

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391795** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.12

(51) Int. Cl. *C07F 9/141* (2006.01)
C07B 63/00 (2006.01)
A61K 31/6615 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.15

(54) **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТВОРИМЫХ СОЛЕЙ ИНОЗИТОЛФОСФАТОВ**

(31) 20383092.2

(32) 2020.12.15

(33) EP

(86) PCT/EP2021/085854

(87) WO 2022/129148 2022.06.23

(71) Заявитель:
САНИФИТ ТЕРАПЬЮТИКС, С.А.
(ES)

(72) Изобретатель:

Исерн Аменгваль Бернат, Морено
Сатурино Марко Антонио, Перельо
Бестард Хоан (ES)

(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены способы получения растворимых солей инозитолфосфата, характеризующиеся низким содержанием примесей. Описаны способы получения растворимых солей (например, щелочноземельных или аммониевых) инозитолфосфатов (например, гексанатриевых или додеканатриевых солей), в частности инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 и $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$). Также представлены фармацевтические композиции, способы применения, комбинированные способы лечения, наборы и изделия, включающие растворимые соли инозитолфосфатов, полученные в соответствии со способом по настоящему изобретению.

A1

202391795

202391795

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТВОРИМЫХ СОЛЕЙ ИНОЗИТОЛФОСФАТОВ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к способам получения растворимых солей инозитолфосфатов, соединениям, полученным таким образом, композициям, содержащим эти соединения, и способам применения соединений и композиций для лечения эктопических кальцификаций в области здоровья человека.

Предпосылки изобретения

[0002] Инозитол гексафосфат (IP₆, фитиновая кислота, фитат) является мощным ингибитором кристаллизации солей кальция (Grases F, et al., *Anticancer Res.* 1999; 19:3717-3722). Поскольку он представляет собой молекулу с шестью фосфатными группами, то проявляет высокое сродство к ионам двух- и трехвалентных металлов, таких как кальций. Это свойство позволяет IP₆ способствовать предотвращению развития патологических кальцификаций, таких как почечный литиаз (Conte A, et al., *Arch. Esp. Urol.* 1999; 52:305-310) или сердечно-сосудистых кальцификаций (Grases F, et al., *Front. Biosci.* 2006; 11:136-42) и др. Это свойство также позволяет ему хелатировать ионы кальция в таких средах, как кишечный тракт, где он может предотвращать или лечить инфекции *Clostridium difficile* (Kreimeyer I, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011; 383(3):253-262).

[0003] IP₆ представляет собой молекулу, в значительном количестве содержащуюся в семенах овощей и бобовых культур. От 1,5 до 6,4% сухого веса зерновых состоит из IP₆ (Reddy N, Sathe S, Eds., *Food phytates* (CRC, Boca Raton, FL, USA, 2002); Schlemmer U, et al., *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53:S330-S375)). Он может также содержаться во всех органах и тканях животных в ионизированной форме (Grases F, et al., *J. Nutr. Chem.* 2001; 12:595-601). Большая часть используемого в настоящее время IP₆ имеет растительное происхождение.

[0004] В тканях растений и семян IP₆ присутствует естественным образом в виде смеси K, Mg, Ca, Mn, Zn и Fe солей IP₆ (Frossard E, et al., *J. Sci. Food Agric.* 2000; 80:861-887). Наиболее распространенной солью IP₆ является его Ca-Mg соль, также известная как фитин (Bhatty R, et al., *Can. Institute Food Sci. Tech. J.* 1989; 22:137-142; Yoshida K, et al., *Plant Physiol.* 1999; 119:65-72). Однако фитин нерастворим в воде и поэтому не подходит для приготовления водных растворов для внутривенного введения.

[0005] Имеющийся в продаже IP_6 получают в основном из такого сырья, как рисовые отруби или кукурузный экстракт. Эти материалы обрабатывают органическими или неорганическими кислотами с целью извлечения фитина, который затем осаждается и отделяется от экстракта, обычно путем фильтрации, для удаления нежелательных белков и углеводов. Затем фитин гидролизуют под давлением с получением IP_6 . В уровне техники описаны различные способы, основанные на использовании ионообменных колонок для извлечения IP_6 и его солей (Harland B, et al., Cereal Chem. 1977; 54:827-32). См. также US2718523, описывающий получение фитиновой кислоты и ее растворимых солей путем катионного обмена; US2750400, описывающий получение фитиновой кислоты из фитатов кальция-магния путем катионного обмена; и US4668813, описывающий получение фитина путем анионного обмена с последующим элюированием щелочью. Кроме того, в CN102964381 описана очистка IP_6 методом кристаллизации в этаноле, а в WO1992016534 - способ прямой очистки фитина с использованием твердофазного полимера на основе свободного основания с функциями третичного амина.

[0006] IP_6 и его соли находят широкое терапевтическое применение. Например, фитат кальция используют для обогащения кальция, фитат натрия - для профилактики рецидивов кальциноза, а фитат калия - для лечения гиперкальциемии. В последнее время гексанатриевая соль IP_6 (Na_6IP_6) используют для снижения или профилактики патологической кальцификации (**фиг. 1**), например, в качестве лекарственного вещества в препаратах, предназначенных для лечения кальцифилаксии (CUA). См. клиническое исследование NCT02790073 (Phase 2 Study with SNF472 in Calciphylaxis Patients) на сайте <https://clinicaltrials.gov/>, декабрь 2020 г.

[0007] Na_6IP_6 также использовался в препаратах, предназначенных для снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, связанных с сердечно-сосудистой кальцификацией (CVC) у пациентов, страдающих почечной недостаточностью терминальной стадии (ESRD), находящихся на гемодиализе (HD). См. клиническое исследование NCT02966028 (Effect of SNF472 on Progression of Cardiovascular Calcification in End-Stage-Renal-Disease (ESRD) Patients on Hemodialysis (HD)) на сайте <https://clinicaltrials.gov/>, декабрь 2020 г.

[0008] Таким образом, в настоящее время существует потребность в растворимых солях инозитолфосфата (например, Na_6IP_6) с высокой степенью чистоты, а также в промышленно масштабируемых, воспроизводимых и безопасных процессах их получения.

Краткое описание изобретения

[0009] Настоящее изобретение представляет собой способ очистки (т.е. перекристаллизации) соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии: (i) растворение соли IP в воде с получением раствора IP, (ii) преобразование раствора IP в суспензию IP, (iii) промывка суспензии IP спиртовым раствором с получением твердого вещества, и (iv) сушка твердого вещества с получением очищенной (т.е. перекристаллизованной) соли IP.

[0010] Согласно некоторым аспектам, соль IP и вода стадии (i) смешивают в весовом соотношении 1:2. Согласно некоторым аспектам, раствор IP стадии (i) нагревают. Согласно некоторым аспектам, раствор IP нагревают при температуре в интервале от около 45 до около 50°C. Согласно некоторым аспектам, раствор IP нагревают в течение около 4 часов или менее. Согласно некоторым аспектам, раствор IP нагревают в течение около 2 часов или менее. Согласно некоторым аспектам, раствор IP фильтруют. Согласно некоторым аспектам, осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее перекристаллизованной соли IP. Согласно некоторым аспектам, осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее перекристаллизованной соли IP, составляющими около 0,4% (масс./масс.) или менее от соли IP стадии (i). Согласно некоторым аспектам, осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее перекристаллизованной соли IP, составляющими около 0,2% (масс./масс.) или менее от соли IP стадии (i). Согласно некоторым аспектам, осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее перекристаллизованной соли IP, составляющими около 0,1% (масс./масс.) или менее от соли IP стадии (i).

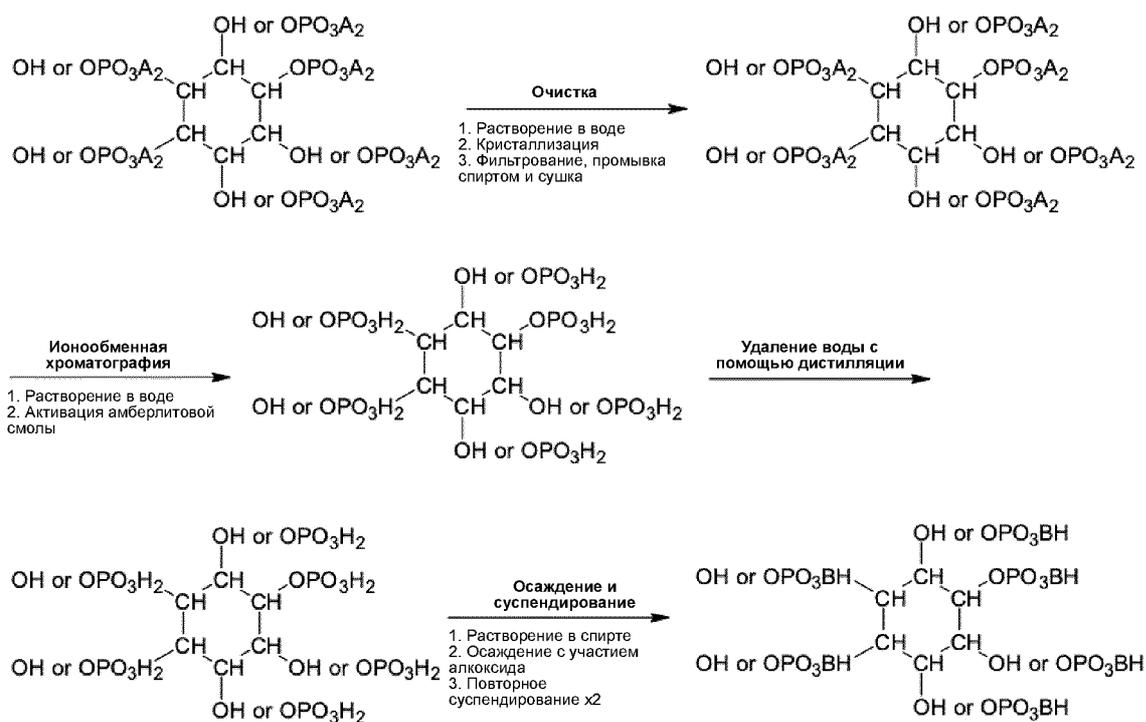
[0011] Согласно некоторым аспектам, раствор IP перемешивают. Согласно некоторым аспектам, спиртовой раствор стадии (iii) включает, состоит или в основном состоит из спирта C₁-C₄. Согласно некоторым аспектам, спирт C₁-C₄ представляет собой этанол. Согласно некоторым аспектам, сушку твердого вещества стадии (iv) проводят при температуре около 50°C или ниже.

[0012] Настоящее изобретение также представляет собой способ получения растворимой соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии: (a) растворение соли IP в воде с получением раствора IP, (b) контакт раствора IP с ионообменной средой, (c) концентрирование раствора IP, полученного при помощи ионного обмена, со стадии (b) с получением сиропа IP, и (d) отделение растворимой соли IP от сиропа IP в присутствии алкоксида.

[0013] Согласно некоторым аспектам, настоящее изобретение представляет собой способ получения очищенной растворимой соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии: (a) растворение очищенной (т.е. перекристаллизованной) соли IP в воде с получением раствора IP, (т.е. перекристаллизованной) соли IP в воде с получением раствора IP, (b) контакт раствора IP с ионообменной средой, (c) концентрирование раствора IP, полученного при помощи ионного обмена, со стадии (b) с получением сиропа IP, и (d) отделение очищенной растворимой соли IP от сиропа IP в присутствии алкоксида.

[0014] Согласно некоторым дополнительным аспектам, настоящее изобретение также представляет собой способ получения неочищенной растворимой соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии: (a) растворение неочищенной соли IP в воде с получением раствора IP, (b) контакт раствора IP с ионообменной средой, (c) концентрирование концентрирование раствора IP, полученного при помощи ионного обмена, со стадии (b) с получением сиропа IP, и (d) отделение неочищенной растворимой соли IP от сиропа IP в присутствии алкоксида.

[0015] Согласно некоторым аспектам, настоящее изобретение представляет собой способ получения очищенной растворимой соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии: (i) растворение соли IP в воде с получением первого раствора IP, (ii) преобразование первого раствора IP в суспензию IP, (iii) промывка суспензии IP спиртовым раствором с получением твердого IP, (iv) растворение твердого вещества IP в воде с получением второго раствора IP, (v) контакт второго раствора IP с ионообменной средой, (vi) концентрирование концентрирование раствора IP, полученного при помощи ионного обмена, со стадии (v) с получением сиропа IP, и (vii) отделение очищенной растворимой соли IP от сиропа IP в присутствии алкоксида. См. Общую Схему 1. Согласно некоторым аспектам, очищенную растворимую соль IP на стадии (vii) сушат. Согласно некоторым дополнительным аспектам, очищенную растворимую соль IP на стадии (vii) сушат распылением.



[0016] Где А представляет собой моновалентный катион, такой как катион щелочи (например, Na^+ , K^+), аммония (например, NH_4^+) или их комбинацию. Согласно некоторым аспектам, катион конечного продукта В может быть тем же самым (т.е. $A = B$) или отличаться от катиона исходного материала (например, в качестве исходного материала используют калийная соль IP, которая обрабатывается алкоксидом натрия с получением натриевого конечного продукта, см. пример 13).

[0017] Согласно некоторым аспектам, ионообменная среда представляет собой ионообменную хроматографию, процесс периодического действия или систему регулирования pH. Согласно некоторым аспектам, стадию (с) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре около 55°C или ниже.

[0018] Согласно некоторым аспектам, алкоксид представляет собой алкоксид $\text{C}_1\text{-C}_4$. Согласно некоторым аспектам, алкоксид $\text{C}_1\text{-C}_4$ представляет собой CH_3NaO , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NaO}$, CH_3KO или $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{KO}$. Согласно некоторым аспектам, стадию (d) проводят в интервале от примерно pH 4,0 до примерно pH 5,5. Согласно некоторым аспектам, процесс дополнительно включает (e) распылительную сушку растворимой соли IP стадии (d). Согласно некоторым аспектам, растворимая соль IP стадии (a) была предварительно перекристаллизована в соответствии с процессом перекристаллизации, описанным здесь. Согласно некоторым аспектам, растворимую соль IP стадии (e) дополнительно

перекристаллизовывают в соответствии с процессом перекристаллизации, описанным здесь.

[0019] Согласно некоторым аспектам описанных здесь способов, IP содержит от 1 до 8 фосфатных групп. Согласно некоторым аспектам, IP содержит от 1 до 6 фосфатных групп. Согласно некоторым аспектам, IP представляет собой инозитол гексафосфат. Согласно некоторым аспектам, инозитол гексафосфат представляет собой мио-инозитол гексафосфат. Согласно некоторым аспектам, соль IP содержит по меньшей мере один моновалентный катион. Согласно некоторым аспектам, моновалентный катион представляет собой (i) катион щелочного металла 1-й группы, (ii) аммоний или (iii) их комбинацию. Согласно некоторым аспектам, щелочной металл 1-й группы представляет собой натрий, калий или их комбинацию.

[0020] Настоящее изобретение также представляет собой очищенную растворимую соль IP, полученную в соответствии с любым из способов, описанных здесь. Согласно некоторым аспектам, очищенная растворимая соль IP представляет собой моновалентную катионную соль инозитола монофосфата (IP₁), инозитола бифосфата (IP₂), инозитола трифосфата (IP₃), инозитола тетрафосфата (IP₄), инозитола пентафосфата (IP₅), инозитола гексафосфата (IP₆) или их комбинации. Согласно некоторым аспектам, очищенная растворимая соль IP имеет чистоту не менее 70% (масс./масс.), не менее 75% (масс./масс.), не менее 80% (масс./масс.), не менее 85% (масс./масс.), не менее 90% (масс./масс.) или не менее 95% (масс./масс.).

[0021] Согласно некоторым аспектам, очищенная растворимая соль IP представляет собой моновалентную катионную соль IP₆ (например, Na₅IP₆, Na₆IP₆, K₄IP₆, K₆IP₆, (NH₄)₆IP₆). Согласно некоторым аспектам, очищенная растворимая соль IP представляет собой Na₆IP₆. Соответственно, настоящее изобретение также представляет собой соль IP₆, например гексанатриевую соль, чистотой не менее 70% (масс./масс.), включающую (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат ≤ 2,0% (масс./масс.), (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат ≤ 4,0% (масс./масс.), (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат ≤ 5,0% (масс./масс.), и (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат ≤ 3,0% (масс./масс.). Также представлена соль Na₆IP₆ чистотой не менее 80% (масс./масс.), включающая (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат ≤ 1,4% (масс./масс.), (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат ≤ 2,1% (масс./масс.), (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат ≤ 2,6% (масс./масс.) и (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат ≤ 0,52% (масс./масс.).

[0022] Настоящее изобретение также представляет собой фармацевтические композиции, включающие соли IP, полученные в соответствии с описанными здесь способами, например, соль Na_6IP_6 , и ее комбинации. Согласно некоторым аспектам, фармацевтическая композиция предназначена для инъекций. Согласно некоторым аспектам, фармацевтическую композицию вводят парентерально. Согласно некоторым аспектам, парентеральное введение осуществляют внутривенно. Согласно некоторым аспектам, внутривенное введение осуществляют путем внутривенной инфузии. Согласно некоторым аспектам, фармацевтические композиции, содержащие соли IP, полученные в соответствии с описанными здесь способами, стабильны при комнатной температуре (т.е. 25°C , 60% RH) в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[0023] Настоящее изобретение также представляет собой комбинированные способы лечения, включающие соединение, полученное в соответствии со способом по любому из пунктов формулы, очищенную растворимую соль IP, полученную в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) или фармацевтическую композицию, описанную здесь, в сочетании с одним или несколькими (например, вторым или третьим) терапевтическими агентами и/или терапией, как описано в **Таблице 1**.

[0024] Также представлен набор или готовый продукт, включающий (i) соединение, полученное в соответствии со способом по любому из пунктов формулы изобретения, очищенную растворимую соль IP, полученную в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), фармацевтическую композицию, описанную здесь, или комбинированное лечение, описанное здесь, и (ii) инструкции по применению.

[0025] Настоящее изобретение также представляет собой способы лечения или профилактики эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, полученного в соответствии со способом по любому из пунктов формулы изобретения, растворимой соли IP, полученной в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), фармацевтической композиции, описанной здесь, осуществление комбинированного лечения, описанного здесь, или набора, описанного здесь. Альтернативно, настоящее изобретение представляет собой соединение, полученное в соответствии со способом по любому из пунктов формулы изобретения, растворимую соль IP, полученную в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), фармацевтическую

композицию, описанную здесь, комбинированное лечение, описанное здесь, или набор, описанный здесь, для применения в лечении или профилактике эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом. Альтернативно, настоящее изобретение представляет собой применение соединения, полученного в соответствии со способом по любому из пунктов формулы, растворимой соли IP, полученной в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), фармацевтической композиции, описанной здесь, комбинированного лечения, описанного здесь, или набора, описанного здесь, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно некоторым аспектам, субъект находится на гемодиализе. Согласно некоторым аспектам, субъект страдает почечной недостаточностью терминальной стадии.

Краткое описание чертежей

[0026] На **фиг. 1** схематично представлен предполагаемый механизм действия Na_6IP_6 (SNF472) для предотвращения кальцификации путем связывания с зарождающимися кристаллами и, следовательно, предотвращения их роста.

[0027] На **фиг. 2** приведены неограничивающие примеры структуры и некоторых физико-химических свойств Na_6IP_6 , K_6IP_6 , Na_5IP_6 , и $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$.

[0028] На **фиг. 3** представлен исходный процесс синтеза Na_6IP_6 . Процесс состоял из двух стадий ионно-солевого обмена, включающего преобразование исходного материала - додеканатриевой соли фитиновой кислоты в фитиновую кислоту с помощью ионообменной хроматографии (стадия 1) и синтез гексанатрия фитата путем нейтрализации фитиновой кислоты точным количеством гидроксида натрия с последующим осаждением этанолом (стадия 2) с получением конечного лекарственного вещества.

[0029] На **фиг. 4** схематично показаны стадии получения соли IP₆ в процессах производства (т.е. в процессах 1 и 2), не включающих процесс перекристаллизации исходного материала, где A=B или A отличается от B, а x и y представляют собой целое число от 1 до 12. Указаны контрольные испытания в процессе производства (IPC).

[0030] На **фиг. 5** схематично показаны стадии получения соли IP₆ в рамках текущего процесса производства (т.е. процесса 3), включая процесс очистки исходного материала,

где $A=B$ или A отличается от B , а x и y представляют собой целое число от 1 до 12. Указаны контрольные испытания в процессе производства (IPС).

[0031] На **фиг. 6** представлены сравнительные технологические схемы процессов 1 (т.е. исходного) и 2 (т.е. масштабированного), таким образом, что можно легко заметить основные различия между ними. Процесс 3, разработанный с целью значительного улучшения качества лекарственного вещества относительно содержания в нем примесей, предусматривает новую стадию очистки исходного материала - соли IP_6 - путем перекристаллизации из водного раствора с получением очищенной соли IP_6 в качестве изолированного промежуточного продукта. $A=B$ или A отличается от B , а x и y - целое число от 1 до 12.

[0032] На **фиг. 7** представлен расширенный ^{31}P -ЯМР спектр Na_6IP_6 с развязкой протонов.

[0033] На **фиг. 8** представлен спектр 1H - ^{31}P НМВС Na_6IP_6 .

[0034] На **фиг. 9** представлен расширенный 1H -ЯМР-спектр Na_6IP_6 .

[0035] На **фиг. 10** представлен расширенный неразвязанный ^{31}P -ЯМР-спектр Na_6IP_6 .

[0036] На **фиг. 11** представлен расширенный ^{13}C ЯМР спектр Na_6IP_6 .

[0037] На **фиг. 12** представлен спектр 1H - ^{13}C HSQC Na_6IP_6 .

[0038] На **фиг. 13** представлена схема, показывающая конформацию типа «кресло» гексафосфата мио-инозитола.

[0039] На **фиг. 14** представлена 1H - 1H COSY Na_6IP_6 .

[0040] На **фиг. 15** представлен расширенный DEPT-135 ЯМР спектр Na_6IP_6 .

[0041] На **фиг. 16** представлен Фурье-ИК спектр Na_6IP_6 .

[0042] На **фиг. 17** представлен характерный масс-спектр Na_6IP_6 .

[0043] На **фиг. 18** представлена ИОХ хроматограмма Na_6IP_6 , полученного в соответствии с Процессом 3.

[0044] На **фиг. 19** представлена ИОХ хроматограмма соли Na_4IP_4 . На фигуре показан пик IP_4 при RT 37,83 мин. Чистота IP_4 составляет 85,12% (масс./масс.).

Подробное описание изобретения

[0045] Настоящее изобретение относится к способам получения растворимых солей инозитолфосфата, характеризующихся низким содержанием примесей. Согласно некоторым аспектам, соль инозитолфосфата содержит по меньшей мере один моновалентный катион. Согласно некоторым аспектам, моновалентный катион представляет собой (i) катион щелочного металла 1-й группы, (ii) аммоний или (iii) их

комбинацию. Согласно некоторым аспектам, щелочной металл 1-й группы представляет собой натрий, калий или их комбинацию. Согласно некоторым дополнительным аспектам, описано получение нескольких растворимых солей инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$). Согласно некоторым аспектам, изобретение описывает способы получения гексанатриевой соли инозитола гексафосфата (Na_6IP_6) из его додеканатриевой соли ($\text{Na}_{12}\text{IP}_6$), а также способы получения промежуточного продукта $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ (например, путем перекристаллизации). Соединение Na_6IP_6 может применяться в качестве лекарственного вещества в препарате SNF472. Этот препарат прошел II фазу клинических испытаний (см., например, клиническое исследование NCT02790073) и в настоящее время находится в III фазе клинических испытаний.

[0046] Настоящее изобретение также представляет собой композиции, например, фармацевтические композиции, включающие фитатные соли (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученные в соответствии со способами по настоящему изобретению. Также представлены составы, готовые изделия и наборы, содержащие фитатные соли (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученные в соответствии со способами по настоящему изобретению. Также представлены способы лечения, включающие введение фитатных солей (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученных в соответствии со способами по настоящему изобретению, нуждающемуся в них пациенту, например, субъекту, страдающему от заболевания или состояния, описанного здесь, такого как кальцифилаксия или сердечно-сосудистая кальцификация.

[0047] Изобретение также представляет собой лекарственные формы, содержащие некоторое количество фитатных солей (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученных в соответствии со способами по настоящему изобретению.

[0048] В настоящей заявке также описаны фитатные соли (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученные в соответствии со способами по настоящему изобретению, для использования в качестве лекарственного средства. Также представлены варианты применения фитатных солей (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученных в соответствии со способами по настоящему изобретению, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь, например, эктопической кальцификации, такой как кальцифилаксия или сердечно-сосудистая кальцификация. Кроме того, описано применение фитатных солей (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), полученных в соответствии со способами по настоящему изобретению, для изготовления

лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, описанного здесь, например, кальцифилаксии или сердечно-сосудистой кальцификации.

[0049] Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приводятся определения некоторых терминов. Согласно настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено здесь, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены в тексте заявки.

1. Определения основных терминов и выражений

[0050] Изобретение включает аспекты, в которых ровно один член группы присутствует в данном продукте или способе, используется в нем или иным образом связан с ним. Изобретение включает аспекты, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом связаны с данным продуктом или способом.

[0051] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, Краткий словарь по биомедицине и молекулярной биологии, Хуо, Пей-Шоу, 2-е изд. (CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2002); Словарь по клеточной и молекулярной биологии, 3-е изд. (Academic Press, London, UK, 1999); Оксфордский словарь по биохимии и молекулярной биологии, исправленное издание, (Oxford University Press, Oxford, UK, 2000), раскрывают специалисту основной глоссарий большинства терминов, используемых в настоящем изобретении.

[0052] Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой в Международной системе единиц (СИ). Числовые интервалы включают числа, определяющие диапазон. Если указан диапазон значений, то следует понимать, что каждое промежуточное целое значение и каждая его дробь между указанными верхней и нижней границами этого диапазона, а также каждый поддиапазон между этими значениями также определены непосредственно. Верхний и нижний пределы любого диапазона могут быть независимо включены или исключены из него, и каждый диапазон, в котором включены либо один, либо другой, либо оба предела, также входит в объем данного изобретения.

[0053] Если значение указано в явном виде, то следует понимать, что значения, которые примерно равны количеству или сумме указанных значений, также входят в объем изобретения. Если описана комбинация, то каждая подкомбинация элементов этой комбинации также непосредственно описана и входит в объем изобретения. И наоборот,

если по отдельности описаны различные элементы или группы элементов, их комбинации также описаны. Если какой-либо элемент изобретения указан как имеющий множество альтернатив, примеры этого изобретения, в которых каждая альтернатива исключена отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами, также описаны здесь; более чем один элемент изобретения может быть таким образом исключен, при этом все комбинации элементов, исключенные подобным образом, описаны здесь.

[0054] *Около*: Термин "около", используемый здесь, означает значение или состав, находящийся в пределах допустимой погрешности для конкретного значения или состава, как это определено специалистом в данной области техники, которая частично зависит от способа измерения или определения значения или состава, т.е. от ограничений измерительной системы. Например, "около" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно, "около" может означать диапазон до 20%. Кроме того, в частности, применительно к биологическим системам или процессам, эти термины могут означать до одного порядка величины или до 5-кратного значения.

[0055] Когда в заявке и формуле изобретения приводятся конкретные значения или составы, если не указано иное, следует считать, что значение "около" находится в пределах допустимой погрешности для данного конкретного значения или состава. Когда термин "около" используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя верхнюю и нижнюю границы установленных числовых значений. Так, "около 10-20" означает "от около 10 до около 20". В общем случае термин "около" может изменять числовое значение выше и ниже указанного значения с отклонением, например, на 10%, в большую или меньшую сторону (выше или ниже).

[0056] *И/или*: "И/или" в данном случае означает конкретное воплощение каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе с другим или без него. Таким образом, термин "и/или", используемый в таких фразах, как "А и/или В", здесь означает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогичным образом, термин "и/или", используемый в таких фразах, как "А, В и/или С", предназначен для включения каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (только); В (только); и С (только).

[0057] *Приблизительно*: В данном документе термин "приблизительно" применительно к одному или нескольким значениям, представляющим интерес, относится к значению, которое схоже с указанным эталонным значением. В некоторых аспектах термин

"приблизительно" относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от указанного эталонного значения, если иное не указано или не следует из контекста (за исключением случаев, когда такое число будет превышать 100% от возможного значения).

[0058] *Включающий*: Следует понимать, что когда аспекты описаны здесь с использованием формулировки "включающий", также представлены аналогичные аспекты, описанные терминами "состоящий из" и/или "в основном состоящий из".

[0059] *Соединение*: Используемый здесь термин "соединение" должен включать все изомеры и изотопы изображенных структур. Используемый здесь термин "изомер" означает любой геометрический изомер, таутомер, цвиттерион, стереоизомер, энантиомер или диастереомер соединения. Соединения могут включать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, могут существовать в виде стереоизомеров, например, изомеров с двойной связью (т.е. геометрических E/Z-изомеров) или диастереомеров (например, энантиомеров (т.е. (+) или (-)) или цис/транс-изомеров). Настоящее изобретение охватывает все изомеры описанных здесь соединений, включая стереомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые), а также энантиомерные и стереоизомерные смеси, например, рацематы. Известны энантиомерные и стереомерно чистые смеси соединений и способы их разделения на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры. Соединение, соль или комплекс по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами в сочетании с молекулами растворителя или воды с образованием сольватов и гидратов. В некоторых аспектах термин "соединение" используется для обозначения соли инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 или $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$) по настоящему изобретению.

[0060] *Инозитолфосфат*: Используемый здесь, термин "инозитолфосфат" (и его грамматические варианты) относится к соединению, содержащему инозитольное кольцо и одну, две, три, четыре, пять или шесть фосфатных групп (т.е. IP_1 , IP_2 , IP_3 , IP_4 , IP_5 , IP_6) или их комбинацию. Инозитолфосфат может также включать 7 или 8 фосфатных групп (например, путем присоединения дополнительной фосфатной группы к фосфатной группе, уже связанной с инозитольным кольцом). Мио-инозитол гексафосфат представляет собой типовой инозитол гексафосфат (IP_6) по настоящему изобретению. В некоторых аспектах инозитол фосфат является чистым (например, более 99% видов инозитол фосфата являются одним и тем же видом, например, IP_6) или по существу чистым (например, по

меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% видов инозитол фосфата являются одним и тем же видом, например, IP₆). В некоторых аспектах инозитолфосфат представляет собой смесь, например, включающую различные количества IP₁, IP₂, IP₃, IP₄, IP₅, IP₆, IP₇, и IP₈. В некоторых аспектах инозитолфосфат представляет собой рацемическую смесь.

[0061] *Аналог инозитолфосфата*: Используемый здесь термин "аналог инозитолфосфата" (и его грамматические варианты) относится к соединению, которое имеет кольцо с числом углеродов, отличающимся от такового у инозитольного кольца (т.е. 5 или 7 углеродов) и/или имеет по меньшей мере одну сульфатную или тиофосфатную группу. Например, соединение, включающее кольцо с 5, 6 или 7 углеродами и по меньшей мере одну фосфатную, сульфатную или тиофосфатную группу, будет считаться аналогом инозитолфосфата.

[0062] *Производное инозитолфосфата*: Используемый здесь термин "производное инозитолфосфата" (и его грамматические варианты) относится к "инозитолфосфату" или "аналогу инозитолфосфата", который был подвергнут дериватизации гетерологичным фрагментом (т.е. группой, которая не является фосфатом, сульфатом или тиофосфатом). Например, пентасульфат инозитола, содержащий гетерологичный фрагмент (например, ПЭГ), будет считаться производным фосфата инозитола.

[0063] *Гетерологичный фрагмент*: Используемый здесь термин "гетерологичный фрагмент" (и его грамматические варианты) относится к группе или заместителю в производном инозитолфосфата, который не является фосфатом, сульфатом или тиофосфатом и придает такому соединению желаемое свойство. Например, гетерологичный фрагмент (например, полиглицерин или полиэтиленгликоль) может повышать растворимость соединения. В некоторых аспектах гетерологичный фрагмент может наделять соединение несколькими полезными свойствами, например, полиглицерин и полиэтиленгликоль могут одновременно повышать растворимость соединения и снижать скорость его клиренса.

[0064] В некоторых аспектах инозитолфосфат представляет собой инозитолфосфат, его вариант или производное, которые описаны в документе PCT/IB2018/057904, где представлены соединения, относящиеся к формуле I, приведенной ниже.

[0065] *Na₆IP₆*: Термин "Na₆IP₆" относится к гексанатриевой соли инозитола гексафосфата. В некоторых аспектах Na₆IP₆ представляет собой гексанатриевую соль гексафосфата миоинозитола.

[0066] $Na_{12}IP_6$: Используемый здесь термин " $Na_{12}IP_6$ ", относится к додеканатриевой соли инозитола гексафосфата. В некоторых аспектах $Na_{12}IP_6$ представляет собой додеканатриевую соль гексафосфата мио-инозитола.

[0067] *Ph. Eur. 2.2.3.*: Используемый здесь термин "*Ph. Eur. 2.2.3.*" относится к протоколу измерения "Потенциометрическое определение pH" [Европейская фармакопея 10.0, декабрь 2020].

[0068] *Диапазоны*: Как описано здесь, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или диапазон целых чисел должен включать значение любого целого числа в указанном диапазоне и, когда это необходимо, его доли (например, одну десятую и одну сотую часть целого числа), если не указано иное.

[0069] *Соль инозитола гексафосфата*: Термины "соль инозитола гексафосфата, описанная здесь", "соль инозитола гексафосфата по настоящему изобретению" и их грамматические варианты относятся к соли инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 или $Na_{12}IP_6$ или их комбинации), полученной в соответствии со способами, описанными здесь. В некоторых аспектах соль представляет собой натриевую соль. В других аспектах соль представляет собой калиевую соль (например, K_6IP_6 или $K_{12}IP_6$ или их комбинацию), полученную в соответствии со способами, описанными здесь. В других аспектах соль представляет собой аммониевую соль (например, $(NH_4)_6IP_6$ или $(NH_4)_{12}IP_6$ или их комбинацию), полученную в соответствии со способами, описанными здесь. В некоторых аспектах соль инозитола гексафосфата, описанная здесь, представляет собой Na_6IP_6 или $Na_{12}IP_6$, полученные в соответствии со способами, описанными здесь.

[0070] *SNF472*: Используемый здесь термин "*SNF472*" относится к составу мио-инозитол гексафосфата для внутривенного введения, например, соли инозитол-гексафосфата (например, Na_6IP_6), описанной здесь. *SNF472* производится в трех различных объемах: (i) 20 мг/мл в одноразовых флаконах по 5 мл, (ii) 30 мг/мл в одноразовых флаконах по 5 и 10 мл и (iii) 90 мг/мл в одноразовых флаконах по 5 и 10 мл. Препарат находится в виде физиологического раствора с pH в интервале от около 5,6 до около 6,4.

[0071] *Растворимый*: Используемые здесь термины "растворимый" и "растворимость" означают степень растворения соли инозитолфосфата в воде с образованием водного раствора. Соль инозитолфосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(NH_4)_6IP_6$) считается растворимой в воде при условии, что 1 г вещества растворяется в 10-30 мл воды или менее при температуре 15-25°C. См. критерии растворимости Фармакопеи США

(USP) и Европейской фармакопеи (EP) (например, USP, General Notices, 5.30 Description and Solubility (1 Мая 2019), измеренные в соответствии с USP <1236> (1 Декабря 2019)).

[0072] *Субъект*: Под "субъектом", или "индивидуумом", или "животным", или "пациентом", или "млекопитающим" понимается любой субъект, в частности млекопитающее, которому необходимы постановка диагноза, оценка состояния или терапия. К млекопитающим относятся, в частности, люди, одомашненные животные, сельскохозяйственные животные, обитатели зоопарков, животные, принимающие участие в спортивных соревнованиях, домашние животные, такие как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошади, крупный рогатый скот, коровы, приматы, такие как обезьяны, мартышки, орангутаны и шимпанзе; каниды, такие как собаки и волки; фелиды, такие как кошки, львы и тигры; эквиды, такие как лошади, ослы и зебры; медведи; мясомолочный скот, такой как коровы, свиньи и овцы; копытные, такие как олени и жирафы; грызуны, такие как мыши, крысы, хомяки и морские свинки; и так далее. В некоторых аспектах млекопитающее представляет собой человека. В других аспектах субъектом является пациент-человек. В конкретном аспекте субъектом является пациент с патологической кальцификацией или с риском возникновения патологической кальцификации. В некоторых аспектах субъектом является пациент с патологической кальцификацией, например, эктопической кальцификацией, такой как кальцифилаксия, нуждающийся в лечении. В некоторых аспектах субъектом является пациент с сердечно-сосудистой кальцификацией, нуждающийся в лечении.

