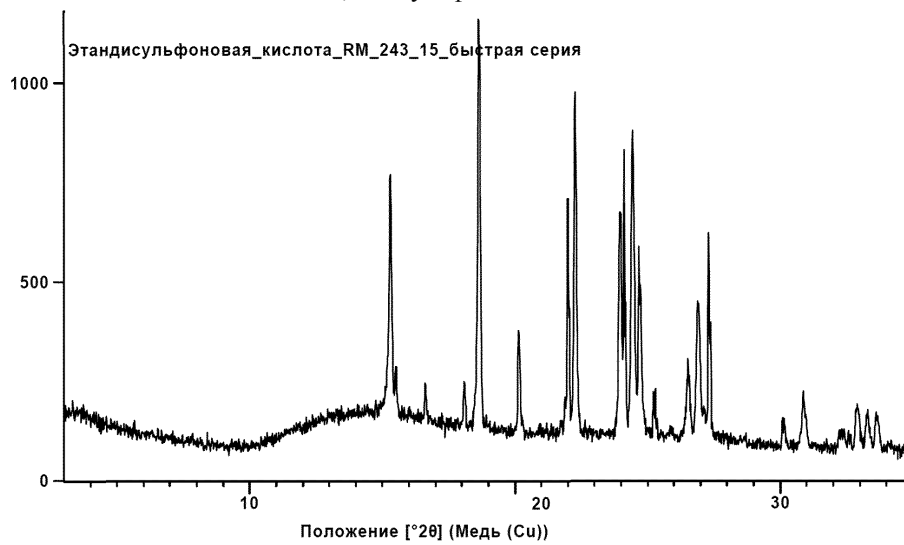
LNB15318-9-1

Ширина линии TMS = 0,56 Гц



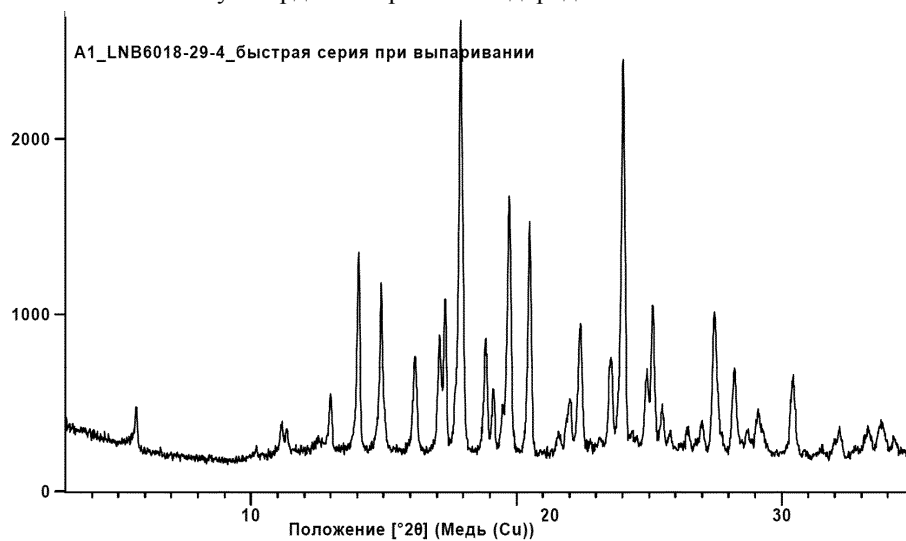
Фиг. 21

Порошковая рентгеновская дифрактограмма
этан-1,2-дисульфоновой кислоты



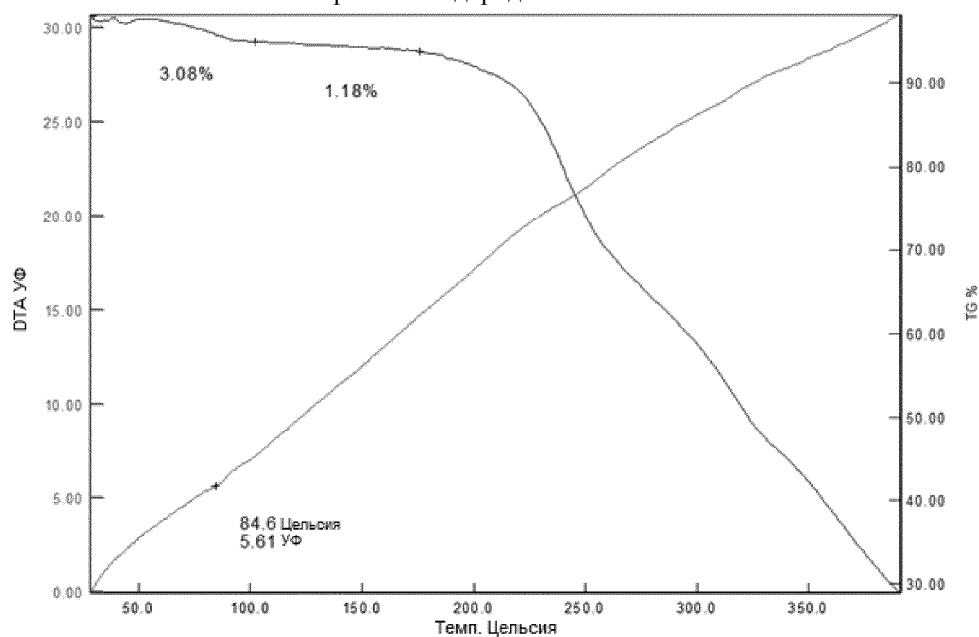
Фиг. 22

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической соли
сулькардина и бромистоводородной кислоты



