



(51) МПК
C07D 475/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2006121341/04**, 17.11.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.11.2004

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.11.2003 US 60/520,377

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2008** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **27.11.2011** Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 191335 A1**, 28.08.1986. **EP 79574 A1**, 25.05.1983. **SADAO MATSUURA et al.** "Stereochemistry of Biopterin Cofactor and Facile Methods for the Determination of the Stereochemistry of a Biologically Active 5,5,7,8-Tetrahydropterin 1,2,3" *J. of BIOCHEMISTRY*, 1985, v.98, no.5, p.1341-1347. **EP 3855336**, 05.09.1990. **RU 2162841 C2**, 10.02.2001. **US 6544494 B2**, 08.04.2003. **US 6995158 B2**, 07.02.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **19.06.2006**

(86) Заявка РСТ:
IB 2004/004447 (17.11.2004)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2005/065018 (21.07.2005)

Адрес для переписки:

**101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
 кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
 Веселицкой, рег. № 11**

(72) Автор(ы):

**МОЗЕР Рудольф (CH),
 ГРЁН Виола (CH),
 ЭГГЕР Томас (CH),
 БЛАТТЕР Фритц (CH)**

(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ЭПРОВА АГ (CH)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДИГИДРОХЛОРИДА (6R)-L-ЭРИТРО-ТЕТРАГИДРОБИОПТЕРИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым кристаллическим формам дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, их гидратам и/или сольватам (вариантам), приведены данные характеристические рентгенограммы

дифракционных полос на порошке с излучением $\text{CuK}\alpha 1$ с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å). Указанные модификации могут быть использованы для лечения неврологического расстройства. Изобретение также относится к

фармацевтическим композициям (вариантам), которые могут содержать дополнительно фолат, отдельно или вместе с аргинином в эффективном количестве. При этом фолатом является фолевая кислота или тетрагидрофолат, выбираемый из тетрагидрофолевой кислоты, 5,10-метилтетрагидрофолевой кислоты, 10-формилтетрагидрофолевой кислоты, 5-формилтетрагидрофолевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолевой кислоты, или ее полиглутамат или ее фармацевтически приемлемая соль. Изобретение также относится к способам получения (вариантам) указанных кристаллических модификаций. Например,

способ получения кристаллической формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина включает растворение дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина при температуре окружающей среды в воде, и (1) охлаждение раствора до низкой температуры с отверждением раствора, и удаление воды при давлении в интервале от 0,01 до 1 мбар, или (2) удаление воды из упомянутого водного раствора путем фильтрования и высушивания с испарением воды, и выделение упомянутой кристаллической формы. 25 н. и 17 з.п. ф-лы, 18 табл., 15 ил.

R U 2 4 3 4 8 7 0 C 2

R U 2 4 3 4 8 7 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 475/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2006121341/04, 17.11.2004**

(24) Effective date for property rights:
17.11.2004

Priority:

(30) Priority:
17.11.2003 US 60/520,377

(43) Application published: **10.01.2008 Bull. 1**

(45) Date of publication: **27.11.2011 Bull. 33**

(85) Commencement of national phase: **19.06.2006**

(86) PCT application:
IB 2004/004447 (17.11.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/065018 (21.07.2005)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv. 15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**MOZER Rudol'f (CH),
GREN Viola (CH),
EhGGER Tomas (CH),
BLATTER Fritts (CH)**

(73) Proprietor(s):

MERK EhPROVA AG (CH)

(54) **CRYSTALLINE FORMS OF (6R)-L-ERYTHRO-TETRAHYDROBIOPTERIN DIHYDROCHLORIDE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel crystalline forms of (6R)-L-erythro-tetrahydrobiopterin dihydrochloride, hydrates and/or solvates (versions) thereof, for which characteristic powder diffraction patterns with radiation $Cu_{K\alpha 1}$ are given, with characteristic peaks expressed in values of d (Å). Said modifications can be used to treat neurological disorder. The invention also relates to pharmaceutical compositions (versions) which may additionally contain folate, separately or together with arginine in an effective amount. The folate is folic acid or tetrahydrofolate selected from tetrahydrofolic acid, 5,10-methylene-tetrahydrofolic acid, 10-formyl-tetrahydrofolic acid, 5-formyl-

tetrahydrofolic acid or 5-methyl-tetrahydrofolic acid, or polyglutamate thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also relates to methods of producing (versions) said crystalline modifications. For example, the method of producing crystalline form A of (6R)-L-erythro-tetrahydrobiopterin dihydrochloride involves dissolving (6R)-L-erythro-tetrahydrobiopterin dihydrochloride in water at ambient temperature, and (1) cooling the solution to a low temperature with solidification of the solution, and removing water at pressure ranging from 0.01 to 1 mbar, or (2) removing water from said aqueous solution by filtering and drying with evaporation of water, and extracting said crystalline form.

EFFECT: improved properties of compounds.

42 cl, 18 tbl, 15 dwg, 6 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Представленное изобретение касается кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина и их гидратов и сольватов.

5 Это изобретение также касается способов получения кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина и их гидратов и сольватов.

10 Это изобретение также касается композиций, которые содержат выбранные и стабильные кристаллические формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина или их гидрат и фармацевтически приемлемый носитель.

15 Известно, что биосинтез нейротрансмиттерных катехоламинов из фенилаланина требует кофактора тетрагидробиоптерина, (6R)-2-амино-4-оксо-6-[(1R,2S)-1,2-дигидроксипропил]-5,6,7,8-тетрагидроптеридин в соответствии с формулой (I),

20

25

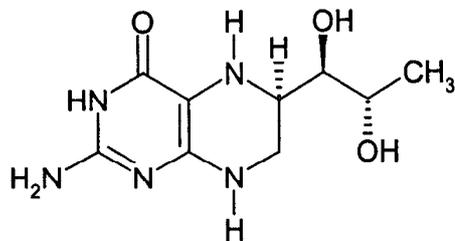
30

35

40

45

50



(I),

на стадии монооксигенирования фенилаланина и тирозина. Предполагают, что биосинтез катехоламина регулируется в большей мере кофактором тетрагидробиоптерина, и что уменьшение кофактора в центральной нервной системе вызывает некоторые неврологические расстройства, такие как паркинсонизм и атипичная фенилкетонурия. Поэтому, соединение формулы I является эффективным терапевтическим агентом для лечения упомянутых расстройств у млекопитающих нуждающихся в этом.

Соединение формулы I сложно перерабатывать и поэтому его получают и используют в форме его дигидрохлоридной соли (Schircks Laboratories, CH-8645 Jona, Switzerland) в ампулах запаянных в атмосфере азота для предотвращения деградации вещества вследствие его гигроскопичности и чувствительности к окислению. Патент US с номером 4649197 описывает сложности разделения дигидрохлорида 6(R)- и 6(S)-L-эритро-тетрагидробиоптерин на диастереомеры вследствие плохой кристалличности дигидрохлорида 6(R,S)-L-эритро-тетрагидробиоптерина. В EP-A1-0079574 описывается получение тетрагидробиоптерина, в котором как промежуточный продукт получают твердый дигидрохлорид тетрагидробиоптерина. S. Matsuura и др. описывают в Chemistry Letters 1984, страницы 735-738 и Heterocycles, Том 23, № 12, 1985 страницы 3115-3120 дигидрохлорид 6(R)-тетрагидробиоптерина как кристаллическое твердое вещество в форме бесцветных игл, которое характеризуется рентгеноструктурным анализом описанным в J. Biochem. 98, 1341-1348 (1985). Для кристаллического продукта было найдено значение оптического вращения $6,81^\circ$, которое почти совпадает с оптическим вращением в $6,51^\circ$ описанным для кристаллического твердого продукта в форме белых кристаллов из примера 6 патента EP-A2-0 191 335.

Полученные во время исследований и обработки данных результаты по дигидрохлориду (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерину показали, что известные кристаллические твердые вещества можно обозначить как форма В, для которой

были найдена характеристическая рентгенограмма дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

8,7 (vs), 6,9 (w), 5,90 (vw), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (w),
4,00 (s), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (w), 3,32 (m), 3,23 (s), 3,17 (w), 3,11 (vs), 3,06 (w),
2,99 (w), 2,96 (w), 2,94 (m), 2,87 (w), 2,84 (s), 2,82 (m), 2,69 (w), 2,59 (w), 2,44
(w). Характеристическая рентгенограмма дифракционных полос на порошке
показана на фиг. 2.

Тут и далее аббревиатуры в скобках означают: (vs) = очень сильноинтенсивный; (s) = сильноинтенсивный; (m) = средней интенсивности; (w) = слабо интенсивный; и (vw) = очень слабоинтенсивный.

Полиморф В представляет собой слегка гигроскопичный ангидрат с наивысшей термодинамической стабильностью приблизительно при 20 °С. Кроме того, форму В можно легко получить и переработать благодаря ее термической стабильности, возможности получения используя целевые условия, ее приемлемой морфологии и размеру частичек. Температура плавления составляет около 260 °С ($\Delta H_f > 140$ Дж/г), но это не точная температура плавления, поскольку точную определить невозможно из-за разложения вещества перед и во время плавления. Эти известные свойства делают полиморфную форму В особенно пригодной для фармацевтического применения, которое происходит при повышенных температурах. Полиморф В можно получить как тонкодисперсный порошок с размером частичек в интервале от 0,2 мкм до 500 мкм.

Однако, существует необходимость и в других пригодных формах дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерин с удовлетворительной химической и физической стабильностью для обеспечения безопасности переработки по время производства и получения готовых лекарственных форм, так же как и для обеспечения высокой устойчивости при хранении в ее чистой форме или в форме рецептур. Кроме того, очень необходимы способы получения полиморфа В и других кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в больших объемах в контролируемых условиях.