[0073] *По существу*: Используемый здесь термин "по существу" относится к качественному состоянию проявления полной или почти полной степени выраженности или степени проявления определенной характеристики или свойства. Специалисты в области биологии понимают, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, достигают своего завершения и/или протекают в полном объеме, достигают или не достигают абсолютного результата. Поэтому термин "по существу" используется здесь для отражения потенциального отсутствия полноты, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

[0074] *Терапевтический агент*: Используемый здесь термин "терапевтический агент" используется в широком смысле и включает композицию, содержащую инозитолфосфат по настоящему изобретению, например, соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 или $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$), описанную здесь, которая может обеспечить значительный терапевтический эффект у нуждающегося в нем субъекта, в частности, у субъекта, страдающего или

подверженного риску развития эктопических кальцификаций. Таким образом, терапевтический агент согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, (i) любую соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), описанную здесь, или их комбинацию, или (ii) любую лекарственную форму, фармацевтическую композицию или состав, описанные здесь, включающие соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), описанную здесь, или их комбинацию, или (iii) комбинацию соли инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), описанную здесь, или их комбинацию с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, которые вводятся в количестве, достаточном для достижения полезных или желаемых результатов.

[0075] Термин "терапевтический агент" также включает профилактические, диагностические или визуализирующие агенты, включающие соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), описанную здесь, при этом терапевтический агент вводят, например, парентерально или местно. Терапевтические агенты по настоящему изобретению включают не только агенты, которые лечат эктопические кальцификации или сердечно-сосудистые кальцификации, но и агенты, которые могут облегчить и/или предотвратить любой симптом, связанный с наличием патологической кальцификации. Таким образом, как указано здесь, термин "терапевтический агент" включает, например, агенты, которые могут уменьшать или подавлять воспаление, агенты, которые увеличивают подвижность пациента, и агенты, которые снижают боль.

[0076] *Лечащий, лечение, терапия.* Используемые здесь термины "лечащий", "лечение" или "терапия" означают частичное или полное облегчение, смягчение, улучшение, снятие напряжения, замедление наступления, торможение прогрессирования, уменьшение выраженности, снижение частоты проявления одного или нескольких симптомов или признаков заболевания или их комбинации. Например, "лечение" кальцифилаксии может означать, например, ингибирование кальцификации, уменьшение размера кальцификации, увеличение срока жизни, увеличение подвижности, уменьшение боли или любую их комбинацию.

[0077] Лечение, включающее соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), описанную здесь, может быть назначено субъекту, у которого отсутствуют признаки заболевания, расстройства и/или состояния, и/или субъекту, у которого наблюдаются только ранние признаки заболевания, расстройства и/или

состояния, с целью, например, (i) снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или состоянием, (ii) отсрочки начала заболевания, расстройства и/или состояния или патологии, связанной с данным заболеванием, расстройством и/или состоянием, или (iii) смягчения симптомов и/или последствий заболевания, расстройства и/или состояния или патологии, связанной с данным заболеванием, расстройством и/или состоянием.

[0078] Таким образом, в общем случае термин "лечение" означает противодействие эффектам, вызванным определенным заболеванием или патологическим состоянием субъекта, включая (i) ингибирование заболевания или патологического состояния, то есть замедление или остановку его развития или прогрессирования; (ii) облегчение заболевания или патологического состояния, то есть регресс указанного заболевания или патологического состояния или его симптомов; (iii) стабилизацию заболевания или патологического состояния и (iv) любую их комбинацию.

2. Процессы производства

[0079] Настоящее изобретение представляет собой способы получения растворимых солей инозитолфосфатов (IP), характеризующиеся низким уровнем образования примесей в процессе их осуществления. Эти способы улучшают работоспособность, масштабируемость, воспроизводимость и безопасность ранее описанных процессов получения Na_6IP_6 . В результате способы по изобретению позволяют получить лекарственное вещество IP (например, Na_6IP_6) высокой степени чистоты. Таким образом, повышается пригодность применения полученного лекарственного вещества IP в области здоровья человека и, в частности, для лечения различных патологий, связанных с кристаллизацией кальция.

[0080] **Процесс перекристаллизации:** Ключевым аспектом описанных здесь способов получения Na_6IP_6 является использование $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, очищенного путем перекристаллизации, в качестве исходного материала в процессе получения Na_6IP_6 . Соответственно, настоящее изобретение представляет собой способ очистки соли инозитолфосфата (IP), например, неочищенной растворимой соли IP, включающий следующие стадии:

[0081] (i) растворение соли IP в воде с получением раствора IP,

[0082] (ii) преобразование раствора IP в суспензию IP,

[0083] (iii) промывка суспензии IP спиртовым раствором с получением твердого вещества IP, и

[0084] (iv) сушка твердого вещества IP с получением очищенной соли IP.

[0085] Используемые здесь термины "раствор IP", "раствор Na₆IP₆" и "раствор Na₁₂IP₆" относятся к композиции, включающей IP, Na₆IP₆ или Na₁₂IP₆, разведенных в растворителе, например, в водном растворителе, таком как вода. В общем случае термин "раствор" означает жидкий препарат, содержащий один или несколько растворимых активных ингредиентов (например, IP по настоящему изобретению), разведенных в растворителе.

[0086] Используемые здесь термины "суспензия IP", "суспензия Na₆IP₆" и "суспензия Na₁₂IP₆" относятся к композиции, включающей частицы или кристаллы IP, Na₆IP₆ или Na₁₂IP₆, которые образуются в результате осаждения IP, Na₆IP₆ или Na₁₂IP₆ из раствора в растворителе, например, в водном растворителе, таком как вода. Соответственно, в суспензии частицы или кристаллы IP, Na₆IP₆ или Na₁₂IP₆ находятся во взвешенном состоянии в растворителе. В общем случае термин "суспензия" означает мелкодисперсный, нерастворенный активный ингредиент (например, IP по настоящему изобретению), суспендированный, т.е. не подвергнутый растворению, в растворителе.

[0087] Используемые здесь термины "твердое вещество IP", "твердое вещество Na₆IP₆" или "твердое вещество Na₁₂IP₆" означают массу, гранулы или осадок IP, Na₆IP₆ или Na₁₂IP₆, полученные в результате частичного выделения частиц или кристаллов IP, Na₆IP₆ или Na₁₂IP₆ из растворителя, например, с помощью центрифугирования или фильтрации.

[0088] Используемые здесь термины "перекристаллизованная соль IP", "перекристаллизованный Na₆IP₆" или "перекристаллизованный Na₁₂IP₆" означают очищенный продукт, полученный после удаления воды из твердого вещества IP, твердого вещества Na₆IP₆ или твердого вещества Na₁₂IP₆, например, путем сушки.

[0089] В некоторых аспектах соль IP имеет растительное происхождение. Источниками солей IP (например, фитина) являются, в частности, виды семейств Cucurbitaceae, Fabaceae, Juglandaceae, Poaceae, Rosaceae, Rubiaceae, Solanaceae или их комбинации. К примерам видов, принадлежащих к семейству Cucurbitaceae, относятся, в частности, следующие виды: (a) принадлежащие роду Citrullus, такие как цитронная дыня (*C. caffer*) и арбуз (*C. lanatus*), (b) принадлежащие роду Cucumis, такие как огурец (*C. sativus*) (c) принадлежащие роду Cucurbita, такие как кабачок (*C. pepo*) и (d) принадлежащие роду Lagenaria, такие как калабаш (*L. siceraria*). К примерам видов, принадлежащих к семейству Fabaceae, относятся, в частности, следующие виды: (a) принадлежащие роду Arachis,

такие как арахис (*A. hypogaea*) и арахис пинто (*A. pintoi*), (b) принадлежащие роду *Ceratonia*, такие как рожковое дерево (*C. siliqua*), (c) принадлежащие роду *Glycine*, такие как соя (*G. max*), (d) принадлежащие роду *Glycyrrhiza*, такие как лакрица (*G. glabra*) и американская солодка (*G. lepidota*), (e) принадлежащие роду *Lens*, например чечевица (*L. culinaris*), (f) принадлежащие роду *Medicago*, например люцерна (*M. sativa*), (g) принадлежащие роду *Phaseolus*, например горох (*C. arietinum*), белая, пинто и черная фасоль (*P. vulgaris*), и (h) принадлежащие роду *Pisum*, например горох (*P. sativum*). К примерам видов, принадлежащих к семейству *Juglandaceae*, относятся, в частности, виды принадлежащие роду *Juglans*, такие как грецкий орех (*J. regia*). К примерам видов, принадлежащих к семейству *Poaceae*, относятся, в частности, виды (a) принадлежащие роду *Avena*, например овес (*A. sativa*), и (b) принадлежащие роду *Oriza*, например рис (*O. sativa*). К примерам видов, принадлежащих к семействам *Rosaceae* и *Rubiaceae*, относятся, в частности, виды принадлежащие роду *Prunus*, такие как миндаль (*P. dulcis*), и виды принадлежащие роду *Coffea*, такие как кофе (*C. arabica*), соответственно. К примерам видов, принадлежащих к семейству *Solanaceae*, относятся, в частности, виды принадлежащие роду *Solanum*, такие как картофель (*S. tuberosum*) и томат (*S. lycopersicum*). В некоторых аспектах соль IP получают или извлекают из сортов растений, генетически модифицированных для (a) увеличения производства соли IP, (b) повышения чистоты соли IP, (c) облегчения отделения или извлечения соли IP из растительного материала или (d) снижения или подавления экспрессии других соединений, которые могут препятствовать производству или извлечению соли IP из растительного материала.

[0090] В некоторых аспектах соль IP синтезируют химическим путем или получают с помощью процессов, сочетающих химические и биологические стадии.

[0091] В некоторых аспектах $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, используемый в способах получения Na_6IP_6 (фиг. 2) по изобретению, перед применением подвергают перекристаллизации. Очищенный $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ может быть получен следующим образом:

[0092] (i) растворение исходного материала $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ в воде с получением первой суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$;

[0093] (ii) нагревание первой суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ с получением раствора $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$;

[0094] (iii) затравка раствора $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ кристаллами $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ и перемешивание с получением второй суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$;

[0095] (iv) промывка и фильтрация второй суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ этанолом с получением твердого вещества; и,

[0096] (v) сушка твердого вещества с получением очищенного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$.

[0097] В некоторых аспектах $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, используемый в способах получения Na_6IP_6 (фиг. 2) по изобретению, перед применением подвергают перекристаллизации. Очищенный $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ может быть получен следующим образом:

[0098] (i) растворение исходного материала $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ в воде с получением первой суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$;

[0099] (ii) нагревание первой суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ с получением раствора $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$;

[0100] (iii) затравка раствора $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ кристаллами $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ и перемешивание с получением второй суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$;

[0101] (iv) промывка второй суспензии $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ этанолом с получением твердого вещества и его центрифугирование; и,

[0102] (v) сушка твердого вещества с получением очищенного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$.

[0103] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, соль IP и вода на стадии (i) смешивают в весовом соотношении от около 1:1 до около 1:30. В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, соль IP и воду на стадии (i) смешивают в весовом соотношении 1:2. В некоторых аспектах соль IP и воду на стадии (i) смешивают в весовом соотношении 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9 или 1:3 в пересчете на массовую долю (масс./масс.).

[0104] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, раствор IP на стадии (i) нагревают. В некоторых аспектах раствор IP нагревают при температуре в диапазоне от около 40 до около 50°C. В некоторых аспектах раствор IP нагревают при температуре в диапазоне от около 41 до около 49°C. В некоторых аспектах раствор IP нагревают при температуре в диапазоне от около 42 до около 48°C. В некоторых аспектах раствор IP нагревают при температуре в диапазоне от около 43 до около 47°C. В некоторых аспектах раствор IP нагревают при температуре в диапазоне от около 44 до около 46°C. В некоторых аспектах раствор IP нагревают при температуре около 38°C, около 39°C, около 40°C, около 41°C, около 42°C, около 43°C, около 44°C, около 45°C, около 46°C, около 47°C, около 48°C, около 49°C или около 50°C.

[0105] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, раствор IP нагревают в течение около 4 часов или менее. В некоторых аспектах раствор IP нагревают в течение около 2 часов или менее. В некоторых аспектах раствор IP нагревают в течение около 0,2 часа, около 0,3 часа, около 0,4 часа, около 0,5 часа, около 0,6 часа, около 0,7 часа,

около 0,8 часа, около 0,9 часа, около 1 часа, около 1,1 часа, около 1,2 часа, около 1,3 часа, около 1,4 часа, около 1,5 часа, около 1,6 часа, около 1,7 часа, около 1,8 часа, около 1,9 часов, около 2 часов, около 2,1 часа, около 2,2 часа, около 2,3 часа, около 2,4 часа, около 2,5 часа, около 2,6 часа, около 2,7 часа, около 2,8 часа, около 2,9 часа, около 3 часов, около 3,1 часа, около 3,2 часа, около 3,3 часа, около 3,4 часа, около 3,5 часа, около 3,6 часа, около 3,7 часа, около 3,8 часа, около 3,9 часа или около 4 часов. В некоторых аспектах раствор IP нагревают в течение периода времени от около 0,5 часа до около 1 часа, от около 1 часа до около 1,5 часа, от около 1,5 часа до около 2 часов, от около 2 часов до около 2,5 часов, от около 2,5 часов до около 3 часов, от около 3 часов до около 3,5 часов или от около 3,5 часов до около 4 часов.

[0106] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, раствор IP фильтруют, например, для удаления нерастворимых примесей.

[0107] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее перекристаллизованной соли IP. В некоторых аспектах осуществляют затравку раствора IP кристаллами, составляющими около 0,4% (масс./масс.) или менее от соли IP стадии (i). В некоторых аспектах осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее перекристаллизованной соли IP, составляющими около 0,1% (масс./масс.) или менее от соли IP стадии (i). В некоторых аспектах количество кристаллов соли IP, используемых для затравки, составляет около 0,01%, около 0,02%, около 0,03%, около 0,04%, около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,11%, около 0,12%, около 0,13%, около 0,14%, около 0,15%, около 0,16%, около 0,17%, около 0,18%, около 0,19% или около 0,2%, около 0,21%, около 0,22%, около 0,23%, около 0,24%, около 0,25%, около 0,26%, около 0,27%, около 0,28%, около 0,29%, около 0,3%, около 0,31%, около 0,32%, около 0,33%, около 0,34%, около 0,35%, около 0,36%, около 0,37%, около 0,38%, около 0,39%, около 0,40% (масс./масс.) или менее от соли IP стадии (i).

[0108] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, раствор IP перемешивают. В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, спиртовой раствор стадии (iii) включает, состоит или в основном состоит из спирта C₁-C₄, например, метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола или любой их комбинации. В конкретном аспекте спирт C₁-C₄ представляет собой этанол.

[0109] В некоторых аспектах процессов перекристаллизации, описанных здесь, сушку твердого вещества на стадии (iv) проводят при температуре около 50°C или ниже. В

некоторых аспектах сушку твердого вещества на стадии (iv) проводят при температуре около 45°C или ниже. В некоторых аспектах сушку твердого вещества на стадии (iv) проводят при температуре около 40°C или ниже. В некоторых аспектах сушку твердого вещества на стадии (iv) проводят при температуре около 20°C, около 21°C, около 22°C, около 23°C, около 24°C, около 25°C, около 26°C, около 27°C, около 28°C, около 29°C, около 30°C, около 31°C, около 32°C, около 33°C, около 34°C, около 35°C, около 36°C, около 37°C, около 38°C, около 39°C или около 40°C, около 41°C, около 42°C, около 43°C, около 44°C, около 45°C, около 46°C, около 47°C, около 48°C, около 49°C или около 50°C.

[0110] В некоторых аспектах сушку проводят в течение около 25 минут, около 30 минут, около 35 минут, 45 минут, около 50 минут, около 55 минут, около 60 минут, около 65 минут, около 70 минут, около 75 минут, около 80 минут, около 85 минут, около 90 минут, около 95 минут, около 100 минут, около 105 минут, около 110 минут, около 115 минут или около 120 минут.

[0111] В некоторых аспектах сушку проводят в условиях вакуума. В некоторых аспектах сушку проводят под давлением около 1 мбар, около 0,9 мбар, около 0,8 мбар, около 0,7 мбар, около 0,6 мбар, около 0,5 мбар, около 0,4 мбар, около 0,3 мбар, около 0,2 мбар, около 0,1, около 0,09 мбар, около 0,08 мбар, около 0,07 мбар, около 0,06 мбар, около 0,05 мбар, около 0,04 мбар, около 0,03 мбар, около 0,02 мбар или около 0,01 мбар. В некоторых аспектах сушку проводят под давлением ниже значения около 1 мбар, ниже значения около 0,9 мбар, ниже значения около 0,8 мбар, ниже значения около 0,7 мбар, ниже значения около 0,6 мбар, ниже значения около 0,5 мбар, ниже значения около 0,4 мбар, ниже значения около 0,3 мбар, ниже значения около 0,2 мбар, ниже значения около 0,1, ниже значения около 0,09 мбар, ниже значения около 0,08 мбар, ниже значения около 0,07 мбар, ниже значения около 0,06 мбар, ниже значения около 0,05 мбар, ниже значения около 0,04 мбар, ниже значения около 0,03 мбар, ниже значения около 0,02 мбар или ниже значения около 0,01 мбар. В конкретном аспекте сушку проводят при температуре приблизительно 40°C, под давлением приблизительно 1 мбар в течение около 60 минут. В других конкретных аспектах сушку проводят при температуре приблизительно 25°C, под давлением приблизительно 0,01 мбар в течение около 90 минут.

[0112] Специалистам в данной области известно, что одновременное изменение температуры, продолжительности и давления на стадии (iv) может привести к получению продукта с аналогичными характеристиками (например, путем понижения давления и температуры и увеличения продолжительности стадии сушки). К примеру, температура и

давление на стадии (iv) могут быть установлены на уровне 25°C и 1 мбар, соответственно, в течение 88 минут, для получения уровня содержания примесей (0,52% масс./масс.), который также достигается в процессе проведения этой стадии при 40°C и 0,01 мбар в течение 64 минут. Эти комбинации температуры, продолжительности и давления рассматриваются в рамках объема настоящего изобретения и общего понимания специалиста в данной области.

[0113] В некоторых аспектах процесс перекристаллизации по настоящему изобретению может использоваться для получения исходного материала или промежуточного продукта для производства другой формы IP. Например, $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, перекристаллизованный в соответствии с описанными здесь способами, может быть использован для получения Na_6IP_6 . В других аспектах один или несколько итераций процессов перекристаллизации, описанных здесь, могут быть осуществлены для повышения чистоты IP. Так, например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами, может быть дополнительно очищен путем осуществления одного или нескольких циклов перекристаллизации, описанных здесь, для повышения чистоты конечного продукта.

[0114] Процессы рекристаллизации, описанные здесь, характеризуются тем, что в качестве исходного материала IP (например, $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, Na_6IP_6 , K_{12}IP_6 или K_6IP_6) используют IP и осуществляют следующие стадии:

[0115] (1) растворение материала IP в воде в соотношении приблизительно 1:2;

[0116] (2) растворение материала IP при температуре не выше 50°C (суспензия при температуре в диапазоне 45-50°C);

[0117] (3) выдерживание растворенного материала IP при температуре не выше 50°C в течение менее 4 часов;

[0118] (4) добавление спирта $\text{C}_1\text{-C}_4$ (например, этанола) для отделения кристаллизованного твердого вещества IP;

[0119] (5) концентрирование кристаллизованного твердого вещества IP путем фильтрации и/или центрифугирования;

[0120] (6) сушка твердого вещества IP при температуре не выше 40°C; или,

[0121] (7) любая их комбинация.

[0122] **Способы получения растворимой соли IP:** Настоящее изобретение также представляет собой способы получения растворимой соли инозитолфосфата (IP), например, натриевой соли IP_6 (фитата), такой как Na_6IP_6 .

[0123] В некоторых аспектах способ получения растворимой соли IP включает:

[0124] (a) растворение соли IP (например, неперекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ или сырого или неочищенного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ или Na_6IP_6) в водном растворителе, например, воде, с получением раствора IP;

[0125] (b) контакт раствора IP с ионообменной средой, например, со смолой AMBERLITE®;

[0126] (c) концентрирование раствора IP, полученного при помощи ионного обмена, на стадии (b), для получения сиропа IP; и,

[0127] (d) отделение растворимой соли IP от сиропа IP в присутствии алкоксида.

[0128] Схематические изображения процессов, описанных здесь, приведены на **фиг. 4** (процессы 1 и 2) и **фиг. 5** (процесс 3).

[0129] Таким образом, изобретение представляет собой способ получения растворимой соли IP, включающий удаление всех катионов (например, Na^+ , K^+ , NH_4^+) из исходного материала или промежуточного продукта (например, $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, $\text{Na}_{10}\text{IP}_6$, K_6IP_6 , K_{12}IP_6 , $(\text{NH}_4)_{12}\text{IP}_6$) с помощью ионообменной среды, концентрирование полученной кислотной формы IP (например, фитиновой кислоты) с получением сиропа и последующую обработку сиропа алкоксидом (например, метоксидом, таким как метоксид натрия) в точных соотношениях и условиях pH. Катионы из алкоксида взаимодействуют с кислотой IP с получением очищенного солевого продукта IP с необходимым катионом: стехиометрия IP (например, Na_6IP_6 , в котором соотношение натрий/фосфат составляет 1:1).

[0130] Если первоначальный процесс производства состоял из двух стадий (см. **фиг. 3**), то настоящие процессы включают в себя три стадии, состоящие из (1) стадии удаления катионов (a)-(b), (2) стадии концентрирования (b)-(c) и (3) стадии замены катионов (c)-(d).

[0131] В некоторых конкретных аспектах изобретения способ получения растворимой соли IP направлен на получение Na_6IP_6 . Соответственно, в некоторых аспектах настоящее изобретение представляет собой способ получения растворимой соли IP, включающий:

(a) растворение $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ (например, перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$) в воде с получением раствора IP_6 ;

(b) пропускание раствора IP_6 через ионообменную среду, загруженную, например, смолой AMBERLITE®;

(c) концентрирование ионообменного раствора IP_6 , полученного на стадии (b), путем дистилляции (например, в роторном испарителе) с получением сиропа IP_6 ; и,

(d) добавление метоксида натрия (CH_3NaO) к сиропу IP с получением Na_6IP_6 . См. **фиг. 4** и **фиг. 5**.

[0132] В некоторых аспектах ионообменная среда стадии (b) находится в условиях ионообменной хроматографической системы (например, в колонке), (ii) в ионообменном процессе периодического действия или (iii) в системе регулирования pH.

[0133] Используемый здесь термин "ионообменная хроматография" или "ИОХ" относится к процессу разделения молекул на основе различий в их суммарном поверхностном заряде. ИОХ основана на том, что зависимость между суммарным зарядом поверхности и pH является уникальной для конкретной молекулы. При ИОХ-разделении обратимые взаимодействия между заряженными молекулами и противоположно заряженной ИОХ-средой контролируются, чтобы способствовать связыванию или элюированию определенных молекул и достижению разделения. ИОХ-среда представляет собой матрицу сферических частиц, замещенных отрицательно или положительно заряженными ионными группами. Как правило, матрица имеет пористую структуру, обеспечивающую высокую площадь внутренней поверхности. Среда может быть помещена в колонку с образованием набивного слоя. Далее слой уравнивается буфером, который заполняет поры матрицы и пространство между частицами. См. Ninfa A, et al., *Fundamental Laboratory Approaches for Biochemistry and Biotechnology* (John Wiley & Co, Hoboken, NJ, USA, 2010).

[0134] Используемые здесь термины "ионообменный процесс периодического действия" или "процесс периодического действия" относятся к способу ионообменного разделения, при котором разделение происходит в закрытой системе (например, реакторе). Таким образом, приток дополнительного аналита через матрицу, как в ионообменной колонке, отсутствует. В этом способе ионообменную матрицу и раствор аналита перемешивают в порционной емкости до достижения равновесия. Затем матрицу отфильтровывают от раствора, промывают и регенерируют в специальной системе для извлечения определенной молекулы.

[0135] Используемый здесь термин "система регулирования pH" относится к использованию изменения pH анализируемого раствора для модуляции прочности, с которой определенная молекула, прикрепляется к ионообменной матрице. Такая манипуляция может позволить идентифицировать и высвободить по желанию определенную молекулу.

[0136] В некоторых аспектах раствор IP стадий (a) и (b) включает, состоит или в основном состоит из додеканатриевой соли IP (например, $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$). В других аспектах Раствор IP стадий (a) и (b) включает, состоит или в основном состоит из деканатриевой соли IP (например, $\text{Na}_{10}\text{IP}_6$), гексакалиевой соли IP (например, K_6IP_6), додекакалиевой соли IP (например, K_{12}IP_6) или додекамониевой соли IP (например, $(\text{NH}_4)_{12}\text{IP}_6$). В других аспектах раствор IP стадий (a) и (b) включает, состоит или в основном состоит из гексанатриевой соли IP (например, Na_6IP_6). В других аспектах раствор IP стадий (a) и (b) включает, состоит или в основном состоит из тетракалиевой соли IP (например, K_4IP_6), пентанатриевой соли IP (например, Na_5IP_6), гексакалиевой соли IP (например, K_6IP_6) или гексаммониевой соли IP (например, $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$).

[0137] В некоторых аспектах раствор IP, полученный при помощи ионного обмена, на стадии (b), и сироп IP стадии (c) включают, состоят или в основном состоят из гексанатриевой соли IP (например, Na_6IP_6). В других аспектах раствор IP, полученный при помощи ионного обмена, на стадии (b), и сироп IP стадии (c) включают, состоят или в основном состоят из тетракалиевой соли IP (например, K_4IP_6), пентанатриевой соли IP (например, Na_5IP_6), гексакалиевой соли IP (например, K_6IP_6) или гексаммониевой соли IP (например, $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$).

[0138] В некоторых аспектах концентрирование стадии (c) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре около 55°C или ниже. В некоторых дополнительных аспектах стадию (c) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре в интервале от около 25°C до около 55°C . В некоторых других аспектах стадию (c) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре в интервале от около 40°C до около 45°C . В некоторых других аспектах стадию (c) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре около 40°C .

[0139] В некоторых аспектах концентрирование стадии (c) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре около 25°C , около 26°C , около 27°C , около 28°C , около 29°C , около 30°C , около 31°C , около 32°C , около 33°C , около 34°C , около 35°C , около 36°C , около 37°C , около 38°C , около 39°C или около 40°C , около 41°C , около 42°C , около 43°C , около 44°C , около 45°C , около 46°C , около 47°C , около 48°C , около 49°C или около 50°C , около 51°C , около 52°C , около 53°C , около 54°C или около 55°C . В некоторых аспектах концентрирование стадии (c) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре ниже значения около 40°C , ниже значения около 39°C , ниже значения около 38°C , ниже значения около 37°C , ниже значения около 36°C , ниже значения около 35°C , ниже

значения около 34°C, ниже значения около 33°C, ниже значения около 32°C, ниже значения около 31°C, ниже значения около 30°C, ниже значения около 29°C, ниже значения около 28°C, ниже значения около 27°C, ниже значения около 26°C или ниже или около 25°C. В некоторых аспектах концентрирование на стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP при температуре в диапазоне от около 20°C до около 25°C, от около 25°C до около 30°C, от около 30°C до около 35°C, от около 35°C до около 40°C, от около 40°C до около 45°C, от около 45°C до около 50°C или от около 50°C до около 55°C.

[0140] В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в течение около 16 часов или менее. В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в течение периода времени от около 1 часа до около 16 часов. В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем перегонки раствора IP в течение периода времени от около 12 часов до около 14 часов. В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в течение около 16 часов, около 15 часов, около 14 часов, около 13 часов, около 12 часов, около 11 часов, около 10 часов, около 9 часов, около 8 часов, около 7 часов, около 6 часов, около 5 часов, около 4 часов, около 3 часов, около 2 часов или около 1 часа. В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в течение периода времени от около 1 часа до около 2 часов, от около 2 часов до около 3 часов, от около 3 часов до около 4 часов, от около 4 часов до около 5 часов, от около 5 часов до около 6 часов, от около 6 часов до около 7 часов, от около 7 часов до около 8 часов, от около 8 часов до около 9 часов, от около 9 часов до около 10 часов, от около 10 часов до около 11 часов, от около 11 часов до около 12 часов, от около 12 часов до около 13 часов, от около 13 часов до около 14 часов, от около 14 часов до около 15 часов или от около 15 часов до около 16 часов.

[0141] В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в условиях вакуума. В некоторых аспектах концентрирование стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в условиях вакуума под давлением около 1 мбар, около 0,9 мбар, около 0,8 мбар, около 0,7 мбар, около 0,6 мбар, около 0,5 мбар, около 0,4 мбар, около 0,3 мбар, около 0,2 мбар, около 0,1, около 0,09 мбар, около 0,08 мбар, около 0,07 мбар, около 0,06 мбар, около 0,05 мбар, около 0,04 мбар, около 0,03 мбар, около 0,02 мбар или около 0,01 мбар. В некоторых аспектах концентрирование на стадии (с) проводят путем дистилляции раствора IP в условиях вакуума под давлением ниже значения около 1 мбар, ниже значения около 0,9 мбар, ниже значения около 0,8 мбар, ниже значения около

0,7 мбар, ниже значения около 0,6 мбар, ниже значения около 0,5 мбар, ниже значения около 0,4 мбар, ниже значения около 0,3 мбар, ниже значения около 0,2 мбар, ниже значения около 0,1, ниже значения около 0,09 мбар, ниже значения около 0,08 мбар, ниже значения около 0,07 мбар, ниже значения около 0,06 мбар, ниже значения около 0,05 мбар, ниже значения около 0,04 мбар, ниже значения около 0,03 мбар, ниже значения около 0,02 мбар или ниже значения около 0,01 мбар.

[0142] В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 30% до около 60% (масс./масс.). В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 40% до около 45% (масс./масс.). Используемый здесь термин "сироп" относится к концентрированному раствору соли IP по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6). В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP составляет по меньшей мере около 40% (масс./масс.), по меньшей мере около 41% (масс./масс.), по меньшей мере около 42% (масс./масс.), по меньшей мере около 43% (масс./масс.), по меньшей мере около 44% (масс./масс.), по меньшей мере около 45% (масс./масс.), по меньшей мере около 46% (масс./масс.), по меньшей мере около 47% (масс./масс.), по меньшей мере около 48% (масс./масс.), по меньшей мере около 49% (масс./масс.), по меньшей мере около 50% (масс./масс.), по меньшей мере около 51% (масс./масс.), по меньшей мере около 52% (масс./масс.), по меньшей мере около 53% (масс./масс.), по меньшей мере около 54% (масс./масс.), по меньшей мере около 55% (масс./масс.), по меньшей мере около 56% (масс./масс.), по меньшей мере около 57% (масс./масс.), по меньшей мере около 58% (масс./масс.), по меньшей мере около 59% (масс./масс.) или по меньшей мере около 60% (масс./масс.).

[0143] В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP составляет около 40% (масс./масс.), около 41% (масс./масс.), около 42% (масс./масс.), около 43% (масс./масс.), около 44% (масс./масс.), около 45% (масс./масс.), около 46% (масс./масс.), около 47% (масс./масс.), около 48% (масс./масс.), около 49% (масс./масс.), около 50% (масс./масс.), около 51% (масс./масс.), около 52% (масс./масс.), около 53% (масс./масс.), около 54% (масс./масс.), около 55% (масс./масс.), около 56% (масс./масс.), около 57% (масс./масс.), около 58% (масс./масс.), около 59% (масс./масс.) или около 60% (масс./масс.).

[0144] В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 40% до около 45% (масс./масс.). В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 40% до около 42% (масс./масс.), от около 42% до около 44% (масс./масс.), от около 44% до около 46% (масс./масс.), от около 46% до около 48%

(масс./масс.), от около 48% до около 50% (масс./масс.), от около 50% до около 52% (масс./масс.), от около 52% до около 54% (масс./масс.), от около 54% до около 56% (масс./масс.), от около 56% до около 58% (масс./масс.) или от около 58% до около 60% (масс./масс.). В некоторых аспектах содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 45% до около 50% (масс./масс.), от около 50% до около 55% (масс./масс.) или от около 55% до около 60% (масс./масс.).

[0145] В некоторых аспектах алкоксид представляет собой алкоксид C₁-C₄ (например, метоксид, этоксид, тер-бутоксид, изопроксид или любая их комбинация). В некоторых аспектах алкоксид представляет собой метоксид натрия, метоксид калия, этоксид натрия, этоксид калия, тербутоксид натрия, тербутоксид калия, изопроксид натрия, изопроксид калия или любую их комбинацию. В некоторых аспектах алкоксид C₁-C₄ представляет собой CH₃NaO, CH₃CH₂NaO, CH₃KO, CH₃CH₂KO или любую их комбинацию.

[0146] В некоторых аспектах стадию (d) осуществляют при рН в интервале от примерно рН 4,0 до примерно рН 5,5. В некоторых аспектах стадию (d) осуществляют при рН около 4,0, около 4,1, около 4,2, около 4,3, около 4,4, около 4,5, около 4,6, около 4,7, около 4,8, около 4,9, около 5,0, около 5,1, около 5,2, около 5,3, около 5,4 или около 5,5. В некоторых аспектах стадию (d) осуществляют при рН в интервале от около рН 4,1 до около рН 5,4, от около рН 4,2 до около рН 5,3, от около рН 4,3 до около рН 5,2, от около рН 4,4 до около рН 5,1, от около рН 4,5 до около рН 5,0, от около рН 4,6 до около рН 4,9, от около рН 4,7 до около рН 4,8. В некоторых аспектах стадию (d) осуществляют при рН в интервале от около рН 4,0 до около рН 4,5, от около рН 4,5 до около рН 5,0, от около рН 5,0 до около рН 5,5, от около рН 4,4 до около рН 4,7, от около рН 4,3 до около рН 4,6, от около рН 4,4 до около рН 4,8 или от около рН 4,5 до около рН 4,9.

[0147] В некоторых аспектах на стадии (d) к сиропу IP (например, сиропу IP₆) добавляют этанол, затем алкоксид (например, метоксид натрия), что приводит к осаждению растворимой соли IP (например, Na₆IP₆). В некоторых аспектах осажденную растворимую соль IP (например, Na₆IP₆) повторно сушат с добавлением ацетона (например, 2 объема ацетона).

[0148] В некоторых аспектах описанный выше способ получения растворимой соли инозитолфосфата (IP) включает стадию (e), на которой растворимую соль IP, полученную на стадии (d), сушат. В некоторых аспектах сушка на стадии (e) включает распылительную сушку. В некоторых аспектах растворимую соль IP стадии (d) подвергают очистке.

[0149] В некоторых аспектах растворимая соль IP стадии (a) была предварительно очищена в соответствии с описанными выше процессами перекристаллизации. В некоторых аспектах растворимую соль IP стадий (d) или (e) подвергают дополнительной очистке в соответствии с процессами перекристаллизации, описанными выше.

[0150] В некоторых аспектах описанных здесь процессов IP содержит от 1 до 6 фосфатных групп. В некоторых аспектах IP содержит от 7 до 8 фосфатных групп (например, фосфатная группа присоединена к другой фосфатной группе, уже связанной с инозитолфосфатным каркасом). В некоторых аспектах IP состоит или в основном состоит из инозитола гексафосфата. В некоторых аспектах инозитол гексафосфат представляет собой мио-инозитол гексафосфата.

[0151] В некоторых аспектах соль IP (например, соль гексафосфата мио-инозитола) содержит по меньшей мере один моновалентный катион. В некоторых аспектах соль IP содержит по меньшей мере один катион щелочного металла 1-й группы (например, Na⁺ или K⁺). В некоторых аспектах соль IP содержит по меньшей мере один катион аммония (например, NH₄⁺). В некоторых аспектах щелочной металл группы 1 представляет собой натрий. В других аспектах щелочной металл группы 1 представляет собой калий. В некоторых аспектах щелочной металл группы 1 представляет собой комбинацию натрия и калия. В некоторых аспектах соотношение натрия и калия, например, в соли гексафосфата мио-инозитола, составляет 1:5, 2:4, 3:3, 4:2 или 5:1 (натрий:калий).

[0152] В настоящем изобретении представлены очищенные растворимые соли IP, полученные в соответствии с описанными выше способами. В некоторых аспектах очищенная растворимая соль IP представляет собой моновалентную катионную соль инозитола гексафосфата (например, Na₆IP₆, Na₅IP₆, K₄IP₆, K₆IP₆, (NH₄)₆IP₆). В конкретном аспекте очищенная растворимая соль IP представляет собой Na₆IP₆.

[0153] Настоящее изобретение также представляет собой соль IP₆ с определенными степенями чистоты и специфическими профилями примесей, характерными для солей IP₆, полученных в соответствии с описанным здесь способом. Таким образом, настоящее изобретение представляет собой соль IP₆ с чистотой по меньшей мере 70% (масс./масс.), характеризующуюся тем, что она включает:

[0154] (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат ≤ 2,0% (масс./масс.),

[0155] (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат ≤ 4,0% (масс./масс.),

[0156] (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат ≤ 5,0% (масс./масс.), и,

[0157] (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат ≤ 3,0% (масс./масс.).