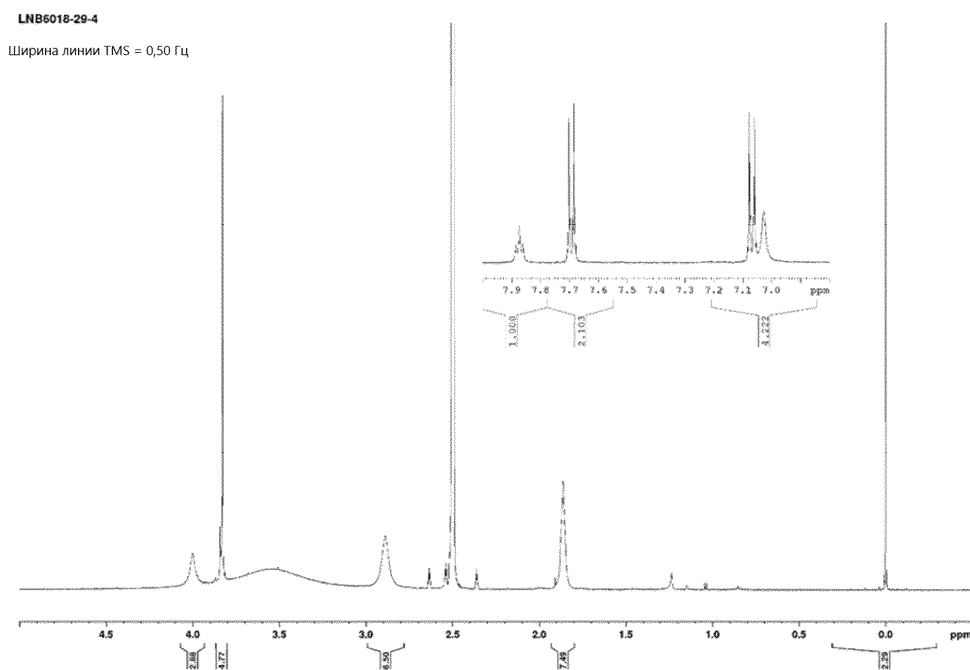
Фиг. 23

TG/DTA термограмма кристаллической соли сулькардина и
бромистоводородной кислоты



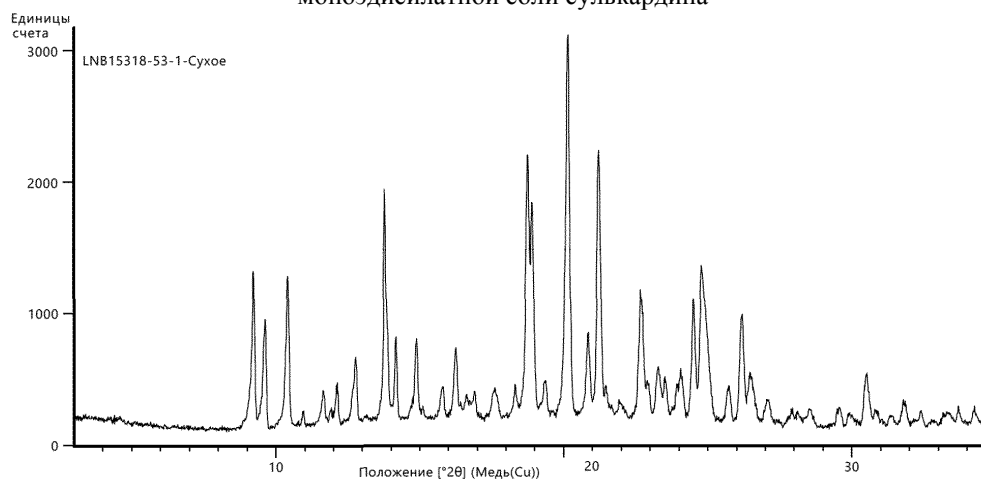
Фиг. 24

¹H-ЯМР спектр кристаллической соли сулькардина и
бромистоводородной кислоты



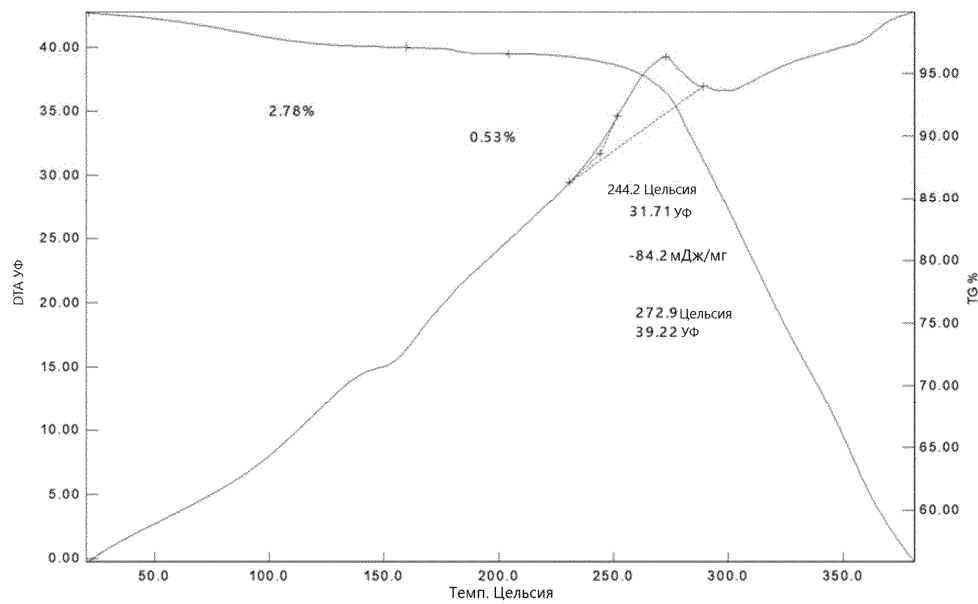
Фиг. 25

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I
моноэдисилатной соли сулькардина