Результаты полученные во время исследований дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина указывают на то, что соединение может существовать в разных кристаллических формах, включая полиморфные формы

и сольваты. Неиссякающий интерес в этой области требует эффективного и надежного способа получения индивидуальных кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина и контролируемых условий кристаллизации с получением кристаллических форм, которые, предпочтительно, являются стабильными и легко перерабатываемыми и получаемыми при производстве и получении лекарственных форм, которые обеспечивают высокую стабильность при хранении в форме индивидуального вещества или в форме конечного продукта, или который обеспечивает менее стабильные формы пригодные в качестве промежуточных форм для контролируемой кристаллизации при получении стабильных форм.

1. Полиморфные формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Полиморфные формы А, В, F, J и К являются ангидратами, которые абсорбируют до приблизительно 3% массовых воды, когда выдерживаются во влажной атмосфере при температуре окружающей среды.

Первым объектом изобретения является кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

15,5 (vs), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), и 3,18 (m);

тут далее обозначается как форма А.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

15,5 (vs), 12,0 (m), 6,7 (m), 6,5 (m), 6,3 (w), 6,1 (w), 5,96 (w), 5,49 (m), 4,89 (m), 3,79 (m), 3,70 (s), 3,48 (m), 3,45 (m), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,22 (m), 3,18 (m), 3,08 (m), 3,02 (w), 2,95 (w), 2,87 (m), 2,79 (w), 2,70 (w);

тут далее обозначается как форма А.

В другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристические полосы комбинационного рассеяния, выраженные в волновых числах (см^{-1}) при:

2934 (w), 2880 (w), 1692 (s), 1683 (m), 1577 (w), 1462 (m), 1360 (w), 1237 (w), 1108 (w), 1005 (vw), 881 (vw), 813 (vw), 717 (m), 687 (m), 673 (m), 659 (m), 550 (w), 530 (w), 492 (m), 371 (m), 258 (w), 207 (w), 101 (s), 87 (s) cm^{-1} ,

тут далее обозначается как форма А.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 1.

Полиморф А является слабо гигроскопичным и адсорбирует воду до приблизительно 3 массовых процентов, которая непрерывно выделяется при нагревании со скоростью 10 °C/минуту в интервале температур от 50 °C до 200 °C. Полиморф А является гигроскопическим ангидратом, который является метастабильной формой по сравнению с формой В; однако, она стабильна на протяжении нескольких месяцев в условиях окружающей среды, если хранить ее в плотно закрытом контейнере. Форма А является особенно пригодной как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму А можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

17,1 (vs), 4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,21 (m), и 3,19 (m),
тут далее обозначается как форма F.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

17,1 (vs), 12,1 (w), 8,6 (w), 7,0 (w), 6,5 (w), 6,4 (w), 5,92 (w), 5,72 (w), 5,11 (w), 4,92 (m), 4,86 (w), 4,68 (m), 4,41 (w), 4,12 (w), 3,88 (w), 3,83 (w), 3,70 (m),

3,64 (w), 3,55 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,33 (m), 3,31 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,19 (m), 3,09 (m), 3,02 (m), и 2,96 (m),

тут далее обозначается как форма F.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф F дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 6.

Полиморф F является слабо гигроскопичным и адсорбирует воду до приблизительно 3 массовых процентов, которая непрерывно выделяется при нагревании со скоростью 10 °C/минуту в интервале температур от 50 °C до 200 °C. Полиморф F является мета-стабильной формой и гигроскопичным ангидратом, который более стабилен нежели форма A при температурах ниже температуры окружающей среды и менее стабильной нежели форма B при повышенных температурах и форма F является особенно пригодной как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму F можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

14,6 (m), 3,29 (vs), и 3,21 (vs),

тут далее обозначается как форма J.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

14,6 (m), 6,6 (w), 6,4 (w), 5,47 (w), 4,84 (w), 3,29 (vs), и 3,21 (vs),

тут далее обозначается как форма J.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф J дигидрохлорида (6R)-L-

эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 10.

5 Полиморф J является слабо гигроскопичным и адсорбирует воду при переработке во влажной атмосфере. Полиморф J представляет собой метастабильную форму и гигроскопический ангидрат, и может быть трансформирован назад в форму E из которой его получают при выдерживании в атмосфере с высокой относительной влажностью, такой как относительная
10 влажность в 75%. Форма J особенно пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму J можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

20 Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

25 14,0 (s), 6,6 (w), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m),

тут далее обозначается как форма K.

30 В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками,
35 выраженными в значениях d (Å):

40 14,0 (s), 9,4 (w), 6,6 (w), 6,4 (w), 6,3 (w), 6,1 (w), 6,0 (w), 5,66 (w), 5,33 (w), 5,13 (vw), 4,73 (m), 4,64 (m), 4,48 (w), 4,32 (vw), 4,22 (w), 4,08 (w), 3,88 (w), 3,79 (w), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m),

тут далее обозначается как форма K.

45 В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф K дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую
50 рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 11.

Полиморф К является слабо гигроскопичным и адсорбирует воду до приблизительно 2,0 массовых процентов, которая непрерывно выделяется при нагревании со скоростью 10 °С/минуту в интервале температур от 50 °С до 200 °С. Полиморф К представляет собой мета-стабильную форму и гигроскопический ангидрат, который менее стабилен, нежели форма В при более высоких температурах и форма К особенно пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм, в частности, формы В. Полиморфную форма К можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

2. Гидратированные формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерин образует кристаллические гидраты форм С, D, E, H и O, в зависимости от способа получения.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

13,9 (vs), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 2,97 (m), и 2,93 (vs),

тут далее обозначается как форма С.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

18,2 (m), 15,4 (w), 13,9 (vs), 10,4 (w), 9,6 (w), 9,1 (w), 8,8 (m), 8,2 (w), 8,0 (w), 6,8 (m), 6,5 (w), 6,05 (m), 5,77 (w), 5,64 (w), 5,44 (w), 5,19 (w), 4,89 (w), 4,76 (w), 4,70 (w), 4,41 (w), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,37 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 3,06 (m), 3,02 (m), 2,97 (vs), 2,93 (m), 2,89 (m), 2,83 (m), и 2,43 (m),

тут далее обозначается как форма С.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат С дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 3.

Гидратированная форма С является слабо гигроскопичной и содержит воду в количестве приблизительно 5,5 массовых процентов, что указывает, на то что форма С представляет собой моногидрат. Гидрат С имеет температуру плавления около 94 °С. (ΔH_f приблизительно 31 Дж/г) и гидратированная форма С особенно пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму С можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

8,6 (s), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,88 (m), и 2,79 (m),

тут далее обозначается как форма D.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

8,6 (s), 6,8 (w), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,88 (w), 3,64 (w), 3,41 (w), 3,25 (w), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,94 (w), 2,92 (w), 2,88 (m), 2,85 (w), 2,80 (w), 2,79 (m), 2,68 (w), 2,65 (w), 2,52 (vw), 2,35 (w), 2,34 (w), 2,30 (w), и 2,29 (w),

тут далее обозначается как форма D.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат D дигидрохлорида (6R)-L-

эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 4.

5 Гидратированная форма D является слабо гигроскопичной и может содержать воду в количестве приблизительно от 5,0 до 7,0 массовых процентов, что указывает на то, что форма D представляет собой моногидрат. Гидрат D имеет температуру плавления около 153 °C (ΔH_f приблизительно 111 Дж/г) и является намного более стабильной формой нежели форма C и является даже более стабильной при выдерживании во влажной атмосфере при температуре окружающей среды. Поэтому, гидратированная форма D может использоваться при получении рецептур или как промежуточное соединение и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму D можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частиц, который обычно находится в интервале от 1 мкм до 20 приблизительно 500 мкм.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

15,4 (s), 4,87 (w), 3,69 (m), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,08 (m), 2,95 (m), и 2,87 (m),
30 тут далее обозначается как форма E.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

15,4 (s), 6,6 (w), 6,5 (w), 5,95 (vw), 5,61 (vw), 5,48 (w), 5,24 (w), 4,87 (w),
40 4,50 (vw), 4,27 (w), 3,94 (w), 3,78 (w), 3,69 (m), 3,60 (w), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,16 (w), 3,08 (m), 2,98 (w), 2,95 (m), 2,91 (w), 2,87 (m), 2,79 (w), 2,74 (w), 2,69 (w), и 2,62 (w),

45 тут далее обозначается как форма E.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат E дигидрохлорида (6R)-L-эритро-

тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на фиг. 5.

5 Гидратированная форма E имеет содержание воды приблизительно от 10 до 14 массовых процентов, что указывает на то, что форма E является дигидратом. Гидрат E образуется при температурах ниже комнатной температуры. Гидратированная форма E особенно пригодна как промежуточная
10 форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Она особенно пригодна при получении не содержащей воды формы J при высушивании в атмосфере азота или, необязательно, в вакууме. Форма E
15 является негигроскопичной и стабильной даже при высоких значениях относительной влажности, то есть, при относительной влажности выше приблизительно 60% и до приблизительно 85%. Полиморфную форму E можно
20 получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

25 Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

30 15,8 (vs), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m), и 2,67 (m),

тут далее обозначается как форма H.

35 В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму
40 дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

45 15,8 (vs), 10,3 (w), 8,0 (w), 6,6 (w), 6,07 (w), 4,81 (w), 4,30 (w), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,13 (w), 3,05 (w), 2,96 (m), 2,89 (m), 2,82 (w), и 2,67 (m),

тут далее обозначается как форма H.

50 В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат H дигидрохлорида (6R)-L-

эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 8.

