

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **015687**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2011.10.31**

**(21)** Номер заявки  
**200802198**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2007.04.30**

**(51)** Int. Cl. **C07D 473/04** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

---

**(54) ПОЛИМОРФЫ**

---

**(31)** 06009202.0

**(32)** 2006.05.04

**(33)** EP

**(43)** 2009.06.30

**(86)** PCT/EP2007/054201

**(87)** WO 2007/128721 2007.11.15

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Зигер Петер, Кеммер Дирк, Кольбауэр  
Петер, Никола Томас, Ренц Мартин  
(DE)**

**(74)** Представитель:  
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,  
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,  
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов  
Ю.В. (RU)**

**(56)** WO-A-2004018468

BRITAIN ET AL.: "Polymorphism in  
Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM  
IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, pages  
235-238, XP002278123 page 236, line 17 - line 21

CAIRA M R: "CRYSTALLINE  
POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS"  
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER,  
BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208,  
XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 164 - page 165

---

**(57)** В патенте описаны полиморфные кристаллические модификации 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, их получение и их применение для приготовления лекарственного средства.

---

**B1**

**015687**

**015687**

**B1**

Изобретение относится к полиморфным кристаллическим модификациям ингибитора DPP-IV, к их получению и к их применению для приготовления лекарственного средства.

Фермент DPP IV (дипептидилпептидаза IV), известный также под названием CD26, представляет собой серинпротеазу, которая способствует отщеплению дипептидов у белков с пролиновым или аланиновым остатком на N-конце. Тем самым ингибиторы DPP IV влияют на уровень биоактивных пептидов, включая пептид GLP-1, в плазме крови. Соединения этого типа представляют интерес в качестве действующих веществ для профилактики или лечения заболеваний или патологических состояний, которые взаимосвязаны с повышенной активностью фермента DPP IV или которые можно предупредить либо облегчить путем снижения активности фермента DPP IV, прежде всего сахарного диабета типа I либо типа II, преддиабета или сниженной толерантности к глюкозе.

В публикации WO 2004/018468 описаны ингибиторы DPP IV с ценными фармакологическими свойствами. В качестве примера описанных в этой публикации ингибиторов можно назвать 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин.

При создании настоящего изобретения было установлено, что 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин может существовать в различных полиморфных кристаллических модификациях и что описанное в WO 2004/018468 соединение при комнатной температуре представлено в виде смеси двух энантиотропных полиморфов. Температура, при которой происходит превращение обоих полиморфов друг в друга, составляет  $25 \pm 15^\circ\text{C}$  (см. фиг. 1 и 2).

Высокотемпературная форма (полиморф А), которую можно получить путем нагревания смеси до температуры выше  $40^\circ\text{C}$ , плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$ . На рентгеновской порошковой дифрактограмме этой формы (см. фиг. 3) присутствуют характеристические рефлексы (дифракционные максимумы), соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,49 \text{ \AA}$ ,  $7,60 \text{ \AA}$ ,  $7,15 \text{ \AA}$ ,  $3,86 \text{ \AA}$ ,  $3,54 \text{ \AA}$  и  $3,47 \text{ \AA}$  (см. также табл. 1 и 2).

Безводный полиморф А можно получать способом, при осуществлении которого

- (а) 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в абсолютном этаноле кипятят с обратным холодильником и при необходимости фильтруют;
- (б) горячий раствор, соответственно горячий фильтрат охлаждают до начала кристаллизации;
- (в) разбавляют растворителем, таким как трет-бутилметилэфир;
- (г) смесь растворителей отделяют путем вакуум-фильтрации и
- (д) полиморф А сушат в вакууме при  $45^\circ\text{C}$ .

Низкотемпературную форму (полиморф Б) получают путем охлаждения смеси до температуры ниже  $10^\circ\text{C}$ . На рентгеновской порошковой дифрактограмме этой формы (см. фиг. 4) присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,25 \text{ \AA}$ ,  $9,32 \text{ \AA}$ ,  $7,46 \text{ \AA}$ ,  $6,98 \text{ \AA}$  и  $3,77 \text{ \AA}$  (см. также табл. 3 и 4).

Безводный полиморф Б можно получать способом, при осуществлении которого:

- (а) 1-[(4-метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин растворяют в абсолютном этаноле, полученный раствор кипятят с обратным холодильником и при необходимости фильтруют;
- (б) для кристаллизации горячий раствор, соответственно горячий фильтрат охлаждают до температуры  $10^\circ\text{C}$ ;
- (в) разбавляют растворителем, таким как трет-бутил метилэфир;
- (г) смесь растворителей отделяют путем вакуум-фильтрации и
- (д) полиморф Б сушат в вакууме при температуре ниже  $10^\circ\text{C}$ .