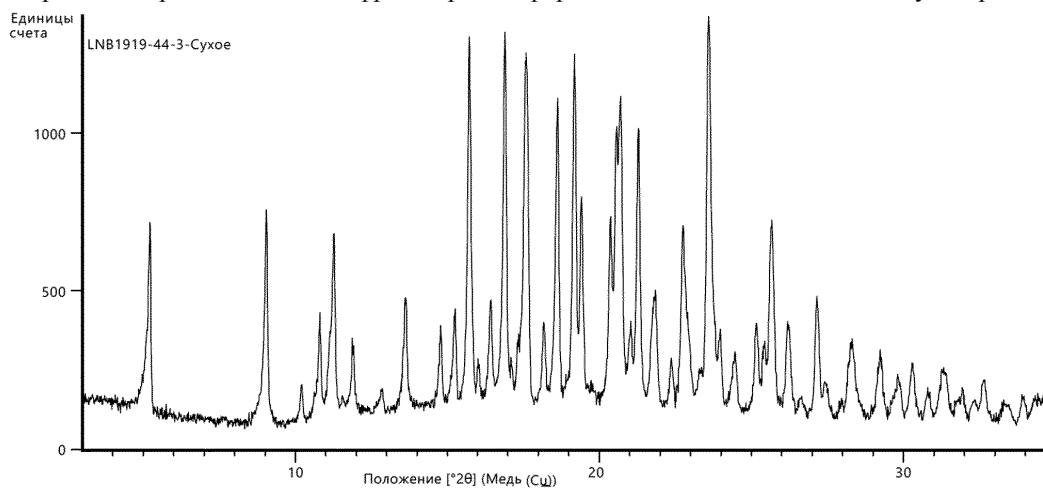
Фиг. 26

TG/DTA термограмма формы I моноэдисилатной соли сулькардина



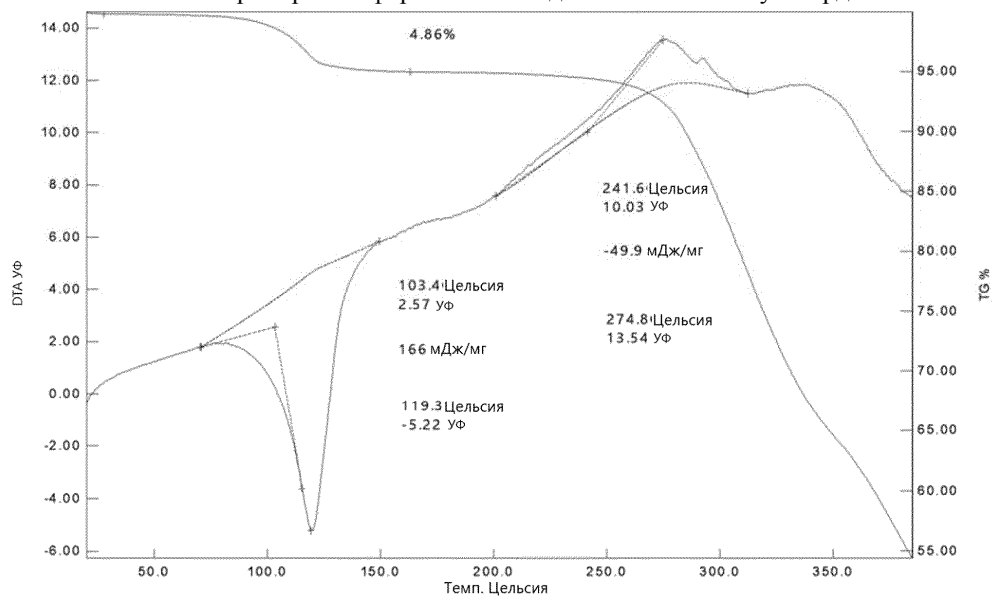
Фиг. 27

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II моноэдисилатной соли сулькардина