5 Гидратированная форма Н имеет содержание воды от приблизительно 5,0 до 7,0 массовых процентов, что указывает на то, что форма Н представляет собой гигроскопический моногидрат. Гидратированная форма Н образуется при температурах ниже комнатной температуры. Гидратированная форма Н особенно
10 пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму Н можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который
15 обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет
20 характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52
(vs), 3,49 (s), 3,46 (s), 3,42 (s), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12
25 (m), и 3,04 (vs),

тут далее обозначается как форма О.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение
30 включает кристаллический гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками,
35 выраженными в значениях d (Å):

15,9 (w), 14,0 (w), 12,0 (w), 8,8 (m), 7,0 (w), 6,5 (w), 6,3 (m), 6,00 (w), 5,75
(w), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,98 (m), 4,92 (m), 4,84 (w), 4,77 (w), 4,42 (w), 4,33 (w),
4,00 (m), 3,88 (m), 3,78 (w), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52 (vs), 3,49 (s), 3,46 (s), 3,42 (s),
40 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12 (m), 3,04 (vs), 2,95 (m), 2,81 (s),
2,72 (m), 2,67 (m), и 2,61 (m),

тут далее обозначается как форма О.

45 В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический гидрат О дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую
50 рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 15.

Гидратированная форма О образуется при температурах около комнатной температуры. Гидратированная форма О особенно пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму О можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

2. Сольватированные формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерин образует кристаллические сольватированные формы G, I, L, M и N, в зависимости от растворителя используемого в способе получения.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический этанольный сольват дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

14,5 (vs), 7,0 (w), 4,41 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (w), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w),

тут далее обозначается как форма G.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический этанольный сольват дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

14,5 (vs), 10,9 (w), 9,8 (w), 7,0 (w), 6,3 (w), 5,74 (w), 5,24 (vw), 5,04 (vw), 4,79 (w), 4,41 (w), 4,02 (w), 3,86 (w), 3,77 (w), 3,69 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (m), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w),

тут далее обозначается как форма G.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический сольват G дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 7.

Этанольный сольват, форма G, имеет содержание этанола от приблизительно 8,0 до 12,5 массовых процентов, что указывает на то, что форма G является гигроскопическим моноэтанольным сольватом. Сольватированная

форма G образуется при температурах ниже комнатной температуры. Форма G особенно пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму G можно
5 получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

10 Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический сольват уксусной кислоты с дигидрохлоридом (6R)-L-эритротетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую
15 рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

14,5 (m), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (s), и 3,00 (m),

20 тут далее обозначается как форма I.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический сольват уксусной кислоты с дигидрохлоридом (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую
25 рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

14,5 (m), 14,0 (w), 11,0 (w), 7,0 (vw), 6,9 (vw), 6,2 (vw), 5,30 (w), 4,79 (w),
30 4,44 (w), 4,29 (w), 4,20 (vw), 4,02 (w), 3,84 (w), 3,80 (w), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,56 (w), 3,44 (m), 3,27 (w), 3,19 (w), 3,11 (s), 3,00 (m), 2,94 (w), 2,87 (w), и 2,80 (w),

35 тут далее обозначается как форма I.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический сольват I уксусной кислоты с дигидрохлоридом (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет
40 характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 9.

Сольватированная уксусной кислотой форма I имеет содержание уксусной кислоты приблизительно 12,7 массовых процентов, что указывает на то, что
45 форма I представляет собой гигроскопический моносолеват уксусной кислоты. Сольватированная форма I образуется при температурах ниже комнатной температуры. Сольватированная уксусной кислотой форма I особенно пригодна
50 как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму I можно получить как твердый

порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

5 Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический смешанный этанольный сольват/гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

10 14,1 (vs), 10,4 (w), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 4,71 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), и 2,82 (w),

15 тут далее обозначается как форма L.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический смешанный этанольный сольват/гидрат дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

20 14,1 (vs), 10,4 (w), 9,5 (w), 9,0 (vw), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 5,75 (w), 5,61 (w), 5,08 (w), 4,71 (w), 3,86 (w), 3,78 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), 3,06 (w), 2,90 (w), и 2,82 (w),

25 тут далее обозначается как форма L.

30 В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический смешанный этанольный сольват/гидрат L дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 12.

35 Форма L может содержать от 4% до 13% этанола и от 0% до приблизительно 6% воды. Форму L можно трансформировать в форму G при обработке в этаноле при температурах от приблизительно 0 °C до 20 °C. Кроме того, форму L можно трансформировать в форму B при обработке в органическом растворителе при температуре окружающей среды (от 10 °C до 60 °C). Полиморфную форму L можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

50

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический этанольный сольват дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

18,9 (s), 6,4 (m), и 3,22 (vs),

тут далее обозначается как форма М.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический этанольный сольват дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

18,9 (s), 6,4 (m), 6,06 (w), 5,66 (w), 5,28 (w), 4,50 (w), 4,23 (w), и 3,22 (vs),

тут далее обозначается как форма М.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический этанольный сольват М дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 13.

Форма М может содержать от 4% до 13% этанола и от 0% до приблизительно 6% воды, что указывает на то, что форма М представляет собой слегка гигроскопичный этанольный сольват. Сольватированная форма М образуется при комнатной температуре. Форма М особенно пригодна как промежуточная форма и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм, так как форма М может быть трансформирована в форму G при обработке в этаноле при температурах от приблизительно -10° до 15° C, и в форму В при обработке в органических растворителях, таких как этанол, С3 и С4 спирты, или циклические простые эфиры, такие как ТГФ и диоксан. Полиморфную форму М можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

Еще одним другим объектом изобретения является кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

19,5 (m), 6,7 (w), 3,56 (m), и 3,33 (vs), 3,15 (w),

тут далее обозначается как форма N.

В более предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

19,5 (m), 9,9 (w), 6,7 (w), 5,15 (w), 4,83 (w), 3,91 (w), 3,56 (m), 3,33 (vs), 3,15 (w), 2,89 (w), 2,81 (w), 2,56 (w), и 2,36 (w),

тут далее обозначается как форма N.

В еще одном другом предпочтительном воплощении, представленное изобретение включает кристаллический полиморф N дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке как показано на Фиг. 14.

Форма N может содержать в общем до 10% изопропанола и воды, что указывает на то, что форма N представляет собой слегка гигроскопичный изопропанольный сольват. Форму N можно получить путем промывания формы D изопропанолом и последующим высушиванием в вакууме приблизительно при 30 °C. Форма N особенно пригодна как промежуточное соединение и исходный материал при получении стабильных полиморфных форм. Полиморфную форму N можно получить как твердый порошок с желаемым средним интервалом размеров частичек, который обычно находится в интервале от 1 мкм до приблизительно 500 мкм.

Для получения полиморфных форм могут быть использованы методы кристаллизации хорошо известные в этой области, такие как перемешивание суспензии (фазовое равновесие в), осаждение, перекристаллизация, упаривание, методы сорпции растворителя подобного воде или разложение сольватов. Для кристаллизации могут быть использованы разведенные, насыщенные или перенасыщенные растворы, с или без внесения затравки из пригодных зародышеобразующих агентов. Для получения растворов могут использоваться температуры до 100 °C. Может использоваться охлаждение ниже -100 °C и, предпочтительно, ниже -30 °C для инициации кристаллизации и осаждения. Мета-стабильные полиморфы или псевдо-полиморфные формы можно

использовать для получения растворов или суспензий для получения более стабильных форм и для достижения более высоких концентраций в растворах.

4. Получение полиморфных форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Полиморфная форма А

Полиморфную форму А можно получить с помощью сублимационной сушки или удалением воды из растворов дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в воде. Следующим объектом изобретения является способ получения полиморфной формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который включает растворение дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина при температуре окружающей среды в воде, (1) охлаждение раствора до низких температур с отверждением раствора и удаление воды при пониженном давлении, или (2) удаление воды из упомянутого водного раствора.

Кристаллическую форму А можно выделить с помощью фильтрования и потом высушить с испарением абсорбированной воды из продукта. Условия и методы высушивания известны, а высушивание выделенного продукта или удаление воды в соответствии с вариантом (2) согласно изобретению можно провести с использованием повышенных температур, например, до 80 °С, предпочтительно в интервале от 30 °С до 80 °С, в вакууме или повышенных температур и вакууме. Перед выделением осадка полученного в варианте (2), суспензию можно перемешивать некоторое время для установления фазового равновесия. Концентрация дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в водном растворе может быть от 5 до 40 массовых процентов, касательно раствора.

Значения температур окружающей среды могут находиться в интервале от 30 до 120 °С. Значения низких температур могут означать температуры ниже -40 °С и предпочтительно ниже -60 °С и до -180 °С. Быстрое охлаждение является предпочтительным для получения твердых растворов как исходного материала. Пониженное давление прикладывается до полного удаления растворителя. Сублимационная сушка представляет собой технологию хорошо известную в данной области техники. Время необходимое для полного удаления растворителя зависит от используемого вакуума, который может быть в

интервале от 0,01 до 1 мбар, используемого растворителя и температуры замораживания.

5 Полиморфная форма А является стабильной при комнатной температуре или ниже комнатной температуры в атмосфере, которая, по сути, не содержит
10 воды, и для которой наблюдается установление фазового равновесия в исследованиях суспензий в тетрагидрофуране или простом трет-бутилметилом эфире при перемешивании на протяжении пяти дней и 18 часов, соответственно, в атмосфере азота при комнатной температуре. Фильтрация и сушка на
15 открытом воздухе при комнатной температуре дает неизменившуюся полиморфную форму А.

Полиморф В

20 Все кристаллы форм (полиморфы, гидраты и сольваты), включающие кристаллическую форму В, могут быть использованы для получения наиболее стабильного полиморфа В.

25 Полиморф В можно получить с помощью установления фазового равновесия суспензий аморфных или других форм отличных от полиморфной формы В, такой как полиморф А, в пригодных полярных и неводных растворителях. Представленное изобретение также касается способа получения
30 полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который включает диспергирование частичек твердой формы, предпочтительно отличной от формы В, дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в растворителе при комнатной температуре, перемешивание суспензии при
35 температуре окружающей среды на протяжении времени достаточного для получения полиморфной формы В с последующим выделением кристаллической формы В и удаление растворителя из выделенной формы В.