Получаемые описанным выше путем полиморфы можно так же, как и описанную в WO 2004/018468 смесь обоих полиморфов А и Б, использовать для приготовления лекарственного средства, пригодного для лечения пациентов с сахарным диабетом типа I и типа II, преддиабетом или сниженной толерантностью к глюкозе, с ревматоидным артритом, ожирением или вызванным кальцитонином остеопорозом, а также пациентов после пересадки им аллотрансплантата. Подобные лекарственные средства наряду с одним или несколькими инертными носителями содержат один из полиморфов А, Б и В в количестве по меньшей мере 0,1-0,5%, предпочтительно по меньшей мере 0,5-1,5%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1-3%.

Ниже изобретение более подробно рассмотрено на примерах.

Пример 1. Кристаллизация полиморфа А.

1-[(4-Метилхинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин в виде сырого вещества в 5-кратном количестве абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником и горячий раствор фильтруют через активированный уголь с получением прозрачного фильтрата. После охлаждения фильтрата до  $20^\circ\text{C}$  и начала кристаллизации его разбавляют трет-бутилметилэфиром до удвоенного объема. После этого суспензию охлаждают до  $2^\circ\text{C}$ , перемешивают в течение 2 ч, твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией и сушат в вакуумном сушильном шкафу при  $45^\circ\text{C}$ .

Полиморф А плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$ . На его диаграмме, полученной при анализе дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), наблюдается дополнительный слабый эндотерми-

ческий сигнал при температуре примерно 25°C. Речь при этом идет о полностью обратимом твердофазовом превращении обоих энантиотропных кристаллических модификаций А и Б друг в друга. При температуре выше температуры этого фазового превращения термодинамически стабильной модификацией является форма А, а при температуре ниже этого фазового превращения термодинамически стабильной модификацией является форма Б.

На фиг. 2 показана циклическая ДСК-диаграмма, полученная при в общей сложности трех циклах нагрева-охлаждения образца в интервале температур от -40 до 120°C с переходом через температуру фазового превращения. При нагревании фазовое превращение наблюдается при этом в виде эндотермического сигнала, а при охлаждении - соответственно в виде экзотермического сигнала. В первом цикле нагревания фазовое превращение может также наблюдаться в виде двойного эндотермического сигнала, соответственно в виде очень широкого сигнала, тогда как во всех остальных циклах сигнал выглядит как очень четкий эндотермический минимум, соответственно экзотермический максимум в зависимости от того, нагревают образец или охлаждают.

Таблица 1. Дифракционные максимумы с указанием их интенсивности (нормированной) и соответствующих им кристаллографических индексов, полученные при рентгеноструктурном анализе безводного полиморфа А при угле 2 $\theta$  вплоть до 30°