Фиг. 28

TG/DTA термограмма формы II моноэдисилатной соли сулькардина

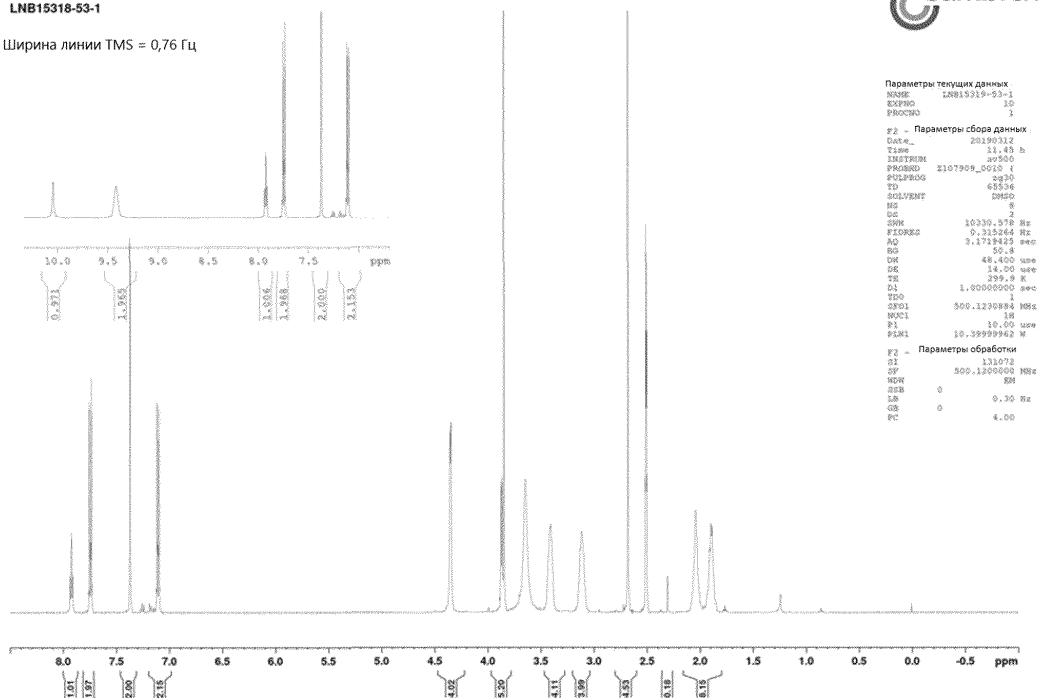


Фиг. 29

Н-ЯМР спектр формы I моноэдисилатной соли сулькардина (1,02 экв. 1,2-этанedisульфоновой кислоты, LNB15318-53-1)