40 Значения температур окружающей среды могут находиться в интервале от 0 °C до 60 °C, предпочтительно от 20 °C до 40 °C. Используемая температура может изменяться во время обработки и перемешивания путем ступенчатого уменьшения температуры или непрерывно. пригодными растворителями
45 являются, например, метанол, этанол, изопропанол, другие C₃- и C₄-спирты, уксусная кислота, ацетонитрил, тетрагидрофуран, метил-т-бутиловый эфир, 1,4-диоксан, этилацетат, изопропилацетат, другие C₃-C₆-ацетаты, метилэтилкетон и
50 другие метил-C₃-C₅алкил-кетоны. Время необходимое для полного установления

фазового равновесия может составлять до 30 часов и предпочтительно до 20 часов или меньше чем 20 часов.

5 Полиморф В также можно получить путем кристаллизации из смеси растворителей, которая содержит до приблизительно 5% воды, особенно из смесей этанола, уксусной кислоты и воды. Представленное изобретение также
10 касается способа получения полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритротетрагидробйоптерина, который включает растворение, необязательно, при повышенных температурах, предпочтительно, твердой низкоэнергетичной формой по сравнению с формой В или формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-
15 тетрагидробйоптерина в смешанном растворителе, который включает этанол, уксусную кислоту и воду, прибавление к раствору затравки, охлаждение полученной суспензии и выделение образовавшихся кристаллов.

20 Растворение можно проводить при комнатной температуре или до 70 °С, предпочтительно до 50 °С. При этом может быть использован конечный смешанный растворитель для растворения или исходный материал может быть
25 сначала растворен в воде и другие растворители могут прибавляться позднее, или вместе, или один за другим. Композиция смешанного растворителя может содержать компоненты в объемном соотношении вода : уксусная кислота : тетрагидрофуран от 1:3:2 до 1:9:4 и предпочтительно 1:5:4. Раствор
30 предпочтительно перемешивают. Охлаждение можно осуществлять до температур ниже -40 °С - 0 °С, предпочтительно ниже 10 °С - 30 °С. Пригодной затравкой является полиморфная форма В из другой партии или кристаллы
35 имеющие подобную или идентичную морфологию. После выделение, кристаллическую форму В можно промыть нерастворителем, таким как ацетон или тетрагидрофуран и высушить обычным образом.

40 Полиморф В также можно получить путем кристаллизации из водных растворов путем прибавления нерастворителей, таких как метанол, этанол и уксусная кислота. Стадию кристаллизации и выделения можно,
45 преимущественно, проводить при комнатной температуре без охлаждения раствора. Поэтому, этот способ очень пригоден для проведения в промышленных масштабах.

50 В предпочтительном воплощении, представленное изобретение касается способа получения полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-

тетрагидробиоптерина, который включает растворение твердой форма отличной от формы В или формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в воде при температурах окружающей среды, прибавление нерастворителя в количестве достаточном для образования суспензии, необязательно, перемешивание суспензии на протяжении некоторого времени, и последующее выделение образовавшихся кристаллов.

Кристаллизация из раствора может происходить после достижения фазового равновесия суспензии при условиях окружающей среды.

Значения температур окружающей среды могут находиться в интервале температур от 10 до 40 °С и наиболее предпочтительна комнатная температура. Концентрация дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в водном растворе может быть от 10 до 80 массовых процентов, более предпочтительно от 20 до 60 массовых процентов, касательно раствора. Предпочтительными нерастворителями являются метанол, этанол и уксусная кислота. Нерастворитель может прибавляться к водному раствору. Более предпочтительно, водный раствор прибавляют к нерастворителю. Время перемешивания после образования суспензии может составлять до 30 часов и предпочтительно до 20 часов или меньше чем 20 часов. Выделение с помощью фильтрования и высушивание проводят известным образом как описано выше.

Полиморфная форма В представляет собой очень стабильную кристаллическую форму, которую можно легко отфильтровать, высушить и измельчить до нужного для фармацевтических рецептов размера частичек. Эти уникальные свойства делают полиморфную форму В особенно пригодной для фармацевтического применения.

Полиморф F

Полиморф F можно получить путем установления фазового равновесия суспензии полиморфной формы А в пригодных полярных и неводных растворителях, которые почти не растворяют упомянутые низкоэнергетические формы, особенно спирты, такие как метанол, этанол, пропанол и изопропанол. Представленное изобретение также касается способа получения полиморфной формы F дигидрохлорида (6R)-L-эритротетрагидробиоптерина, который включает диспергирование частичек твердой формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в неводном растворителе, который почти не растворяет дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина ниже

комнатной температуры, перемешивание суспензии при упомянутых температурах на протяжении времени достаточном для получения полиморфной формы F с последующим выделением кристаллической формы F и удаление растворителя из выделенной форма F. Удаление растворителя и высушивание можно проводить на воздухе, сухом воздухе или сухой инертной атмосфере, такой как азот или инертные газы и при или ниже комнатной температуры, например, ниже 0 °С. Температура при которой происходит установления фазового равновесия составляет, предпочтительно, от 5 до 15 °С и, наиболее предпочтительно, приблизительно 10 °С.

Полиморф J

Полиморф J можно получить путем дегидратирования формы E при умеренных температурах в вакууме. Представленное изобретение также касается способа получения полиморфной формы J дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который включает получение формы E и удаление воды из формы E путем обработки формы E в вакуумной сушилке с получением формы J при умеренных температурах, что может означать температуру в интервале от 25 до 70 °С и наиболее предпочтительно от 30 до 50 °С.

Полиморф K

Полиморф K можно получить путем кристаллизации из смеси полярных растворителей, которые содержат незначительные количества воды и в присутствии незначительных количеств аскорбиновой кислоты. Растворители для смеси растворителей можно выбирать из уксусной кислоты и спирта, такого как метанол, этанол, n- или изопропанол. Представленное изобретение также касается способа получения полиморфной формы K дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который включает растворение дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной кислоты и спирта или тетрагидрофурана, которая содержит незначительное количество воды и незначительное количество аскорбиновой кислоты при повышенных температур, понижение температуры ниже комнатной температуры для кристаллизации упомянутого дигидрохлорида, отделение осадка и высушивание выделенного осадка при повышенной температуре, необязательно, в вакууме. Пригодными спиртами являются, например, метанол, этанол, пропанол и изопропанол, где этанол является предпочтительным. Соотношение уксусной кислоты к спирту

или тетрагидрофурану может быть от 2:1 до 1:2 и предпочтительно приблизительно 1:1. Растворение дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина можно проводить в присутствии высокого содержания воды и для обеспечения полного выпадения осадка можно прибавлять больше смеси нерастворителя. Количество воды в конечной композиции может быть от 0,5 до 5 массовых процентов, а количество аскорбиновой кислоты может быть от 0,01 до 0,5 массовых процентов, оба относительно смеси растворителей. Температура для растворения может находиться в интервале от 30 до 100 и предпочтительно от 35 до 70 °С и температура высушивания может находиться в интервале от 30 до 50 °С. Осадок можно промыть спиртом, таким как этанол, после выделения, например, фильтрования. Полиморф К можно легко превратить в наиболее стабильную форму В путем установления фазового равновесия в, например, изопропанол и, необязательно, внесения затравки в виде кристаллов формы В при температуре выше комнатной, такой как температуры в диапазоне от 30 до 40 °С.

5. Получение гидратированных форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина

Форма С

Гидратированную форму С можно получить путем установления фазового равновесия при температурах окружающей среды полиморфной формы, такой как суспензия полиморфа В в нерастворителе, который содержит воду в количестве, предпочтительно, приблизительно 5 массовых процентов, относительно растворителя. Представленное изобретение также касается способа получения гидратированной формы С дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина, который включает суспендирование дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина в нерастворителе, таком как гептан, C₁-C₄-спирты, такие как метанол, этанол, 1- или 2-пропанол, ацетаты, такие как этилацетат, ацетонитрил, уксусная кислота или простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой трет-бутилметилвый эфир, или бинарные или тройные смеси таких нерастворителей, к которым прибавляется достаточное для образования моногидрата количество воды, и перемешивание суспензии при или ниже температуры окружающей среды (например, 0 - 30 °С) на протяжении времени достаточном для образования моногидрата. Достаточное количество

воды может означать от 1 до 10 и предпочтительно от 3 до 8 массовых процентов воды, относительно количества растворителя. Твердые вещества можно отфильтровать и сушат на воздухе приблизительно при комнатной
5 температуры. Твердое вещество может абсорбировать некоторое количество воды и поэтому содержит более высокое количество воды нежели теоретическое значение в 5,5 массовых процентов. Гидратированная форма С является
10 нестабильной по сравнению с формами D и В, и легко превращается в полиморфную форму В при температурах приблизительно 40 °С на воздухе и пониженной относительной влажности. Форму С можно трансформировать в
15 более стабильный гидрат D путем установления фазового равновесия при комнатной температуре.

Форма D

Гидратированную форму D можно получить путем прибавления
20 приблизительно при комнатной температуре концентрированных водных растворов дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина к избытку нерастворителя, такого как гексан, гептан, дихлорметан, 1- или 2-пропанол,
25 ацетон, этилацетат, ацетонитрил, уксусная кислота или простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой трет-бутилметилловый эфир, или смеси таких нерастворителей, и перемешивание суспензии при температурах
30 окружающей среды. Кристаллическое твердое вещество можно отфильтровать и потом высушить в атмосфере сухого азота при температурах окружающей среды. Предпочтительным нерастворителем является изопропанол. Прибавление
35 водного раствора может проводится по каплям во избежание внезапного осаждения. Представленное изобретение также касается способа получения гидратированной формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-
40 тетрагидробиоптерина, который включает прибавление приблизительно при комнатной температуры концентрированных водных растворов дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина к избытку нерастворителя и перемешивание суспензии при температурах окружающей среды. Избыток
45 нерастворителя может означать соотношение водного раствора к нерастворителю от 1:10 до 1:1000. Форма D содержит незначительный избыток воды, относительно моногидрата, и понятно, что она абсорбирует воду
50 вследствие слегка гигроскопической природе этого кристаллического гидрата. Гидратированная форма D, как полагают, является наиболее стабильной среди

известных гидратов при температурах окружающей среды и относительной влажности меньше чем 70%. Гидратированная форма D может быть использована для рецептур получаемых в условиях, когда этот гидрат является стабильным. Температура окружающей среды может означать от 20 до 30 °C.