[0158] Также представлена соль IP_6 , с чистотой по меньшей мере 80% (масс./масс.), характеризующаяся тем, что включает:

[0159] (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат $\leq 1,4\%$ (масс./масс.),

[0160] (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат $\leq 2,1\%$ (масс./масс.),

[0161] (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат $\leq 2,6\%$ (масс./масс.), и,

[0162] (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат $\leq 0,52\%$ (масс./масс.).

[0163] В некоторых аспектах вышеуказанные соли IP_6 представляют собой натриевые соли IP_6 . В некоторых аспектах соль IP_6 представляет собой гексанатриевую соль IP_6 .

[0164] В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет собой способ получения очищенной растворимой соли IP, который включает в себя:

[0165] (1) получение сиропа IP (например, сиропа IP_6) с содержанием воды $\geq 40\%$ масс./масс., предпочтительно от 40% до 50% или от 40% до 45%;

[0166] (2) дистилляция сиропа IP (например, сиропа IP_6) при температуре ниже 45°C, предпочтительно около 40°C, в течение не более 12-14 часов;

[0167] (3) добавление алкоксида в сироп IP (например, сироп IP_6), где алкоксид представляет собой CH_3NaO или CH_3CH_2NaO ;

[0168] (4) добавление алкоксида (например, CH_3NaO) в сироп IP (например, сироп IP_6) до достижения pH 4,5, например, пока pH не составит значение в интервале от pH 4,0 до pH 5,5, предпочтительно значение pH в интервале от pH 4,5 до pH 5,3, и более предпочтительно значение pH 4,5; или,

[0169] (5) любая их комбинация.

[0170] Контрольные испытания в процессе производства (IPCs), проводимые в ходе описанных здесь процессов производства, предназначены для контроля чистоты, выхода и целостности продукции и по мере накопления опыта и информации в ходе разработки и оптимизации процессов со временем претерпели изменения.

[0171] В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет собой способ получения растворимой соли IP, например Na_6IP_6 , при этом способ включает несколько внутрипроизводственных контрольных этапов (IPC 1-9), на которых проводятся испытания для оптимизации результатов процесса. См. **фиг. 4** и таблицу ниже.

Таблица 2

Внутрипроизводственный контроль и критерии приемлемости при производстве лекарственных веществ в процессе 2 ("Масштабированный процесс"); см. **фиг. 4**.

Внутрипроизводственный контроль (IPC)	Внутрипроизводственные контрольные испытания (IPC test)	Критерии приемлемости
IPC1	Чистота по ИОХ	Площадь 0.69 с RRT \leq 0.04мкс*мин.
IPC2	Содержание фитиновой кислоты по ИОХ	Результат согласно отчету (мг/мл)
IPC3	Содержание Воды по KF	\leq 45% масс./масс.
IPC4	Анализ и определение примесей по ИОХ	Результаты согласно отчету (% масс./масс.)
IPC5	Диапазон pH	4.3 – 5.3
IPC6	Содержание Воды по KF	\leq 8% масс./масс.
IPC7	Определение примесей по ИОХ	Результат согласно отчету (Всего Примесей % масс./масс. oab)
IPC8	Остаточные растворители по GC	Метанол \leq 5000 ppm Этанол \leq 20000 ppm Ацетон \leq 5000 ppm
IPC9	Содержание Натрия по ICP-MS Oasfb	15.4-19.5 % масс./масс.

[0172] В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет собой способ получения очищенной растворимой соли IP, например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$, при этом способ включает несколько внутрипроизводственных контрольных этапов (IPC 1-5B), на которых проводятся испытания для оптимизации результатов процесса. См. **фиг. 5** и таблицу ниже.

Таблица 3

Внутрипроизводственный контроль и критерии приемлемости при производстве лекарственных веществ в процессе 3 ("Очищенный процесс"); см. **фиг. 5**.

Стадия процесса	Внутрипроизводственный контроль (IPC)	Внутрипроизводственные контрольные испытания (IPC test)	Критерии приемлемости
Получение гексанатрия фитата (SNF472)	IPC1	Чистота по ИОХ	Площадь 0.69 с RRT \leq 0.04мкс*мин.
	IPC2	Содержание фитиновой кислоты по ИОХ	Результат согласно отчету (мг/мл)
	IPC3A	Содержание Воды по KF	\leq 45% масс./масс.
	IPC3B	Анализ и определение примесей по ИОХ	Результаты согласно отчету (% масс./масс.)
	IPC4	Диапазон pH	4.3 – 5.3

	IPC5A	Содержание Воды по KF	$\leq 8\%$ масс./масс.
	IPC5B	Остаточные растворители по GC	Метанол ≤ 5000 ppm Этанол ≤ 20000 ppm Ацетон ≤ 5000 ppm

[0173] Таким образом, настоящее изобретение представляет собой способ получения очищенной растворимой соли IP (например, Na_6IP_6 , Na_5IP_6 , K_4IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$), например, любой из способов, включающих стадии (a)-(d) или (a)-(e), описанные выше, в некоторых аспектах дополнительно включающий процесс перекристаллизации, описанный здесь, где способ включает описанные внутрипроизводственные контрольные этапы (IPC) и критерии приемлемости или любую их комбинацию.

[0174] Настоящее изобретение также представляет собой фармацевтические композиции, содержащие соль IP, полученную в соответствии с любым из описанных здесь способов, например, соль Na_6IP_6 , полученную в соответствии с любым из описанных способов, или смесь этих солей. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция предназначена для инъекций. В некоторых аспектах фармацевтическую композицию вводят парентерально. В некоторых аспектах парентеральное введение осуществляют внутривенно. В некоторых аспектах внутривенное введение осуществляют путем болюсной инъекции. В некоторых аспектах внутривенное введение осуществляют путем внутривенной инфузии.

[0175] Настоящее изобретение также представляет собой комбинированные способы лечения, включающие (i) композиции, содержащие соль IP, полученную в соответствии с любым из описанных здесь способов, например, соль Na_6IP_6 , полученную в соответствии с любым из описанных способов, или смесь этих солей, и (ii) по меньшей мере второй терапевтический агент или терапию.

[0176] Настоящее изобретение также представляет собой набор или изделие, включающее (i) композиции, содержащие соль IP, полученную в соответствии с любым из описанных здесь способов, например, соль Na_6IP_6 , полученную в соответствии с любым из описанных способов, или смесь этих солей, и (ii) инструкцию по применению, например, инструкцию по осуществлению введения нуждающемуся в этом субъекту.

[0177] Настоящее изобретение также представляет собой способ лечения или профилактики эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение композиции, содержащей терапевтический или профилактический агент, включающий соль IP (например, Na_6IP_6), полученную в соответствии с любым из способов, указанных здесь, или смесь этих солей. В некоторых

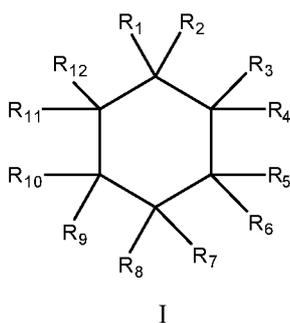
аспектах субъект находится на гемодиализе. В некоторых аспектах субъект страдает почечной недостаточностью терминальной стадии.

3. *Инозитолфосфаты (IP)*

[0178] В некоторых аспектах настоящего изобретения способы, описанные здесь, и их варианты могут быть использованы для получения других солей инозитолфосфата (IP) с высокой степенью чистоты. Например, для инозитолфосфатов IP₁ - IP₆ формулы A_xIP_y, где (i) A представляет собой моновалентный катион, такой как катион щелочи (например, Na⁺ или K⁺), аммония (т.е. NH₄⁺) или их комбинации, (ii) y представляет собой целое число от 1 до 6 и (iii) x представляет собой целое число от 1 до 12, и может быть использовано для получения инозитолфосфата формулы V_zIP_y с помощью процесса, в котором соединение формулы A_xIP_y подвергается перекристаллизации из исходного материала и обработке с получением соединения формулы V_zIP_y, где z представляет собой целое число от 1 до 12. В некоторых аспектах V может быть таким же, как A (т.е. исходный материал и конечный продукт имеют один и тот же моновалентный катион), или нет (т.е. исходный материал и конечный продукт имеют разные моновалентные катионы).

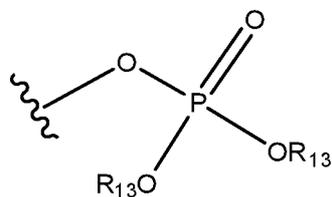
[0179] В некоторых аспектах соединение формулы A_xIP_y может представлять собой гексациклическое (инозитольное) кольцо, но допускаются и другие размеры кольца (например, 5 или 7 углеродных колец), а также гексациклические кольца с более чем 6 фосфатными группами (например, IP₇, IP₈), как описано в других источниках. В некоторых аспектах P в приведенной выше формуле может представлять собой фосфат, сульфат, тиофосфат или любую их комбинацию.

[0180] Таким образом, в некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли (например, натриевые или калиевые соли) соединений формулы I, или их комбинации, полученные в соответствии с описанными здесь способами, например, Na₆IP₆:

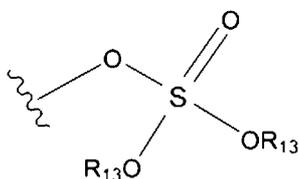


[0181] где

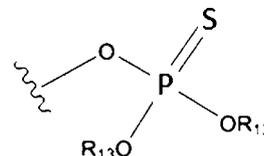
[0182] (i) по меньшей мере один из R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_9 и R_{11} независимо представляет собой OH, соединение формулы II или соединение формулы III, или соединение формулы IV:



II;



III;



IV;

или

или

[0183] (ii) R_2 , R_4 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{12} и R_{13} представляют собой H;

[0184] (iii) по меньшей мере один из R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_9 и R_{11} представляет собой соединение формулы II, формулы III или формулы IV, и

[0185] (iv) ноль, один или два из R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_9 и R_{11} представляют собой гетерологичный фрагмент.

[0186] Формулы, приведенные здесь, распространяются на любой диастереомер.

[0187] В некоторых аспектах по меньшей мере один из R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_9 и R_{11} независимо представляет собой H, $-X$, $-OX$, $-NHX$, $-NX_2$, $-SX$, $-OSO_3HX$, $-OSO_3X_2$ или соединение формулы II, формулы III или формулы IV, где каждый X независимо представляет собой H, C_{1-30} алкил, C_{2-30} алкенил, C_{2-30} алкинил или Cu_1 , где C_{1-30} алкил, C_{2-30} алкенил и C_{2-30} алкинил независимо необязательно замещены одним или несколькими R_{14} и где Cu_1 необязательно замещен одним или несколькими R_{15} ; Cu_1 представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое 3-10-членное кольцо, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, где указанный гетероцикл имеет от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из числа O, S и N, где указанное кольцо может быть связано с остальной частью молекулы с помощью любого доступного атома C, и где Cu_1 необязательно сконденсировано от одного до четырех, пяти- или шести-членных колец, каждое из которых насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое, карбоциклическое или гетероциклическое, и где указанный сконденсированный гетероцикл может содержать один или два гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый R_{13} независимо представляет собой H, C_{1-30} алкил, $-NH_2$, $-NHC_{1-30}$ алкил или $N(C_{1-30}$ алкил) $_2$, где каждый C_{1-30} алкил независимо необязательно замещен одной или несколькими группами галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NO_2$; и каждый R_{14} и R_{15} независимо

представляет собой —ОН, C₁₋₃₀ алкокси, C₁₋₃₀ алкитионил, C₁₋₃₀ ацилокси, фосфат, галоген, тригало C₁₋₃₀ алкил, нитрил-азид.

[0188] В некоторых аспектах каждый X независимо представляет собой H, C₁₋₃₀ алкил или Су₁, где C₁₋₃₀ алкил необязательно замещен одним или несколькими R₁₄, а Су₁ необязательно замещен одним или несколькими R₁₅; и каждый R₁₄ и R₁₅ независимо представляет собой —ОН, C₁₋₃₀ алкокси, C₁₋₃₀ алкитионил, C₁₋₃₀ ацилокси, фосфат, галоген, тригалоC₁₋₃₀алкил, нитрил или азид. В некоторых аспектах каждый X представляет собой H, C₁₋₃₀алкил или Су₁. В некоторых аспектах каждый X представляет собой H.

[0189] В некоторых аспектах по меньшей мере один из радикалов R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ и R₁₁ независимо представляет собой соединение формулы II, формулы III или формулы IV, каждый R₁₃ независимо представляет собой H, C₁₋₃₀ алкил, -NH₂, -NHC₁₋₃₀ алкил или -N(C₁₋₃₀ алкил)₂, где каждый C₁₋₃₀ алкил независимо необязательно замещен одной или несколькими группами галогена, -ОН, -CN и -NO₂; а R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ и R_μ независимо представляют собой H.

[0190] В другом аспекте R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ и R₁₁ независимо представляют собой соединение формулы II, формулы III или формулы IV, каждый R₁₃ независимо представляет собой H или C₁₋₃₀алкил, где каждый C₁₋₃₀алкил независимо необязательно замещен одной или несколькими группами галогена, -ОН, -CN и -NO₂; а R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ и R₁₂ независимо представляют собой H.

[0191] В другом аспекте R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ и R₁₁ независимо представляют собой соединение формулы II, формулы III или формулы IV, каждый R₁₃ независимо представляет собой H или C₁₋₃₀алкил; а R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ и R₁₂ независимо представляют собой H.

[0192] В другом аспекте R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ и R₁₁ независимо представляют собой соединение формулы II, формулы III или формулы IV, причем каждый R₃ независимо представляет собой H; а R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ и R₁₂ независимо представляют собой H.

[0193] В конкретном аспекте соединение представляет собой инозитол гексафосфат (IP₆). В некоторых аспектах соединение содержит IP₄ или IP₅. Под инозитолом подразумевается любая изомерная форма молекулы.

[0194] Все соединения формулы I содержат связи C-O-P или C-O-S, которые обеспечивают сродство соединений к кальцийсодержащим кристаллам и достаточно лабильную связь, позволяющую гидролизовать их *in vivo*, тем самым предотвращая необратимое связывание

с кальцийсодержащими кристаллами, такими как гидроксиапатит (НАР) в кости, что может негативно сказаться на ремоделировании кости, как это наблюдается в случае бисфосфонатов при их длительном применении, поскольку эти соединения содержат связи Р-С-Р, которые не могут быть гидролизованы организмом. Другой крайностью являются фосфорилированные соединения, не содержащие указанных связей С-О-Р, такие как пирофосфаты, связи Р-О-Р которых означают, что они слишком легко гидролизуются в кишечнике, а значит, возможно только парентеральное введение.

[0195] Соединения по настоящему изобретению с С-О-Р связями, С-О-S связями и их комбинациями представляют собой репрезентативную середину благодаря их эффективности и тому факту, что в организме имеются механизмы выведения указанных соединений, что снижает риск побочных эффектов (например, соединения с Р-С-Р связями могут иметь период полураспада несколько месяцев, что в условиях *in vivo* оказывает влияние, например, на ремоделирование костной ткани).

[0196] Термин "алкил" или "алкильная группа" в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному углеводородному фрагменту, который может быть линейным, разветвленным, циклическим или циклическим с линейными или разветвленными боковыми цепями. Термин "алкил" включает частично ненасыщенные углеводороды, такие как пропенил. Примерами являются метил, этил, n- или изобутил, n- или циклогексил. Термин "алкил" может распространяться на алкильные группы, связанные гетероатомами или образующие мостики. Гетероатомами в контексте настоящего изобретения являются азот (N), сера (S) и кислород (O).

[0197] "Аминная функция" или "аминная группа" представляет собой функцию NR'R'', при этом R' и R'' независимо выбраны из водорода и C₁-C₅ алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R' и R'' выбраны из водорода и C₁-C₃ алкила. "Гидрокси-функция" или "гидрокси-группа" представляет собой OH. "Тиоловая функция" или "тиоловая группа" представляет собой SH. "Функция карбоновой кислоты" или "группа карбоновой кислоты" представляет собой COOH или ее анион COO⁻. "Карбокисильный амид" представляет собой CONR'R'', при этом R' и R'' независимо друг от друга имеют значения, указанные выше. "Сульфоновая кислота" представляет собой SO₃H. "Амид сульфоновой кислоты" представляет собой SO₂NR'R'', при этом R' и R'' независимо друг от друга имеют значения, указанные выше.

[0198] Термин "C₁-C₃ Алкил" в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду с 1, 2 или 3 атомами углерода,

при этом одна углерод-углеродная связь может быть ненасыщенной, а один фрагмент CH_2 может быть заменен на кислород (эфирный мостик). Неограничивающими примерами C_1 - C_3 алкилов являются метил, этил, пропил, проп-2-енил и проп-2-инил.

[0199] Термин " C_1 - C_5 Алкил" в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду с 1, 2, 3, 4 или 5 атомами углерода, в котором одна или две углерод-углеродные связи могут быть ненасыщенными, а один фрагмент CH_2 может быть заменен на кислород (эфирный мостик). Неограничивающими примерами C_1 - C_5 алкилов являются примеры, приведенные выше для C_1 - C_3 алкилов, а также n-бутил, 2-метилпропил, трет-бутил, 3-метилбут-2-енил, 2-метилбут-3-енил, 3-метилбут-3-енил, n-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, но-3-енил, но-3-инил и пент-4-инил.

[0200] Термин " C_3 - C_{10} Алкил" в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомами углерода, где 1, 2 или 3 углерод-углеродные связи могут быть ненасыщенными, а один фрагмент CH_2 может быть заменен на кислород (эфирный мостик).

[0201] Термин " C_{1-30} алкил", в качестве группы или части группы, относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 30 атомов углерода, включая, в частности, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, децил и додецил.

[0202] Термин " C_{2-30} алкенил" относится к линейной или разветвленной алкильной цепи, содержащей от 2 до 30 атомов углерода, а также содержащей одну или несколько двойных связей. Примерами могут служить, в частности, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил и 1,3-бутадиенил.

[0203] Термин " C_{2-30} алкинил" относится к линейной или разветвленной алкильной цепи, содержащей от 2 до 30 атомов углерода, а также содержащей одну или несколько тройных связей. Примерами могут служить, в частности, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и 1,3-бутадиенил.

[0204] Термин " C_{u1} группа" относится к 3-10-членному карбоциклическому или гетероциклическому кольцу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и связано с остальной частью молекулы с помощью любого доступного атома C. В гетероциклическом состоянии C_{u1} содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Кроме того, C_{u1} необязательно может быть сконденсировано с

четырьмя, пяти- или шести-членными карбоциклическими или гетероциклическими кольцами, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими.

[0205] Если конденсированное кольцо представляет собой гетероцикл, то такое кольцо содержит один или два гетероатома, выбранных из числа N, O и S. Примеры Cu_1 включают, в частности, фенил, нафтил, тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, 1,3,4-триадиазолил, 1,2,4-триадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензимидазолил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензотиазолил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, азетидинил и азиридинил.

[0206] Термин " C_{1-30} Алкокси группа", в качестве группы или части группы, относится к $-OC_{1-30}$ алкильной группе, где C_{1-30} алкильная часть имеет такое же значение, как указано выше. Примерами являются метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, сек-бутокси и трет-бутокси.

[0207] Термин " C_{1-30} алкилтионильная группа" в качестве группы или части группы относится к $-SOC_{1-30}$ алкильной группе, где C_{1-30} алкильная часть имеет такое же значение, как указано выше. Примеры включают метилтионил, этилтионил, пропитионил, изопропитионил, бутилтионил, изобутилтионил, сек-бутилтионил и трет-бутилтионил.

[0208] Термин " C_{1-30} ацилоксигруппа" в качестве группы или части группы относится к $-COC_{1-30}$ алкильной группе, где C_{1-30} алкильная часть имеет такое же значение, как указано выше. Примерами являются ацетил, этаноил, пропаноил и 2,2-диизопропилпентаноил.

[0209] Термин "радикал галогена" или его аббревиатура "гало" относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[0210] Термин "тригало C_{1-30} алкильная группа" относится к группе, образующейся в результате замещения трех атомов водорода C_{1-30} алкильной группы тремя радикалами галогена, как указано выше. Примерами могут служить, в частности, трифторметил, трибромметил, трихлорметил, трийодметил, трифторэтил, трибромэтил, трихлорэтил, трийодэтил, трибромпропил, трихлорпропил и трийодпропил.

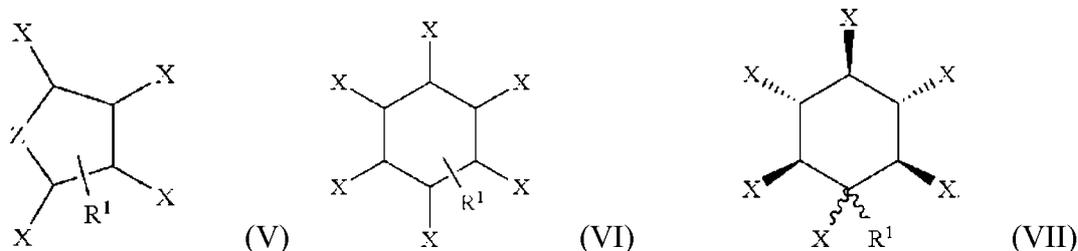
[0211] Термин " $-NHC_{1-30}$ алкильная группа" относится к группе, образующейся в результате замещения одного атома водорода группы $-NH_2$ на C_{1-30} алкильную группу, как указано выше. Примерами могут служить, в частности, метиламин, этиламин, пропиламин, бутиламин и пентиламин.

[0212] Термин "-N(C₁₋₃₀алкил)₂ группа" относится к группе, образующейся в результате замещения двух атомов водорода -NH₂ группы на C₁₋₃₀алкильную группу, как указано выше. Примерами могут служить, в частности, диметиламин, диэтиламин, диизопропиламин, дибутиламин и диизобутиламин.

[0213] Формулировка "необязательно замещенный одним или несколькими" означает возможность замещения группы одним или несколькими, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями. В некоторых аспектах группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями и даже 1 или 2 заместителями при условии, что в группе имеется достаточное количество замещаемых позиций. Если они присутствуют, то заместители могут быть одинаковыми или разными и могут находиться в любом доступном положении.

[0214] В некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению, используемые, например, в способах изготовления и композициях, описанных здесь, включают соли (например, натриевые или калиевые соли) соединений, описанных в WO2017098033 и WO2017098047 и US9358243.

[0215] В некоторых аспектах инозитолфосфаты, аналоги инозитолфосфатов и их производные, используемые, например, в описанных здесь способах и композициях, включают соединения формулы (V), формулы (VI) или формулы (VII):



[0216] где

[0217] Каждый X независимо выбран из OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻ или OSO₃⁻;

[0218] Z представляет собой алкильную цепь, включающую от 1 до 3 атомов углерода и/или гетероатомов, необязательно включающую группу X, где X также выбран из OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻ или OSO₃⁻; и,

[0219] R¹ представляет собой необязательный гетерологичный фрагмент. В некоторых аспектах молекула включает более одного гетерологичного фрагмента, при этом гетерологичные фрагменты могут быть одинаковыми или разными.

[0220] В некоторых аспектах Z, согласно формуле (V), представляет собой CH₂, CHX, CHR¹, CXR¹, CH₂—CH₂, CH₂—CHX, CHX—CHX, CHR¹—CHX, CXR¹—CHX, CHR¹—

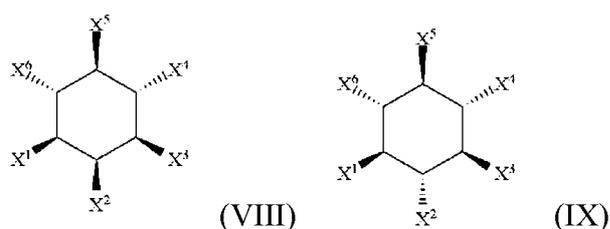
CH_2 , $\text{CXR}^1\text{—CH}_2$, $\text{CHR}^1\text{—CHOH}$, $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2$, $\text{CH}_2\text{—O—CH}_2$, $\text{CHOH—CH}_2\text{—CH}_2$, CHOH—CHOH—CHR^1 , $\text{CHOH—CHR}^1\text{—CHOH}$, $\text{CHX—CH}_2\text{—CH}_2$, $\text{CH}_2\text{—CHX—CH}_2$, CHX—CHX—CH_2 , $\text{CHX—CH}_2\text{—CHX}$ или $\text{CHX—CHR}^1\text{—CHX}$, где X независимо выбран из OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , и OSO_3^- .

[0221] В некоторых аспектах Z согласно формуле (V) представляет собой $(\text{CHX})_p\text{CHX}(\text{CHX})_q$, где p и q независимо друг от друга имеют значение от 0 до 2, причем (p+q) может иметь значение 0, 1 или 2; один или два или три X могут представлять собой гетерологичный фрагмент (например, ПЭГ), а остальные X независимо выбраны из OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , и OSO_3^- . В некоторых аспектах не все X из Z представляют собой OPO_3^{2-} . В некоторых аспектах не все X из Z представляют собой OSO_3^- .

[0222] В некоторых аспектах один, два или три из X в соединениях формулы (V), формулы (VI) или формулы (VII) могут представлять собой гетерологичный фрагмент, а остальные X могут быть независимо выбраны из OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} или OSO_3^- .

[0223] Приведенная выше формула (V) описывает пяти-, шести- или семичленное алкильное кольцо, а необязательный гетерологичный фрагмент или фрагменты присоединены к одному из атомов углерода, образующих кольцо.

[0224] В некоторых аспектах инозитолфосфаты, аналоги инозитолфосфатов и их производные, используемые, например, в способах получения и композициях, описанных здесь, включают соединения формулы (VIII) или формулы (IX):



[0225] где:

[0226] (a) X_2 представляет собой OSO_3^- , а X^1 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 независимо выбраны из OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} или OSO_3^- ;

[0227] (b) X^1 , X^3 и X^5 представляют собой OPO_3^{2-} , а X^2 , X^4 и X^6 представляют собой OSO_3^- ;

[0228] (c) X^1 , X^3 и X^5 представляют собой OSO_3^- , а X^2 , X^4 и X^6 представляют собой OPO_3^{2-} ;

[0229] (d) X^4 , X^5 и X^6 представляют собой OSO_3^- , а X^1 , X^2 и X^3 представляют собой OPO_3^{2-} ;

[0230] (e) X^4 , X^5 и X^6 представляют собой OPO_3^{2-} , а X^1 , X^2 и X^3 представляют собой OSO_3^- ;

[0231] (f) X^2 и X^5 представляют собой OPO_3^{2-} , а X^1 , X^3 , X^4 и X^6 представляют собой OPO_3^- ;

[0232] (g) X^2 и X^5 представляют собой OSO_3^- , а X^1 , X^3 , X^4 и X^6 представляют собой OPO_3^{2-} ;

[0233] (h) X^2 и X^3 представляют собой OPO_3^{2-} , а X^1 , X^4 , X^5 и X^6 представляют собой OSO_3^- ; или,

[0234] (i) X^2 и X^3 представляют собой OSO_3^- , а X^1 , X^4 , X^5 и X^6 представляют собой OPO_3^{2-} .

[0235] В некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) или их метаболиты могут быть обнаружены и/или количественно определены с помощью способов, описанных в US9612250. См. также US8377909, US8778912 и US20070066574.

[0236] В некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6) характеризуются тем, что время удерживания пика фитиновой кислоты при анализе методом ионообменной хроматографии составляет около 51,4 минуты.

[0237] Описанные здесь соединения (например, соли инозитолфосфата, полученные в соответствии с описанными здесь способами) могут находиться в любой форме, обычно используемой в фармацевтической практике. Конкретные аспекты включают, но не ограничиваются ими, моновалентные (например, натриевые, калиевые, аммониевые) и двухвалентные (например, магниевые) соли инозитолфосфата и их смеси. Специалистам в данной области известны и другие фармацевтически приемлемые соли (Haunpes D, et al., J. Pharmaceutical Sci. 2005; 94:2111-2120).

4. Фармацевтические композиции

[0238] Настоящее изобретение также представляет собой фармацевтические композиции для лечения заболеваний и состояний, при которых, например, желателен хелатирование двухвалентных ионов. Фармацевтические композиции, описанные здесь, также могут быть использованы, например, для лечения или профилактики патологических кальцификаций, лечения заболеваний или состояний, связанных с патологической кальцификацией (например, эктопических кальцификаций), или лечения последствий, осложнений или

симптомов заболеваний или состояний, когда такими последствиями, осложнениями или симптомами являются кальцификации (например, кальцификация, связанная с диализом).

[0239] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один инозитолфосфат по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами). В некоторых аспектах фармацевтическая композиция включает инозитолфосфат по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями.

[0240] Используемый здесь термин "эксципиент" относится к веществу, которое способствует всасыванию элементов фармацевтической композиции, стабилизирует эти элементы, активирует или обеспечивает помощь в получении композиции. Так, примеры эксципиентов, используемых в парентеральных композициях, включают, но не ограничиваются ими, антимикробные агенты (например, бензалкония хлорид, метакрезол, тимеросал), соразтворители (например, этанол), буферы и факторы, регулирующие pH (например, карбонатные, цитратные, фосфатные растворы).

[0241] Как и в случае с эксципиентом, "фармацевтически приемлемый носитель" представляет собой вещество, используемое в композиции для разбавления любого из содержащихся в ней компонентов до определенного объема или массы. Фармацевтически приемлемый носитель представляет собой инертное вещество или вещество, обладающее аналогичным действием по отношению к любому из элементов, входящих в состав фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Роль такого носителя заключается в том, что он позволяет включать другие элементы, обеспечивает лучшее дозирование и введение или обеспечивает консистенцию и форму композиции.

[0242] Фармацевтические композиции могут содержать от приблизительно 0,001% до приблизительно 95% активного ингредиента (например, Na_6IP_6 , полученного в соответствии с описанными здесь способами, отдельно или в комбинации, например, с одним или несколькими терапевтическими агентами, указанными в **таблице 1**). В некоторых аспектах, например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 20% до приблизительно 90% активного ингредиента (например, Na_6IP_6 , полученного в соответствии с описанными здесь способами, отдельно или в комбинации, например, с одним или несколькими терапевтическими агентами, указанными в **таблице 1**).

[0243] В некоторых аспектах концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 0,001 мг/мл до около 100 мг/мл. В одном конкретном аспекте концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 20 мг/мл до около 90 мг/мл.

[0244] В одном конкретном аспекте концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции составляет около 20 мг/мл. В другом конкретном аспекте концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции составляет около 30 мг/мл. В еще одном конкретном аспекте концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции составляет около 90 мг/мл.

[0245] В некоторых аспектах концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции составляет около 10 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл, около 40 мг/мл, около 50 мг/мл, около 60 мг/мл, около 70 мг/мл, около 80 мг/мл, около 90 или около 100 мг/мл инозитолфосфата по настоящему изобретению.

[0246] В некоторых аспектах концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 20 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 30 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 40 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 50 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 60 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 70 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 80 мг/мл до около 100 мг/мл или от около 90 мг/мл до около 100 мг/мл инозитолфосфата по настоящему изобретению.

[0247] В некоторых аспектах концентрация инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , K_6IP_6 , $(\text{NH}_4)_6\text{IP}_6$) в водной фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 10 мг/мл до около 20 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 50 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 60 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 70 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 80 мг/мл или от около 10 мг/мл до около 90 мг/мл инозитолфосфата по настоящему изобретению.

диапазоне от около 10 мг/мл до около 55 мг/мл или от около 55 мг/мл до около 100 мг/мл инозитолфосфата по настоящему изобретению.

[0254] В некоторых аспектах фармацевтические композиции по настоящему изобретению (например, содержащие Na_6IP_6) характеризуются тем, что время удерживания пика фитиновой кислоты при анализе методом ионообменной хроматографии составляет около 51 минуты.

[0255] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей: (а) Na_6IP_6 в диапазоне от около 10 мг/мл до около 100 мг/мл, (б) по меньшей мере один агент, регулирующий тоничность, в диапазоне от около 0,001 мг/мл до 50 мг/мл и (в) воду. Указанная композиция характеризуется тем, что представляет собой стабильный раствор (т.е. 25°C, 60% относительной влажности воздуха). В некоторых аспектах композиция дополнительно включает рН-буферный раствор.

[0256] В некоторых аспектах Na_6IP_6 в композиции характеризуется тем, что его чистота составляет по меньшей мере 70% (масс./масс.) и он включает: (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат $\leq 2,0\%$ (масс./масс.), (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат $\leq 4,0\%$ (масс./масс.), (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат $\leq 5,0\%$ (масс./масс.), и (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат $\leq 3,0\%$ (масс./масс.). В некоторых аспектах Na_6IP_6 в композиции характеризуется тем, что его чистота составляет по меньшей мере 80% (масс./масс.) и он включает: (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат $\leq 1,4\%$ (масс./масс.), (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат $\leq 2,1\%$ (масс./масс.), (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат $\leq 2,6\%$ (масс./масс.), и (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат $\leq 0,52\%$ (масс./масс.). В некоторых аспектах Na_6IP_6 в композиции получают в соответствии со способами, описанными здесь.

[0257] В некоторых аспектах композиция включает Na_6IP_6 в диапазоне от около 20 мг/мл до около 90 мг/мл. В некоторых дополнительных аспектах композиция включает около 20 мг/мл, около 30 мг/мл или около 90 мг/мл Na_6IP_6 .

[0258] Примерами агентов, регулирующих тоничность, используемых в фармацевтических композициях по изобретению, являются, но не ограничиваются ими, декстроза, глицерин, и хлорид натрия или их комбинация. В некоторых аспектах агент представляет собой водный раствор хлорида натрия с концентрацией в диапазоне от около 0,01 мг/мл до около 10 мг/мл. В некоторых других аспектах агент представляет собой водный раствор хлорида натрия с концентрацией около 9 мг/мл.

[0259] Примерами рН-буферных растворов, используемых в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, являются, в частности, лимонная кислота,

дигидрат динатрийфосфата, гидроксид натрия, дигидрат дигидрогенфосфата натрия и их комбинации. В некоторых аспектах pH композиции составляет от около 5,0 до около 7,0 при 25°C, как измерено в соответствии с нормами Ph. Eur. 2.2.3. В некоторых аспектах pH жидкой композиции составляет от около 5,5 до около 6,5 при 25°C как измерено в соответствии с нормами Ph. Eur. 2.2.3. В некоторых аспектах pH-буферный раствор, используемый в композиции, представляет собой раствор гидроксида натрия с pH от 5,0 до около 7,0, при 25°C, как измерено в соответствии с нормами Ph. Eur. 2.2.3. В состав фармацевтической композиции, предназначенной для парентерального введения, входит активный ингредиент, например, инозитолфосфат по настоящему изобретению, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический физиологический раствор. Такие составы могут готовиться, упаковываться или продаваться в форме, предназначенной для болюсного введения или для непрерывного введения. Инъекционные составы могут готовиться, упаковываться или продаваться в виде единичных доз, например, в ампулах или в мультидозовых контейнерах, содержащих консервант. Препараты для парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных средах, пасты, а также имплантируемые препараты с пролонгированным высвобождением или биodeградируемые препараты. Такие составы могут включать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь этим, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

[0260] В некоторых аспектах в композиции для парентерального введения активный ингредиент (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) представлен в сухой (т.е. порошкообразной или гранулированной) форме для восстановления в соответствующем носителе (например, воде для инъекций) перед парентеральным введением восстановленной композиции.

[0261] Фармацевтические композиции могут готовиться, упаковываться или продаваться в виде стерильной инъекционной водной суспензии или раствора. Такая суспензия или раствор может быть получена в соответствии с известным уровнем техники и может включать, помимо активного ингредиента (например, Na_6IP_6 , полученного в соответствии с описанными здесь способами, отдельно или в комбинации, например, с одним или несколькими терапевтическими агентами, указанными в **таблице 1**), дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные здесь. Такие стерильные инъекционные составы

могут быть получены с использованием нетоксичного приемлемого для парентерального применения разбавителя или растворителя, например, воды. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия.

[0262] Другие составы для парентерального введения включают такие, в которых действующее вещество находится в микрокристаллической форме, в липосомальном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут включать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, малорастворимый полимер или малорастворимая соль.

[0263] Композиции с контролируемым или замедленным высвобождением фармацевтического состава по настоящему изобретению (например, фармацевтическая композиция, включающая Na_6IP_6 , полученная в соответствии с раскрытыми здесь способами, отдельно или в комбинации, например, с одним или несколькими терапевтическими агентами, указанными в **таблице 1**) могут быть получены с использованием обычных технологий. В некоторых случаях используемые лекарственные формы могут быть представлены в виде одного или нескольких активных ингредиентов с медленным или контролируемым высвобождением с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом или микросфер или их комбинации для обеспечения необходимого профиля высвобождения в различных пропорциях.

[0264] Для использования с фармацевтическими композициями по настоящему изобретению могут быть легко выбраны подходящие составы с контролируемым высвобождением, который известны специалистам в данной области, включая описанные здесь. Таким образом, к настоящему изобретению относятся единичные лекарственные формы для парентерального или местного введения, такие как инъекционные растворы, гели, кремы и мази, которые имеют возможность контролируемого высвобождения.