| 2 $\theta$ [°] | Интенсивность I/I <sub>0</sub> [%] | d <sub>hkl</sub> [Å] | Кристаллографические индексы |   |   | d <sub>эксп</sub> - d <sub>расч</sub> [Å] |
|----------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------|---|---|---|
|                |                                    |                      | h                            | k | l |   |
| 5,56           | 1                                  | 15,89                | 1                            | 0 | 0 | -0,008                                    |
| 7,18           | 32                                 | 12,31                | 0                            | 1 | 1 | 0,005                                     |
| 7,62           | 100                                | 11,59                | 1                            | 1 | 0 | 0,007                                     |
| 8,49           | 20                                 | 10,41                | -1                           | 1 | 1 | 0,002                                     |
| 9,91           | 24                                 | 8,92                 | 0                            | 0 | 2 | 0,003                                     |
| 10,41          | 18                                 | 8,49                 | 0                            | 2 | 0 | 0,024                                     |
| 11,18          | 24                                 | 7,91                 | 2                            | 0 | 0 | 0,038                                     |
| 11,63          | 41                                 | 7,60                 | -1                           | 1 | 2 | 0,003                                     |
| 12,37          | 59                                 | 7,15                 | -1                           | 2 | 1 | -0,003                                    |
| 13,19          | 6                                  | 6,71                 | 1                            | 2 | 1 | -0,014                                    |
| 13,45          | 3                                  | 6,58                 | -2                           | 0 | 2 | 0,007                                     |
| 14,05          | 6                                  | 6,30                 | 2                            | 1 | 1 | 0,011                                     |
| 14,38          | 6                                  | 6,16                 | 0                            | 2 | 2 | 0,003                                     |
| 14,71          | 10                                 | 6,02                 | -1                           | 2 | 2 | -0,008                                    |
| 15,26          | 13                                 | 5,80                 | 2                            | 2 | 0 | 0,001                                     |
| 15,76          | 10                                 | 5,62                 | -1                           | 1 | 3 | 0,008                                     |
| 16,09          | 1                                  | 5,51                 | 1                            | 2 | 2 | -0,010                                    |
| 16,32          | 1                                  | 5,43                 | 2                            | 0 | 2 | 0,035                                     |
| 16,69          | 4                                  | 5,31                 | 2                            | 2 | 1 | -0,007                                    |
| 17,03          | 3                                  | 5,20                 | -1                           | 3 | 1 | 0,026                                     |
| 17,63          | 6                                  | 5,03                 | 1                            | 3 | 1 | 0,006                                     |
| 18,17          | 5                                  | 4,88                 | -1                           | 2 | 3 | -0,004                                    |
| 18,78          | 7                                  | 4,72                 | -1                           | 3 | 2 | -0,014                                    |
| 19,30          | 1                                  | 4,60                 | -2                           | 3 | 1 | -0,019                                    |
| 19,61          | 2                                  | 4,52                 | -3                           | 2 | 1 | 0,036                                     |
| 19,86          | 20                                 | 4,47                 | -2                           | 2 | 3 | 0,040                                     |
| 20,29          | 10                                 | 4,37                 | 2                            | 0 | 3 | 0,019                                     |
| 20,57          | 4                                  | 4,31                 | 0                            | 1 | 4 | 0,006                                     |
| 21,12          | 1                                  | 4,20                 | 3                            | 0 | 2 | 0,048                                     |
| 21,57          | 12                                 | 4,12                 | -2                           | 1 | 4 | 0,028                                     |
| 22,46          | 10                                 | 3,96                 | 1                            | 4 | 1 | 0,035                                     |
| 23,03          | 35                                 | 3,86                 | 4                            | 1 | 0 | 0,022                                     |
| 23,39          | 21                                 | 3,80                 | -1                           | 4 | 2 | 0,019                                     |
| 24,08          | 2                                  | 3,69                 | -3                           | 1 | 4 | -0,006                                    |
| 24,51          | 1                                  | 3,63                 | -4                           | 0 | 3 | 0,036                                     |
| 24,91          | 10                                 | 3,57                 | -2                           | 4 | 2 | 0,003                                     |
| 25,14          | 39                                 | 3,54                 | 3                            | 1 | 3 | 0,043                                     |
| 25,69          | 36                                 | 3,47                 | -3                           | 3 | 3 | 0,041                                     |
| 26,68          | 3                                  | 3,34                 | 0                            | 5 | 1 | 0,035                                     |
| 26,90          | 2                                  | 3,31                 | 3                            | 4 | 0 | 0,027                                     |
| 27,10          | 2                                  | 3,29                 | 0                            | 2 | 5 | 0,030                                     |
| 27,42          | 3                                  | 3,25                 | 4                            | 3 | 0 | 0,006                                     |
| 28,19          | 2                                  | 3,16                 | -1                           | 5 | 2 | -0,035                                    |
| 28,54          | 2                                  | 3,12                 | 3                            | 0 | 4 | 0,047                                     |
| 28,94          | 11                                 | 3,08                 | 0                            | 4 | 4 | -0,036                                    |
| 29,18          | 5                                  | 3,06                 | -4                           | 3 | 3 | 0,017                                     |
| 29,50          | 4                                  | 3,03                 | -1                           | 0 | 6 | 0,041                                     |
| 30,18          | 7                                  | 2,96                 | -1                           | 5 | 3 | -0,042                                    |