Гидратированная форма E

Гидратированную форму E можно получить путем прибавления концентрированных водных растворов дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина к избытку нерастворителя охлажденного до температур от приблизительно 10 до -10 °C и предпочтительно от 0 до 10 °C и перемешивание суспензии при упомянутых температурах. Кристаллическое твердое вещество можно отфильтровать и потом высушить в атмосфере сухого азота при температурах окружающей среды. Нерастворителями являются, например, гексан, гептан, дихлорметан, 1- или 2-пропанол, ацетон, этилацетат, ацетонитрил, уксусная кислота или простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой трет-бутилметилловый эфир, или смеси таких нерастворителей. Предпочтительным нерастворителем является изопропанол. Прибавление водного раствора можно проводить по каплям во избежание быстрого осаждения. Представленное изобретение также касается способа получения гидратированной формы E дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который включает прибавление концентрированных водных растворов дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина к избытку нерастворителя, который охлаждают до температур от приблизительно 10 до -10 °C, и перемешивание суспензии при температурах окружающей среды. Избыток нерастворителя может означать соотношение водного раствора к нерастворителю от 1:10 до 1:1000. Предпочтительным нерастворителем является тетрагидрофуран. Другой способ получения включает выдерживание полиморфной формы B на воздухе с относительной влажностью от 70 до 90%, предпочтительно, приблизительно 80%. Гидратированная форма E, как полагают, представляет собой дигидрат, в силу абсорбции некоторого дополнительного количества воды. Полиморфная форма E может быть трансформирована в полиморф J при высушивании в вакууме при умеренных температурах, которые могут иметь значения от 20 °C до 50 °C и давлении от 0

до 100 мбар. Форма Е особенно пригодна для рецептур в полутвердых формах поскольку она стабильна при высоких значениях относительной влажности.

Форма Н

5 Гидратированную форму Н можно получить путем растворения при температурах окружающей среды дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной кислоты и воды, прибавления 10 нерастворителя для осаждения кристаллического твердого вещества, охлаждение полученной суспензии и перемешивание охлажденной суспензии на протяжении некоторого времени. Кристаллическое твердое вещество отфильтровывают и потом сушат в вакууме при температурах окружающей среды. Нерастворителем, 15 например, является гексан, гептан, дихлорметан, 1- или 2-пропанол, ацетон, этилацетат, ацетонитрил, уксусная кислота или простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, простой трет-бутилметилловый эфир, или смеси таких 20 нерастворителей. Предпочтительным нерастворителем является тетрагидрофуран. Представленное изобретение также касается способа получения гидратированной формы Н дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который включает растворение при температурах 25 окружающей среды дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной кислоты и воды, которой несколько меньше чем уксусной 30 кислоты, прибавление нерастворителя и охлаждение полученной суспензии до температур в интервале от 10 до 10 °С, и предпочтительно от -5 до 5 °С, и перемешивание суспензии при упомянутой температуре на протяжении 35 некоторого времени. Под некоторым временем можно понимать от 1 до 20 часов. Весовое соотношение уксусной кислоты к воде может быть от 2:1 до 25:1 и предпочтительно от 5:1 до 15:1. Весовое соотношение уксусная кислота/вода к нерастворителю может быть от 1:2 до 1:5. Гидратированная форма Н 40 представляется моногидратом с легким избытком воды абсорбированной вследствие гигроскопической природы.

Форма О

45 Гидратированную форму О можно получить путем выдерживания полиморфной формы F в атмосфере азота, который содержит пары воды с относительной влажностью приблизительно 52% на протяжении приблизительно 50 24 часов. Понятно, что форма F, которая представляет собой слегка гигроскопичный ангидрат, может быть использована для получения формы О

при относительной влажности 52%, что указывает на то, что форма О является гидратом, который является более стабильным нежели форма F при температуре окружающей среды и влажности.

5 6. Получение сольватированных форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Форма G

10 Этанольный сольват форму G можно получить путем кристаллизации дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина растворенного в воде и прибавления большого избытка этанола, перемешивания полученной суспензии
15 при или ниже температуры окружающей среды и высушивания изолированного твердого вещества на воздухе или в атмосфера азота приблизительно при комнатной температуре. Здесь, большой избыток этанола означает получение смеси этанола и воды с содержанием последней меньше чем 10%,
20 предпочтительно приблизительно от 3 до 6%. Представленное изобретение также касается способа получения этанолатной формы G дигидрохлорида (6R)-L-эритротетрагидробиоптерина, который включает растворение дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина при температуре от приблизительно
25 комнатной до температуры 75 °C в воде или в смеси воды и этанола, охлаждение нагретого раствора до комнатной температуры и ниже до 5 - 10 °C, прибавление, необязательно, этанола в количестве необходимом для полного осаждения,
30 перемешивание полученной суспензии при температурах от 20 до 5 °C, отфильтровывание белого кристаллического твердого вещества и высушивание твердого вещества на воздухе или в атмосфере инертного газа, такого как азот,
35 приблизительно при комнатной температуре. Способ можно осуществлять, в первом варианте, путем растворения дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина приблизительно при комнатной температуре в
40 наименьшем количестве воды с последующим прибавлением избытка этанола и перемешивания полученной суспензии на протяжении времени достаточном для установления фазового равновесия. Во втором варианте, дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина можно суспендировать в этаноле, необязательно,
45 прибавить наименьшее количество воды, нагреть суспензию и растворить дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, охладить раствор до температур приблизительно от 5 до 15 °C, прибавить к суспензии еще этанола и
50

перемешивать полученную суспензию на протяжении времени достаточном для установления фазового равновесия.

Форма I

5 Сольватированную уксусной кислотой форму I можно получить путем растворения дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной
10 кислоты и воды при повышенной температуре, прибавления дополнительного количества уксусной кислоты к раствору, охлаждение до температуры приблизительно 10 °С, нагревание образовавшейся суспензии до приблизительно 15 °С и перемешивание полученной суспензии на протяжении времени
15 достаточного для установления фазового равновесия, которое может составлять до 3 дней. Кристаллическое твердое вещество потом отфильтровывают и сушат на воздухе или в атмосфере инертного газа, такого как азот, приблизительно при комнатной температуре.

Форма L

20 Форму L можно получить путем суспендирования гидратированной формы E при комнатной температуре в этаноле и перемешивании суспензии при
25 температурах от 0 до 10 °С, предпочтительно приблизительно при 5 °С, на протяжении времени достаточного для установления фазового равновесия, что может составлять от 10 до 20 часов. Кристаллическое твердое вещество
30 отфильтровывают и сушат предпочтительно при пониженном давлении при 30 °С или в атмосфере азота. Анализ с помощью TG-FTIR (совместный анализ методами термогравиметрии и инфракрасной спектроскопии с Фурье-преобразованием)
35 показал, что форма L может содержать изменяемые количества этанола и воды, то есть, она может существовать как полиморф (ангидрат), как смешанный этанольный сольват/гидрат, или даже как гидрат.

Форма M

40 Сольватированную этанолом форму M можно получить путем растворения дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина в этаноле и упаривания раствора в атмосфере азота при температуре окружающей среды, то есть, от 10
45 °С до 40 °С. Форму M также можно получить путем высушивания формы G в легком потоке азота со скоростью приблизительно от 20 до 100 мл/мин. В зависимости от степени высушивания в атмосфере азота, оставшееся количество
50 этанола может изменяться, то есть, от приблизительно 3% до 13%.

Форма N

Изопропанольный сольват, форму N, можно получить путем растворения дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина в 4,0 мл смеси изопропанола и воды (смешанное соотношение объемов, например, 4:1). К этому раствору медленно прибавляют изопропанол (IPA, например приблизительно 4,0 мл) и полученную суспензию охлаждают до 0 °С и перемешивают на протяжении нескольких часов (например, приблизительно от 10 до 18 часов) при этой температуре. Суспензию фильтруют и твердый остаток промывают изопропанолом при комнатной температуре. Полученный кристаллический материал высушивают при температуре окружающей среды (например, приблизительно при 20 - 30 °С) и пониженном давлении (приблизительно 2 - 10 мбар) на протяжении нескольких часов (например, приблизительно 5 - 20 часов). TG-FTIR показал потерю массы в 9,0% в интервале температур 25 - 200 °С, что объясняется потерей и изопропанола, и воды. Этот результат говорит о том, что форма N может существовать в форме или изопропанольного сольвата, или в форме смешанного изопропанольного сольвата/гидрата, или как несольватированная форма, которая содержит незначительное количество воды.

Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция, которая содержит твердую кристаллическую форму дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, которую выбирают из группы включающей формы A, B, D, E, F, J, K, L и O или их комбинацию, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Как указывалось выше, было установлено, что кристаллическая форма B является наиболее стабильной формой из всех найденных кристаллических форм. Кристаллическая форма B особенно пригодна для разных типов и широкого перечня рецептур, даже в присутствии влажных компонентов без образования гидратов.

Соответственно, это изобретение также касается фармацевтической композиции, которая содержит чистую полиморфную форму B дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В принципе, формы A, D, E, F, J, K, L и O также пригодны для применения в фармацевтических рецептурах и соответственно, это изобретение

также касается фармацевтической композиции, которая содержит формы А, D, E, F, J, K, L и O дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Для форм А, F, J, K и L предпочтительным является использование сухих компонентов и продуктов рецептур и хранение в закрытых контейнерах, в основном, для предотвращения образования гидратов. Гидратированные формы D, E и O можно использовать непосредственно в присутствии влажных компонентов для рецептур и влажность воздуха не должна исключаться.