[0265] Большинство фармацевтических препаратов с контролируемым высвобождением имеют общую цель по улучшению терапии по сравнению с их неконтролируемыми аналогами. В идеальном случае использование оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением для лечения характеризуется минимальным количеством терапевтического агента, требующегося для лечения или контроля состояния

в течение минимального периода времени. К преимуществам составов с контролируемым высвобождением относятся продолжительная активность терапевтического агента, сниженная частота дозирования и улучшение соблюдения пациентом режима приема. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением могут быть использованы с целью влияния на время наступления действия или другие характеристики, такие как уровень терапевтического агента в крови, и, таким образом, могут влиять на возникновение побочных эффектов.

[0266] Большинство составов с контролируемым высвобождением разработаны таким образом, чтобы первоначально высвободить такое количество терапевтического агента, которое быстро приводит к желаемому терапевтическому эффекту, и постепенно и непрерывно высвободить другие количества терапевтического агента для поддержания этого уровня терапевтического эффекта в течение длительного времени. Для поддержания постоянного уровня терапевтического агента в организме терапевтический агент должен высвободиться из лекарственной формы со скоростью, которая восполнит количество терапевтического агента, метаболизируемого и выводимого из организма.

[0267] Контролируемое высвобождение активного ингредиента может стимулироваться различными индукторами, например, рН, температурой, ферментами, водой или другими физиологическими условиями или соединениями. Термин "компонент с контролируемым высвобождением" в контексте настоящего изобретения означает здесь соединение или соединения, включая, но не ограничиваясь ими, полимеры, полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, липосомы, микросферы или их комбинации, которые способствуют контролируемому высвобождению активного ингредиента.

[0268] В некоторых аспектах составы по настоящему изобретению могут быть, но не ограничиваются ими, составами кратковременного действия, быстрого высвобождения, а также составами с контролируемым, например, замедленным высвобождением, отложенным высвобождением и пульсативным высвобождением.

[0269] Термин "замедленное высвобождение" используется в общепринятом понимании в отношении состава терапевтического агента (например, фармацевтической композиции, включающей Na_6IP_6 , полученной в соответствии с описанными здесь способами, отдельно или в комбинации, например, с одним или несколькими терапевтическими агентами, указанными в **таблице 1**), с возможностью постепенного высвобождения терапевтического агента в течение длительного периода времени, что может, но не обязательно, привести к по существу постоянному уровню терапевтического агента в

крови в течение длительного периода времени. Период времени может составлять месяц и более и высвобождение должно быть более продолжительным по сравнению с тем же количеством препарата, введенным в болюсной форме.

[0270] Для обеспечения устойчивого высвобождения соединения могут иметь в своем составе подходящий полимер или гидрофобный материал, который придает соединениям свойства устойчивого высвобождения. Соединения для использования в способе по настоящему изобретению могут вводиться в виде микрочастиц, например, путем инъекции, или в виде пластин или дисков путем имплантации. В некоторых аспектах соединения по изобретению вводят пациенту отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом, используя состав с устойчивым высвобождением.

[0271] Термин "замедленное высвобождение" используется здесь в общепринятом понимании в отношении состава терапевтического агента, где предполагается возможность первоначального высвобождения терапевтического агента с некоторой задержкой после введения терапевтического агента. Эта задержка может составлять от около 10 минут до около 12 часов. Термин "пульсативное высвобождение" используется здесь в общепринятом понимании для обозначения состава терапевтического агента, где предполагается возможность высвобождения терапевтического агента таким образом, что после его введения формируются импульсные профили терапевтического агента в плазме крови. Термин "немедленное высвобождение" используется здесь в общепринятом понимании в отношении состава терапевтического средства, где предполагается возможность высвобождения терапевтического средства сразу после введения.

[0272] Термин "краткосрочный" здесь относится к любому периоду времени вплоть до около 8 часов, около 7 часов, около 6 часов, около 5 часов, около 4 часов, около 3 часов, около 2 часов, около 1 часа, около 40 минут, около 20 минут или около 10 минут, а также к любому или всем полным или частичным приращениям этого периода времени после введения терапевтического агента.

[0273] Термин "быстрое прекращение" здесь относится к любому периоду времени вплоть до около 8 часов, около 7 часов, около 6 часов, около 5 часов, около 4 часов, около 3 часов, около 2 часов, около 1 часа, около 40 минут, около 20 минут или около 10 минут, а также к любому или всем полным или частичным приращениям этого периода времени после введения терапевтического агента.

[0274] Дополнительные составы и лекарственные формы композиций по настоящему изобретению включают лекарственные формы, описанные в US6340475, US6488962,

US6451808, US5972389, US5582837 и US5007790. См. также US0030147952, US20030104062, US20030104053, US20030044466, US20030039688 и US20020051820; WO200335041, WO200335040, WO200335029, WO200335177, WO2003035039, WO2002096404, WO2002032416, WO2001097783, WO2001056544, WO2001032217, WO1998055107, WO1998011879, WO1997047285, WO1993018755, и WO1990011757.

[0275] Лекарственные препараты, содержащие инозитолфосфаты, полученные в соответствии со способами по изобретению, могут быть изготовлены известными в данной области способами, в частности, путем обычного смешивания, нанесения покрытия, гранулирования, растворения или лиофилизации.

[0276] Настоящее изобретение также представляет собой соединение, комбинации соединений или фармацевтические композиции в соответствии с любым из вышеприведенных аспектов изобретения, в самом широком понимании или как указано в любом из вышеприведенных аспектов, для использования в качестве лекарственного средства.

[0277] Настоящее изобретение также представляет собой соединение, комбинацию соединений или фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вышеприведенных аспектов изобретения, в самом широком понимании или как указано в любом из вышеприведенных аспектов, для применения в лечении и/или профилактике заболевания или состояния, описанного здесь (например, патологической кальцификации).

[0278] Настоящее изобретение также представляет собой соединение или комбинацию соединений или фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вышеприведенных аспектов изобретения, в самом широком понимании или как указано в любом из вышеприведенных аспектов, для изготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания или состояния, описанного здесь.

[0279] В некоторых аспектах описанные здесь композиции могут быть использованы в качестве нутрицевтиков или компонентов функциональных продуктов питания.

5. Комбинации

[0280] Настоящее изобретение также представляет собой комбинированные способы лечения, включающие введение инозитолфосфата по изобретению (например, Na_6IP_6 , полученного в соответствии с описанными здесь способами) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента. Также представлены комбинированные композиции, включающие инозитолфосфат по изобретению (например, Na_6IP_6 ,

полученный в соответствии с описанными здесь способами) и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения относится к композиции, включающей по меньшей мере один инозитолфосфат по изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) и другой терапевтический агент.

[0281] Термин "комбинированная терапия", используемый здесь, относится как к комбинированным способам лечения в соответствии с описанными здесь способами и дозировками, так и к комбинированным композициям. Используемый здесь термин "комбинированная композиция" необязательно подразумевает, что компоненты комбинированной композиции должны присутствовать вместе. Следовательно, данное выражение подразумевает, что комбинация не обязательно представляет собой истинную комбинацию в свете физического разделения ее компонентов. Например, компоненты комбинированной композиции могут применяться отдельно, последовательно или их применение может совмещаться.

[0282] В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент выбирают, например, из композиций, представленных в **таблице 1**. В некоторых аспектах комбинированная терапия может включать инозитолфосфат по изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) и терапевтический агент из **таблицы 1**. В других аспектах комбинированная терапия может включать инозитолфосфат по изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) и более одного терапевтического агента из **таблицы 1**. При наличии в комбинированной терапии более одного терапевтического агента из **таблицы 1** терапевтические агенты из **таблицы 1** могут относиться к одному и тому же показанию или к разным показаниям. Например, комбинированная композиция может включать лекарственное средство (например, OPG), композицию для заживления ран и композицию для обезболивания.

Таблица 1

Типовые терапевтические агенты, которые можно сочетать с инозитолфосфатами по настоящему изобретению (например, с Na_6IP_6 , полученным в соответствии с описанными здесь способами)

Показание	Терапевтический(ие) агент(ы) для комбинирования с солью(ями) IP по изобретению
Лечение	Остеопротегерин (OPG)
	Кортикостероиды <ul style="list-style-type: none"> • Группа А (гидрокортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон) • Группа В (амцинонид, будесонид, дезонид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, гальцинонид, триамцинолона ацетонид) • Группа С (беклометазон, бетаметазон, дексаметазон, флуокортолон, галометазон, мометазон) • Группа D1 (алклометазона дипропионат, бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, клобетазола пропионат, клобетазона бутират, флупреднидена ацетат, мометазона фуроат) • Группа D2 (циклесонид, кортизона ацетат, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона валерат, предникарбат, тиксокортола пивалат)
	Фетуин-альфа
	Витамины (витамин А, витамин В, витамин С, витамин D, витамин К)
	Белок С
	Белок S
	Матриксный Gla-белок (MGP)
	Гипербарическая терапия
	Кальцимитетики (Цинакальцет CAS [226256-56-0], NPS R-467, NPS R-568, KAI-4169)
	Фосфатные связующие вещества (Севеламер CAS [52757-95-6], карбонат лантана, сукроферрический оксигидроксид, ацетат кальция, ацетат кальция/карбонат магния, карбонат кальция)
	Бисфосфонаты (этидронат, памидронат), тиосульфат натрия, другие С-О-Р соединения
Другие ингибиторы эктопической кальцификации	
Заживление ран	Грамположительные антибиотики (глоксациллин, амоксициллин плюс клавулановая кислота, пиперациллин-тазобактам, даптомицин)
	Антибиотики против анаэробных микроорганизмов (метронидазол, клиндамицин)
Обезболивание	Анальгетики общего действия, которые плохо поддаются диализу

Общая анальгезия	Опиоиды (бупренорфин, фентанил, метадон)
	Аналоги GBA (габапентин)
	Центральные модуляторы боли (амитриптилин, дулоксетин)
Обезболивание Местная анальгезия	Лидокаин
	Гели для инфузий морфина

[0283] Некоторые из соединений, описанных в качестве дополнительных терапевтических средств, изменяют термодинамику процесса кристаллизации путем модифицирования концентрации ионов, присутствующих в структуре кальцийсодержащего кристалла, что приводит к эктопической кальцификации. К этой подгруппе относятся кальцимитетики, фосфат-хелаторы, тиосульфат или витамин D.

[0284] Кальцимитетики позволяют контролировать концентрацию кальция и фосфатов путем регулирования уровня ПТГ в крови. К таким препаратам относятся, например, цинакальцет, NPS R-467, NPS R-568 и KAI-4169.

[0285] В некоторых аспектах в состав комбинированной композиции входит витамин, выбранный из витамина B, витамина D, витамина K или их комбинации. Несмотря на иной механизм действия, витамин D оказывает сходный эффект. Витамин D предпочтительно выбран из группы, состоящей из кальциферола, эргокальциферола (витамин D₂), холекальциферола (витамин D₃), доксеркальциферола, парикальцитолола альфарола, альфа-кальцидола кальцидиола, кальцитриола, их производных или фармацевтически приемлемых солей или любых их комбинаций.

[0286] Фосфатные связующие вещества действуют путем связывания фосфатов, снижая их системную концентрацию в крови. Фосфатное связующее вещество может содержать металл или быть свободным от металла. К хелаторам, не содержащим металлов, относится, например, севеламер. Металлосодержащие хелаторы включают, например, различные соли кальция, железа, лантана, алюминия и магния. Тиосульфат представляет собой хелатор, снижающий концентрацию свободного кальция в крови.

[0287] Другие соединения (например, пирофосфат, цитрат, бисфосфонаты, антигипертензивные, антихолестериновые средства, витамин B или витамин K), которые могут использоваться в комбинированной терапии, противодействуют измененному метаболизму кальция и фосфата кинетическим путем, делая попытки остановить процесс

кристаллизации или изменить костный метаболизм путем увеличения количества репрессорных факторов (пирофосфат, цитрат, витамин В, витамин К, бисфосфонаты) или путем уменьшения количества промоторных факторов (некротические остатки или органические вещества при использовании антигипертензивных препаратов или липидные отложения при использовании антихолестериновых средств).

[0288] В некоторых аспектах бисфосфонат может содержать азот или быть свободным от азота. В некоторых аспектах бисфосфонат может быть выбран из группы, состоящей из этидроната, алендроната, ризедроната, золедроната, тилудроната, памидроната, монидроната, неридроната, памидроната, олпадроната, клодроната, ибандроната и их комбинаций.

[0289] В некоторых аспектах комбинированная терапия может включать антихолестериновый препарат, выбранный из группы, состоящей из статинов, фибратов, ниацина, секвестрантов кислот, эзетимиба, ломитапида, фитостеринов орлистата и их комбинаций.

[0290] К соединениям, которые также могут быть использованы для лечения эктопических кальцификаций, относятся соединения, раскрытые в US9629872, WO2017131127, US5362886, US4024175 и US3159581.

6. Изделия и наборы

[0291] Настоящее изобретение также представляет собой изделия и наборы, содержащие инозитолфосфат по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами). Такие изделия и наборы могут включать контейнер (например, коробку), включающий один или несколько флаконов, содержащих состав, включающий одну или несколько солей инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6), описанных здесь, и/или растворители для их введения в соответствии с описанными здесь способами.

[0292] Набор или изделие по настоящему изобретению может также включать брошюры или инструкции, в которых описаны приведенные здесь способы применения и дозы. В некоторых аспектах набор или изделие может включать несколько флаконов, каждый из которых содержит одну дозу. В других аспектах наборы или изделия могут включать один или несколько флаконов, каждый из которых содержит более одной дозы.

[0293] В некоторых аспектах изделие представляет собой пакет или шприц, содержащий раствор, полученный путем растворения описанной здесь соли инозитола гексафосфата

(например, Na_6IP_6). В других аспектах изделие представляет собой бутылку (например, стеклянную или пластиковую), содержащую раствор, полученный путем растворения описанной здесь соли инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6).

[0294] В некоторых аспектах изделие представляет собой пакет, содержащий описанную здесь соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6) в форме порошка для восстановления в соответствующем растворителе. В других аспектах изделие представляет собой бутылку (например, стеклянную или пластиковую), содержащую описанную здесь соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6) в виде порошка для восстановления в соответствующем растворителе.

[0295] Наборы и изделия могут включать инструкции по осуществлению одного или нескольких введений описанной здесь соли инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6), полученной в соответствии с описанными здесь способами.

[0296] Инструкции, прилагаемые к наборам и изделиям, могут быть наклеены на упаковочный материал или вложены в упаковку в качестве вкладыша. Как правило, инструкции представлены в письменном или печатном виде, но они не ограничиваются этим. Предполагается использование любого носителя, способного содержать такие инструкции и доводить их до конечного пользователя. К таким носителям относятся, но не ограничиваются ими, электронные носители (например, магнитные диски, ленты, картриджи, чипы), оптические носители (например, CD ROM) и т.п. Здесь термин "инструкции" может включать в себя адрес Интернет-сайта, на котором представлены инструкции.

7. Способы лечения и применения

[0297] Настоящее изобретение также представляет собой способ лечения или профилактики эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, полученного в соответствии со способом по любому из пунктов формулы изобретения, растворимой соли IP, полученной в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), фармацевтической композиции, описанной здесь, осуществление комбинированного лечения, описанного здесь, или набора, описанного здесь. Альтернативно, настоящее изобретение представляет собой соединение, полученное в соответствии со способом по любому из пунктов формулы, растворимую соль IP, полученную в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), фармацевтическую композицию,

описанную здесь, комбинированное лечение, описанное здесь, или набор, описанный здесь, для применения в лечении или профилактике эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом. Альтернативно, настоящее изобретение предусматривает применение соединения, полученного в соответствии со способом по любому из пунктов формулы, растворимой соли IP, полученной в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), фармацевтической композиции, описанной здесь, комбинированного лечения, описанного здесь, или набора, описанного здесь, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики эктопической кальцификации или ее последствий у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах субъект находится на гемодиализе. В некоторых аспектах субъект страдает почечной недостаточностью терминальной стадии. В некоторых аспектах растворимая соль IP, фармацевтическая композиция, комбинированное лечение или набор, описанные здесь, включают соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6), полученную в соответствии с описанными здесь способами.

[0298] В некоторых аспектах соль инозитола гексафосфата (например, Na_6IP_6), описанная здесь, может быть использована для лечения и/или профилактики патологических кальцификаций, например, эктопической кальцификации, такой как кальцифилаксия, и/или ее последствий у субъекта. В некоторых аспектах соль инозитол гексафосфата (например, Na_6IP_6), описанную здесь, можно вводить субъекту в дозе в диапазоне от около 5 мг до 10 мг на кг веса (например, в дозе в диапазоне от около 6 мг/кг до около 9 мг/кг, такой как 6 мг/кг или 9 мг/кг), по меньшей мере, один раз в неделю (например, один, два или три раза в неделю), в течение определенного промежутка времени (например, от около 1 недели до около 12 недель, около 24 недель или около 52 недель) или в течение длительного времени, при этом введение дозы позволяет проводить эффективное лечение и/или профилактику патологической кальцификации, например, эктопической кальцификации, такой как кальцифилаксия, и/или ее последствий у субъекта.

[0299] В некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению можно вводить любым соответствующим способом, таким как парентеральный (например, подкожный, подкожный депо, внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, интратекальный, эпидуральный, спинальный, внутрисосудистый, внутривенный, внутривенная инфузия), местный, (например, интраназальный, ингаляционный, интравагинальный, трансдермальный), энтеральный (например, пероральный, сублингвальный, ректальный) или другим, известным специалисту в данной области. В

некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению можно вводить способом, который вызывает у субъекта высвобождение или эффект не болюсного типа.

[0300] В одном из аспектов настоящего изобретения мио-инозитол гексафосфат (или состав, включающий гексанатриевую соль мио-инозитол гексафосфата, например, SNF472), полученный в соответствии с описанными здесь способами, вводят внутривенно путем внутривенной инфузии. В другом конкретном аспекте настоящего изобретения мио-инозитол гексафосфат, полученный в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), вводят подкожно. В другом конкретном аспекте настоящего изобретения мио-инозитол гексафосфат, полученный в соответствии с описанными здесь способами (например, Na_6IP_6), вводят местно.

[0301] В некоторых аспектах, когда инозитолфосфат по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6) вводят пациенту, находящемуся на диализе, такое введение (например, внутривенное введение путем инфузии) может происходить во время процедуры диализа.

[0302] В некоторых аспектах введение субъекту дозы инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6) препятствует образованию и/или росту кристаллов гидроксиапатита, например, на зубах, и их отложению в эктопических кальцификации, например, в кальцифилактической кальцификации. В некоторых аспектах эктопическая кальцификация представляет собой, например, кальцифилактическую кальцификацию, метастатическую кальцификацию, дистрофическую кальцификацию, ятрогенную кальцификацию, идиопатическую кальцификацию или подкожную эктопическую оссификацию.

[0303] В некоторых аспектах последствием эктопической кальцификации является, например, (i) функциональное осложнение, (ii) боль, (iii) трофическое осложнение, (iv) инфекция или (v) их комбинация. В некоторых аспектах функциональное осложнение представляет собой, например, ограничение диапазона движения и/или функции сустава. В некоторых аспектах трофическое осложнение представляет собой, например, ишемию и/или патологическое изменение. В некоторых аспектах патологическое изменение представляет собой, например, некроз кожных и/или подкожных тканей.

[0304] Описанные здесь способы, композиции, фармацевтические композиции и составы, изделия и наборы, содержащие инозитолфосфаты по настоящему изобретению, могут быть использованы для лечения и/или профилактики эктопических кальцификаций, в частности кожных или подкожных кальцификаций, таких как кальцифилаксис, и/или их последствий у нуждающихся в этом субъектов.

[0305] Кожные и подкожные кальцификации (в широком понимании - эктопические кальцификации) относятся к патологической кристаллизации кальция и возникают как осложнения при многих заболеваниях. Эктопические кальцификации можно разделить на дистрофические, метастатические, идиопатические или ятрогенные, а также кальцифилаксию.

[0306] Дистрофические кальцификации возникают в результате локальных тканевых аномалий и растут, несмотря на нормальный уровень кальция и фосфора в плазме крови. Основными заболеваниями, которые могут развиваться вследствие такой кальцификации, являются: заболевания соединительной ткани (например, склеродермия, CREST-синдром, ювенильный дерматомиозит, волчанка), кожные и подкожные инфекции (например, панникулит), опухоли кожи (в частности, пиломатрикома), некоторые врожденные заболевания (например, болезнь Эльхера-Данлоса, синдром Вернера, эластическая псевдоксантома (PXE)).

[0307] Метастатические кальцификации являются результатом нарушения кальциевого и фосфатного обмена (гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии). Таким образом, все заболевания, вызывающие эти нарушения, могут способствовать развитию кальцификаций.

[0308] Идиопатические кальцификации возникают при отсутствии поражения тканей или нарушений кальциевого и фосфатного обмена. Основными известными заболеваниями этой группы являются опухолевый кальциноз, скротальная кальцификация, а также субэпидермальные кальцинированные узлы.

[0309] Ятрогенные кальцификации могут возникать после инъекции кальция или парааминосалициловой кислоты. Они также были отмечены при использовании электродов, насыщенных хлоридом кальция.

[0310] Кальцификации мягких тканей (например, кожные или подкожные кальцификации) могут быть связаны с заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из группы, состоящей из первичного гиперпаратиреоза, интоксикации витамином D, синдрома человека, чрезмерно употребляющего молоко, гиперкальциемии, вторичного гиперпаратиреоза, почечной недостаточности, гиперфосфатемии, в частности генетической гиперфосфатемии, склеродермии, дерматомиозита, в частности ювенильной формы, смешанных заболеваний соединительной ткани, волчанки, CREST-синдром, синдром Эльхера-Данлоса, ПКЭ, синдром Вернера, поздняя кожная порфирия, псевдогипопаратиреоз, псевдо псевдогипопаратиреоз, (первичная или вторичная) венозная

или артериальная недостаточность, диабет, скротальный кальциноз, оссифицирующий миозит, посттравматические эктопические оссификации и любые другие заболевания или патологические состояния, вызванные отложениями кристаллов кальция, в частности гидроксиапатита или пирофосфата кальция, например, кальцифилаксия.

[0311] Важной особенностью является то, что различные заболевания, включая перечисленные в предыдущих параграфах, можно лечить путем профилактики, снижения, замедления или остановки прогрессирования кальцификации при наличии уремии. Заболевание, связанное с нарушением кальциевого обмена, или кальцификация, вызванная этим заболеванием, может уже наблюдаться до момента начала приема лекарства, которое способствует уменьшению или остановке прогрессирования заболевания, или в случае, когда заболевание еще не наблюдается, способствует предотвращению возникновения или проявления заболевания.

[0312] Кальцифилаксия представляет собой кальцификацию мелких кровеносных сосудов и подкожной жировой ткани. Кальцифилаксия может лечиться одновременно, по меньшей мере, со следующими заболеваниями: гиперкальциемией, гиперфосфатемией, вторичным и третичным гиперпаратиреозом, гипопаратиреозом или любой их комбинацией.

[0313] Другие состояния, которые можно лечить с помощью инозитолфосфатов по изобретению (например, Na_6IP_6 , полученного в соответствии с описанными здесь способами), включают заболевания периферических артерий, критическую ишемию конечностей, общая артериальная кальцификация у младенцев, стеноз аортального клапана, атеросклероз, псевдоподагру, первичную гипероксалурию и псевдоксантому эластическую.

[0314] В контексте настоящего изобретения "заболевание периферических артерий" означает сужение периферических артерий ног (в большинстве случаев), живота, рук и головы. Симптомы включают перемежающуюся хромоту (боль в ногах при ходьбе, которая проходит при отдыхе), язвы на коже, синюшную кожу, холодную кожу или плохой рост ногтей и волос.

[0315] В контексте настоящего изобретения "критическая ишемия конечностей" означает тяжелую закупорку артерий, которая заметно снижает кровоток в конечностях и приводит к сильным болям и даже язвам, пролежням или гангрене. Критическая ишемия конечностей - это очень тяжелое проявление заболевания периферических артерий.

[0316] В контексте настоящего изобретения "псевдоподагра", также известная как "болезнь отложения кристаллов дигирата пирофосфата кальция (CPPD)" или

"пирофосфатная артропатия", относится к ревматологическому заболеванию, причиной которого, предположительно, является накопление кристаллов пирофосфата кальция в соединительных тканях, в частности в суставах, таких как коленный сустав.

[0317] В контексте настоящего изобретения "генерализованная артериальная кальцификация младенчества" (GACI) относится к заболеванию системы кровообращения, которое проявляется до рождения или в течение первых нескольких месяцев жизни и характеризуется аномальной кальцификацией артерий и утолщением их стенок. Эти изменения приводят к стенозу и ригидности артерий, в результате чего у некоторых больных развивается сердечная недостаточность, признаки и симптомы которой включают затрудненное дыхание, отеки, цианоз, гипертонию и кардиомегалию.

[0318] В некоторых аспектах введение дозы инозитолфосфата по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6) может быть осуществлено с целью лечения бактериальной инфекции, например, инфекции *Clostridium difficile*. В некоторых аспектах инозитолфосфаты по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6) могут быть использованы в качестве нутрицевтиков или функциональных продуктов питания.

[0319] В некоторых аспектах инозитолфосфат по настоящему изобретению (например, Na_6IP_6 , полученный в соответствии с описанными здесь способами) может быть использован, например, в качестве антиоксиданта или лекарственного средства для уменьшения или подавления образования атеросклеротических бляшек, уменьшения воспаления, снижения уровня холестерина и/или триглицеридов, уменьшения артериальной непроходимости, уменьшения воспаления артерий, уменьшения проявлений заболеваний сердца, уменьшения или подавления агрегации тромбоцитов или снижения инсулинорезистентности у пациентов с диабетом II типа.

[0320] В приведенных ниже примерах представлены усовершенствованные процессы синтеза активного вещества SNF472 (гексанатрия фитата), а также промежуточных продуктов (например, $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$) и их вариантов (например, K_{12}IP_6 или K_6IP_6). Приведенные ниже процессы очень эффективны и дают конечный продукт с высокой степенью чистоты.

Пример 1

Разработка процесса очистки

[0321] *Скрининг комбинаций растворителей для перекристаллизации:* Целью первых экспериментов были способы кристаллизации $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ с осаждением из воды путем добавления антирастворителя. Преимущество этих способов заключалось в том, что не

требовалось нагревания выше комнатной температуры. Ни одна из комбинаций растворителей и ни один из режимов осаждения не приводили к перекристаллизации фитата. Во всех экспериментах наблюдалось замасливание/образование липкого материала. Кроме того, полученные аналитические данные не продемонстрировали существенного эффекта очистки. См. таблицу 4.

Таблица 4

Скрининг комбинаций антирастворителей для перекристаллизации

Антирастворитель	Темп.	Режим добавления	Заправка	Примеси ИОХ	Выход	Вариация
EtOH	КТ	нормальный	нет	Не измерялось	90%	
Ацетон	КТ	нормальный	нет	Не измерялось	90%	
MeOH	КТ	нормальный	нет	6.1%	90%	
Ацетон	КТ	обратный	нет	Не измерялось	99%	
MeOH	КТ	обратный	нет	Не измерялось	89%	
Ацетон	КТ	обратный	да	7.2%	93%	
MeOH	КТ	обратный	да	6.7%	88%	
EtOH	КТ	обратный	да	6.0%	91%	
MeOH	КТ	нормальный	нет	Не измерялось	30%	Медленное добавление
MeOH	5°C	нормальный	да	6.3%	90%	
MeCN	5°C	нормальный	да	Не измерялось	92%	
1,4-диоксан	5°C	нормальный	да	Не измерялось	21%	
THF	5°C	нормальный	да	Не измерялось	27%	
2-пропанол	5°C	нормальный	да	6.2%	88%	
MeCN	5°C	нормальный	да	4.4%	85%	Меньше MeCN
MeOH	5°C	нормальный	да	6.3%	84%	Холодная фильтрация

[0322] *Перекристаллизация из воды:* После первых неудачных попыток перекристаллизации с осаждением путем добавления антирастворителя возникла необходимость в альтернативном способе. Было проведено исследование прямой перекристаллизации из воды. Первоначальные испытания на стабильность в воде при 50°C в течение 3 дней не выявили существенного разложения согласно данным ³¹P-ЯМР.

При использовании этой технологии перекристаллизации был достигнут значительный эффект очистки. См. таблицу 5.

Таблица 5

Скрининг условий для перекристаллизации из воды

Объемы	Время перемешивания	Темп.	Загрузка	Промывка	Примеси ИОХ	Выход	Вариация
2 Объемы	66 ч	22°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O	0.69%	83%	
2 Объемы	4 ч	5°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O	2.5%	80%	
2 Объемы	5 ч	10°C	Да	1x0.17 Объемы H ₂ O	2.0%	71%	
2 Объемы	5 ч	22°C	Да	1x0.17 Объемы H ₂ O	Н/д	46%	
2.1 Объемы	75 ч	22°C	Нет	1x0.25 Объемы NaOH	1.5%	79%	1M NaOH
2.1 Объемы	75 ч	22°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 1x0.25 Объемы EtOH	0.47%	62%	
2.1 Объемы	75 ч	31°C	Да	-	Н/д	0%	
2.1 Объемы	27 ч	21°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 1x0.25 Объемы EtOH	Н/д	59%	
2.1 Объемы	75 ч	25°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 2x0.25 Объемы EtOH	0.67%	23%	
2.1 Объемы	75 ч	15°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 2x0.25 Объемы EtOH	0.93%	66%	
2.1 Объемы	48 ч	21°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 2x0.25 Объемы EtOH	0.48%	59%	
4.2 Объемы	118 ч	21°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 2x0.25 Объемы EtOH	0.35%	47%	
2.1 Объемы	74 ч	21°C	Да	1x0.25 Объемы H ₂ O 2x0.25 Объемы EtOH	0.52%	63%	

[0323] **Температура кристаллизации:** Результаты экспериментов, приведенные в таблице 6, показали, что температура кристаллизации оказывает сильное влияние на выход выделенного продукта. Кроме того, при более низкой температуре осаждается большее количество примесей. Значительное улучшение профиля примесей и выхода было достигнуто при температуре 15-21°C.

Таблица 6

Влияние температуры на кристаллизацию

Температура Кристаллизации	Примеси по ИОХ	Выход
5°C	2.5%	80%
10°C	2.0%	71%
15°C	0.93%	66%
21°C	0.52%	63%
25°C	0.67%	23%
31°C	n.a.	0%

[0324] **Время кристаллизации:** Было отмечено, что кристаллизация продукта происходит достаточно медленно. Более длительное время перемешивания приводит к увеличению выхода продукта. Наилучшее время кристаллизации составляло по меньшей мере 27 часов, так как при более продолжительном периоде наблюдалось увеличение уровня содержания примесей. См. **таблицу 7**.

Таблица 7

Влияние времени на кристаллизацию

Время Кристаллизации	Температура Кристаллизации	Примеси по ИОХ	Выход
5 ч	22°C	Нет данных	47%
27 ч	21°C	Нет данных	59%
48 ч	21°C	0.48%	59%
74 ч	21°C	0.52%	63%
75 ч	22°C	0.47%	62%

[0325] **Процедура промывки:** Было отмечено, что материал, выделенный после перекристаллизации в воде, имеет тенденцию к комкованию в процессе сушки. Промывка этанолом перед сушкой позволила улучшить ситуацию и выделить однородный мелкокристаллический порошок.

[0326] **Условия сушки:** Повышение температуры сушки до 40°C оказало существенное влияние на время сушки, не повлияв при этом на профиль примесей выделенного продукта. В связи с этим была выбрана сушка при 40°C. См. **таблицу 8**.

Таблица 8

Влияние условий сушки

Температура	Давление	Время Сушки	Примеси ИОХ	KF
25°C	0.01 мбар	88	0.53%	7.8%
40°C	0.01 мбар	64	0.56%	4.3%
25°C	1 мбар	88	0.47%	11.3%
40°C	1 мбар	64	0.52%	5.2%

Пример 2***Перекристаллизация Na₁₂IP₆: Центрифугирование***

[0327] На основе опыта примера 1 был предложен способ перекристаллизации Na₁₂IP₆, включающий перекристаллизацию продукта из воды и стадию центрифугирования. Для промывки продукта перед стадией сушки использовали этанол. Перекристаллизацию проводили в реакторе объемом 1000 л, а для выделения использовали центрифугу. Затем продукт сушили на лотковой сушилке.

[0328] **Процесс производства:** Исходный фитатный материал был получен из шелухи риса (*Oryza sativa*). Реактор объемом 400 л промывали азотом и заполняли 61,0 кг воды стандарта EP/USP. В напорный фильтр объемом 200 л загружали 20,0 кг CELITE® 545, и воду из реактора объемом 400 л сливали в реактор объемом 1000 л через напорный фильтр с глубинным фильтрующим материалом BECOPAD® P170 до тех пор, пока CELITE® в напорном фильтре не начал становиться сухим на поверхности. В реактор объемом 400 л загружали 181,8 кг воды и 96,6 кг исходного материала Na₁₂IP₆ при температуре 15,5-21,4°C при перемешивании со скоростью 96 об/мин. Затем суспензию белого цвета нагревали в течение часа до достижения температуры 50°C и получения раствора светло-желтого цвета.

[0329] Теплый раствор фильтровали через нагретый (45°C) напорный фильтр в предварительно нагретый реактор объемом 1000 л. Остаток на фильтре промывали 12,5 кг предварительно нагретой воды. Затем раствор охлаждали в течение 1 ч 50 мин с 48,5°C до 20°C. В качестве затравочных кристаллов добавляли 97 г ранее перекристаллизованной партии Na₁₂IP₆ и смесь перемешивали в течение 62 ч 15 мин при температуре в интервале от 20 до 18,5°C до образования суспензии белого цвета. В качестве альтернативы для достижения аналогичных результатов раствор без затравки можно перемешивать в течение более длительного времени (например, около 75 ч). См. **таблицу 5**.

[0330] На следующей стадии суспензию промывали центрифугированием один раз с использованием 24,5 кг воды и два раза с использованием общего объема 38,2 л этанола. После выгрузки из центрифуги было получено 75,0 кг влажного материала. Затем продукт переносили в лотковую сушилку, где его сушили в течение 14 ч 10 мин при температуре 19,5-32°C и давлении 200-20 мбар (фаза конденсации), а затем в течение 148 ч 20 мин при температуре 32-36°C и давлении 2 мбар (фаза окончательной сушки).

[0331] Провели контроль потерь при сушке, который показал результат 5,39% (заданное значение: $\leq 10,0\%$). Продукт из лотковой сушильной печи выгружали в барабан из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) объемом 120 л с двойным вкладышем из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП). Продукт гомогенизировали на ротационном смесителе в течение 20 мин при скорости 3.

[0332] Было получено 47,4 кг перекристаллизованного $Na_{12}IP_6$, что соответствует выходу 49,2%. Контрольные образцы и материал были сохранены, для использования в качестве затравочных кристаллов в последующих партиях.

Пример 3

Перекристаллизация $Na_{12}IP_6$: Фильтрация

[0333] Для перекристаллизации $Na_{12}IP_6$ из примера 2 был предложен альтернативный способ, включающий стадию фильтрации вместо стадии центрифугирования.

[0334] **Процесс производства:** Реактор объемом 400 л промывали азотом и заполняли 60 кг воды стандарта EP/USP. В напорный фильтр объемом 200 л загружали 20 кг CELITE® 545, и воду из реактора объемом 400 л сливали в реактор объемом 630 л через напорный фильтр. В реактор объемом 400 л загружали 186,5 кг воды и 100 кг исходного материала $Na_{12}IP_6$ при температуре 18,8-20,6°C при перемешивании со скоростью 100 об/мин. Затем суспензию белого цвета нагревали в течение двух часов до достижения температуры 48,2°C и получения чистого раствора светло-желтого цвета. Теплый раствор фильтровали через нагретый (50°C) напорный фильтр в нагретый реактор объемом 630 л.

[0335] Остаток на фильтре промывали 13,5 кг предварительно нагретой воды. Затем раствор охлаждали в течение 2 ч 40 мин с 46,8°C до 20,2°C. В качестве затравочных кристаллов добавляли 100 г ранее перекристаллизованного $Na_{12}IP_6$. Смесь перемешивали в течение примерно 60 ч при температурах от 20,0 до 19,1 °C до образования суспензии белого цвета. В качестве альтернативы для достижения аналогичных результатов раствор

без затравки можно перемешивать в течение более длительного времени (например, около 75 ч). См. **таблицу 5**.

[0336] После этого суспензию фильтровали на фильтре-сушилке с перемешиванием объемом 200 л и промывали один раз 25 кг воды. Затем суспензию дважды промывали 19,7 кг и 19,6 кг раствора этанола. Фильтр-сушилку нагревали и создавали вакуум 3 мбар. Процесс сушки поддерживали при температуре ниже 36°C до снижения потерь при сушке $\leq 10\%$ или примерно 10 дней.