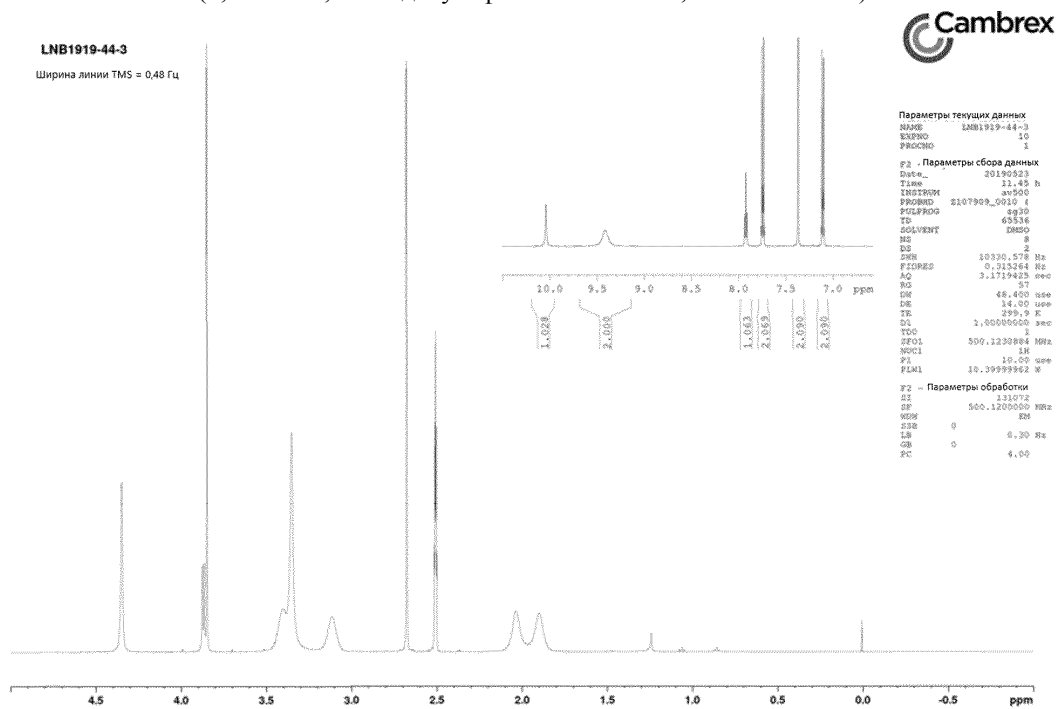
LNB15318-53-1

Ширина линии TMS = 0,76 Гц



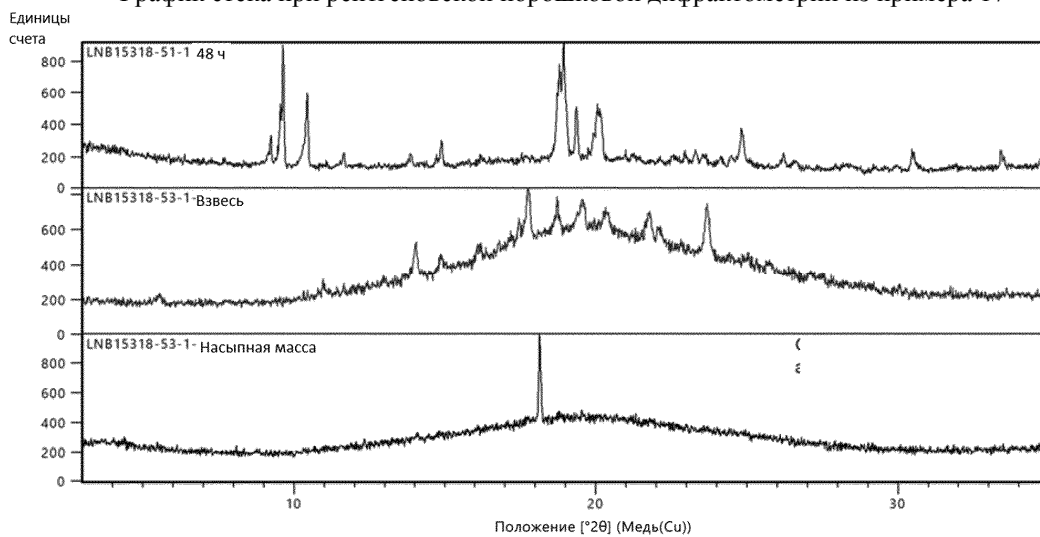
Фиг. 30

¹H-ЯМР спектр формы II моноэдисилатной соли сулькардина (1,07 экв. 1,2-этандисульфоновой кислоты, LNB1919-44-3)