Таблица 3. Дифракционные максимумы с указанием их интенсивности (нормированной) и соответствующих им кристаллографических индексов, полученные при рентгеноструктурном анализе безводной формы Б при угле  $2\theta$  вплоть до  $30^\circ$

| $2\theta$ [°] | Интенсивность $I/I_0$ [%] | $d_{hkl}$ [Å] | Кристаллографические индексы |   |   | $d_{\text{эксп}} - d_{\text{расч}}$ [Å] |
|---------------|---------------------------|---------------|------------------------------|---|---|---|
|               |                           |               | h                            | k | l |   |
| 5,82          | 3                         | 15,17         | 1                            | 0 | 0 | -0,007                                  |
| 7,04          | 33                        | 12,55         | 0                            | 1 | 1 | 0,001                                   |
| 7,82          | 100                       | 11,3          | 1                            | 1 | 0 | -0,004                                  |
| 8,84          | 11                        | 10            | -1                           | 1 | 1 | 0,001                                   |
| 9,44          | 40                        | 9,36          | 1                            | 1 | 1 | 0,011                                   |
| 10,62         | 14                        | 8,32          | -1                           | 0 | 2 | 0,013                                   |
| 10,79         | 24                        | 8,19          | 0                            | 1 | 2 | -0,005                                  |
| 11,82         | 39                        | 7,48          | -1                           | 1 | 2 | -0,003                                  |
| 12,64         | 53                        | 7             | -1                           | 2 | 1 | -0,009                                  |
| 13,07         | 11                        | 6,77          | 1                            | 2 | 1 | -0,006                                  |
| 13,24         | 6                         | 6,68          | -2                           | 1 | 1 | 0,004                                   |
| 14,04         | 16                        | 6,3           | 2                            | 1 | 1 | 0,003                                   |
| 15,23         | 17                        | 5,81          | -2                           | 1 | 2 | 0,003                                   |
| 15,70         | 22                        | 5,64          | 2                            | 2 | 0 | 0,016                                   |
| 16,38         | 2                         | 5,41          | 0                            | 3 | 1 | -0,010                                  |
| 16,73         | 6                         | 5,3           | 2                            | 2 | 1 | 0,008                                   |
| 17,67         | 8                         | 5,02          | 0                            | 2 | 3 | 0,014                                   |
| 18,16         | 3                         | 4,88          | -1                           | 2 | 3 | 0,005                                   |
| 18,33         | 9                         | 4,84          | 3                            | 1 | 0 | 0,016                                   |
| 18,48         | 10                        | 4,8           | -3                           | 1 | 1 | -0,003                                  |
| 18,97         | 15                        | 4,68          | 0                            | 0 | 4 | -0,001                                  |
| 19,56         | 6                         | 4,54          | 1                            | 3 | 2 | 0,013                                   |
| 20,00         | 17                        | 4,44          | 2                            | 1 | 3 | 0,000                                   |
| 20,42         | 9                         | 4,35          | 1                            | 0 | 4 | 0,009                                   |
| 20,76         | 4                         | 4,27          | 3                            | 0 | 2 | -0,014                                  |
| 20,97         | 4                         | 4,23          | 0                            | 4 | 0 | 0,010                                   |
| 21,07         | 5                         | 4,21          | 1                            | 1 | 4 | -0,009                                  |
| 21,22         | 12                        | 4,18          | 0                            | 3 | 3 | 0,001                                   |
| 21,40         | 7                         | 4,15          | 3                            | 2 | 1 | 0,004                                   |
| 21,66         | 4                         | 4,1           | -1                           | 3 | 3 | 0,018                                   |
| 21,98         | 7                         | 4,04          | 2                            | 2 | 3 | -0,003                                  |
| 22,16         | 10                        | 4,01          | -3                           | 1 | 3 | 0,008                                   |
| 22,97         | 3                         | 3,87          | 1                            | 2 | 4 | -0,006                                  |
| 23,58         | 43                        | 3,77          | -2                           | 3 | 3 | -0,003                                  |
| 23,78         | 15                        | 3,74          | -2                           | 2 | 4 | -0,004                                  |
| 24,05         | 6                         | 3,7           | 4                            | 1 | 0 | -0,002                                  |
| 24,29         | 8                         | 3,66          | -2                           | 4 | 1 | -0,008                                  |
| 24,46         | 5                         | 3,64          | 3                            | 3 | 1 | 0,018                                   |
| 24,71         | 7                         | 3,6           | 0                            | 3 | 4 | 0,001                                   |
| 24,96         | 23                        | 3,56          | 2                            | 3 | 3 | -0,001                                  |
| 25,45         | 12                        | 3,5           | -2                           | 4 | 2 | -0,010                                  |
| 25,75         | 35                        | 3,46          | 4                            | 2 | 0 | 0,011                                   |
| 25,99         | 4                         | 3,43          | 3                            | 2 | 3 | 0,014                                   |
| 26,15         | 6                         | 3,41          | 3                            | 3 | 2 | 0,010                                   |
| 26,57         | 12                        | 3,35          | -2                           | 3 | 4 | -0,001                                  |
| 26,82         | 4                         | 3,32          | -3                           | 2 | 4 | 0,011                                   |
| 27,20         | 6                         | 3,28          | 1                            | 2 | 5 | -0,010                                  |
| 27,43         | 4                         | 3,25          | -2                           | 4 | 3 | -0,003                                  |
| 27,60         | 3                         | 3,23          | -2                           | 2 | 5 | -0,005                                  |
| 28,19         | 4                         | 3,16          | 3                            | 4 | 1 | 0,010                                   |
| 28,40         | 15                        | 3,14          | 0                            | 4 | 4 | -0,013                                  |
| 28,64         | 12                        | 3,11          | 0                            | 0 | 6 | 0,016                                   |
| 29,18         | 6                         | 3,06          | -4                           | 3 | 2 | 0,004                                   |
| 29,42         | 2                         | 3,03          | 1                            | 4 | 4 | 0,002                                   |
| 29,99         | 10                        | 2,98          | 0                            | 5 | 3 | -0,008                                  |
| 30,77         | 3                         | 2,9           | -4                           | 3 | 3 | 0,018                                   |