[0337] Затем продукт выгружали и помещали в один барабан из ПЭВП объемом 120 л с двойным вкладышем из ПЭВД.

[0338] Было получено 51,6 кг перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ с выходом 51,6% масс./масс. по отношению к исходному веществу.

Пример 4

Перекристаллизация K_{12}IP_6 : Фильтрация

[0339] K_{12}IP_6 используют в качестве исходного материала для перекристаллизации как промежуточной стадии получения K_6IP_6 . Первый реактор продували азотом и заполняли водой. В фильтр под давлением загружали, например, CELITE® 545, и воду из первого реактора сливали во второй реактор через напорный фильтр. В первый реактор загружали воду и 50 кг исходного материала K_{12}IP_6 при температуре 15-25°C и перемешивании со скоростью 100 об/мин. Затем суспензию нагревали в течение двух часов до достижения температуры около 40-50°C и получения чистого раствора. Теплый раствор фильтровали через нагретый (например, при 50°C) напорный фильтр в нагретый второй реактор.

[0340] Остаток на фильтре промывали предварительно нагретой водой. Затем раствор охлаждают в течение 2-3 ч с 40-50°C до 15-25°C. В качестве затравочных кристаллов добавляют затравку из ранее перекристаллизованного K_{12}IP_6 . Смесь перемешивали в течение примерно 50-75 ч при температуре около 20,0°C до получения суспензии.

[0341] После этого суспензию фильтровали на сушилке с перемешиванием и один раз промывали водой. Далее суспензию дважды промывали раствором 1:1 вода:этанол. Фильтр-сушилку нагревали и создавали вакуум 3 мбар. Процесс сушки поддерживали при температуре ниже 40°C до снижения потерь при сушке $\leq 10\%$. Затем продукт выгружали и засыпали в барабан из ПЭВП с двойным вкладышем из ПЭВП.

[0342] Было получено 24,5 кг перекристаллизованного K_{12}IP_6 с выходом 49,0% масс./масс. по отношению к исходному веществу.

[0343] В некоторых аспектах указанного способа суспензия может быть очищена центрифугированием вместо фильтрации, как это описано в примере 2 в отношении перекристаллизации $K_{12}IP_6$.

Пример 5

Получение Na_6IP_6 из неперекристаллизованного $Na_{12}IP_6$

(Процесс 1)

[0344] Получение Na_6IP_6 с использованием в качестве исходного материала неперекристаллизованного $Na_{12}IP_6$ включало следующие стадии (процесс 1):

[0345] 1. В реактор с температурой рубашки $24^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$ загружали 3,36 л (4,8 Объем) очищенной воды. Перемешивание начинали на средне-высокой скорости и в течение 30 мин медленно добавляли 0,7 кг додеканатрия фитата. Реакция была слабо экзотермической, поэтому скорость добавления контролировали для поддержания температуры ниже $30^{\circ}C$. Смесь перемешивали еще в течение 60 минут, чтобы обеспечить полное растворение.

[0346] 2. Раствор фильтровали и переливали из реактора в барабан(ы).

[0347] 3. Через активированную ионообменную колонку AMBERLITE® пропускали 1ОК (Объем Колонки) очищенной воды. Пропускание раствора фитатов начиналось практически сразу.

[0348] 4. Отбор фракций начинался сразу после загрузки образца, рН измеряли на протяжении всего процесса элюирования и последующей промывки. Размер фракции составлял примерно 1/8 от объема колонки (около 10 л), но при определенных значениях рН брали новые контейнеры, несмотря на то, что текущая фракция не была заполнена.

[0349] 5. Каждый контейнер меняли один раз, как только рН становился $<1,5$, второй раз, когда рН становился $<1,25$, и, наконец, когда рН становился $<1,0$.

[0350] 6. Раствор прогоняли очищенной водой 1ОК и возобновляли сбор фракций в новый контейнер до достижения рН $>1,0$, снова меняли, когда рН становился $>1,25$ и снова, когда рН $>1,5$.

[0351] 7. рН-зонд хорошо промывали в очищенной воде и повторно измеряли рН фракций. Для проведения УФ-тестирования из каждого контейнера было отобрано по 2 мл соответствующих фракций (рН >2).

[0352] 8. Предыдущие стадии повторяли из расчета 0,7 кг додеканатрия фитата за один раз, пока не была обработана вся партия.

- [0353] 9. В реактор загружали три объема этанола и охлаждали до 5°C.
- [0354] 10. Дистилляцию проводили при температуре 40°C. Максимальную температуру не повышали выше 45°C до тех пор, пока не был удален заданный объем дистиллята или не было достигнуто максимальное время дистилляции 8 часов. Сироп должен быть от бесцветного до весьма бледно-желтого цвета.
- [0355] 11. Реактор промывали водой и повторяли предыдущую стадию до тех пор, пока не была обработана вся партия.
- [0356] 12. Рассчитывали общую массу фитиновой кислоты, добавленной в реактор, и общий объем этанола, использованного для выгрузки сиропа, и добавляли этанол до тех пор, пока в реактор не было загружено в общей сложности 10 объемов этанола.
- [0357] 13. Температуру рубашки реактора устанавливали на 15°C, и раствор перемешивали до достижения внутренней температуры 15°C.
- [0358] 14. Температуру рубашки меняли на 10°C, и раствор перемешивали при 130 об/мин. Метоксид натрия добавляли порционно со скоростью 2,5% в минуту. рН контролировали в процессе добавления каждой порции. Добавление метоксида натрия прекращали в любой момент при превышении рН значения >5,0. Раствору давали возможность прийти в равновесие и измеряли рН через 5 минут. После добавления 85% от общего расхода метоксида натрия время равновесия увеличивалось до 15 минут. При повышении температуры выше 20°C добавление метоксида натрия прекращали до снижения температуры до 15 ± 2°C.
- [0359] 15. Суспензию охлаждали до 5°C при температуре рубашки 0°C. Как только внутренняя температура достигала 5°C, температуру рубашки поднимали до 5°C и осуществляли перемешивание в течение 30 минут. Отбирали образец объемом 10 мл, и если рН находился в диапазоне от 4,3 до 5,3, то процесс продолжали. В противном случае добавляли метоксид натрия с шагом 1% до тех пор, пока рН не окажется в диапазоне рН 4,3-5,3.
- [0360] 16. Суспензию перемешивали при 5°C еще 1,5 часа, затем внутреннюю температуру повышали до 10°C, максимальная температура рубашки составляла 15°C. Добавляли 10 объемов ацетона. Смесь перемешивали в течение 60 минут, затем температуру рубашки снизили до 0°C. Смесь перемешивали до достижения внутренней температуры 5°C. Температуру рубашки повысили до 5°C и перемешивали смесь в течение 30 минут.
- [0361] 17. Твердое вещество выделяли центрифугированием в среде азота до получения сухого вещества. Каждый осадок промывали 2 объемами ацетона.

[0362] 18. В реактор загружали 10 объемов ацетона. Загружали все порции осадка предыдущей стадии и перемешивали суспензию при 15°C в течение 1,5 часов.

[0363] 19. Температуру рубашки установили на 0°C и охлаждали раствор до 5°C. После того как суспензия достигла температуры 5°C, температуру рубашки подняли до 5°C и перемешивали суспензию в течение 30 минут.

[0364] 20. Твердое вещество выделяли центрифугированием в среде азота до получения сухого вещества. Каждый осадок промывали 2 объемами ацетона из расчета массы фитиновой кислоты.

[0365] 21. В реактор загружали 10 объемов ацетона. Помещали повторно все порции осадка предыдущей стадии и перемешивали суспензию при 15°C в течение 1,5 часов.

[0366] 22. Температуру рубашки установили на 0°C. Раствор охлаждали до 5°C. После достижения суспензией температуры 5°C температуру рубашки повышали до 5°C и осуществляли перемешивание в течение 30 минут.

[0367] 23. Твердое вещество выделяли центрифугированием в среде азота до получения сухого вещества. Каждый осадок промывали 2 объемами ацетона из расчета массы фитиновой кислоты.

[0368] 24. Весь материал, полученный на предыдущих этапах, загружали в вакуумную печь и сушили при отсутствии нагрева и с небольшим стравливанием азота. Осадок дробили и перемешивали каждые 6 часов. Сушку продолжали до получения результата или достижения максимального времени сушки 48 часов. Лотки выгружали из печи и хранили при -20°C с использованием влагопоглотителя.

[0369] 25. Материал выгружали во вкладыши, совмещенные с пакетиками-влагопоглотителями, располагавшимися между вкладышами, и помещали в барабан Curtec.

[0370] В результате этого процесса была получена соль Na_6IP_6 с чистотой 73,4% масс, содержащая следующие примеси:

[0371] (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат - 0,38% масс./масс.

[0372] (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат - 2,3% масс./масс.

[0373] (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат - 3,6% масс./масс.

[0374] (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат - 0,99% масс./масс.

[0375] (v) Неопределенные и неопознанные примеси - 7,8% масс./масс.

[0376] Сравнение продуктов, полученных в процессах 1, 2 и 3, представлено в **таблице 9**, см. ниже.

Пример 6

Получение Na_6IP_6 из неперекристаллизованного $Na_{12}IP_6$

(Процесс 2)

[0377] Получение Na_6IP_6 с использованием в качестве исходного материала неперекристаллизованного $Na_{12}IP_6$ включало в себя следующие стадии процесса 2.

[0378] 1. Колонку промывали 3 ОК очищенной воды и опорожняли.

[0379] 2. Добавляли смолу, эквивалентную примерно 75% объема колонки.

[0380] 3. В верхнюю часть слоя смолы добавляли очищенную воду, заменяли центральную трубку и добавляли оставшуюся смолу.

[0381] 4. Очищенную воду добавляли чуть выше верхнего слоя смолы, навинчивали верхнюю часть колонки и присоединяли к мембранному насосу (в обратном направлении), убедившись в отсутствии утечек.

[0382] 5. Через смолу в реверсивном потоке (снизу вверх) пропускали по меньшей мере 5 ОК очищенной воды.

[0383] 6. Магистраль переключали таким образом, чтобы поток шел сверху вниз, а объем потока составлял по меньшей мере 5 ОК.

[0384] 7. Через колонку пропускали 5 ОК 1М HCl. В случае если pH в конечном объеме был $<0,4$, переходили к стадии 9. Если pH был $>0,4$, переходили к стадии 8.

[0385] 8. Через колонку 1 пропускали 1 ОК 1М HCl. В случае если pH в конечном объеме был $<0,4$, переходили к стадии 9. Если pH был $>0,4$, то стадию 8 повторяли до тех пор, пока pH не станет $<0,4$.

[0386] 9. Через емкость пропускали 4 ОК 1М очищенной воды. pH в конечном объеме был $>3,25$.

[0387] 10. Через колонку 1 пропускали 1 ОК 1М очищенной воды. Если pH в конечном объеме был $>3,25$, то переходили к стадии 11. Если pH был $<3,25$, то стадию 10 повторяли до достижения pH $>3,25$.

[0388] 11. **IPC1: Чистота окончательной промывки очищенной водой по ИОХ. Цель: площадь пика 0.69 с относительным временем удерживания (RRT) $\leq 0,04$ мкс*мин. В случае если относительное время удерживания (RRT) площади пика $0,69 > 0,04$ мкс*мин, колонку промывали 2 ОК очищенной воды и повторяли внутрипроизводственный контроль (IPC).**

[0389] 12. В случае, если колонка должна была храниться менее 1 недели, ее промывали 2 ОК воды или 1 М HCl ежедневно через каждые 24 часа.

[0390] 13. В случае, если колонка должна была храниться более 1 недели, ее промывали 2 ОК 20% NaCl каждые 7 дней. После хранения в среде NaCl колонку промывали 5 ОК воды и проводили процедуру активации (стадии 7-9) четыре раза перед окончательной активацией (стадии 7-10) до начала использования.

[0391] 14. Если активированная колонка не использовалась в течение 4 ч, то стадии 7-10 повторяли.

[0392] 15. В реактор с температурой рубашки $24 \pm 3^\circ\text{C}$ загружали 3,36 л (4,8 объема) очищенной воды. Начинали перемешивание на средне-высокой скорости и медленно добавляли 0,7 кг додеканатрия фитата в течение 30 минут. Реакция была слабо экзотермической, поэтому скорость добавления контролировали для поддержания температуры ниже 30°C . Смесь перемешивали еще в течение 60 минут, чтобы обеспечить полное растворение.

[0393] 16. Раствор фильтровали и переносили из реактора в барабан(ы).

[0394] 17. Через колонку пропускали 1 ОК очищенной воды. При этом сразу же начинается пропускание раствора фитатов стадии 15 с помощью емкости с насосом при тех же настройках, которые использовались на стадиях 7-10. Примечание: Фактический объем пропускания при добавлении образца был несколько снижен из-за увеличения вязкости.

[0395] 18. Сбор фракций начинали сразу после загрузки образца и измеряли рН в течение всего времени элюирования и последующей промывки. Размер фракции составлял примерно 1/8 от ОК (около 10 л), но при определенном рН, как было указано, брали новые контейнеры, несмотря на то, что текущая фракция не была заполнена.

[0396] 19. Контейнер меняли один раз при $\text{pH} < 1,5$, второй раз при $\text{pH} < 1,25$ и при $\text{pH} < 1,0$.

[0397] 20. Раствор прогоняли 1 ОК очищенной воды и возобновляли сбор фракций в новую емкость до достижения значения $\text{pH} > 1,0$, снова меняли, когда pH стало $> 1,25$, и снова, когда pH стало $> 1,5$.

[0398] 21. рН-зонд промывали в очищенной воде и повторно замеряли рН фракций. Для проведения УФ-тестирования из каждого контейнера отбирали образцы соответствующих фракций ($\text{pH} > 2$).

[0399] Стадии 7-10 повторяли с целью реактивации смолы.

[0400] 23. Соответствующие фракции объединяли в реакторе с температурой рубашки $24 \pm 3^\circ\text{C}$. Перемешивание начинали на средне-высокой скорости. В течение 30 мин медленно добавляли 0,7 кг додеканатрия фитата. Реакция была слабо экзотермической. Скорость

добавления контролировали, чтобы температура оставалась ниже 30°C. Перемешивание продолжали в течение 60 минут, чтобы обеспечить полное растворение.

[0401] 24. Растворы фильтровали и переносили из реактора в барабан(ы).

[0402] 25. Стадии 17-21 повторяли для обмена и сбора прохода 2.

[0403] 26. Стадии 14-25 повторяли до тех пор, пока вся партия не была обработана

[0404] 27. Стадии 14-21 повторяли с целью осуществления обмена и сбора, в том случае, если требовался третий проход, который зависел от количества исходного материала, подлежащего обработке.

[0405] 28. Соответствующие фракции объединяли. Измеряли массу и отбирали образец для проведения IPC2. **IPC2: содержание фитиновой кислоты мг/мл по ИОХ, результат согласно отчету.**

[0406] 29. В реактор загружали три объема этанола относительно ожидаемой общей массы фитиновой кислоты и охлаждали до 5°C.

[0407] 30. На основании результата IPC2 и объема заменяемого раствора, соответствующий объем загружали в реактор, скорость дистилляции которого позволяла удалить заданный объем за время <8 часов. Дистилляцию проводили при температуре 40°C. Максимальную температуру не превышали 45°C до тех пор, пока не был удален заданный объем дистиллята или не было достигнуто максимальное время дистилляции, равное 8 часам. Отбирали образец для проведения IPC3. **IPC3: содержание воды по КФ, ≤45% масс./масс. и IPC4: чистота и анализ по ИХ, результат согласно отчету.** В процессе ожидания результатов температура была снижена до 0-5°C. Примечание: Сироп должен быть от бесцветного до весьма бледно-желтого цвета.

[0408] 31. В случае успешного прохождения теста IPC3, переходили к стадии 32. Если IPC3 завершался неудачей, процесс останавливали. Чистоту по ИОХ использовали для определения дальнейших действий.

[0409] 32. При необходимости добавляли очищенную воду до получения 45% масс., рассчитывая по результатам IPC2 и массе дистиллята. Добавляли 3 объема этанола относительно общей массы фитиновой кислоты на порцию при температуре 20°C до полного перемешивания. Смесь выгружали с фильтрацией в соответствующий реактор с рубашкой с температурой 5°C. Реактор промывали 2 объемами этанола относительно фитиновой кислоты на соответствующую порцию дистилляции и переносили с фильтрацией в реактор, содержащий охлажденный этанол со стадии 29.

[0410] 33. Перед загрузкой следующей порции реактор промывали 20 л очищенной воды. Промывку сохраняли в качестве резервного пула. 2 последующие промывки очищенной водой исключали.

[0411] 34. Стадии 30 и 33 повторяли до тех пор, пока не был обработан весь раствор продукта со стадии 28.

[0412] 35. Рассчитывали общую массу фитиновой кислоты, добавленной в реактор, и общий объем этанола, использованного для выделения сиропа. Добавляли этанол. Количество этанола должно составлять 2 объема, то есть всего в реактор было загружено 10 объемов.

[0413] 36. Температуру рубашки реактора устанавливали на 15°C. Раствор перемешивали до достижения внутренней температуры 15°C.

[0414] 37. Температуру рубашки меняли на 10°C. Раствор перемешивали при 130 об/мин. Метоксид натрия добавляли порционно со скоростью 2,5% в минуту, например, для добавления 25% загрузки потребуется 10 минут. Загрузка была рассчитана исходя из результатов ИРС2.

- (a) 1-й - 25% (500 мл, 26%, pH 0,75)
- (b) 2-й - 25% (500 мл, 26%, pH 0,75)
- (c) 3-й - 20% (400 мл, 21%, pH 0,8)
- (d) 4-й - 10 % (200 мл, 10 %, pH 0,9)
- (e) 5-я - 5 % (200 мл, 10 %, pH 1,1, 1,4 через 10 мин)
- (f) 6-й - 2,5% (70 мл, 4%, pH 2,4, 4,1 через 10 мин)
- (g) 7-й - 2,5% (н/д)
- (h) 8-я - 1% (20 мл, 1%, pH 4,3)
- (i) 9-й - 1 % (н/д)
- (j) 10-й - 1% (10 мл, 0,5%, pH 4,3, 4,5 через 15 мин)

[0415] Контроль pH осуществляли на протяжении всего времени добавления порции. Добавление прекращали, если в любой момент pH превышал 5,0. Смеси давали возможность прийти в равновесие, и через 5 минут проводили повторное измерение pH. После добавления 85% от общей загрузки время равновесия устанавливалось на 15 минут. Метоксид натрия продолжали добавлять меньшими порциями до достижения интервала pH 4,3-5,3. На этом добавление метоксида натрия (~97% от рассчитанного количества метоксида натрия) прекращали, фиксировали объем загрузки, и переходили к стадии 38. Если pH был ниже указанного интервала, то метоксид натрия продолжали добавлять

порциями по 1% с последующим контролем рН до достижения рН значений в пределах интервала, целью которого является рН 4,8. Количество метоксида натрия может быть меньше рассчитанного, но не должно быть превышено. Примечание: при повышении температуры выше 20°C добавление метоксида натрия приостанавливали до снижения температуры до $15 \pm 2^\circ\text{C}$.

[0416] 38. Суспензию охлаждали до 5°C при температуре рубашки 0°C. После того как внутренняя температура достигла 5°C, температуру рубашки подняли до 5°C. Перемешивание продолжали в течение 30 минут. Отбирали образец для проведения IPC5.

IPC5: тестируемый диапазон рН 4,3-5,3 (целевое значение 4,8). В случае успешного прохождения теста IPC5 переходили к стадии 39. Если IPC5 завершался неудачей, добавляли 1%-ные порции метоксида натрия, уравнивали в течение 30 минут и исследовали рН до тех пор, пока рН не оказывался в интервале рН 4,3-5,3. Добавление немедленно прекращали, если рН >4,8, при этом давали возможность прийти в равновесие и повторно определяли рН через 15 минут. Если рН находился в интервале рН 4,3-5,3, добавление метоксида натрия прекращали, фиксировали объем загруженного раствора, и переходили к стадии 39.

[0417] 39. Суспензию перемешивали при 5°C в течение еще 1,5 часов, затем внутреннюю температуру повышали до 10°C, при этом максимальная температура рубашки составляла 15°C. Добавляли 10 объемов ацетона. Смесь перемешивали в течение 60 минут, после чего температуру рубашки снизили до 0°C. Перемешивание продолжали до тех пор, пока внутренняя температура не достигла 5°C. После этого температуру рубашки повысили до 5°C и перемешивали смесь в течение 30 минут.

[0418] 40. Твердое вещество выделяли с помощью центрифуги в среде азота до получения сухого твердого вещества. Процесс проводили порционно с удалением осадка после обработки каждой порции раствора. Перед выгрузкой каждый осадок промывали 2 объемами ацетона относительно массы фитиновой кислоты из IPC2.

[0419] 41. В реактор загружали 10 объемов ацетона. Все порции осадка со стадии 40 загружали повторно. Суспензию перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов.

[0420] 42. Температуру рубашки устанавливали на 0°C, а раствор охлаждали до 5°C. После достижения суспензией температуры 5°C температуру рубашки поднимали до 5°C и перемешивали суспензию в течение 30 минут.

[0421] 43. Твердое вещество выделяли с помощью центрифуги в среде азота до получения сухого твердого вещества. Процесс проводили порционно с удалением осадка после

обработки половины раствора. Каждый осадок промывали 2 объемами ацетона относительно массы фитиновой кислоты согласно IPC2 перед выгрузкой.

[0422] 44. В реактор загружали 10 объемов ацетона. Все порции осадка со стадии 43 загружали повторно. Суспензию перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов.

[0423] 45. Температуру рубашки установили на 0°C. Раствор охлаждали до 5°C. После того как суспензия достигла температуры 5°C, температуру в рубашке поднимали до 5°C. Суспензию перемешивали в течение 30 минут.

[0424] 46. Твердое вещество выделяли центрифугированием в среде азота до получения сухого твердого вещества. Перед выгрузкой каждый осадок промывали 2 объемами ацетона относительно массы фитиновой кислоты согласно IPC2.

[0425] 47. Весь материал со стадии 46 загружали в вакуумную печь и сушили при отсутствии нагрева и с небольшим стравливанием азота. Осадок разбивали/перемешивали каждые 6 часов. Через 24 часа отбирали образец для проведения IPC6. **IPC6: КФ Stromboli <8% масс./масс.** Сушку продолжали до получения результата IPC6 или достижения максимального времени сушки 48 часов. В случае успешного прохождения теста IPC6, переходили к стадии 48, если IPC6 завершился неудачей, сушку продолжали до достижения общего времени 48 часов и отбирали еще один образец для проведения IPC6. Лотки выгружали из печи и хранили при температуре -20°C с использованием влагопоглотителя в процессе ожидания результатов IPC6. В случае, если второй образец прошел IPC6, то переходили к стадии 49. Вторым образцом IPC6 должен быть отобран для проведения IPC7: **Результат отчета по чистоте по ИОХ масс./масс. в безводном состоянии.** В случае, если при использовании второго образца IPC6 завершился неудачей, переходили к стадии 48. Примечание: Анализу подлежит тот же образец, который была проанализирован в рамках IPC6, так как для получения результата требуется содержание воды.

[0426] 48. Принимали решение о целесообразности или необходимости дальнейшей сушки.

[0427] 49. Тот же образец, который успешно прошел IPC6, использовали для проведения IPC8 и IPC9, поскольку IPC9 был определен на безводной основе и без растворителя.

[0428] 50. **IPC8: остаточный растворитель по методу ГХ, этанол <20000ppm, метанол <5000ppm, ацетон <5000ppm.** В процессе ожидания результатов IPC8 материал выдерживали при температуре -20°C с использованием влагопоглотителя. В случае неудачного результата IPC8 процесс останавливали. Если IPC8 успешно завершился,

переходили к стадии 51. Примечание: В качестве образца для анализа IPC8 использовали последний образец, который был проанализирован в рамках IPC6.

[0429] **51. IPC9: содержание натрия по методу ICP-MS, 15,4-19,5 в безводном состоянии и без растворителей.** Материал хранили при температуре -20°C с использованием влагопоглотителя в процессе ожидания результата. В случае неудачного результата IPC9, процесс останавливали. В случае успешного прохождения IPC9, переходили к стадии 52. Примечание: Образец, анализируемый как IPC9, был последним образцом, который анализировался в рамках IPC6 и IPC7.

[0430] 52. Твердое вещество выгружали во вкладыши, совмещенные с пакетиками-влагопоглотителями, располагавшимися между вкладышами, и помещали в барабан Curtec.

[0431] В процессе кристаллизации все эквиваленты и объемы относились к исходному гексанатрия фитату.

[0432] В результате этого процесса получили соль Na_6IP_6 с чистотой 73,4% масс, содержащую следующие примеси:

[0433] (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат - 0,33% масс./масс.

[0434] (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат - 2,6% масс./масс.

[0435] (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат - 4,1% масс./масс.

[0436] (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат - 1,1% масс./масс.

[0437] (v) Неопределенные и неопознанные примеси - 8,4% масс./масс.

[0438] Сравнение продуктов, полученных в процессах 1, 2 и 3, представлено в **таблице 9**, см. ниже.

Пример 7

Получение Na_6IP_6 из перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$

(Процесс 3)

[0439] Получение Na_6IP_6 из перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ включало следующие стадии процесса 3. Данный процесс был разработан с целью повышения качества лекарственного вещества за счет значительного снижения содержания в нем примесей. В процессе дополнительно проводили стадию очистки исходного вещества - гидрата додеканатриевой соли фитиновой кислоты - путем перекристаллизации из водного раствора. Дальнейшие стадии, проводимые с очищенным промежуточным продуктом - додеканатриевой солью фитиновой кислоты, вплоть до выделения очищенного лекарственного вещества, в

основном состоят из тех же трех стадий ионно-солевых обменов, которые были описаны ранее для процесса 2. Блок-схема процесса 3 получения SNF472 (гексанатрия фитата) представлена на **фиг. 5**.

[0440] **(А) Перекристаллизованный исходный материал:** Додеканатриевую соль перекристаллизовывали, как описано в примерах 2 и 3.

[0441] **(В) Препарат гексанатрия фитат:**

[0442] 1. Колонку промывали 3 ОК (объемами колонки) очищенной воды и опорожняли.

[0443] В колонку добавляли приблизительно 0,25 ОК очищенной воды.

[0444] 2. Добавляли смолу, эквивалентную ~75% от ОК, и очищенную воду, необходимую для поддержания уровня воды чуть выше поверхности смолы.

[0445] 3. Смолу и воду добавляли до тех пор, пока колонка не была заполнена в достаточной степени. Верхнюю часть колонки навинчивали и присоединяли к мембранному насосу (в обратном направлении).

[0446] 4. Через смолу в реверсивном потоке (снизу вверх) пропускали по меньшей мере 5 ОК очищенной воды. Магистраль переключали таким образом, чтобы поток шел сверху вниз и пропускал по меньшей мере 5 ОК.

[0447] 5. Через колонку пропускали 5 ОК 1М HCl. Если pH в конце объема составлял <0,4, то переходили к стадии 7, если pH >0,4, то переходили к стадии 6.

[0448] 6. Через колонку пропускали 1 ОК 1М HCl со скоростью 3250мл/мин ± 100мл/мин, если pH в конечном объеме составлял <0,4, то переходили к стадии 7, если >0,4, то повторяли стадию 6 до достижения <0,4.

[0449] 7. Через колонку пропускали 4 ОК очищенной воды. Если pH в конце объема составлял >3,25, то переходили к стадии 9. Если pH <3,25, то переходили к стадии 8.

[0450] 8. Через колонку пропускали 1 ОК очищенной воды. Если pH в конце объема составлял >3,25, то переходили к стадии 9.

[0451] 9. Образец, прошедший контроль pH на стадиях 7/8, использовали в качестве IPC1.

IPC1: чистота окончательной промывки очищенной водой по ИОХ. Цель: площадь пика 0,69 с относительным временем удерживания (RRT) ≤ 0,04 мкс*мин. В случае если относительное время удерживания (RRT) площади пика 0,69 > 0,04 мкс*мин, колонку промывали 2 ОК очищенной воды и повторяли IPC.

[0452] 10. Активацию колонки проводили, повторяя стадии 5-8.

[0453] 11. В реактор загружали 4,8 объема очищенной воды (относительно объема додеканатрия фитата). Температуру рубашки реактора устанавливали на уровне 24°C

$\pm 3^{\circ}\text{C}$. Начинали перемешивать на средне-высокой скорости и медленно добавляли 0,7 кг додеканатрия фитата в течение 30 минут. Реакция была слабо экзотермичной, поэтому скорость добавления контролировали, чтобы температура не превышала 30°C (целевая температура 24°C). Перемешивание продолжали в течение 60 минут, чтобы обеспечить полное растворение.

[0454] 12. Раствор продолжали перемешивать при температуре $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ до тех пор, пока не было подтверждено, что колонка активирована и готова к использованию. Только после этого раствор переносили и фильтровали из реактора в барабан(ы).

[0455] 13. Через колонку пропускали 1 ОК очищенной воды. Раствор фитатов, полученный на стадии 12, сразу же пропускали через колонку с помощью насоса при тех же настройках, которые использовали при активации.

[0456] 14. Сбор фракций начинали сразу после загрузки образца и измеряли рН в течение всего времени элюирования и последующей промывки. Размер фракций составлял примерно $1/8$ от ОК, но при определенных рН, как было указано, брали новые контейнеры, несмотря на то, что текущая фракция не была заполнена.

[0457] 15. Контейнеры меняли, когда $\text{pH} < 1,5$, снова, когда $\text{pH} < 1,25$ и снова, когда $\text{pH} < 1,0$.

[0458] 16. Раствор незамедлительно прогоняли 1 ОК очищенной воды и возобновляли сбор фракций в новую емкость до достижения $\text{pH} > 1,0$, снова меняли при $\text{pH} > 1,25$ и снова при $\text{pH} > 1,5$.

[0459] 17. рН-зонд хорошо промывали в очищенной воде и повторно измеряли рН фракций. Для проведения УФ-тестирования из каждого контейнера отбирали образцы соответствующих фракций ($\text{pH} < 2$). Фракции хранили при температуре $2\text{-}8^{\circ}\text{C}$ до момента дальнейшей обработки.

[0460] 18. Стадии реактивации смолы повторяли.

[0461] 19. Соответствующие фракции для прохода 1 объединяли:

[0462] $\text{pH} < 1,00$: все фракции с рН меньше единицы должны быть объединены.

[0463] $1,00 < \text{pH} < 1,25$: большинство фракций, вероятно, будут объединены, если только УФ-анализ не покажет очень слабую концентрацию.

[0464] $1,25 < \text{pH} < 1,50$ маловероятно, что будут включены, если только УФ-излучение не указывает на наличие значительного количества продукта.

[0465] 20. Объединенные фракции, полученные на предыдущей стадии, переносили в реактор с температурой рубашки $24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ и начинали перемешивание на средне-высокой скорости. Дополнительный додеканатрия фитат добавляли медленно в течение 30

мин. Реакция была слабо экзотермичной, поэтому скорость добавления контролировали, чтобы температура не превышала 30°C. Раствор перемешивали еще 60 минут, чтобы обеспечить полное растворение.

[0466] 21. Раствор продолжали перемешивать при температуре 20-25°C до тех пор, пока не было подтверждено, что колонка активирована и готова к использованию. Только после этого раствор переносили и фильтровали из реактора в барабан(ы).

[0467] 22. Стадии 13-17 повторяли для проведения ионного обмена и сбора пропуска 2.

[0468] 23. Соответствующие фракции для Прохода 2 объединяли в соответствии с приведенными ниже критериями:

[0469] pH <1,00: все фракции pH меньше единицы должны быть объединены.

[0470] 1,00 < pH < 1,25: могут не объединяться, если только УФ-анализ не показал наличие значительного количества продукта.

[0471] 1,25 < pH < 1,50 не следует включать в проход 2, если специалист по химии проекта не указал иное.

[0472] 24. Стадии с 10 по 23 повторяли до тех пор, пока не была обработана вся партия.

[0473] 25. Соответствующие фракции прохода 2 из всех прогонов объединяли, измеряли вес и отбирали образец для проведения IPC2. **IPC2: содержание фитиновой кислоты мг/мл по ИОХ. Определяли плотность.**

[0474] 26. В реактор загружали 2 объема этанола относительно ожидаемой общей массы фитиновой кислоты, определенной по IPC2, массе и плотности раствора, и охлаждали до 5°C.

[0475] 27. На основании результатов IPC2 соответствующий объем загружали в реактор, скорость дистилляции которого позволяла удалить заданный объем за время <10 ч, максимум 12 ч. Количество воды, которое необходимо удалить, рассчитывалось с учетом значения IPC2 и объема, который необходимо загрузить, с учетом ожидаемого конечного содержания воды в сиропе 40%.

[0476] 28. Раствор дистиллировали с целью поддержания внутренней температуры <40°C. Внутренняя температура не должна превышать 45°C, нижнего предела нет. Сироп должен быть от бесцветного до весьма бледно-желтого цвета.

[0477] 29. Скорость дистилляции корректировали в течение первых 2 часов, в случае если она была недостаточной для удаления требуемого количества воды за максимально допустимое время.

[0478] 30. После удаления целевого объема дистиллята отбирали образец для проведения ИРСЗ. ИРСЗА: содержание воды по КФ, $\leq 45\%$ масс./масс. ИРСЗВ: чистота и анализ по ИОХ, результат отчета. В случае положительного результата ИРСЗА переходили к стадии 32. В случае неудачного результата ИРСЗА процесс дистилляции продолжали соответствующим образом до достижения максимального времени дистилляции 12 часов, при необходимости время дистилляции увеличивали.

[0479] 31. Если максимальное время дистилляции 12 ч было достигнуто до того, как ИРСЗА был завершен, то подавали образец для проведения ИРСЗ и охлаждали партию до 5-8°C. В случае положительного результата ИРСЗА, переходили к стадии 32.

[0480] 32. При необходимости добавляли очищенную воду до получения 45% масс./масс. Значение рассчитывали, используя результат ИРС2, плотность и массу загруженного раствора, затем порционно добавляли 3 объема этанола относительно общей массы фитиновой кислоты и перемешивали при 20°C до полного смешивания. Раствор выгружали с фильтрацией в соответствующий реактор с рубашкой при температуре 5°C. Реактор промывали 3 объемами этанола относительно фитиновой кислоты в соответствующей порции дистилляции и переносили с фильтрацией в реактор, содержащий охлажденный этанол.

[0481] 33. Перед загрузкой следующей порции реактор промывали 3 объемами (или объемом, соответствующим размеру реактора) очищенной воды и сохраняли промывку в качестве резервного пула. Последующие промывки исключали.

[0482] 34. Стадии 27 и 31 повторяли до тех пор, пока не был обработан весь раствор продукта со стадии 21.

[0483] 35. Рассчитывали общую массу фитиновой кислоты, добавленной в реактор, а также общий объем этанола, использованного для выгрузки сиропа. Добавляли этанол. Количество этанола составило 10 объемов относительно общего количества фитиновой кислоты, загруженной в реактор.

[0484] 36. Температуру рубашки реактора установили на 15°C и перемешивали раствор до достижения внутренней температуры 15°C.

[0485] 37. Температуру рубашки установили на 10°C, раствор перемешивали при 130 об/мин и порционно добавляли метоксид натрия со скоростью 2,5% в минуту, например, для добавления 25% загрузки потребуется 10 минут. Загрузку рассчитывали по ИРС2

а. 1-й - 25% (500 мл, 26%, pH 0,75).

б. 2-й - 25% (500 мл, 26%, pH 0,75).

- c. 3-й - 20% (400 мл, 21%, рН 0,8).
- d. 4-й - 10% (200 мл, 10%, рН 0,9).
- e. 5-й - 5 % (200 мл, 10 %, рН 1,1, 1,4 через 10 мин).
- f. 6-й - 2,5% (70 мл, 4%, рН 2,4, 4,1 через 10 мин).
- g. 7-й - 2,5% (н/д).
- h. 8-й - 1% (20 мл, 1%, рН 4,3).
- i. 9-й - 1% (н/д).
- j. 10-й - 1% (10 мл, 0,5%, рН 4,3, 4,5 через 15 мин).

[0486] Контроль рН проводили в течение всего времени добавления порций. Процесс добавления прекращали, если рН в любой точке превышал 5,0.

[0487] Количество метоксида натрия может быть меньше рассчитанного, но не должно превышать 105% от теоретического, рассчитанного с использованием IPC2.

[0488] 38. Суспензию охлаждали до 5°C при температуре рубашки 0°C. Как только внутренняя температура достигала 5°C, температуру рубашки поднимали до 5°C. Суспензию перемешивали в течение 30 минут и отбирали репрезентативный образец смеси суспензии для анализа IPC4. **IPC4: тестируемый диапазон рН 4,3-5,3 (целевой показатель 4,8)**. В IPC4 прошел, то переходили к стадии 39. В случае неудачного результата добавляли 1%-ные порции метоксида натрия, производили уравнивание в течение 30 минут и проверяли рН до тех пор, пока он не оставался в диапазоне 4,3-5,3. Добавление немедленно прекращали, если рН превышал 4,8. Если рН находился в диапазоне 4,3-5,3, добавление метоксида натрия прекращали, фиксировали объем загруженного раствора и отбирали образец для проведения IPC4. **IPC4: тестируемый диапазон рН 4,3-5,3 (целевой 4,8)**. Если образцы проходили испытания, то переходили к стадии 39. В случае неудачного результата цикл повторяли.