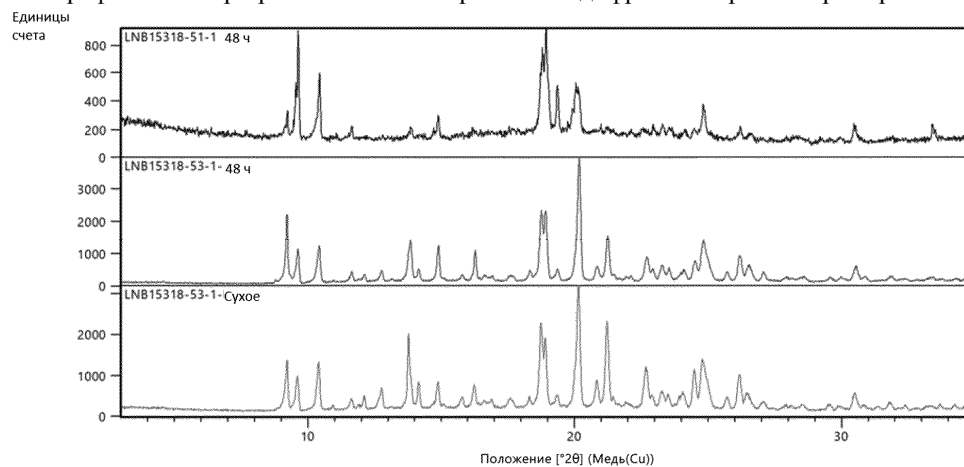
ФИГ. 31

График стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 17



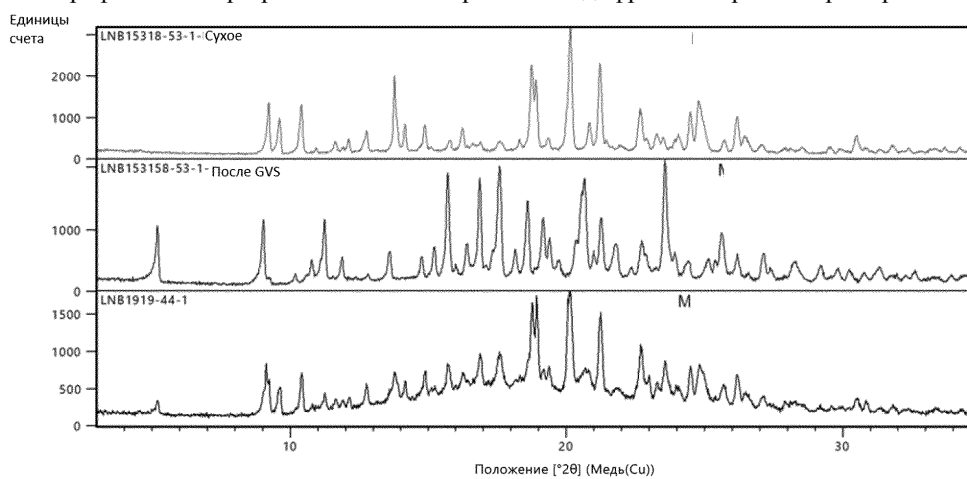
ФИГ. 32

График стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 17



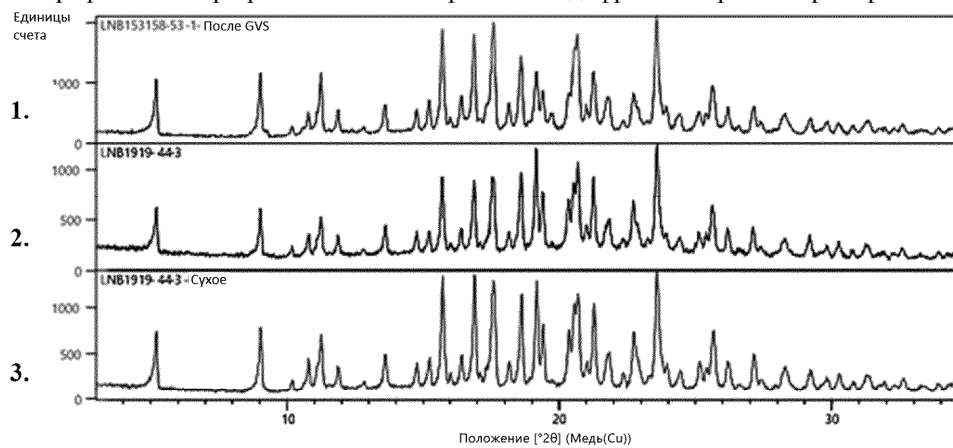
Фиг. 33

График стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 18



Фиг. 34