Таблица 4. Параметры кристаллической решетки безводной формы Б

| Сингония                  | моноклинная            |
|---------------------------|------------------------|
| Пространственная группа   | $P2_1/c$ (№ 14)        |
| a                         | 15,23(1) Å             |
| b                         | 16,94(1) Å             |
| c                         | 18,79(1) Å             |
| $\beta$                   | 95,6(2)°               |
| Объем элементарной ячейки | 4823(3) Å <sup>3</sup> |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Безводный полиморф А 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся тем, что он плавится при температуре  $206 \pm 3^\circ\text{C}$  и на его рентгеновской порошковой дифрактограмме присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,59 \text{ \AA}$ ,  $7,60 \text{ \AA}$ ,  $7,15 \text{ \AA}$ ,  $3,86 \text{ \AA}$ ,  $3,54 \text{ \AA}$  и  $3,47 \text{ \AA}$ .

2. Безводный полиморф Б 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся тем, что при температуре в пределах от  $10$  до  $40^\circ\text{C}$  он обратимо превращается в полиморф А по п.1 и на его рентгеновской порошковой дифрактограмме присутствуют характеристические рефлексы, соответствующие значениям  $d$ , равным  $11,25 \text{ \AA}$ ,  $9,32 \text{ \AA}$ ,  $7,46 \text{ \AA}$ ,  $6,98 \text{ \AA}$  и  $3,77 \text{ \AA}$ .

3. Лекарственное средство, содержащее 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин наряду с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями, характеризующееся тем, что оно содержит по меньшей мере  $0,1-0,5\%$  одного из полиморфов А или Б по пп.1-2.

4. Полиморф А по п.1, дополнительно характеризующийся тем, что его рентгеновская порошковая дифрактограмма, по существу, свободна от характеристических рефлексов полиморфа Б.

5. Полиморф Б по п.2, дополнительно характеризующийся тем, что его рентгеновская порошковая дифрактограмма, по существу, свободна от характеристических рефлексов полиморфа А.

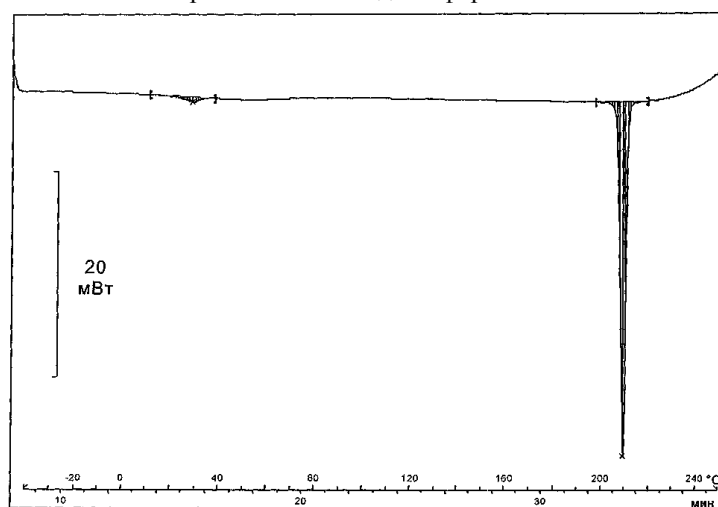
6. Полиморф А 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся следующими параметрами кристаллической решетки:

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Сингония                  | моноклиная               |
| Пространственная группа   | P                        |
| a                         | $16,16(2) \text{ \AA}$   |
| b                         | $17,02(1) \text{ \AA}$   |
| c                         | $18,18(2) \text{ \AA}$   |
| $\beta$                   | $100,95(6)^\circ$        |
| Объем элементарной ячейки | $4907(11) \text{ \AA}^3$ |

7. Полиморф Б 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, характеризующийся следующими параметрами кристаллической решетки:

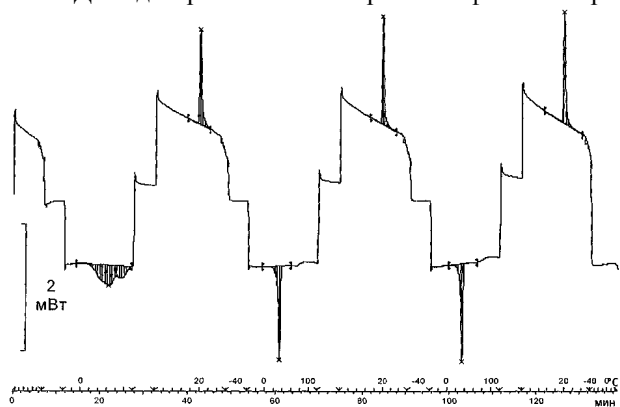
|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| Сингония                  | моноклиная              |
| Пространственная группа   | $P2_1/c$ (№ 14)         |
| a                         | $15,23(1) \text{ \AA}$  |
| b                         | $16,94(1) \text{ \AA}$  |
| c                         | $18,79(1) \text{ \AA}$  |
| $\beta$                   | $95,6(2)^\circ$         |
| Объем элементарной ячейки | $4823(3) \text{ \AA}^3$ |

Термоанализ безводной формы А/Б



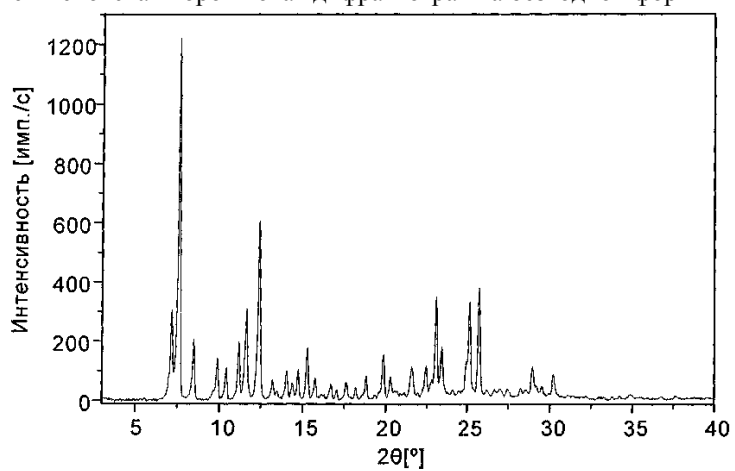
Фиг. 1

Циклическая ДСК-диаграмма энантиотропного фазового превращения



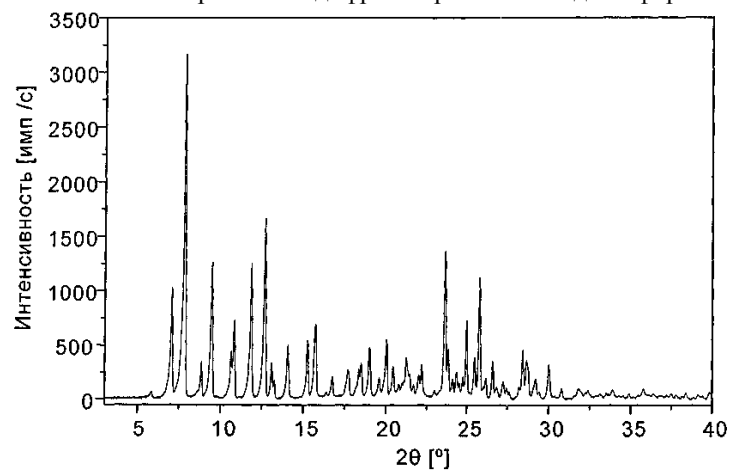
Фиг. 2

Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы А



Фиг. 3

Рентгеновская порошковая дифрактограмма безводной формы Б



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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