[0489] 39. Суспензию перемешивали при 5°C еще в течение 1,5 часов, а затем внутреннюю температуру повышали до 10°C. Максимальная температура рубашки составляла 15°C. Добавляли 10 объемов ацетона. Смесь перемешивали в течение 60 минут, затем температуру рубашки снижали до 0°C и продолжали перемешивание до достижения внутренней температуры 5°C. Температуру рубашки повышали до 5°C и перемешивали смесь в течение 30 минут.

[0490] 40. Твердое вещество выделяли с помощью фильтрации в среде азота (твердое вещество гигроскопично). Реактор промывали 2 x 3 объемами ацетона относительно

массы фитиновой кислоты из IPC2. Промывку использовали для вымывания осадка перед выгрузкой.

[0491] 41. В реактор загружали 25 объемов ацетона. Весь влажный осадок со стадии 38 был повторно загружен. Суспензию перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов.

[0492] 42. Температуру рубашки устанавливали на 0°C, а раствор охлаждали до 5°C. После того как суспензия достигла температуры 5°C, температуру в рубашке повышали до 5°C и перемешивали раствор в течение 30 минут.

[0493] 43. Твердое вещество выделяли с помощью фильтрации в среде азота (твердое вещество гигроскопично). Реактор промывали ацетоном в количестве 2 x 3 объема относительно массы фитиновой кислоты из IPC2. Промывку использовали для вымывания осадка перед выгрузкой.

[0494] 44. В реактор загружали 25 объемов ацетона. Весь влажный осадок со стадии 41 повторно загружали в реактор, и суспензию перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов.

[0495] 45. Температуру рубашки устанавливали на 0°C, а суспензию охлаждали до 5°C. После достижения суспензией температуры 5°C температуру рубашки поднимали до 5°C и перемешивали суспензию в течение 30 минут.

[0496] 46. Твердое вещество выделяли с помощью фильтрации в среде азота (твердое вещество гигроскопично). Реактор промывали 2 x 3 объемами ацетона относительно массы фитиновой кислоты из IPC2. Промывку использовали для вымывания осадка перед выгрузкой.

[0497] 47. Осадок выпадал на фильтр в среде азота при отсутствии нагрева. Осадок разбивали/перемешивали каждые 6 часов. Спустя 24 часа отбирали образец для проведения **IPC5A: KF Stromboli <8% масс./масс.** Сушку осадка продолжали до получения результата IPC5A или достижения максимального времени сушки 48 часов. В случае неудачного результата IPC5A сушку продолжали, отбирая образцы для проведения IPC5A до достижения общего времени сушки 48 ч. В случае положительного результата IPC5A, проводили IPC5B: **IPC5B: остаточный растворитель по методу ГХ, этанол <20000ppm, метанол <5000ppm, ацетон <5000ppm.** Сушку продукта на фильтре продолжали в ожидании результатов, до тех пор, пока не было достигнуто максимальное время сушки. При успешном прохождении IPC5A и IPC5B переходили к стадии 50. В случае неудачного результата IPC5A или IPC5B и достижения максимального времени сушки, переходили к стадии 48.

[0498] 48. Если максимальное время сушки было достигнуто, а результаты IPC5A/IPC5B не были получены или были неудачными, продукт выгружали из фильтра и хранили в двойных вкладышах при температуре -20°C с использованием влагопоглотителя в процессе ожидания результатов. В случае получения положительных результатов IPC5A и IPC5B, переходили к стадии 50, если не было положительных результатов - к стадии 49.

[0499] 49. Оценивали необходимость/целесообразность дальнейшей сушки.

[0500] 50. Выгружали во вкладыши, совмещенные с пакетиками-влагопоглотителями, располагавшимися между вкладышами, и помещали в барабан Curtес.

[0501] В качестве растворителей использовались очищенная вода (USP pharmaceutical), ацетон (99%), метоксид натрия (25% масс./масс. в метаноле) и этанол (99,4%).

[0502] В результате этого процесса была получена соль Na_6IP_6 с чистотой 82,1% масс, содержащая следующие примеси:

[0503] (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат - 0,14% масс./масс.

[0504] (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат - 0,26% масс./масс.

[0505] (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат - 0,74% масс./масс.

[0506] (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат - 0,17% масс./масс.

[0507] (v) Неопределенные и неопознанные примеси примеси - 1,3% масс./масс.

[0508] Сравнение продукта, полученного в процессах 1, 2 и 3, представлено в **таблице 9**, см. ниже.

Таблица 9

Сравнение процессов 1, 2 и 3

Испытание		Параметр	Процесс 1	Процесс 2	Процесс 3
Внешний вид		Твердое вещество белого или почти белого цвета	Твердое вещество белого цвета	Твердое вещество белого цвета	Твердое вещество белого цвета
Идентификатор	3P-ЯМР	Соответствует структуре	Подтверждено	Подтверждено	Подтверждено
	1H-ЯМР	Соответствует структуре	Подтверждено	Подтверждено	Подтверждено
	ИОХ	То же время удерживания, что и у эталонного стандарта	Подтверждено	Подтверждено	Подтверждено
Анализ	ИОХ	Фитиновая кислота в безводном состоянии без растворителя % масс./масс.	73.4	73.4	82.1

Хроматографическая чистота	ИОХ	DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат % масс./масс.	0.38	0.33	0.14
		DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат % масс./масс.	2.3	2.6	0.26
		DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат % масс./масс.	3.6	4.1	0.74
		DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат % масс./масс.	0.99	1.1	0.17
		Любые неуказанные и неуставленные примеси % масс./масс.			
		RT 2.5		0.05	0.02
		RT 23.9		0.02	0.02
		RT 25.1		0.02	0.02
		RT 27.6	0.02		0.02
		RT 31.0		0.03	0.02
		RT 33.0			0.02
		RT 35.5	0.02		
		RT 59.8			
		RT 61.0			
		RT 61.7	0.07		
		RT 63.1	0.04		
		RT 65.3			
RT 66.3	0.07				
RT 68.6					
Общее количество примесей % масс./масс.	7.8	8.4	1.3		
Содержание фосфата	ИОХ	Результат согласно отчету (% масс./масс. на безводной основе)	0.07	0.04	0.04
Содержание воды	Титрование по KF (печь Stromboli)	Вода % масс./масс.	6.5	8.5	8.1
Остаточные растворители	ГХ	Метанол % масс./масс.	0.41	0.46	0.35
		Этанол % масс./масс.	1.36	1.71	1.29
		Ацетон % масс./масс.	0.04	0.03	0.01
Содержание натрия	ICP-AES	Натрий % масс./масс. на безводной основе без растворителя	16.8	16.3	16.6

Пример 8

Получение K_6IP_6 из перекристаллизованного $K_{12}IP_6$

[0509] Гексакалиевую соль IP_6 (K_6IP_6) получают способом, описанным в примере 7, но с использованием $K_{12}IP_6$, полученного способом, описанным в примере 4, или $Na_{12}IP_6$, полученного способом, описанным в примерах 2 или 3. В этом способе также используют алкоксид калия, например, метоксид калия, в качестве замены алкоксида натрия, используемого в примере 7.

Пример 9

Получение Na_6IP_6 из перекристаллизованного $Na_{12}IP_6$ с помощью ионообменного процесса периодического действия

(Процесс периодического действия)

[0510] Получение Na_6IP_6 из перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ с помощью ионообменного процесса периодического действия включало следующие стадии:

[0511] 1. Загружали 5,72 экв. ионообменной смолы AMBERLITE® FPC14 Na (Rohm and Haas Co., Philadelphia, PA, US) в чистый сухой фильтр и промывали 1М соляной кислотой (3,7 об.).

[0512] **2. IPC1: Контроль pH с помощью pH-бумаги. Цель: pH 1-2. Примечание: Если pH >2, то промывали смолу 1М соляной кислотой (3,7 об.).**

[0513] 3. Промывали смолу 1М соляной кислотой (3 x 3,7 об.).

[0514] 4. Промывали смолу очищенной водой (7 x 3,7 об.).

[0515] **5. IPC2: Контроль pH окончательной промывки очищенной водой с помощью pH-метра. Цель: pH >3,5. Примечание: Если pH <3,5, то смолу промывали очищенной водой (2 x 3,7 об.).**

[0516] **6. IPC3: Чистота окончательной промывки очищенной водой по методу ИОХ. Цель: площадь пика 0,69 с относительным временем удерживания (RRT) <0,04 мкс*мин. Примечание: В случае если относительное время удерживания (RRT) площади пика 0,69 >0,04 мкс*мин, промывали смолу очищенной водой (2 x 3,7 об.).**

[0517] 7. Хранили смолу в двойном вкладыше в барабане до следующего использования.

[0518] 8. Загружали очищенную воду (7,0 об.) в чистый, сухой мобильный реактор при температуре 25°C.

[0519] 9. Загружали додекасодовую соль фитиновой кислоты (1,0 экв.) в мобильный реактор при температуре $27 \pm 3^\circ\text{C}$, поддерживая температуру ниже 35°C, и перемешивали в течение $1 \pm 0,5$ часа до полного растворения. Примечание: раствор имеет pH 11/12. Обычно наблюдается экзотерма с температурой 5°C. Если растворение не происходит, следует повысить температуру до $30 \pm 3^\circ\text{C}$ для улучшения растворения.

[0520] 10. Раствор додекасолевой соли фитиновой кислоты в воде загружали через полирующий фильтр в чистый, сухой реактор при температуре $27 \pm 3^\circ\text{C}$.

[0521] 11. Проверяли отсутствие твердых частиц.

[0522] 12. Загружали промытую смолу (5,72 экв.) в реакционную смесь при температуре $27 \pm 3^\circ\text{C}$ при медленном перемешивании (~100 об/мин).

[0523] 13. Регулировали температуру до $23 \pm 2^\circ\text{C}$ и медленном перемешивали раствор (~100 об/мин) в течение минимум 12 часов. Примечание: При перемешивании со скоростью >100 об/мин смола преобразуется в мелкий порошок.

[0524] **14. IPC4: Контроль pH с помощью pH-бумаги. Цель: pH 1-2. Примечание: Если pH реакционной смеси превышает значение 2, то перемешивание усиливали, чтобы обеспечить достаточное перемешивание смолы во всем растворе, и отбирали дальнейшие образцы IPC4 каждые 1-2 часа, пока не было достигнуто значение pH 1-2.**

[0525] 15. Фильтровали смолу и промывали очищенной водой (2 x 2,5 об.), не допуская объединения промывок.

[0526] **16. IPC5: Контроль pH промывки с помощью pH-метра. Цель: pH >1,85. Примечание: Если pH <1,85, то смолу промывали очищенной водой (2,5 об.).**

[0527] 17. Новую порцию ионообменной смолы (2,0 экв.) Загружали в чистый сухой фильтр и промывали 1M соляной кислотой (1,3 об.).

[0528] **18. IPC6: Контроль pH с помощью pH-бумаги. Цель: pH 1-2. Примечание: Если pH >2, то смолу промывали 1M соляной кислотой (1,3 об.).**

[0529] 19. Промывали смолу 1M соляной кислотой (3 x 1,3 об.).

[0530] 20. Промывали смолу очищенной водой (7 x 1,3 об.).

[0531] **21. IPC7: Контроль pH окончательной промывки очищенной водой с помощью pH-метра. Цель: pH >3,5. Примечание: Если pH <3,5, то смолу промывали очищенной водой (2 x 1,3 об.).**

[0532] **22. IPC8: Чистота окончательной промывки очищенной водой по ИОХ. Цель: площадь пика 0.69 с относительным временем удерживания (RRT) <0,04 мкс*мин. Примечание: В случае если относительное время удерживания (RRT) площади пика 0,69 >0,04 мкс*мин, смолу промывали очищенной водой (2 x 1,3 об.).**

[0533] 23. Элюировали бесцветный фильтрат через промытую смолу, собирая его фракциями по ~5л.

[0534] 24. Элюировали промывки, а затем очищенную воду через смолу порциями по ~2,5л и собирали фракции. Примечание: очищенную воду элюировали через смолу до тех пор, пока pH IPC9 не станет >1,85. Как правило, через смолу элюируется ~1,5 об. воды.

[0535] **25. IPC9: Контроль pH с помощью pH-метра. Цель: pH последней фракции >1,85. Выполняют контроль pH всех фракций и объединяют те, pH которых <1,85.**

[0536] Хранили раствор фитиновой кислоты при температуре <10°C.

Пример 10

Получение Na₆IP₆ с использованием этоксида натрия (процесс 3)

[0537] Гексанатриевую соль IP_6 (Na_6IP_6) получают способом, описанным в примере 7 (процесс 3), но с использованием этоксида натрия (CH_3CH_2NaO) вместо алкоксида метоксида натрия (CH_3NaO).

Пример 11

Распылительная сушка Na_6IP_6

[0538] **Стадия 1 - Водный раствор:** 14%-ный (масс./об.) раствор Na_6IP_6 был получен путем растворения Na_6IP_6 , полученного в соответствии с протоколом, описанным в Примере 7 (Процесс 3), в воде. Раствор был разделен по партиям: три партии по 20 мл и одну большую партию объемом 100 мл.

[0539] **Стадия 2 - Распылительная сушка:** Все партии высушивали распылением на распылительной сушилке Büchi B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, CH), оснащенной двухжидкостной форсункой Büchi. Распылительная сушилка была оснащена высокопроизводительным центробежным сепаратором микрочастиц для трех партий по 20 мл и стандартным центробежным сепаратором микрочастиц для партии объемом 100 мл. Параметры распылительной сушки были следующими: 3 г/мин (скорость подачи жидкости), 2 бар (давление распыления), 68-122 °C (температура на входе), 50-90 °C (температура на выходе). Для трех партий по 20 мл температура на выходе составляла 50, 70 и 90 °C. Для партии объемом 100 мл была выбрана температура на выходе 90°C. Все четыре партии были успешно высушены распылением с выходом от 89,3 до 95,8%. См. таблицу 10.

Таблица 10

Распылительная сушка

Номер партии	Объем партии (мл)	Температура на выходе (°C)	Давление (бар)	Центробежный сепаратор микрочастиц (Циклон)	Скорость загрузки (г/мин)	Выход (%)
1A	20	50	2	HP	2.94	89.5
1B	20	70	2	HP	2.94	89.3
1C	20	90	2	HP	2.94	95.8
2	100	90	2	Std	2.93	94.5

Пример 12

Перекристаллизация Na_6IP_6 , полученного из неочищенного $Na_{12}IP_6$

(Процесс 3)

[0540] Анализ производства Na_6IP_6 с использованием в качестве исходного материала неперекристаллизованного $Na_{12}IP_6$ вместо перекристаллизованного $Na_{12}IP_6$ проводили в соответствии с протоколом, описанным в примере 7 (процесс 3):

[0541] **(А) Исходный материал:** В качестве исходного материала использовали неочищенную додеканатриевую соль фитиновой кислоты (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, US).

[0542] **(В) Получение неочищенного гексанатрия фитата:** Неочищенный гексанатрия фитат получали, используя исходный материал стадии А, согласно стадиям 1-49 примера 7 (процесс 3).

[0543] **(С) Получение очищенного гексанатрия фитата:** Очищенный гексанатрия фитат получали путем перекристаллизации промежуточного продукта фазы В в соответствии с протоколами, описанными в Примерах 2 или 3.

Пример 13

Получение Na_6IP_6 из неперекристаллизованного $K_{12}IP_6$

(Процесс 3)

[0544] Анализ производства Na_6IP_6 с использованием в качестве исходного материала неперекристаллизованного $K_{12}IP_6$ проводили в соответствии с протоколом, описанным в примере 7 (процесс 3):

[0545] **(А) Исходный материал:** В качестве исходного материала использовали неочищенную додекакалиевую соль фитиновой кислоты.

[0546] **(В) Получение неочищенного гексанатрия фитата:** Неочищенный гексанатрия фитат получали, используя исходный материал фазы А, согласно стадиям 1-49 примера 7 (процесс 3).

[0547] **(С) Получение очищенного гексанатрия фитата:** Очищенный гексанатрия фитат получали путем перекристаллизации промежуточного продукта фазы В в соответствии с протоколами, описанными в Примерах 2 или 3.

Пример 14

Получение Na_5IP_6 из неперекристаллизованного $\text{Na}_{10}\text{IP}_6$

(Процесс 3)

[0548] Анализ производства Na_5IP_6 с использованием в качестве исходного материала неперекристаллизованного $\text{Na}_{10}\text{IP}_6$ проводили в соответствии с протоколом, описанным в примере 7 (процесс 3).

[0549] *(А) Исходный материал:* В качестве исходного материала использовали неочищенную деканатриевую соль фитиновой кислоты (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, US).

[0550] *(В) Получение неочищенного пентанатрия фитата:* Неочищенный пентанатрия фитат получали, используя исходный материал фазы А, согласно стадиям 1-49 примера 7 (процесс 3).

[0551] *(С) Получение очищенного пентанатрия фитата:* Очищенный пентанатрия фитат получали путем перекристаллизации промежуточного продукта фазы В в соответствии с протоколами, описанными в примерах 2 или 3.

Пример 15

Характеристика Na_6IP_6 , полученного с использованием перекристаллизованного

$\text{Na}_{12}\text{IP}_6$ в качестве исходного материала

[0552] Лекарственное вещество Na_6IP_6 было полностью охарактеризовано с помощью комбинации спектроскопических методов (моно- и двумерный ядерный магнитный резонанс ^1H -ЯМР, ^{31}P -ЯМР, ^{13}C -ЯМР УФ-видимая спектроскопия, инфракрасная спектроскопия и масс-спектрометрия), элементного анализа и хроматографических методов (ионообменная хроматография (ИОХ)).

[0553] *Ядерный магнитный резонанс:* Структура была подтверждена в результате исследований ядерного магнитного резонанса в соответствии с распределением сигналов, представленных в **таблице 11**, а идентификация дополнительно подтверждена методом ионообменной хроматографии в соответствии с эталонным стандартом времени удерживания фитиновой кислоты. В **таблице 11** приведены химические сдвиги, величины кратности и константы связи, полученные в результате многоядерного и многомерного исследования Na_6IP_6 (гексанатрия фитата). Эти данные позволили однозначно установить, что структура этой молекулы соответствует таковой структуре, предложенной в гексанатрия фитате, представленном на **фиг. 2**.

Таблица 11

Данные по химическим сдвигам ^{31}P -ЯМР, ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР в отношении Na_6IP_6
(гексанатрия фитат)

Положение атома фосфора	Химический сдвиг фосфора ^a	Положение протона	Химический сдвиг протона ^b	$^3\text{J}-(^1\text{H}-^1\text{H})$ константы связи ^c	Положение атома углерода	Химический сдвиг углерода ^d
P _{1,3}	Синглет, 0.2 ppm	H _{1,3}	Мультиплет, 4.15 – 4.30 ppm	1,3-диаксиальное (H ₁ -H ₆) & (H ₃ -H ₄) = ~10,0 Гц; Гош (H ₁ -H ₂) и (H ₃ -H ₂) = ~2,3 Гц	C _{1,3}	76 ppm
P ₂	Синглет, -0.2 ppm	H ₂	Мультиплет, 4.85 – 4.95 ppm	Гош (H ₂ -H ₁) и (H ₂ -H ₃) = ~2.4 Гц	C ₂	78 ppm
P _{4,6}	Синглет, 0.8 ppm	H _{4,6}	Квартет, 4.40 – 4.55 ppm	1,3-диаксиальное (H ₄ -H ₃) и (H ₆ -H ₁) = ~10.1 Гц Аналогично, 1,3-диаксиальное (H ₄ -H ₅) и (H ₆ -H ₅) = ~10.0 Гц	C _{4,6}	79 ppm
P ₅	Синглет, 1.4 ppm	H ₅	Мультиплет, 4.15 – 4.30 ppm	1,3-диаксиальное (H ₅ -H ₆) и (H ₅ -H ₄) = ~10.2 Гц	C ₅	80 ppm

[0554] ^a Данные взяты из **фиг. 7**; химические сдвиги относятся к 85% (масс./масс.) фосфорной кислоте. Распределения определены из эксперимента ^1H - ^{31}P -НМВС.

[0555] ^b Данные взяты из **фиг. 9**; химические сдвиги относятся к 0,05% (масс./масс.) триметилсилилпропионата-d₄ (ТСП) в качестве внутреннего стандарта.

[0556] ^c Данные взяты из **фиг. 9**; следует отметить, что каждый протон характеризуется дополнительным расщеплением $10,0 \pm 0,3$ Гц вследствие $^3\text{J}-(^1\text{H}-^{31}\text{P})$ связи, что хорошо видно на нерасщепленном спектре ^{31}P -ЯМР, **фиг. 10**.

[0557] ^d Данные взяты из **фиг. 11**; в качестве внутреннего стандарта использованы химические сдвиги, относящиеся к 0,05% (масс./масс.) триметилсилилпропионата-d₄ (ТСП). Каждый ^{13}C пик был дополнительно разделен небольшой (< 6 Гц) $^2\text{J}-(^{13}\text{C} - ^{31}\text{P})$ связью, что привело к "уширению" пиков, поэтому они приведены с точностью до ближайших единиц измерения ppm. Распределение химических сдвигов были определены из эксперимента ^1H - ^{13}C HSQC, **фиг. 12**.

[0558] В спектре ^{31}P -ЯМР было всего четыре пика с интегральным соотношением 1:2:2:1 (**фиг. 7**), несмотря на то что в молекуле присутствует шесть атомов фосфора. Это объясняется тем, что молекула имеет ортогональную плоскость симметрии вдоль оси C₂ – C₅. В спектре ^{13}C ЯМР также присутствуют только четыре сигнала (**фиг. 11**). Определение пиков ^{31}P и ^{13}C на основании их химических сдвигов не представляется возможным (так

как различия между ними очень малы), поэтому в **таблице 11** приведены распределения по 2D-корреляции с ближайшим протоном, а именно: характеристики ^{31}P - из спектра $^1\text{H} - ^{31}\text{P}$ НМВС (**фиг. 8**), а распределение ^{13}C - из спектра $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC (**фиг. 12**). Распределение протонов были однозначно определены по спектру ^1H -ЯМР фитата гексанатрия (**фиг. 9**). Визуализация двугранных углов (а значит, и определение протон-протонных связей) облегчается, если изобразить молекулу в конформации типа "кресло", как показано ниже на **фиг. 13**.

[0559] Характеристики протонов приведены в **таблице 11**. На **фиг. 9** наиболее простым для определения протоном был H_2 , поскольку только он не имел 1,3-диаксиальной связи; таким образом, этот протон должен представлять собой мультиплет (дублет триплетов при 4,85 - 4,95 ppm). Неожиданной оказалась простота квартета при 4,40-4,55, так как он должен быть дублетом триплетов. 1,3-диаксиальные связи H_4 и H_6 практически совпадают с их $^3\text{J} - (^1\text{H} - ^{31}\text{P})$ связями, что приводит к практически идеальному биномиальному квартету. В заключение отметим, что, хотя мы не могли непосредственно наблюдать H_5 , о его присутствии в области 4,15 - 4,30 ppm можно было судить по интегральным соотношениям: 3 : 2 : 1. О его присутствии можно также судить по кросс-пику в $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY (**фиг. 14**). Большой пик при 4,75 ppm на **фиг. 9** является пиком остаточного растворителя (H-O-D), а два маленьких пика в области 4,79-4,85 ppm - его искаженными боковыми полосами вращения.

[0560] Спектр DEPT 135 Na_6IP_6 представлен на **фиг. 15** и подтверждает, что все атомы углерода являются метинами, что согласуется с предложенной структурой на **фиг. 2**. В заключение, на основании нерасщепленного ^{31}P -ЯМР-спектра Na_6IP_6 (**фиг. 10**) были получены константы связи $^3\text{J} - (^1\text{H} - ^{31}\text{P})$, которые были использованы для обоснования характеристик, приведенных в **таблице 11**.

[0561] *УФ-видимая спектроскопия:* Na_6IP_6 представляет собой соединение, не имеющее характерных спектров поглощения в ультрафиолетовой или видимой области, присущих группе инозитолфосфатов.

[0562] *Фурье-ИК-спектроскопия:* Фурье-ИК спектр Na_6IP_6 представлен на **фиг. 16**. В спектре наблюдались слабая полоса поглощения в области 1680 см^{-1} и широкая полоса поглощения при 3400 см^{-1} . После сушки образцов эти две полосы не пропадали. Наблюдения показали наличие связей O-H, которые могут быть обусловлены наличием кристаллической воды, примесей гидроксидов металлов, а также неограниченных связей P-O-H. Характерный ИК-спектр находился в области от 1200 до 700 см^{-1} . В нем

наблюдалась широкая треугольная полоса при 1106 см^{-1} , триплетные полосы при 972 , 937 и 913 см^{-1} и другие триплетные полосы при 830 , 776 и 746 см^{-1} . Если предположить, что широкая полоса при 1106 см^{-1} представляет собой три скрученные полосы, то триплетные характеристики указывают на три набора связей С-О, что соответствует 5-осевому/1-экваториальному распределению фосфатных молекул в Na_6IP_6 . См. **фиг. 12**. Исходя из относительной интенсивности спектральных полос и количества симметричных атомов Р, полосы Фурье-ИК при 746 и 913 см^{-1} относятся к P_2 . Полосы Фурье-ИК при 776 и 937 см^{-1} были отнесены к P_1 и P_3 , а при 830 и 972 см^{-1} - к P_4 , P_5 и P_6 . В Фурье-ИК спектре не было различий между P_4/P_6 и P_5 , что указывает на то, что удаленность атомов Р ($\text{P}_2 - \text{P}_6$ или P_4 и $\text{P}_1/\text{P}_3 - \text{P}_5$) влияет на характеристики связи Р-О в меньшей степени, чем на свойства ядерного магнитного резонанса атомов Р. Фурье-ИК спектр соответствовал ^{31}P -ЯМР спектру.

[0563] **Масс-спектрометрия:** Молекулярная масса Na_6IP_6 была подтверждена пиком, соответствующим молекулярному иону $m/z\ 659$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$), методом тандемной масс-спектрометрии в режиме мониторинга выбранных ионов (SIM) после отрицательной электрораспылительной ионизации (ESI). Молекулярный ион $m/z\ 659$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$) соответствует молекуле фитиновой кислоты ($m/z = 660$), которая в процессе отрицательной электрораспылительной ионизации утратила атом водорода. Соединение было проанализировано методом градиентной обращенно-фазовой хроматографии с использованием 50 мМ ТЕАА рН 9 и АСН в качестве подвижной фазы при введении 20 мкл в UPLC®-MS. На масс-спектре **фиг. 17** виден молекулярный ион $m/z\ 659$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$) после отрицательной электрораспылительной ионизации (ESI). Использовался масс-детектор API4000TM (верхний предел масс 2000 аму - тройной квадруполь) с интерфейсом ESI (AB Sciex).

[0564] **Элементный анализ, содержание натрия (%Na) и фосфора (%P):** Был проведен элементный анализ Na_6IP_6 , результаты которого приведены в **таблице 12**. При определении степени влияния катионов на состав элементов Na_6IP_6 (гексанатриевая соль) содержание натрия (%) в сочетании с общим содержанием фосфора (%) позволило оценить стехиометрическое соотношение соли, что одновременно являлось показателем ее чистоты. Обнаруженное содержание натрия оказалось близким к рассчитанному теоретическому значению, тем самым подтвердив, что стехиометрия Na_6IP_6 соответствует гексанатриевой соли (6 моль натрия на моль фитиновой кислоты).

Таблица 12Элементный анализ Na_6IP_6

Элементный анализ ^a	C[%]	H[%]	N[%]	P[%] ^{a,b}	Na[%] ^{a,b}
Рассчитано	9.1	1.5	0.0	23.5	17.4
Обнаружено	8.3	2.4	<0.3	22.3	16.2

^a Незначительный разброс расчетных и найденных значений объясняется содержанием воды в образце.

^b Содержание фосфора и натрия измерялось методом ICP-OES.

[0565] *Ионообменная хроматография*: Полученные с помощью спектроскопии данные были подтверждены методом ионообменной хроматографии, в ходе которой время удерживания пика фитиновой кислоты в Na_6IP_6 сравнивали с временем удерживания пика фитиновой кислоты у эталонного аналитического стандарта при одинаковых условиях хроматографирования. См. **фиг. 18**.

[0566] *Полиморфизм*: Na_6IP_6 был выделен в виде аморфного твердого вещества. Было проведено несколько попыток выделения Na_6IP_6 в виде кристаллического материала, но никаких признаков полиморфа обнаружено не было.

[0567] В заключение следует отметить, что проведенные структурные исследования Na_6IP_6 , а также синтетический способ его получения соответствуют и в полной мере подтверждают предложенную структуру.

Пример 16

Приготовление композиции и состав Na_6IP_6 , полученного из перекристаллизованного и неперекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$

[0568] *Стадия 1 - Приготовление композиции (получение раствора)*: Компоненты (например, Na_6IP_6 , полученный из перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$, или не перекристаллизованного $\text{Na}_{12}\text{IP}_6$) разбавляли водой для инъекций в специальном смесительном мешке объемом 400 л с помощью магнитной мешалки. Состав партии приведен в таблице ниже. pH корректировали до $6,0 \pm 0,4$ с помощью 6,0М раствора NaOH.

Таблица 13

Состав партии

Наименование вещества	Концентрация	Количество на флакон	Количество на партию
Na ₆ IP ₆	3%	300 мг	12600 г
Хлорид натрия	0.9%	90 мг	3780 г
NaOH*	достаточное количество для обеспечения значения pH 5.6-6.4		
Вода для инъекций	То 100%	До 10 мл	420 л

*6,0М раствор NaOH (позволяет ускорить регулирование при минимальном влиянии на объем лекарственного препарата)

[0569] **Стадия 2 - Фильтрация:** Готовый объемный раствор фильтровали посредством одноразовой системы фильтрации, оснащенной PES-фильтром с диаметром 0,2 мкм.

[0570] **Стадия 3 - Отбор раствора:** Отфильтрованный раствор помещали в загрузочный мешок емкостью 400 л.

[0571] **Стадия 4 - Процесс заполнения:** Использовали загрузочный мешок для фасовочной машины. Отфильтрованный готовый нерасфасованный раствор помещали в стеклянные флаконы типа I.

[0572] **Стадия 5 - Укупорка и установка крышек:** Флаконы закупоривались, и затем на них с помощью закаточной машины устанавливались крышки.

[0573] **Стадия 6 - Визуальный контроль и тестирование:** 100% флаконов подвергали визуальному осмотру, а лекарственный препарат анализировали в соответствии с установленными техническими условиями

[0574] **Стадия 7 - Хранение:** Флаконы расфасовывали во вторичную упаковку и отправляли на склад для хранения при температуре 2-8°C до момента отгрузки.

Пример 17

Стабильность фармацевтических композиций

[0575] Была получена водная фармацевтическая композиция Na₆IP₆ с ингредиентами и составом в соответствии с протоколом, описанным в примере 16 (т.е. таблица 13). Перекристаллизованная соль Na₆IP₆, использованная для получения раствора, была получена и охарактеризована в соответствии с протоколом, описанным в примере 7.

[0576] Аликвоты водной фармацевтической композиции Na₆IP₆ хранили при: (i) -20°C, (ii) 5°C в течение 12 месяцев, и (iii) при 25°C и 60% относительной влажности воздуха (RH) в

течение 6 месяцев. Стабильность алиquot по пунктам (i) и (ii) определяли в начале, а также спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев. Стабильность алиquot по пункту (iii) определяли в начале, а также спустя 1, 3 и 6 месяцев. Для оценки стабильности использовали протоколы ионной хроматографии, описанные выше. Все водные фармацевтические композиции Na₆IP₆ продемонстрировали стабильность и соответствие спецификациям при всех указанных температурах и относительной влажности воздуха. См. **таблицы 14** и **15**. Полученные результаты показывают, что водные фармацевтические композиции Na₆IP₆ стабильны при комнатной температуре.

Таблица 14

Стабильность жидких композиций при -20°C и 5°C

Темпера тура	Отн. влажность (RH)	Стабильность				
		Изначально	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
-20°C	---	100.0%	98.5%	98.3%	98.9%	98.0%
5°C	---	100.0%	98.8%	98.4%	98.9%	98.2%

Таблица 15

Стабильность жидких композиций при 25°C и 60% относительной влажности воздуха

Темпера тура	Отн. влажность (RH)	Стабильность			
		Изначально	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
25°C	60%	100.0%	97.5%	97.8%	96.0%

[0577] Следует учесть, что для понимания формулы изобретения необходимо использовать раздел "Подробное описание", а не разделы "Краткое описание" и "Аннотация". В разделах "Краткое описание" и "Аннотация" могут быть изложены один или несколько, но не все примеры осуществления настоящего изобретения, как считает автор(ы), и, таким образом, они не должны каким-либо образом ограничивать настоящее изобретение и приложенную формулу изобретения.

[0578] Настоящее изобретение было описано выше с помощью структурных блоков, иллюстрирующих реализацию конкретных функций и взаимосвязей между ними. Границы этих структурных блоков установлены здесь произвольно для удобства описания. При этом могут быть заданы и другие границы, пока указанные функции и связи между ними осуществляются соответствующим образом.

[0579] Вышеприведенное описание конкретных вариантов осуществления изобретения раскрывает общую сущность изобретения в такой степени, что любой специалист, обладающий знаниями в данной области, сможет легко изменить и/или адаптировать такие варианты осуществления изобретения с целью их применения в различных областях без проведения излишних экспериментов, не отступая от общей концепции настоящего изобретения. В связи с этим предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значений и диапазонов эквивалентов описанных вариантов осуществления изобретения, исходя из представленных здесь рекомендаций и указаний. Следует понимать, что фразеология или терминология, приведенная здесь, служит для описания, а не ограничения, и указанная в описании фразеология или терминология должна быть истолкована специалистом в данной области в свете изложенных в нем указаний и рекомендаций. Все цитируемые ссылки в полном объеме содержатся в настоящем описании.

[0580] Широта и объем настоящего изобретения не должны быть ограничены ни одним из описанных выше примеров или аспектов, а должны соответствовать приведенной ниже формуле изобретения и ее эквивалентам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ очистки соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии:
 - (i) растворение соли IP в воде с получением раствора IP,
 - (ii) преобразование раствора IP в суспензию IP,
 - (iii) промывка суспензии IP спиртовым раствором с получением твёрдого вещества IP, и
 - (iv) сушка твердого вещества IP с получением очищенной соли IP.
2. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что соль IP и воду на стадии (i) смешивают в весовом соотношении от около 1:1 до около 1:30.
3. Способ по пункту 2, отличающийся тем, что соль IP и воду стадии (i) смешивают в весовом соотношении 1:2.
4. Способ по любому из пунктов 1-3, отличающийся тем, что раствор IP стадии (i) нагревают.
5. Способ по пункту 4, отличающийся тем, что раствор IP нагревают при температуре в интервале от около 45 до около 50°C.
6. Способ по любому из пунктов 4-5, отличающийся тем, что раствор IP нагревают в течение периода времени от около 0,2 часа до около 4 часов.
7. Способ по пункту 6, отличающийся тем, что раствор IP нагревают в течение периода времени от около 1 часа до около 2 часов.
8. Способ по любому из пунктов 1-7, отличающийся тем, что раствор IP фильтруют.
9. Способ по любому из пунктов 1-8, отличающийся тем, что осуществляют затравку раствора IP кристаллами ранее очищенной соли IP.
10. Способ по пункту 9, отличающийся тем, что предварительно очищенная соль IP составляет от 0,01% до 0,4% (масс./масс.) от соли IP стадии (i).
11. Способ по пункту 10, где осуществляют затравку раствора IP кристаллами предварительно очищенной соли IP, составляющими от около 0,1% до около 0,2% (масс./масс.) от соли IP стадии (i).
12. Способ по любому из пунктов 1-11, отличающийся тем, что раствор IP перемешивают.
13. Способ по любому из пунктов 1-12, отличающийся тем, что спиртовой раствор на стадии (iii) включает, состоит или в основном состоит из спирта C₁-C₄.

14. Способ по пункту 13, отличающийся тем, что спирт C₁-C₄ представляет собой этанол.

15. Способ по любому из пунктов 1-14, отличающийся тем, что сушку твердого вещества IP стадии (iv) проводят при температуре в интервале от около 20°C до около 50°C.

16. Способ по любому из пунктов 1-15, отличающийся тем, что сушку твердого вещества IP стадии (iv) проводят в течение периода времени от около 25 минут до около 120 минут.

17. Способ по любому из пунктов 1-16, отличающийся тем, что сушку твердого вещества IP стадии (iv) проводят под давлением от около 0,01 мбар до около 1 мбар.

18. Способ по любому из пунктов 1-17, отличающийся тем, что сушку твердого вещества IP стадии (iv) проводят в условиях вакуума.