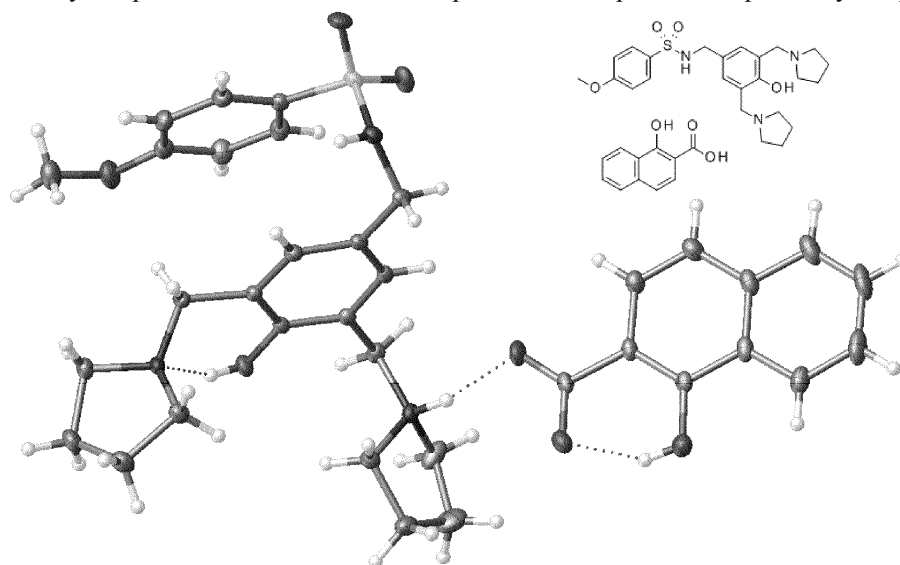
График стека при рентгеновской порошковой дифрактометрии из примера 18



1. LNB153158-53-1-После GVS
2. LNB1919-44-3
3. LNB1919-44-3-Сухое

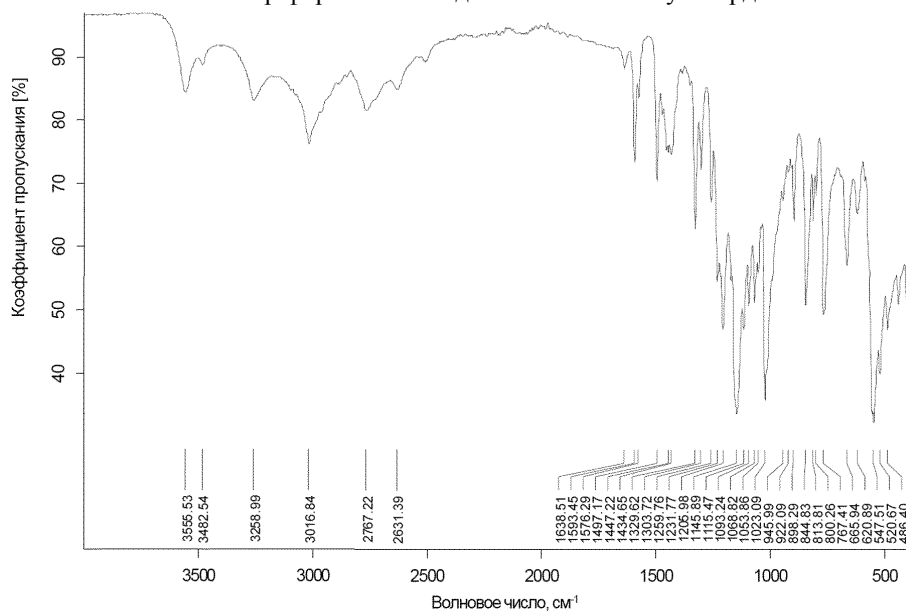
Фиг. 35

Верхний слой асимметричной единицы, содержащей одну полную форму вещества 1-гидрокси-2-нафтоата сулькардина и схематическое изображение 1-гидрокси-2-нафтоата сулькардина