Неожиданно было найдено, что гидратированная форма D является наиболее стабильной формой среди гидратов и формы В и D являются особенно пригодными для использования в фармацевтических рецептурах. Формам В и D присуще несколько преимуществ, таких как пригодность к производству, хорошая переработка вследствие подходящих размеров и морфологии кристаллов, очень хорошая стабильность в условиях производства разных типов рецептур, стабильность при хранении, наивысшая растворимость и высокая биодоступность.

Соответственно, это изобретение особенно касается фармацевтической композиции, которая содержит полиморфную форму В или гидратированную форму D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Далее, кристаллическая форма означает А, В, D, E, F, J, K, L и O.

Количество кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина главным образом зависит от типа рецептуры и желаемых дозировок во время введения препарата. Количество в пероральной рецептуре может быть от 0,1 до 50 мг, предпочтительно от 0,5 до 30 мг, и более предпочтительно от 1 до 15 мг.

Кристаллические формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина могут быть использованы с фолатами, такими как фолевая кислота, или тетрагидрофолаты. Примерами тетрагидрофолатов являются тетрагидрофолевая кислота, 5,10-метилтетрагидрофолевая кислота, 10-формилтетрагидрофолевая кислота, 5-формилтетрагидрофолевая кислота или предпочтительно 5-метилтетрагидрофолевая кислота, их полиглутаматы, их оптически чистые диастереомеры, а также смеси диастереомеров, особенно рацемическая смесь, фармацевтически приемлемые соли, такие как соли натрия,

калия, кальция или аммония, каждая отдельно, в комбинации с другим фолатом или дополнительно с аргинином. Весовое соотношение кристаллические формы : фолевые кислоты или их соли : аргинин может быть от 1 : 10 : 10 до 10 : 1 : 1.

Пероральные рецептуры могут быть твердыми рецептурами, такими как капсулы, таблетки и пилюли, или жидкими рецептурами, такими как водные суспензии, эликсиры и сиропы. Твердые и жидкие рецептуры охватывают также включение кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина согласно изобретению в жидкие или твердые продукты питания. Жидкие рецептуры также охватывают растворы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина для парентерального применения, такие как растворы вливания или инъекирования.

Кристаллическая форма согласно изобретению может быть использована непосредственно как порошок (микронизированные частички), гранулы, суспензии или растворы, или она может быть объединена с другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами в смеси при примешивании компонентов и, необязательно, их тонкого измельчения, и наполнения ими капсул, состоящих, например, из твердого или мягкого желатина, прессования таблеток или пилюль, или суспендирование или растворение их в носителях для суспензий, эликсиров и сиропов. На пилюли после их прессования может быть нанесены покрытия.

Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов рецептур и могут быть, например, связывающие агенты, такие как природные или синтетические полимеры, наполнители, вещества улучшающие скольжение, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизаторы, материалы для покрытий, консерванты, красители, загустители, адьюванты, антимикробные агенты, антиоксиданты и носители для различных типов рецептур.

Примерами связывающих агентов являются трагакантовая камедь, акация, крахмал, желатин и биологически деградируемые полимеры, такие как сложные гомо- или со-полиэфиры дикарбоновых кислот, алкиленгликоли, полиалкиленгликоли и/или алифатические гидроксилкарбоновые кислоты; гомо- или со-полиамиды дикарбоновых кислот, алкилендиамины, и/или алифатические аминокарбоновые кислоты; соответствующие полиэфир-полиамид-со-полимеры, полиангидриды, полиортоэфиры, полифосфазены и поликарбонаты.

Биологически деградируемые полимеры могут быть линейными, разветвленными или поперечносшитыми. Особыми примерами являются полигликолевая кислота, поли-молочная кислота и поли-d,l-лактид/гликолид. Другими примерами полимеров являются водорастворимые полимеры, такие как полиоксаалкилены (полиоксаэтилен, полиоксапропилен и их смешанные полимеры, поли-акриламиды и гидроксилалкилированные полиакриламиды, поли-малеиновая кислота и ее сложные эфиры или -амиды, поли-акриловая кислота и ее сложные эфиры или -амиды, поли-виниловый спирт и его сложные эфиры или простые эфиры, поли-винилимидазол, поливинилпирролидон и природные полимеры подобные хитозану.

Примерами наполнителей являются фосфаты, такие как дикальций фосфат.

Примерами веществ улучшающих скольжение являются природные или синтетические масла, жиры, воски или соли жирных кислот подобные стеарату магния.

Поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, амфотерными или нейтральными. Примерами поверхностно-активных веществ являются лецитин, фосфолипиды, октилсульфат, децилсульфат, додецилсульфат, тетрадецилсульфат, гексадецилсульфат и октадецилсульфат, На олеат или На капрат, 1-ациламиноэтан-2-сульфоновые кислоты, такие как 1-октаноиламиноэтан-2-сульфовая кислота, 1-деканоиламиноэтан-2-сульфовая кислота, 1-додеканоиламиноэтан-2-сульфовая кислота, 1-тетрадеканоиламиноэтан-2-сульфовая кислота, 1-гексадеканоиламиноэтан-2-сульфовая кислота и 1-октадеканоиламиноэтан-2-сульфовая кислота, и таурохолиновая кислота и тауродооксихолиновая кислота, желчные кислоты и их соли, такие как холиновая кислота, деоксихолиновая кислота и натрий гликохолат, капрат натрия или лаурат натрия, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, цетилсульфат натрия, сульфатированное касторовое масло и диоктилсульфоцинат натрия, кокамидопропилбетаин и лаурилбетаин, жирные спирты, холестеролы, моно- или -дистеарат глицерина, моно- или -диолеат глицерина и моно- или -дипальмитат глицерина и полиоксиэтиленстеарат.

Примерами подсластителей являются сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам.

Примерами ароматизаторов являются мята перечная, масло зимолоубка или фруктовые ароматы подобные аромату вишни или апельсинов.

5 Примерами материалов для покрытия являются желатин, воск, шеллак, сахар или биологически деградируемые полимеры.

Примерами консервантов являются метил или пропилпарабены, сорбиновая кислота, хлорбутанол, фенол и тимеросал.

10 Примерами адъювантов являются ароматизирующие вещества.

Примерами загустителей являются синтетические полимеры, жирные кислоты и соли и сложные эфиры жирных кислот и жирные спирты.

15 Примерами антиоксидантов являются витамины, такие как витамин А, витамин С, витамин D или витамин Е, растительные экстракты или рыбий жир.

Примерами жидких носителей являются вода, спирты такие как этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли, триацетин и масла. 20 Примерами твердых носителей являются тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, оксид кремния, оксид алюминия и им подобные.

Рецептура согласно изобретению также может содержать изотонические агенты, такие как сахара, буферизирующие агенты или хлорид натрия. 25

Гидратированная форма D согласно изобретению также может быть сформирована как шипучая таблетка или порошок, которая(ый) распадается в водной среде с образованием раствора для питья. 30

Сироп и эликсир могут содержать полиморф изобретения, сахарозу или фруктозу как подсластитель, консервант подобный метилпарабену, краситель и ароматизатор. 35

Рецептуры медленного высвобождения также можно получить из полиморфа согласно изобретению, для того, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение активного агента при контакте с жидкостями 40 телами в желудочно-кишечном тракте, и для обеспечения, по сути, постоянного и эффективного уровня активного агента в плазме крови. Для этих целей, кристаллическая форма может быть встроена в полимерную матрицу биологически деградируемого полимера, водо-растворимого полимера или смеси 45 обеих, и, необязательно, пригодных поверхностно-активных веществ. Встроена может означать в контексте включение микрочастичек в матрицу полимеров. 50 Рецептуры контролируемого высвобождения также получают путем инкапсулирования диспергированных микрочастичек или эмульсифицированных

микрокапелек используя известные методики диспергирования или эмульсификации с нанесением покрытия.

5 Кристаллическая форма этого изобретения также полезна для введения комбинации терапевтически эффективных агентов животному. Такая комбинационная терапия может осуществляться, используя, по крайней мере, один дополнительный терапевтический агент, который может быть
10 дополнительно диспергирован или растворен в рецептуре.

Кристаллическая форма этого изобретения и ее рецептуры, соответственно, также могут вводиться в комбинации с другими
15 терапевтическими агентами, которые являются эффективными при лечении данных состояний с обеспечением комбинационной терапии.

Кристаллическая форма и Фармацевтическая композиция согласно изобретению является высокопригодной для эффективного лечения
20 неврологических расстройств.

Другим объектом изобретения является способ высвобождения кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина
25 согласно изобретению в хозяине, который включает назначение хозяину эффективного количества полиморфа согласно изобретению.

Следующим объектом изобретения является применение кристаллических форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина для производства
30 медикамента полезного при лечении неврологических расстройств.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение без ограничения его рамок.
35

А) Получение полиморфных форм

В Примерах А1, А5, А6 и А7 как исходный материал использовали дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина от Schircks Laboratories,
40 CH-8645 Jona, Switzerland.

Пример А1: Получение полиморфной формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

45 1,05 грамм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина растворяют в 4,0 мл бидистиллированной воды при 23 ± 2 °C. Раствор фильтруют через 0,22 мкм миллипористый фильтр и фильтрат переносят в 250 мл круглодонную колбу. Раствор в этой колбе замораживают помещая колбу на
50 баню с твердым диоксидом углерода при -78 °C. Колбу с замороженным

содержимым подсоединяют к лабораторной сублимационной сушилке работающей при начальном давлении приблизительно 0,05 мбар. Через приблизительно 20 часов сублимационная сушка завершалась и вакуумированную колбу отсоединяют от сублимационной сушилки и получают приблизительно 1,0 г белого кристаллического твердого материала. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляло форму А, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 1 и фиг. 1. Последующее исследование полученного твердого вещества с помощью термогравиметрии объединенной с инфракрасной спектроскопией со скоростью нагревания 10 °С/минуту выявляет содержание воды в количестве приблизительно 3% с почти непрерывным высвобождением воды при температуре от 50 °С и 200 °С. Образец начинает разлагаться при температуре выше 200 °С.