19. Способ получения растворимой соли инозитолфосфата (IP), включающий следующие стадии:

- (a) растворение соли IP в воде с получением раствора IP,
- (b) контакт раствора IP с ионообменной средой,
- (c) концентрирование раствора IP, полученного при помощи ионного обмена, стадии (b) с получением сиропа IP, и,
- (d) отделение растворимой соли IP от сиропа IP в присутствии алкоксида.

20. Способ по пункту 19, отличающийся тем, что ионообменная среда представляет собой ионообменную хроматографию, процесс периодического действия или систему регулирования pH.

21. Способ по любому из пунктов 19-20, отличающийся тем, что на стадии (c) раствор IP дистиллируют при температуре в интервале от около 25°C до около 55°C.

22. Способ по пункту 21, отличающийся тем, что раствор IP дистиллируют при температуре в интервале от около 40°C до около 45°C.

23. Способ по любому из пунктов 21-22, отличающийся тем, что раствор IP дистиллируют в течение периода времени от около 1 часа до около 16 часов.

24. Способ по любому из пунктов 19-23, отличающийся тем, что содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 30% до около 60% (масс./масс.).

25. Способ по пункту 24, отличающийся тем, что содержание воды в сиропе IP находится в диапазоне от около 40% до около 45% (масс./масс.).

26. Способ по любому из пунктов 19-25, отличающийся тем, что алкоксид представляет собой алкоксид C₁-C₄.

27. Способ по пункту 26, отличающийся тем, что алкоксид C₁-C₄ представляет собой CH₃NaO, CH₃CH₂NaO, CH₃KO или CH₃CH₂KO.

28. Способ по любому из пунктов 19-27, отличающийся тем, что стадию (d) проводят при pH в интервале от около pH 4,0 до около pH 5,5.

29. Способ по любому из пунктов 19-28, дополнительно включающий (e) распылительную сушку растворимой соли IP стадии (d).

30. Способ по любому из пунктов 19-29, отличающийся тем, что соль IP стадии (a) была предварительно очищена в соответствии со способом по любому из пунктов 1-18.

31. Способ по любому из пунктов 19-29, отличающийся тем, что растворимую соль IP стадии (d) или стадии (e) дополнительно подвергают очистке в соответствии со способом по любому из пунктов 1-18.

32. Способ по любому из пунктов 1-31, отличающийся тем, что IP содержит от 1 до 8 фосфатных групп.

33. Способ по пункту 32, отличающийся тем, что IP содержит от 1 до 6 фосфатных групп.

34. Способ по пункту 33, отличающийся тем, что IP представляет собой инозитол гексафосфат.

35. Способ по пункту 34, отличающийся тем, что инозитол гексафосфат представляет собой мио-инозитол гексафосфат.

36. Способ по любому из пунктов 1-35, отличающийся тем, что соль IP содержит по меньшей мере один моновалентный катион.

37. Способ по пункту 36, отличающийся тем, что моновалентный катион представляет собой (i) катион щелочного металла 1-й группы, (ii) аммоний или (iii) их комбинацию.

38. Способ по пункту 37, отличающийся тем, что щелочный металл группы 1 представляет собой натрий, калий или их комбинацию.

39. Растворимая соль IP, полученная в соответствии со способом по любому из пунктов 19-38.

40. Растворимая соль IP по пункту 39, отличающаяся тем, что растворимая соль IP представляет собой Na₆IP₆.

41. Соль IP₆ с чистотой по меньшей мере 70% (масс./масс.), включающая:

- (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат $\leq 2,0\%$ (масс./масс.),
- (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат $\leq 4,0\%$ (масс./масс.),
- (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат $\leq 5,0\%$ (масс./масс.), и,
- (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат $\leq 3,0\%$ (масс./масс.).

42. Соль IP₆ по пункту 41 с чистотой по меньшей мере 80% (масс./масс.), включающая:

- (i) DL-инозитол 1,2,3,4,6-пентафосфат $\leq 1,4\%$ (масс./масс.),
- (ii) DL-инозитол 1,2,3,5,6-пентафосфат $\leq 2,1\%$ (масс./масс.),
- (iii) DL-инозитол 1,2,4,5,6-пентафосфат $\leq 2,6\%$ (масс./масс.), и,
- (iv) DL-инозитол 1,3,4,5,6-пентафосфат $\leq 0,52\%$ (масс./масс.).

43. Соль IP₆ по любому из пунктов 41-42, отличающаяся тем, что соль представляет собой натриевую соль.

44. Соль IP₆ по пункту 43, отличающаяся тем, что соль представляет собой гексанатриевую соль.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соль IP по пункту 39, соль IP₆ по любому из пунктов 40-44 или их смесь.

46. Фармацевтическая композиция по пункту 45, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция предназначена для инъекций.

47. Фармацевтическая композиция по пункту 46, отличающаяся тем, что фармацевтическую композицию вводят парентерально.

48. Фармацевтическая композиция по пункту 47, отличающаяся тем, что парентеральное введение осуществляют внутривенно.

49. Фармацевтическая композиция по пункту 48, отличающаяся тем, что внутривенное введение осуществляют путем внутривенной инфузии.

50. Фармацевтическая композиция по пункту 49, отличающаяся тем, что внутривенную инфузию осуществляют посредством диализной системы.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 45-50, отличающаяся тем, что концентрация соли IP или соли IP₆ находится в диапазоне от около 0,001 мг/мл до около 100 мг/мл.

52. Фармацевтическая композиция по пункту 51, включающая:

- (a) от около 10 мг/мл до около 100 мг/мл соли IP₆,
- (b) от около 0,001 мг/мл до 50 мг/мл по меньшей мере одного агента, регулирующего тоничность, и

(с) воду.

53. Фармацевтическая композиция по пункту 52, отличающаяся тем, что соль IP_6 представляет собой Na_6IP_6 .

54. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 52-53, дополнительно включающая рН-буферный раствор.

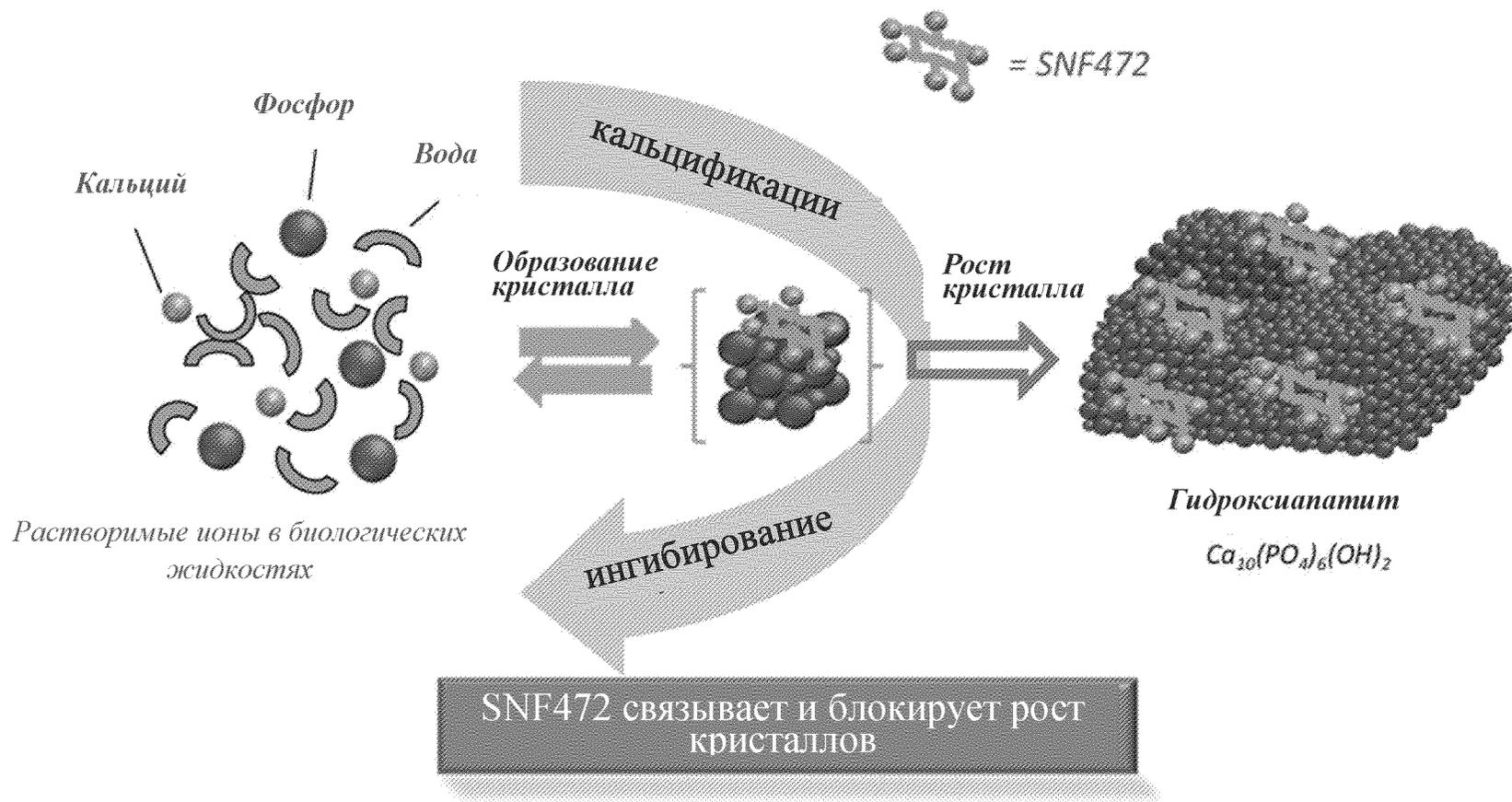
55. Комбинированное лечение, включающее соединение, полученное в соответствии со способом по любому из пунктов 1-38, растворимую соль IP по пункту 39, соль IP_6 по любому из пунктов 40-44, фармацевтическую композицию по любому из пунктов 45-54, и по меньшей мере второй терапевтический агент или терапию.

56. Набор, включающий соединение, полученное в соответствии со способом по любому из пунктов 1-38, растворимую соль IP по пункту 39, соль IP_6 по любому из пунктов 40-44, фармацевтическую композицию по любому из пунктов 45-54 или комбинированное лечение по пункту 55, и инструкцию по применению.

57. Способ лечения или профилактики эктопической кальцификации или ее последствий у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения, полученного в соответствии со способом по любому из пунктов 1-38, растворимой соли IP по пункту 39, соли IP_6 по любому из пунктов 40-44, фармацевтической композиции по любому из пунктов 45-54, комбинированного лечения по пункту 55 или набора по пункту 56.

58. Способ по пункту 57, отличающийся тем, что субъект находится на гемодиализе.

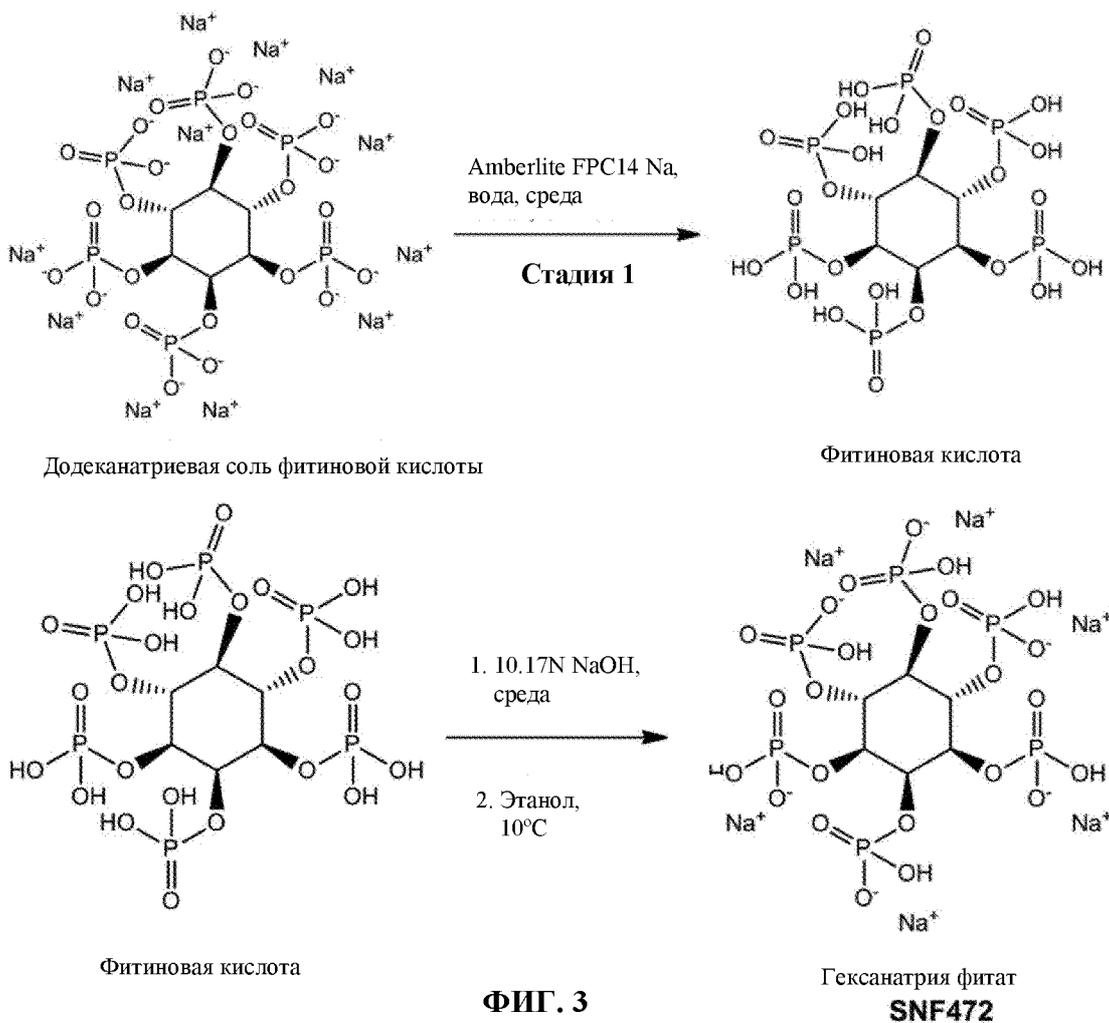
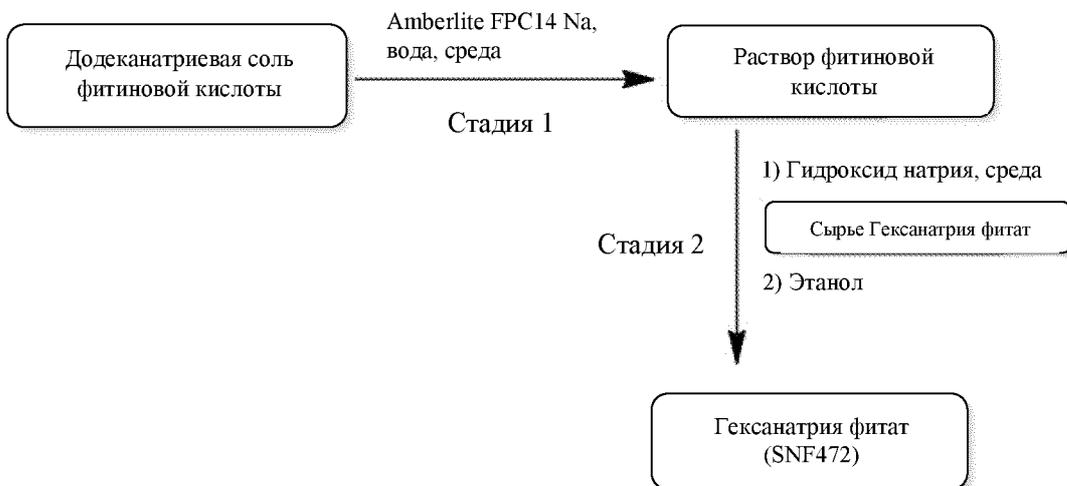
59. Способ по любому из пунктов 57-58, отличающийся тем, что субъект страдает почечной недостаточностью терминальной стадии.



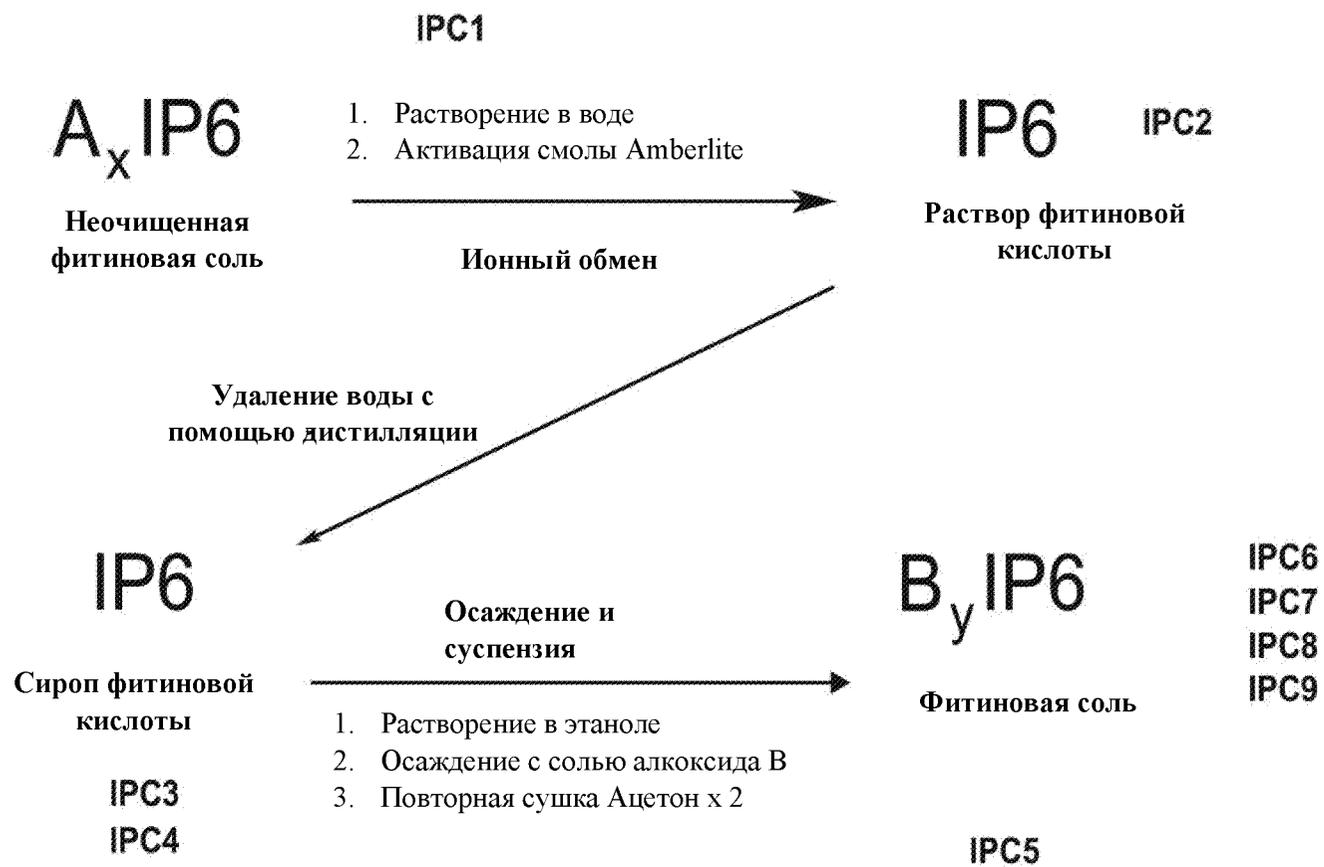
ФИГ. 1

Молекулярная формула	$C_6H_{12}O_{24}P_6Na_6$	$C_6H_{12}O_{24}P_6K_6$	$C_6H_{12}O_{24}P_6(NH_4)_6$	$C_6H_{13}O_{24}P_6Na_5$
Молекулярный вес	792 г/моль	888.6 г/моль	762 г/моль	770 г/моль
Структурная формула				
Изомерия	Молекулы имеют в своей структуре шесть асимметричных углеродов и располагаются в плоскости симметрии, превращаясь таким образом в мезо-изомеры. Они не являются хиральными соединениями (энантиомеры отсутствуют). Молекулы не имеют других химических особенностей, которые могли бы привести к возникновению изомерии.			
Хиральность/Стереохимия	Оптически неактивные соединения.			

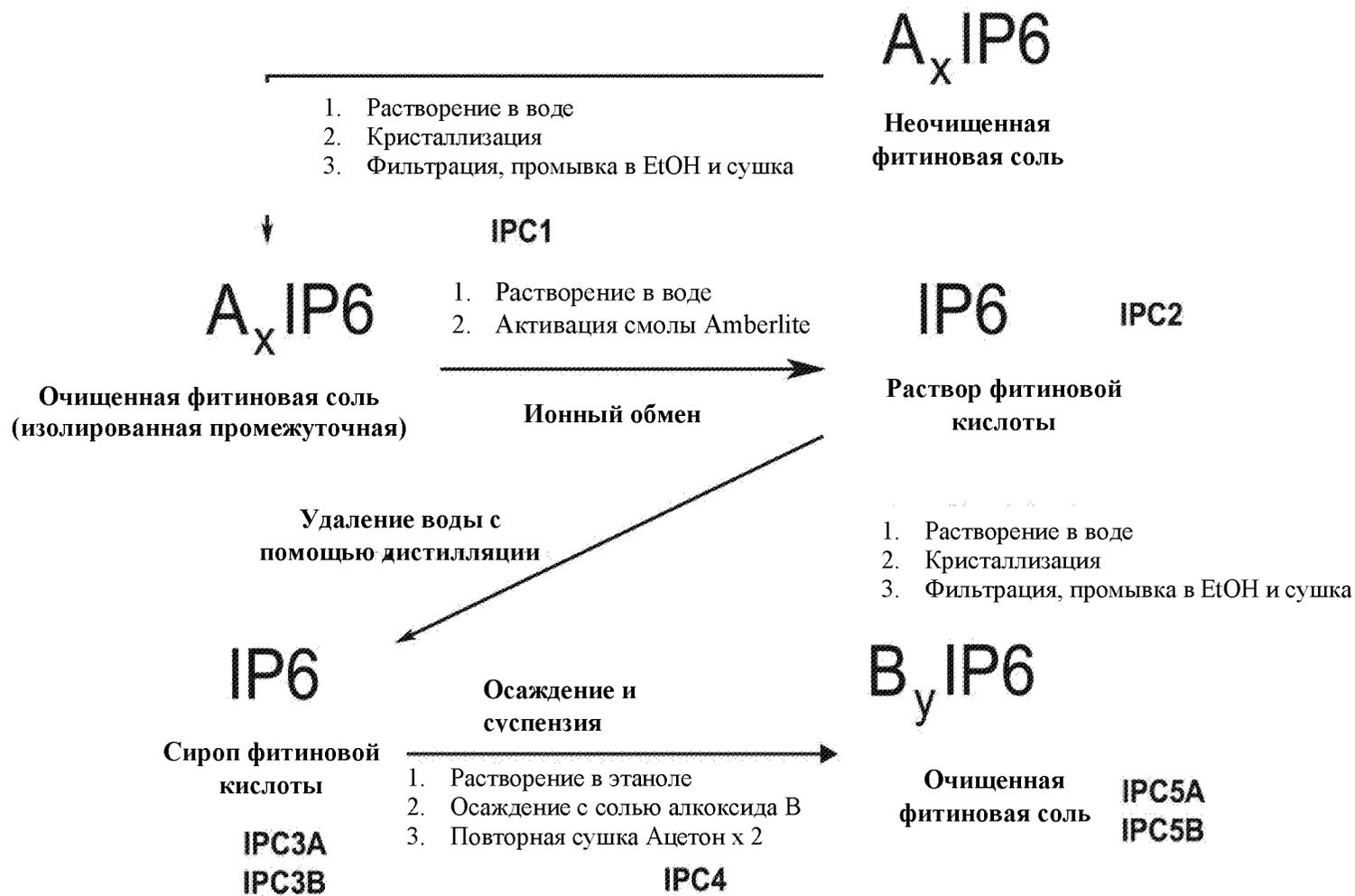
ФИГ. 2



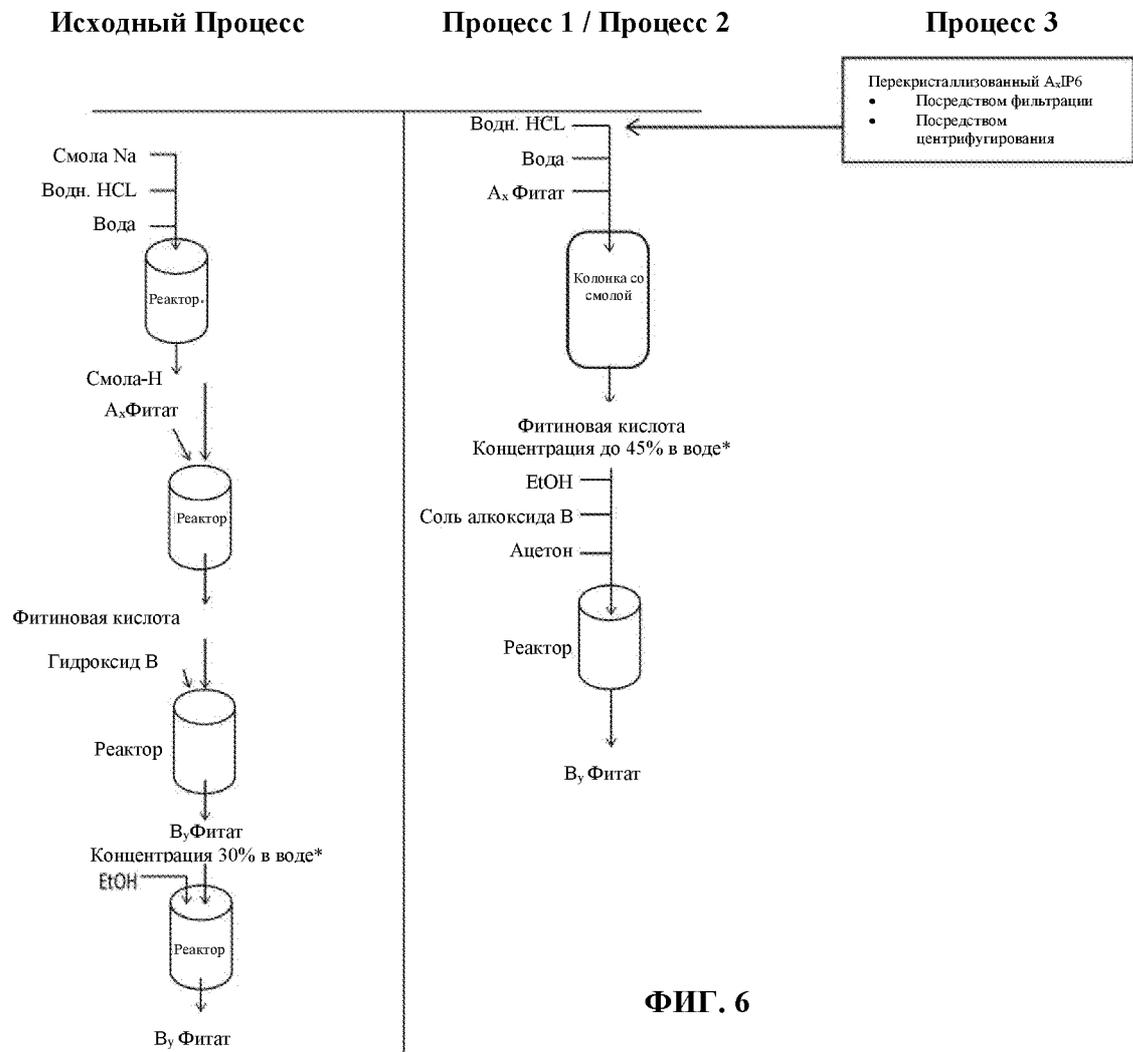
ФИГ. 3



ФИГ. 4

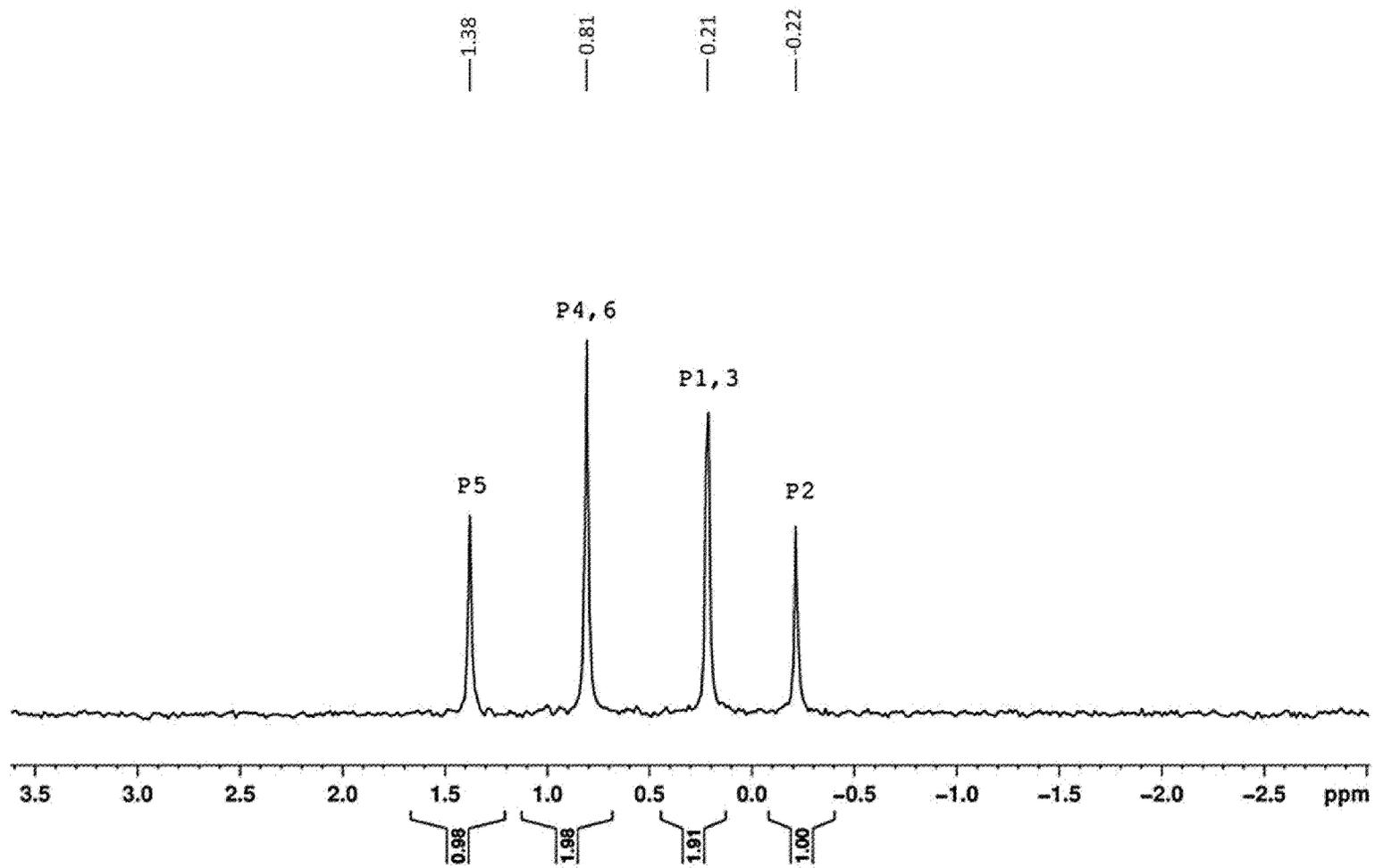


ФИГ. 5

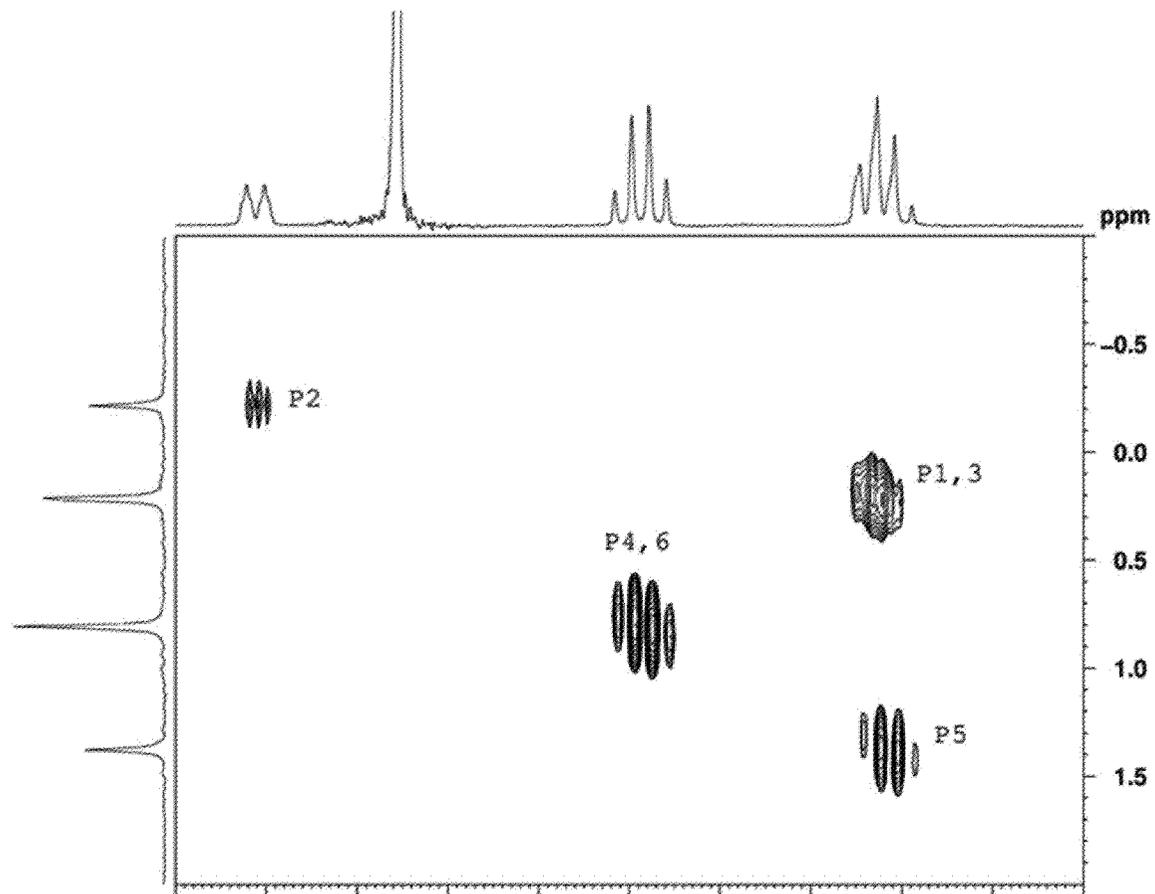


ФИГ. 6

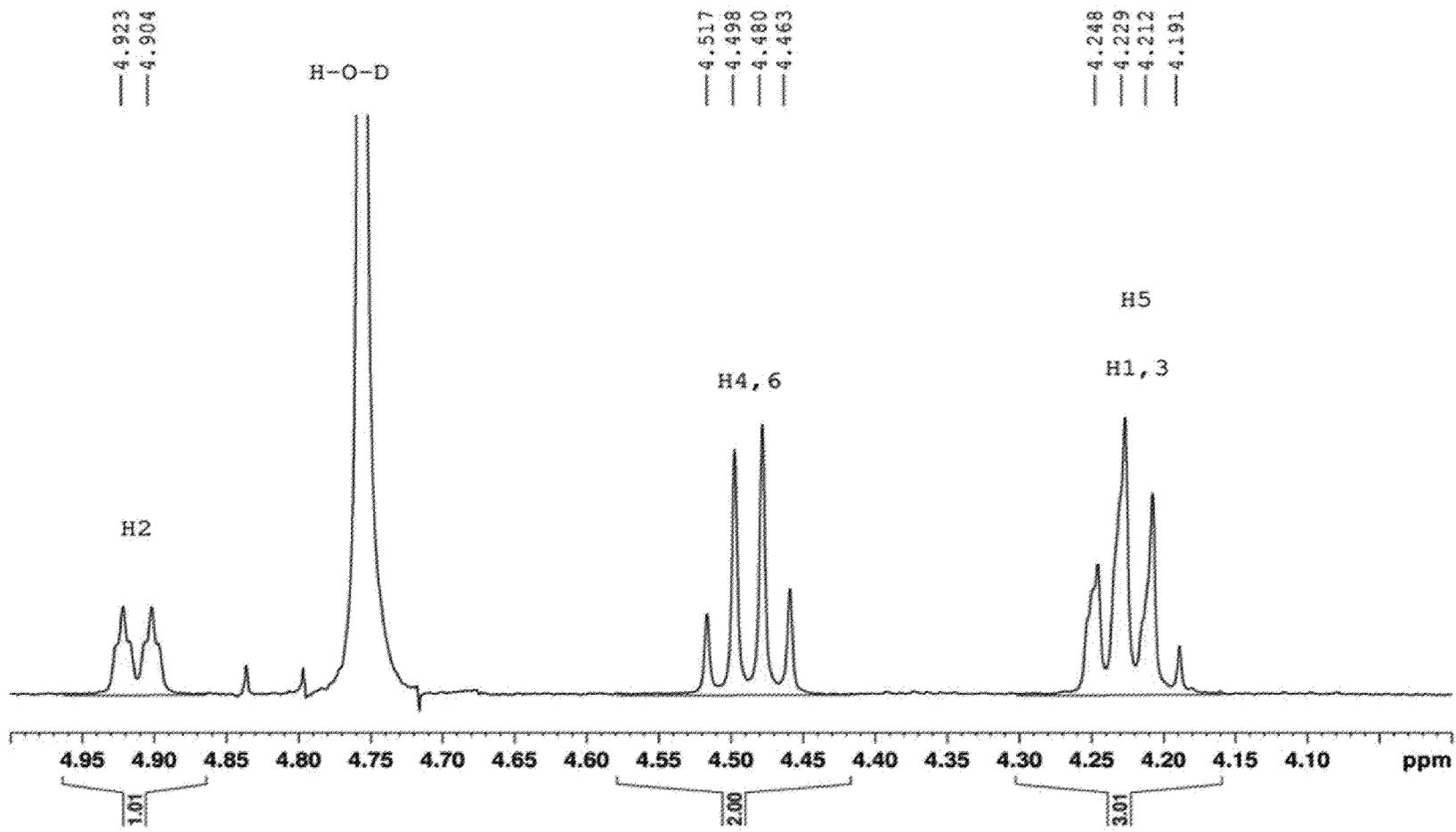
*: обеспечение стабильности при концентрировании