Фиг. 36

FT-IR спектр формы I моноэдисилатной соли сулькардина

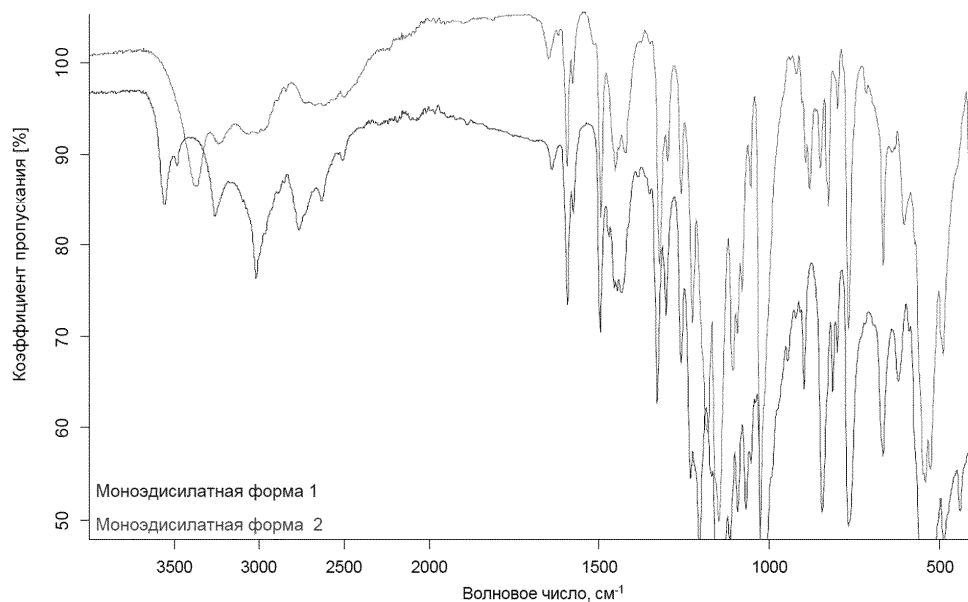


Фиг. 37А



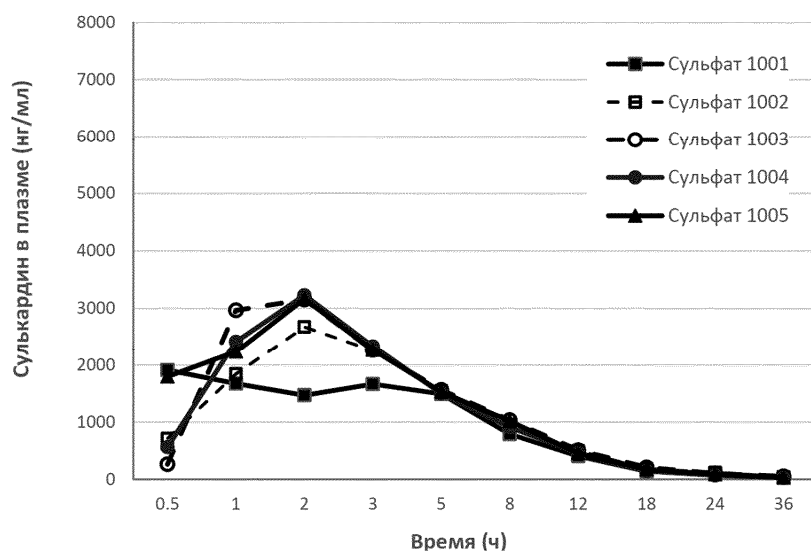
Фиг. 37В

Верхний слой FT-IR спектров формы I и формы II моноэдисилатной соли сулькардина



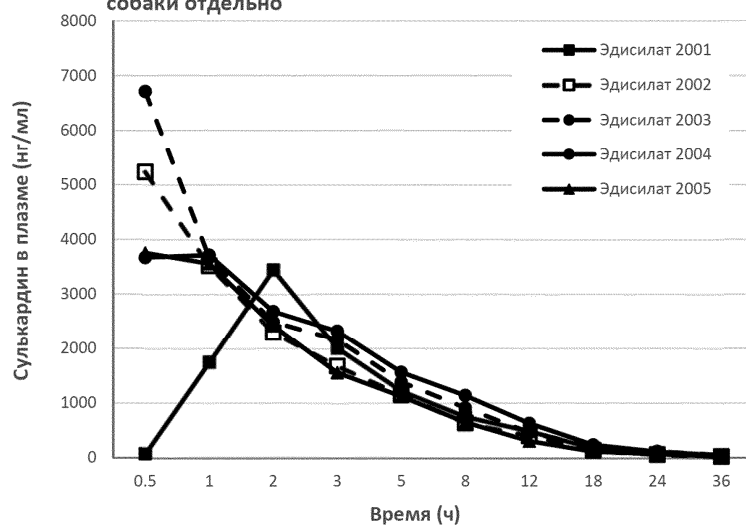
Фиг. 37С

ПК сульфатной соли, одна пероральная доза у собаки, все собаки отдельно



Фиг. 38А

ПК эдисилатной соли, одна пероральная доза у собаки, все собаки отдельно



Фиг. 38В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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