Таблица 1: D-расстояния для формы А

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [Å]	Интенсивность (качественный)
5,7	15,5	vs
7,4	12,0	m
13,3	6,7	m
13,6	6,5	m
14,0	6,3	w
14,4	6,1	w
14,9	5,96	w
16,1	5,49	m
18,1	4,89	m
23,5	3,79	m
24,0	3,70	s
25,6	3,48	m
25,8	3,45	m
26,8	3,33	s
27,3	3,26	s
27,7	3,22	m
28,1	3,18	m

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
28,9	3,08	m
29,6	3,02	w
30,3	2,95	w
31,1	2,87	m
32,1	2,79	w
33,2	2,70	w

Пример А2: Стабильность полиморфной формы А

105 мг полиморфа А в соответствии с примером А1 суспендируют в 1,0 мл простого трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ). Суспензию перемешивают в атмосфере азота на протяжении приблизительно 18 часов при комнатной температуре, фильтруют и белый твердый осадок высушивают на воздухе. Выход: 103 мг кристаллического белого твердого вещества, которое, по сути, все еще соответствует форме А согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А3: Стабильность полиморфной формы А

90 мг полиморфа А в соответствии с примером А1 суспендируют в 2,0 мл тетрагидрофурана (ТГФ) и полученную суспензию перемешивают на воздухе на протяжении пяти дней при комнатной температуре, фильтруют и белый твердый осадок высушивают на воздухе. Выход: 85 мг кристаллического белого твердого вещества, которое все еще соответствует форме А согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А4: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина из полиморфной формы А

94 мг дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина, как полиморфная форма А в соответствии с примером А1, суспендируют в 1,0 мл этанола в 4,0 мл стеклянной колбочке в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивают при температуре 23 °С на протяжении приблизительно 18 часов. После этого белую суспензию фильтруют и полученное кристаллическое твердое вещество сушат при 23 °С в атмосфере азота на протяжении приблизительно 1 часа. Исследование полученного твердого

вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму В, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 2 и на фиг. 2.

5

Таблица 2: D-расстояния для формы В

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
10,1	8,7	vs
10 12,9	6,9	w
15,0	5,90	vw
15,7	5,63	m
15 17,5	5,07	m
18,6	4,76	m
20,1	4,40	m
20 21,4	4,15	w
22,2	4,00	s
22,5	3,95	m
25,3	3,52	m
25 25,8	3,44	w
26,8	3,32	m
27,6	3,23	s
30 28,1	3,17	w
28,7	3,11	vs
29,2	3,06	w
35 29,9	2,99	w
30,1	2,96	w
30,4	2,94	m
31,2	2,87	w
40 31,5	2,84	s
31,7	2,82	m
33,3	2,69	w
45 34,7	2,59	w
36,9	2,44	w

50

Пример А5: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

337 мг дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина растворяют в 0,5 мл бидистиллированной воды. 300 мкл этого водного раствора прибавляют по каплям к 22 мл стеклянной колбе содержащей 10,0 мл этанола. При прибавлении водного раствора к этанолу, образуется белая суспензия, которую перемешивают при 23 °С на протяжении приблизительно 15 часов. После этого с помощью фильтрования получают белый кристаллический материал и сушат его в атмосфере азота при 23 °С на протяжении приблизительно 1 часа. Выход составляет 74 мг. Исследование полученного твердого вещества проводят на основании дифракционной рентгенограммы на порошке и спектра Рамана, который являются идентичными описанным в примере А4.

Пример А6: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

337 мг дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина растворяют в 0,5 мл бидистиллированной воды. 300 мкл этого водного раствора прибавляют по каплям к 22 мл стеклянной колбе содержащей 10,0 мл уксусной кислоты. При прибавлении водного раствора к уксусной кислоте, образуется белая суспензия, которую дополнительно перемешивают при 23 °С на протяжении приблизительно 15 часов. После этого с помощью фильтрования получают белый кристаллический материал и сушат его в атмосфере азота на протяжении 2 часов при 23 °С. Выход составляет 118 мг. Исследование полученного твердого вещества с помощью рамановской спектроскопии выявляет идентичность спектра с описанным в примере А4.

Пример А7: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

1,0 г дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина прибавляют к 4 мл бидистиллированной воды в пробирке для тестирования. Этот водный раствор прибавляют к 20 мл 100% уксусной кислоты в стеклянной колбе при комнатной температуре. Образующийся желатиноподобный осадок растворяется на протяжении нескольких минут. Прибавляют 16 мл тетрагидрофурана и в раствор вносят затравку кристаллов полиморфа В. При перемешивании на протяжении 10 минут при комнатной температуре образуется суспензия. Эту суспензию охлаждают до 0 °С и оставляют стоять на протяжении 1 часа при этой температуре. Осадок отфильтровывают, промывают тетрагидрофураном и потом

высушивают в вакууме на протяжении 17 часов при 20 °С и 10 мбар. Получают 0,74 г бежевых кристаллов полиморфной формы В, что подтверждается с помощью дифракционной рентгенограммы на порошке и спектра Рамана и которые являются идентичными описанным в примере А4.

Пример А8: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из смеси гидратированной формы С и этанольного сольвата формы G

60,5 мг гидратированной формы С в соответствии с примером В1 и 60,6 мг этанольного сольвата формы G в соответствии с примером С1 суспендируют в 1,0 мл этанола (EtOH) в атмосфере азота. Суспензию перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре, фильтруют и сушат на воздухе. Выход: 96,4 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А9: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из смеси полиморфной формы В и этанольного сольвата формы G

60,4 мг этанольного сольвата формы G в соответствии с примером С1 и 60,3 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 суспендируют в атмосфере азота в 1,0 мл этанола, перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре, фильтруют и потом сушат на воздухе. Выход: 86,4 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А10: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из смеси гидратированной формы С и полиморфной формы В

60,7 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 и 60,5 мг гидратированной формы С в соответствии с примером В1 суспендируют в атмосфере азота в 1,0 мл EtOH. Полученную суспензию перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре, фильтруют и сушат на воздухе. Выход: 86,6 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример A11: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы А в соответствии с примером А1

105 мг полиморфной формы А в соответствии с примером А1 суспендируют в 2,0 мл ТГФ содержащего 2,5% массовых воды. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота на протяжении 48 часов, фильтруют и сушат в атмосфере азота на протяжении 20 часов при комнатной температуре. Выход: 91 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример A12: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из гидратированной формы Е в соответствии с примером В8

115 мг гидратированную форму Е в соответствии с примером В8 суспендируют в 1,5 мл EtOH. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота на протяжении приблизительно 22 часов, фильтруют и сушат в атмосфере азота. Выход: 75 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример A13: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

205 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 суспендируют в 2,0 мл изопропанола (IPA) содержащего 5% массовых воды. Суспензию перемешивают на протяжении 24 часов при комнатной температуре и потом фильтруют и сушат на воздухе с относительной влажностью 53%. Выход: 116 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример A14: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

205 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 суспендируют в 2,0 мл IPA содержащего 5% массовых воды. Суспензию перемешивают на протяжении 24 часов при 3 °С, потом фильтруют и сушат на воздухе с относительной влажностью 53%. Выход: 145 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А15: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы А в соответствии с примером А1

203 мг полиморфной формы А в соответствии с примером А1 суспендируют в 2,0 мл IPA и суспензию перемешивают при 40 °С на протяжении 18 часов, фильтруют и потом сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 192 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А16: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

200 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 800 мкл воды. Прибавляют 4,0 мл уксусной кислоты и потом 3,0 мл ТГФ и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре на протяжении 19 часов. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 133 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

Пример А17: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

256 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 4,0 мл уксусной кислоты/Н₂О (4:1) и потом прибавляют 4,0 мл уксусной кислоты. Образовавшуюся суспензию перемешивают при 20 °С на протяжении приблизительно 20 часов, фильтруют и потом сушат на воздухе на протяжении 4

часов. Выход: 173 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

5 Пример A18: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из сольватированной уксусной кислотой формы I в соответствии с примером C7

10 51 мг сольватированной уксусной кислотой формы I в соответствии с примером C7 суспендируют в 1,0 мл EtOH и вносят 7 мг затравки в виде кристаллов формы В. Суспензию перемешивают на протяжении 20 часов при
15 комнатной температуре, фильтруют и сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 52 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

20 Пример A19: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером A4

25 304 мг полиморфной формы В в соответствии с примером A4 суспендируют в 10,0 мл уксусной кислота и прибавляют 100 мкл воды. Суспензию охлаждают до 13 °С, вносят 5 мг затравки в виде кристаллов формы
30 В, перемешивают при 13 °С на протяжении 16 часов, фильтруют и потом сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 276 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно
35 спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

40 Пример A20: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером A4

45 304 мг полиморфной формы В в соответствии с примером A4 суспендируют в 5,0 мл IPA и прибавляют 100 мкл воды. Суспензию охлаждают до 3 °С, перемешивают при 3 °С на протяжении 16 часов, фильтруют и сушат на
50 воздухе при комнатной температуре. Выход: 272 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру

комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и дифракционной рентгенограмме.

5 Пример A21: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером A4

10 296 мг полиморфной формы В в соответствии с примером A4 растворяют в 15 мл метанола при 50 °С. Раствор охлаждают до 5 °С и приблизительно 9 мл растворителя упаривают. Перемешивание полученной суспензии продолжают при 10 °С на протяжении 30 минут. Суспензию фильтруют и твердое вещество
15 сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 122 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и
20 дифракционной рентгенограмме.

Пример A22: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы К в соответствии с примером A28

25 116 мг полиморфной формы К в соответствии с примером A28 и 7 мг полиморфной формы В суспендируют в 2,0 мл IPA. Суспензию перемешивают при 35 °С на протяжении приблизительно 20 часов, фильтруют и потом сушат на
30 воздухе при 40 °С на протяжении приблизительно 1 часа. Выход: 98 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и
35 дифракционной рентгенограмме.