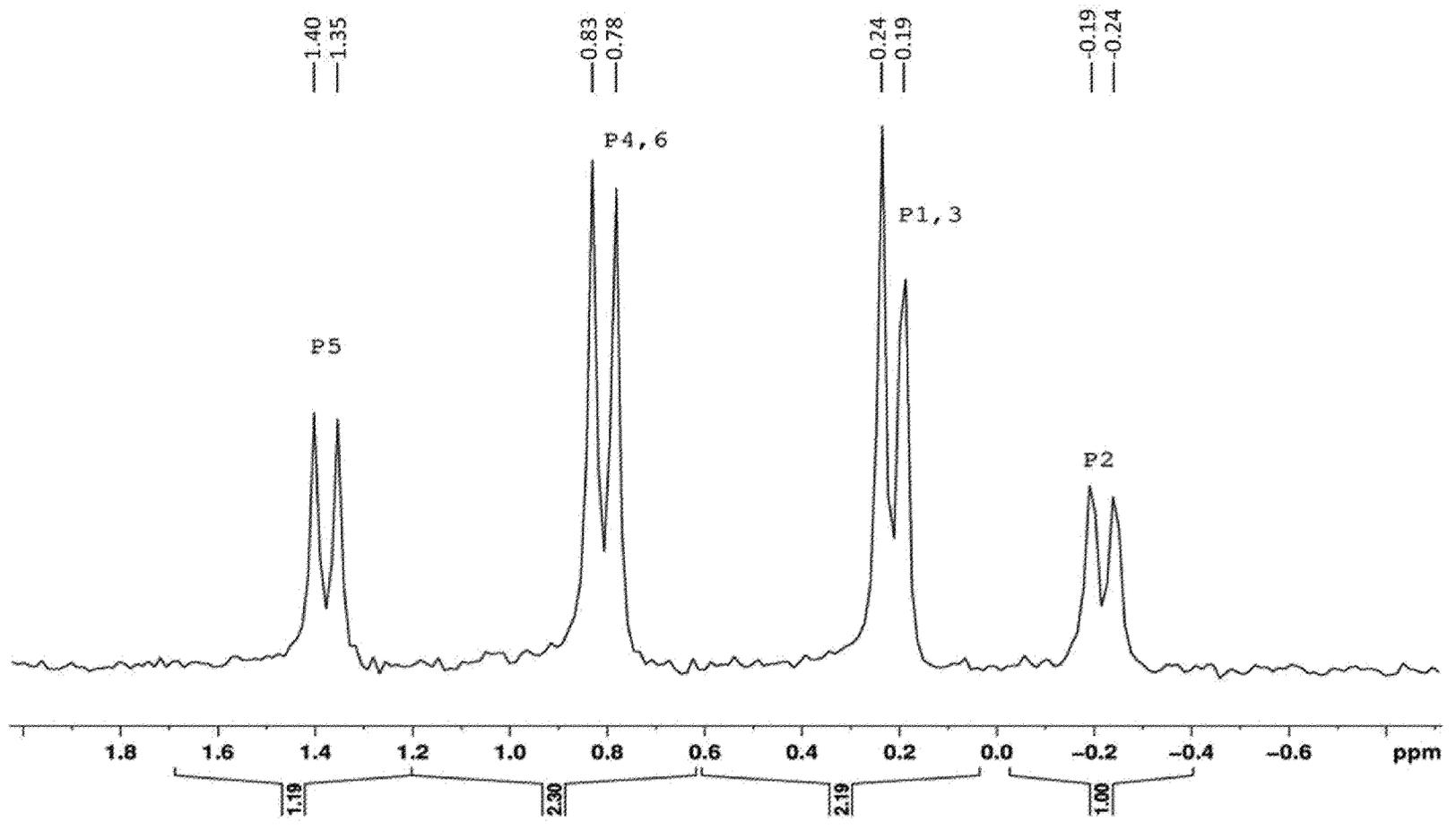
ФИГ. 7



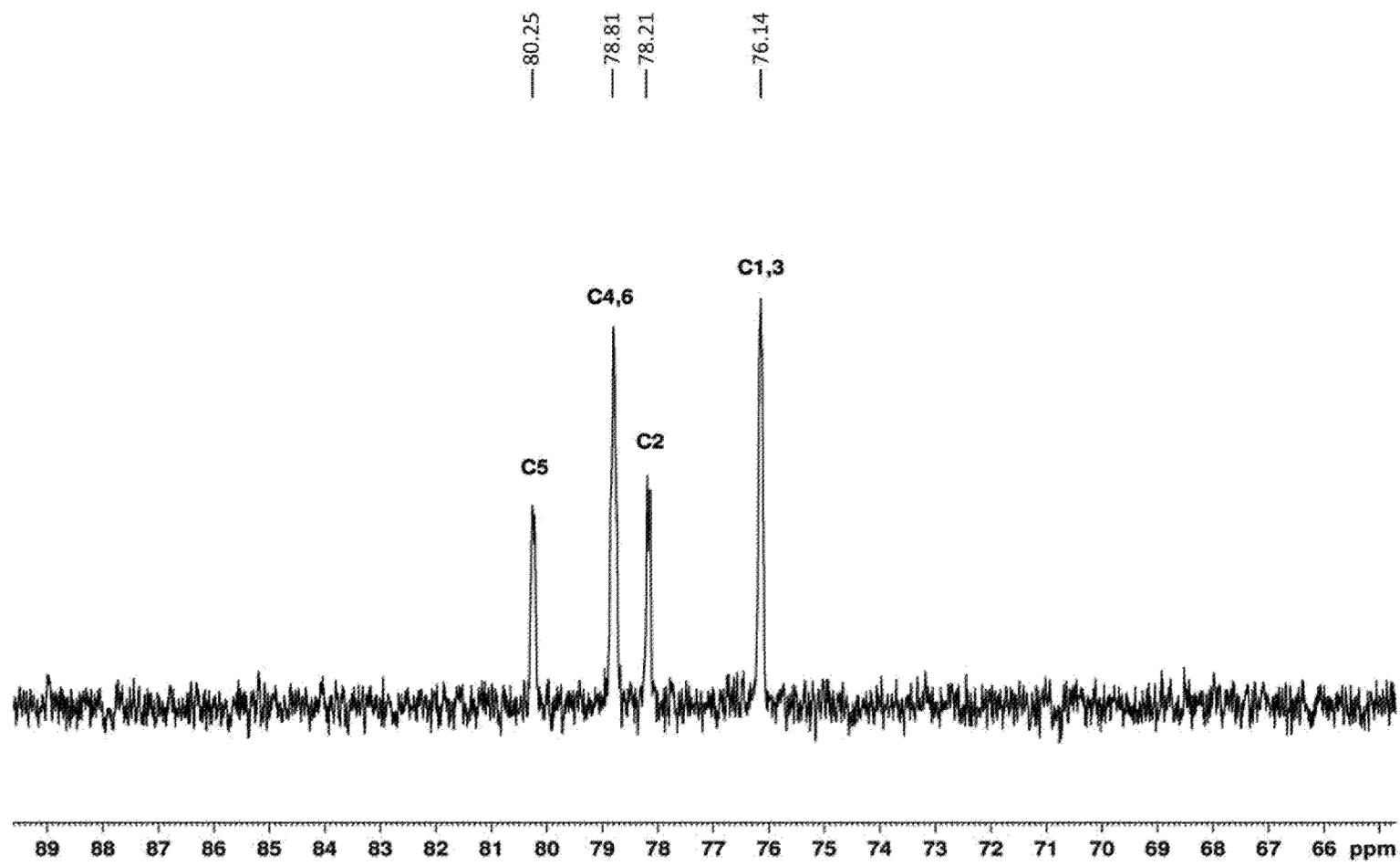
ФИГ. 8



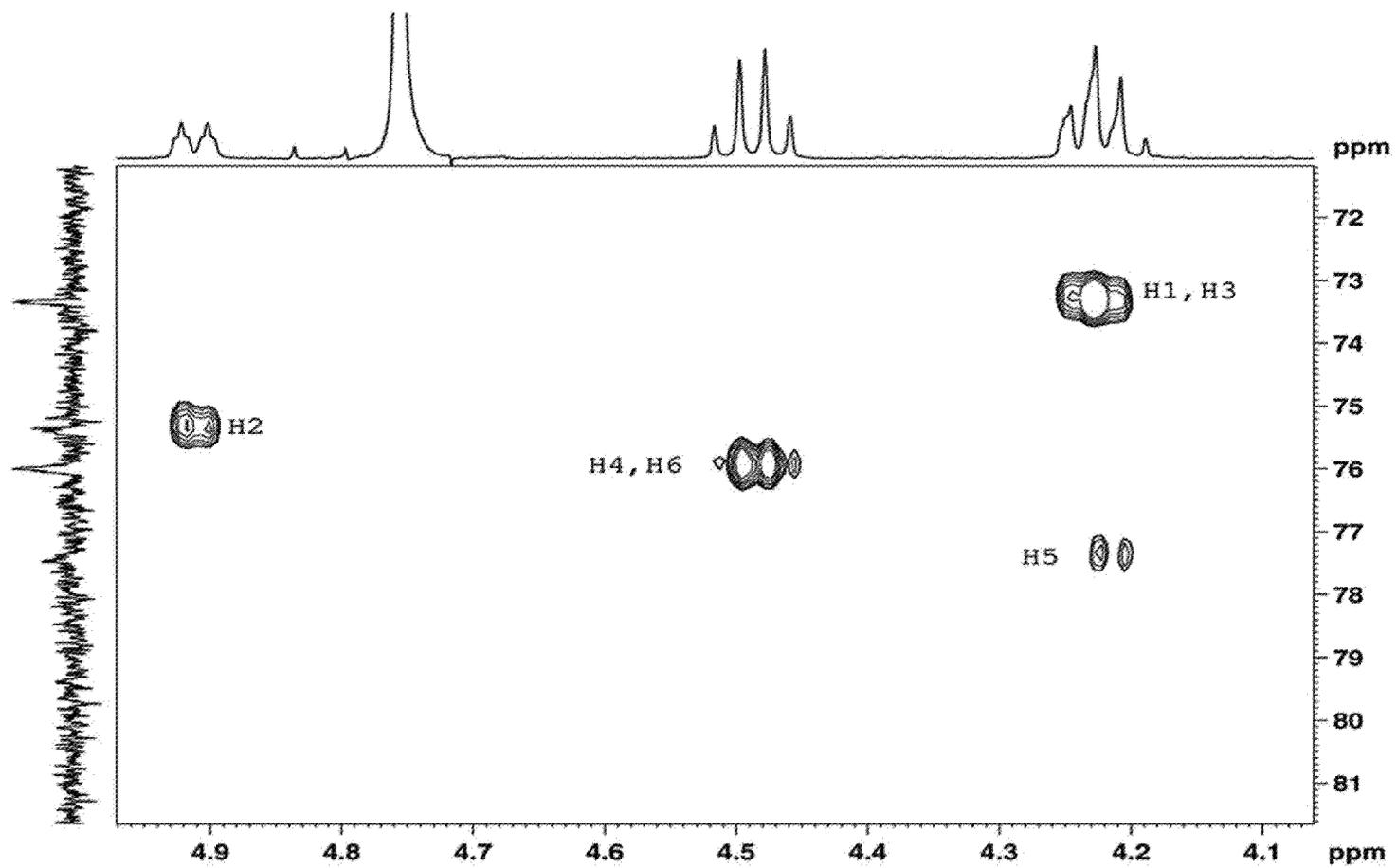
ФИГ. 9



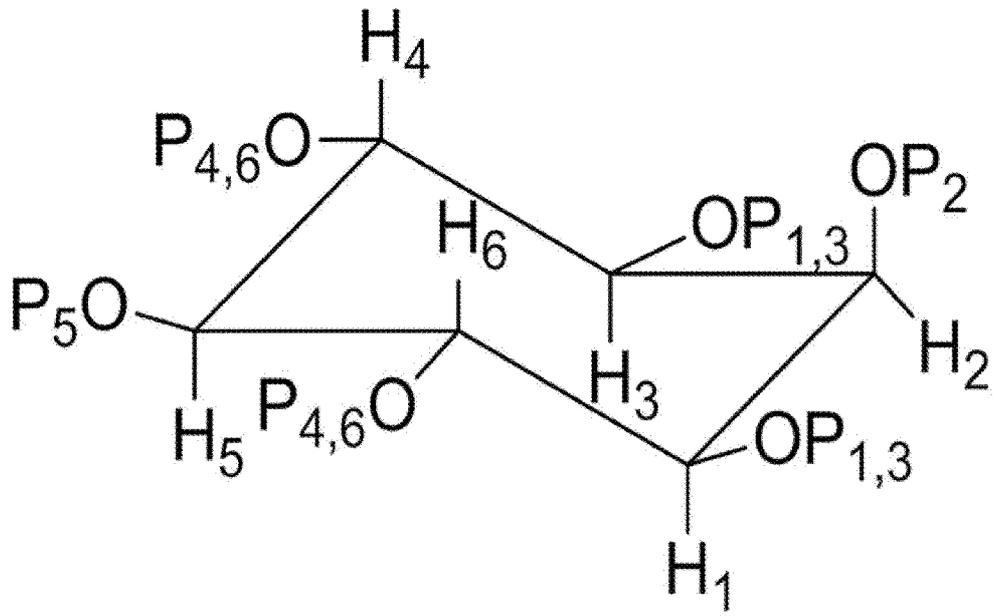
ФИГ. 10



ФИГ. 11

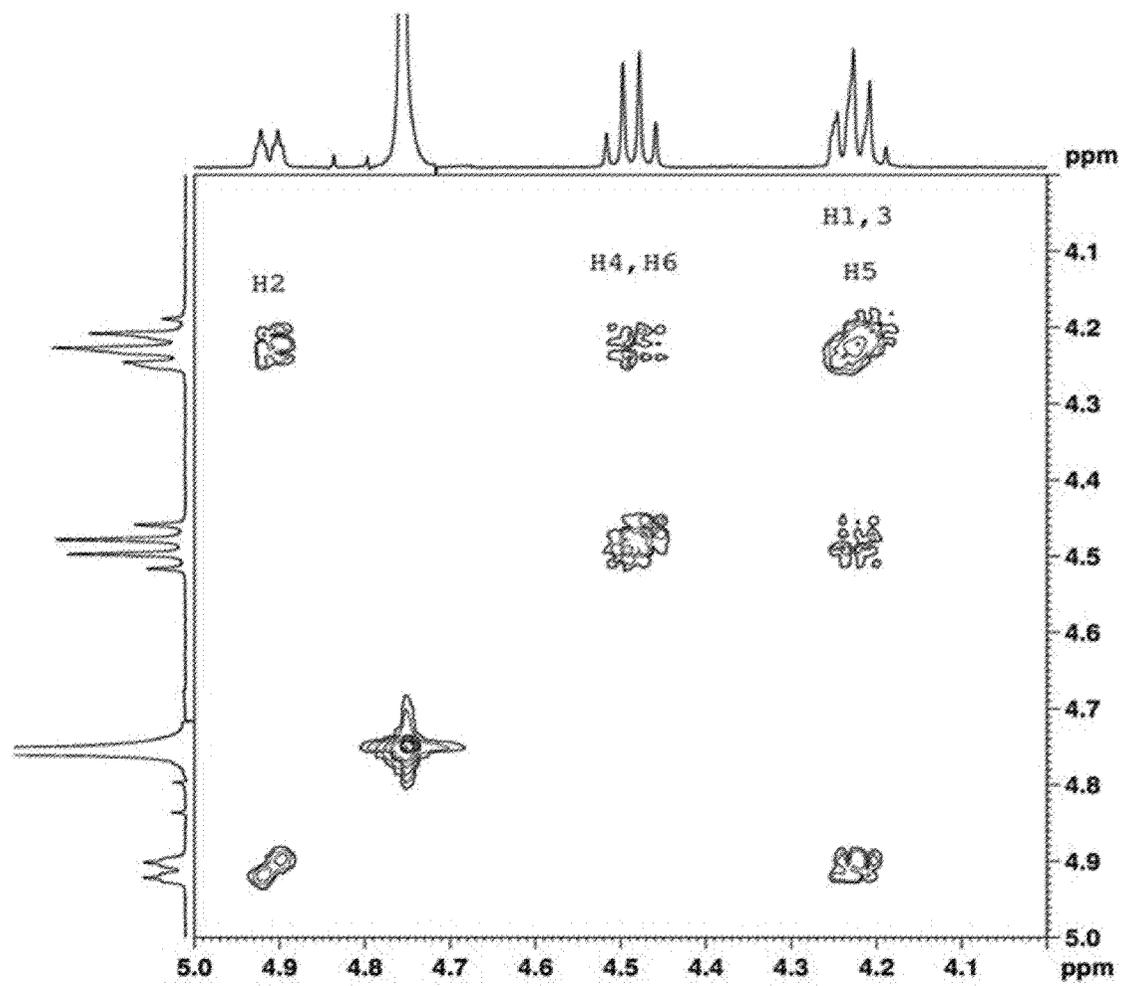


ФИГ. 12

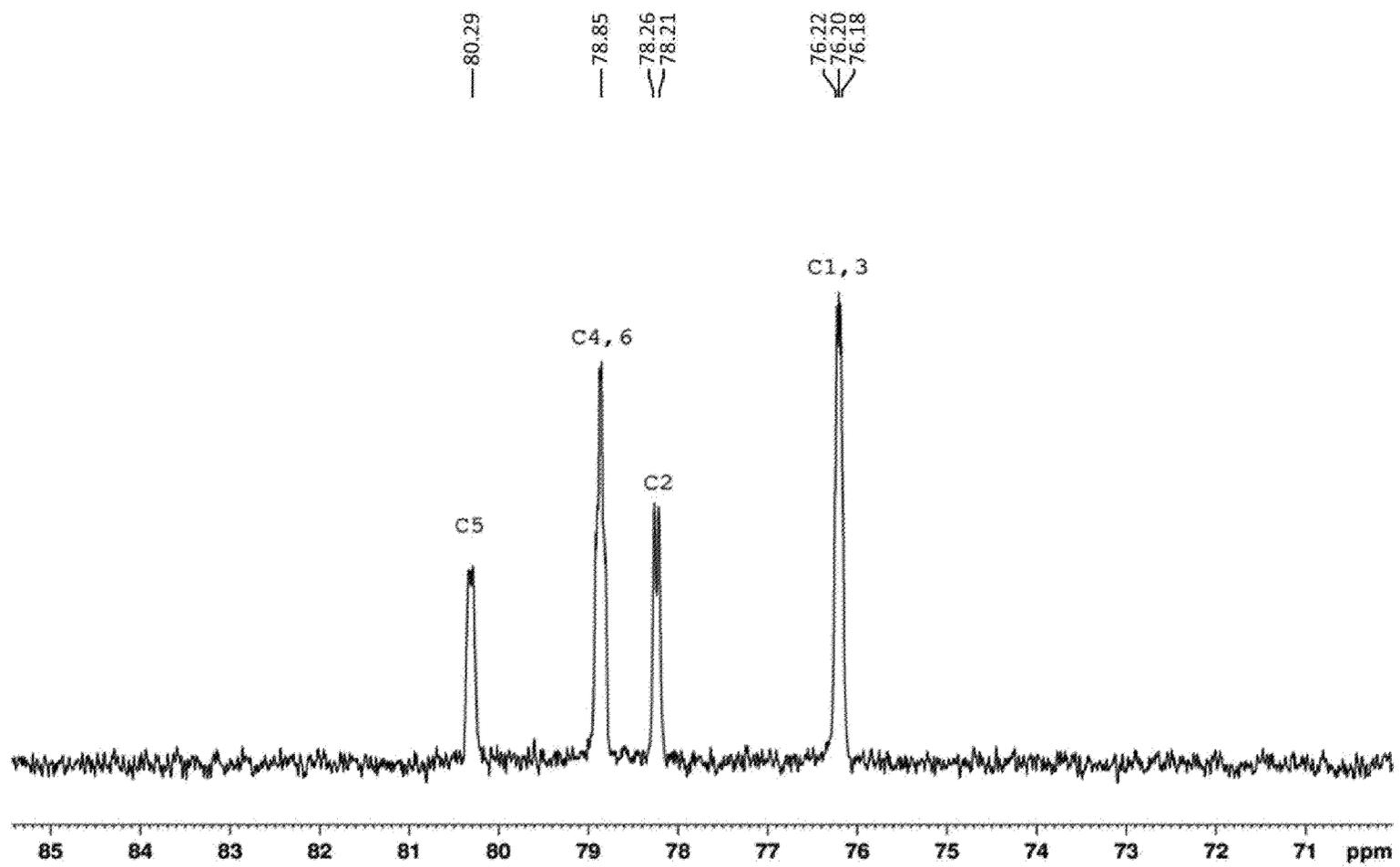


OP – фосфатный фрагмент

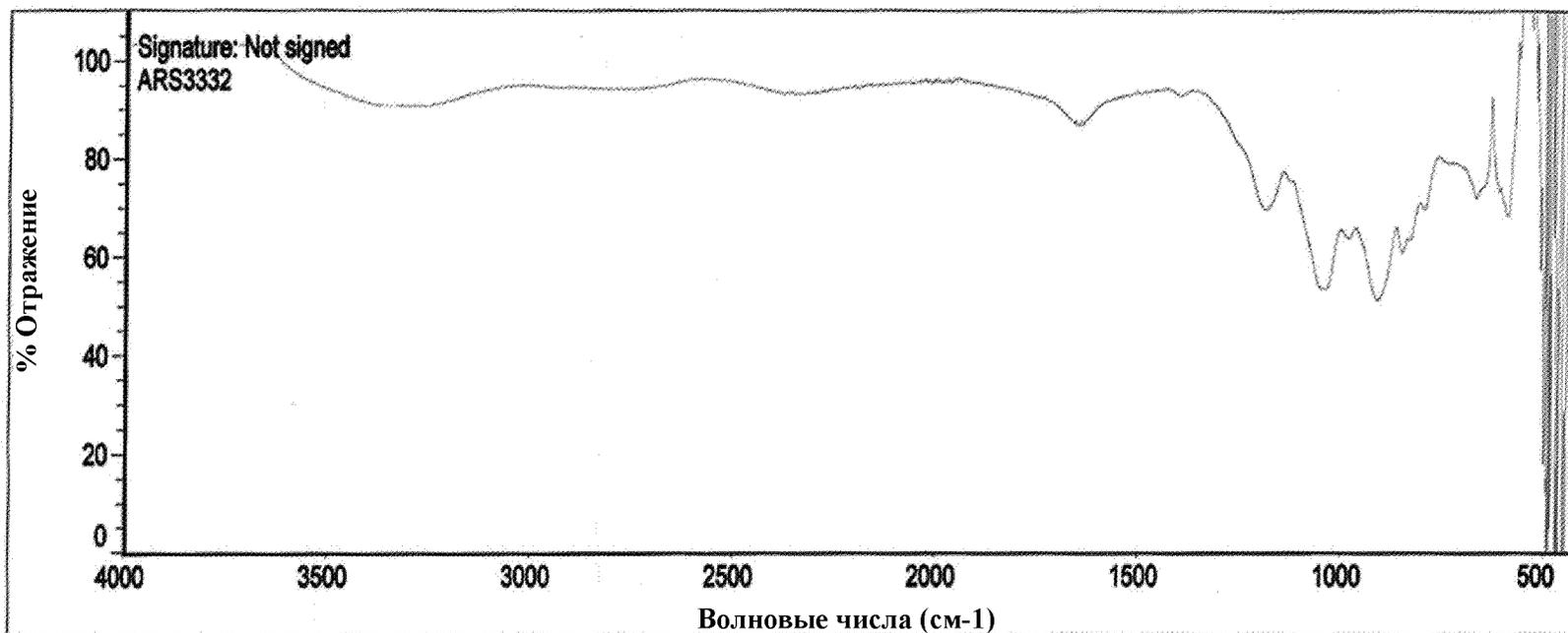
ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15

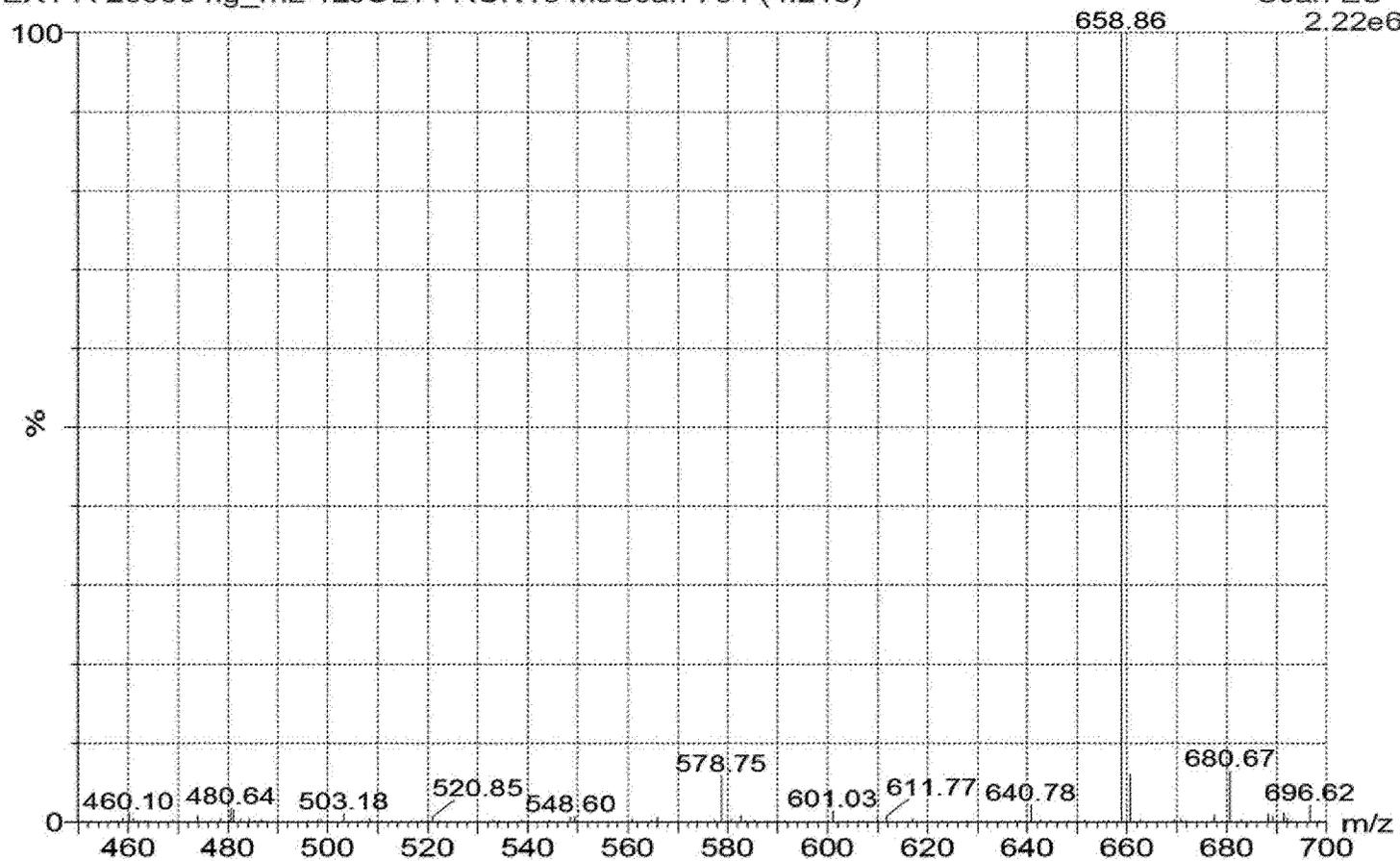


ФИГ. 16

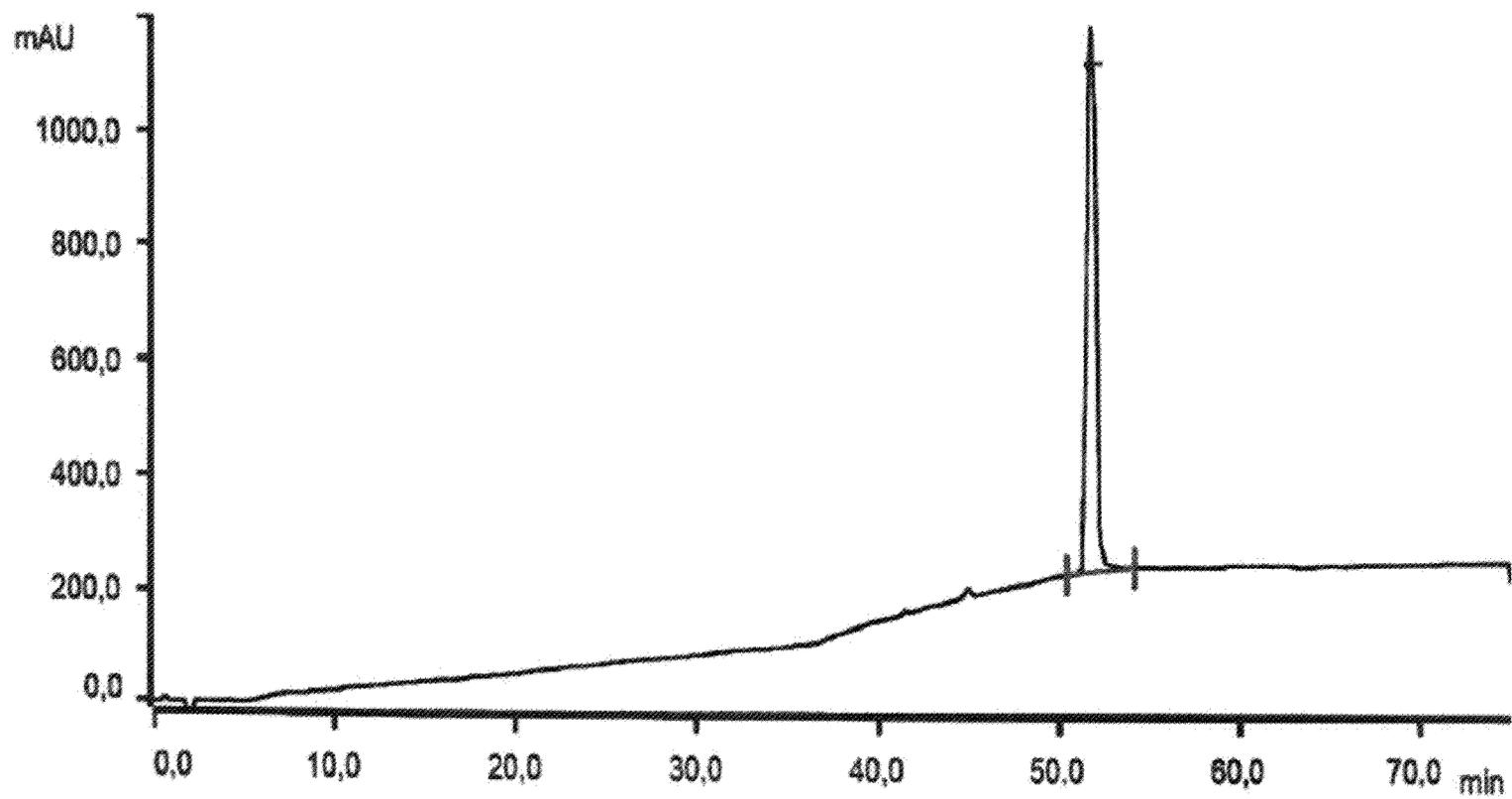
Фитиновая кислота

EXT A 20000 ng_mL 12JUL11 RUN13 MsScan 764 (4.218)

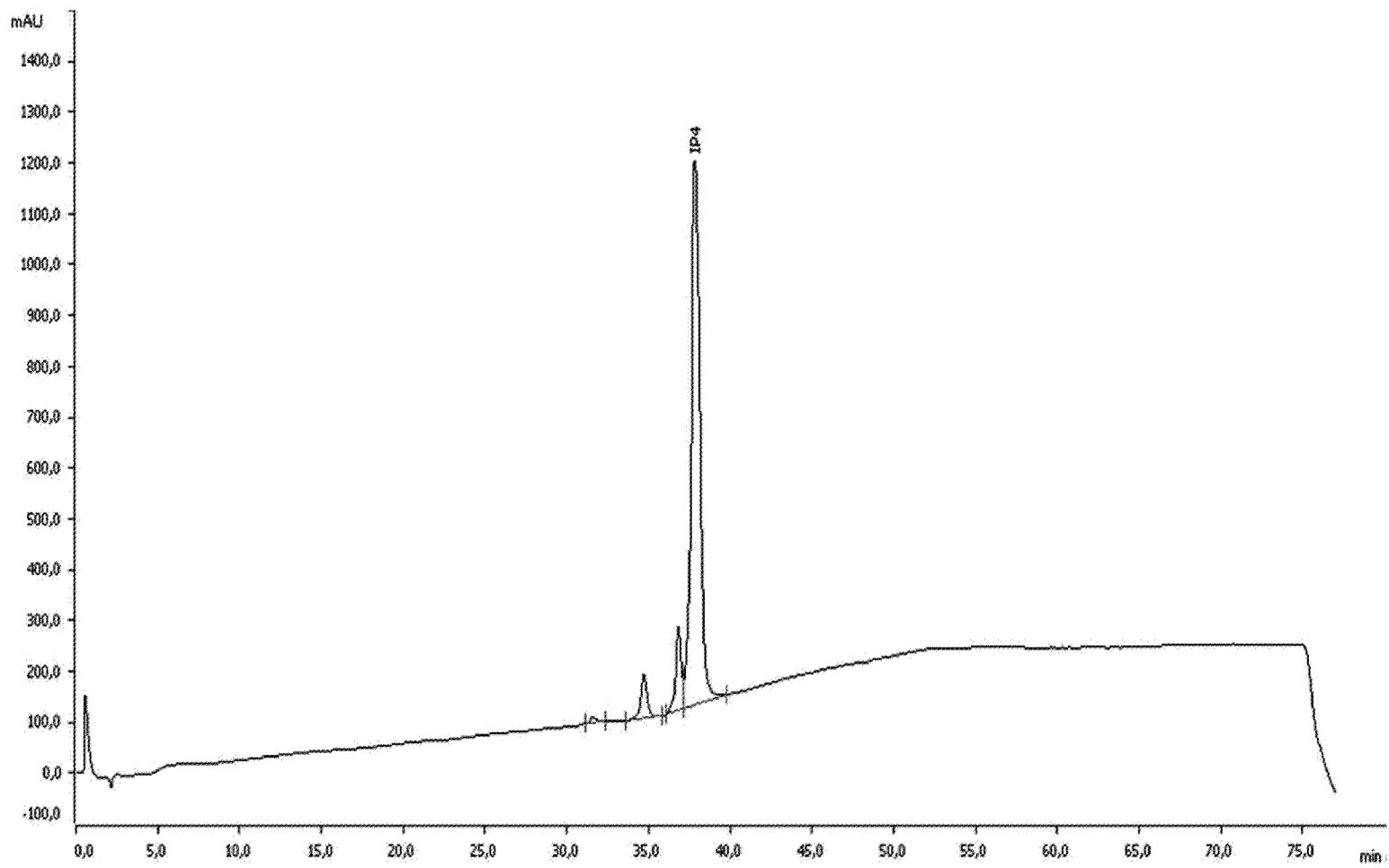
Scan ES-
2.22e6



ФИГ. 17



ФИГ. 18



ФИГ. 19