Пример A23: Получение полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из гидратированной формы Е в соответствии с примером B8

40 120 мг гидратированной формы Е в соответствии с примером B8 суспендируют в 10 мл EtOH. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре на протяжении 15 часов, фильтруют и потом сушат в
45 атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 98 мг белого кристаллического твердого вещества, которое соответствует форме В согласно спектру комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием и
50 дифракционной рентгенограмме.

Пример А24: Исследование стабильности полиморфной формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

а) Устойчивость при хранении

Полиморфную форму В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина хранят на протяжении 8 месяцев в миникоробочке при 40 °С и относительной влажности 75%. Чистоту продукта определяют через разные промежутки времени с помощью ВЭЖХ. Результат приведен в таблице 3.

Таблица 3:

	Исходный материал	Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 8 месяцев
ВЭЖХ (5 область)	98,4	99,4	98,3	99,1	98,1

Результат демонстрирует необыкновенную и неожиданную высокую стабильность при хранении полиморфной формы В, что делает ее особенно пригодной для получения стабильного активного вещества и переработки при производстве рецептур и устойчивых при хранении медикаментов.

б) Обработка полиморфной формы В при следующих разнообразных условиях не влияет на полиморфную форму В, которая восстанавливается после теста:

128,2 мг полиморфной формы В суспендируют в атмосфере азота в 1,0 мл метанола (MeOH). Белую суспензию перемешивают на протяжении 5 часов при комнатной температуре, фильтруют и сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 123,4 мг белого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В.

123,2 мг полиморфной формы В суспендируют в атмосфере азота в 2,0 мл EtOH. Белую суспензию перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре, фильтруют и потом сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 118,6 мг белого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В.

117,5 мг полиморфной формы В суспендируют в атмосфере азота в 2,0 мл ацетона. Белую суспензию перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре, фильтруют и сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 100,3 мг белого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В.

124,4 мг полиморфной формы В суспендируют в атмосфере азота в 2,0 мл 2-пропанола. Белую суспензию перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре, фильтруют и сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 116,1 мг белого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В.

100,2 мг полиморфной формы В суспендируют в 2,0 мл EtOH на воздухе. Белую суспензию перемешивают на воздухе на протяжении входных при комнатной температуре, фильтруют и потом сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 94,2 мг светло-желтого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В. 119,1 мг этого светло-желтого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В, суспендируют в атмосфере азота в 1,0 мл ТГФ. Белую суспензию перемешивают на протяжении приблизительно 20 часов при комнатной температуре, фильтруют и сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 114,5 мг светло-желтого кристаллического твердого вещества, полиморфная форма В.

126 мг полиморфной формы В суспендируют в 2,0 мл ацетонитрила содержащего 2% массовых воды. Суспензию перемешивают на протяжении приблизительно 20 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, фильтруют и потом сушат в атмосфере азота. Выход: 116 мг кристаллического белого твердого вещества, полиморфная форма В.

122 мг полиморфной формы В суспендируют в 2,0 мл этилацетата содержащего 2% массовых воды. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота на протяжении приблизительно 23 часов, фильтруют и сушат на воздухе. Выход: 92 мг кристаллического белого твердого вещества, полиморфная форма В.

366 мг полиморфной формы В хранят в открытом контейнере на воздухе при относительной влажности 75% при 40 °С на протяжении 5 дней. Твердое вещество после такого хранения при повышенной температуре все еще остается полиморфной формой В.

Пример А25: Получение полиморфной формы F дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы А в соответствии с примером А1

102 мг полиморфной формы А в соответствии с примером А1 суспендируют в 1,0 мл IPA. Суспензию перемешивают при комнатной

температуре в атмосфере азота на протяжении приблизительно 19 часов, фильтруют и сушат на воздухе. Выход: 102 мг кристаллического белого твердого вещества. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракционной рентгенограммы на порошке и Рамановской спектроскопии указывает на кристаллическую форму F. TG-FTIR: потеря массы при температурах 25-200 °C в 1,3% объясняется потерей воды.

Пример A26: Получение полиморфной формы F дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы A в соответствии с примером A1

97 мг полиморфной формы A в соответствии с примером A1 суспендируют в 2,0 мл IPA. Суспензию перемешивают при 10 °C на протяжении 22 часов, фильтруют и потом сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 58 мг. Кристаллическое белое твердое вещество является полиморфной формой F, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 4 и на фиг. 6.

Таблица 4: D-Расстояния для формы F

Угол [2θ]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
5,2	17,1	vs
7,3	12,1	w
10,3	8,6	w
12,7	7,0	w
13,6	6,5	w
13,9	6,4	w
15,0	5,92	w
15,5	5,72	w
17,4	5,11	w
18,0	4,92	m
18,3	4,86	w
19,0	4,68	m
20,1	4,41	w
21,6	4,12	w
22,9	3,88	w
23,2	3,83	w

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
24,1	3,70	m
24,5	3,64	w
25,1	3,55	m
25,5	3,49	s
25,8	3,46	s
26,3	3,39	s
26,8	3,33	m
27,0	3,31	m
27,3	3,27	m
27,8	3,21	s
28,0	3,19	m
28,9	3,09	m
29,6	3,02	m
30,2	2,96	m
30,9	2,89	w
31,3	2,86	w
32,0	2,80	m
33,6	2,69	m

Пример A27: Получение полиморфной формы J дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы E в соответствии с примером B8

250 мг формы E дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина растворяют в 5,0 мл уксусной кислоты и 1,0 мл воды. К этому раствору прибавляют 4,0 мл ТГФ и полученную суспензию медленно охлаждают до 5 $^{\circ}\text{C}$. Перемешивание продолжают на протяжении приблизительно 16 часов и потом суспензию фильтруют и полученное кристаллическое твердое вещество сушат в вакууме при температуре окружающей среды. Выход: 179 мг кристаллического белого твердого вещества. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму J, которая имеет дифракционную рентгенограмму на

порошке показанную в таблице 5 и на фиг. 10. TG-FTIR: потеря массы при температурах 25-200 °С в 0,6% объясняется потерей воды.

Таблица 5: D-расстояния для формы J

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
6,0	14,6	m
13,4	6,6	w
13,9	6,4	w
16,2	5,47	w
18,3	4,84	w
20,5	4,34	vw
21,2	4,20	vw
21,7	4,10	vw
24,3	3,67	w
25,2	3,54	w
27,1	3,29	vs
27,8	3,21	vs
30,3	2,95	w
31,5	2,84	vw
32,8	2,73	vw

Пример A28: Получение полиморфной формы К дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

2,00 г дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, форма В, и 0,2 г аскорбиновой кислоты растворяют в 8,0 мл воды. После этого, к этому раствору прибавляют 40 мл уксусной кислоты и потом медленно прибавляют 30 мл ТГФ вызывая кристаллизацию. Полученную суспензию охлаждают до 0 °С и перемешивают при 0 °С на протяжении приблизительно одного часа и потом твердое вещество отделяют с помощью фильтрования и промывают приблизительно 5 мл этанола с температурой 0 °С. Полученное кристаллическое твердое вещество снова суспендируют в 30 мл этанола при 0 °С и полученную суспензию перемешивают при 0 °С на протяжении приблизительно 2 часов, потом фильтруют суспензию и полученные кристаллы промывают 5 мл этанола с

температурой 0 °С. Полученные кристаллы сушат при 30 °С при пониженном давлении (8 мбар) на протяжении приблизительно 16 часов. Выход: 1,36 г белого кристаллического твердого вещества. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке и рамановской спектроскопии выявляет кристаллическую форму К, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 6 и на фиг. 11. TG-FTIR: потеря массы при температурах 25-200 °С в 0,6% объясняется потерей воды.

Таблица 6: D-расстояния для формы К

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
6,3	14,0	s
9,4	9,4	w
13,3	6,6	w
13,8	6,4	w
14,0	6,3	w
14,6	6,1	w
14,8	6,0	w
15,7	5,66	w
16,6	5,33	w
17,3	5,13	vw
18,8	4,73	m
19,1	4,64	m
19,8	4,48	w
20,5	4,32	vw
21,1	4,22	w
21,8	4,08	w
22,9	3,88	w
23,5	3,79	w
25,2	3,54	m
25,5	3,49	vs
26,3	3,39	m
26,8	3,33	vs
28,5	3,13	s

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
28,8	3,10	m
29,3	3,05	m
29,7	3,01	m
29,9	2,99	m
30,8	2,90	m

Б) Получение гидратированных форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Пример В1: Получение гидратированной формы С дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

116 мг полиморфной формы В суспендируют в 1,0 мл ацетонитрила содержащего 50 мкл воды. Эту суспензию перемешивают при комнатной температуре на протяжении приблизительно 22 часов, фильтруют и потом сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 140 мг кристаллического белого твердого вещества, обозначенного как форма С. TG-FTIR показывает потерю массы в 5,3% между 25 и 200 $^{\circ}\text{C}$, что приписывается воде и указывает на моногидрат. ДСК: температура плавления около 94 $^{\circ}\text{C}$, $\Delta H \sim 31$ Дж/г. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму С, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 7 и на фиг. 3.

Таблица 7: D-расстояния для формы С

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
4,9	18,2	m
5,7	15,4	w
6,3	13,9	vs
8,5	10,4	w
9,2	9,6	w
9,4	9,4	vw
9,7	9,1	w
10,1	8,8	m

	Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
	10,8	8,2	w
5	11,0	8,0	w
	12,9	6,8	m
	13,5	6,5	w
10	14,6	6,05	m
	15,4	5,77	w
	15,7	5,64	w
	16,3	5,44	w
15	17,1	5,19	w
	18,2	4,89	w
	18,6	4,76	w
20	18,9	4,70	w
	20,1	4,41	w
	20,9	4,25	m
25	22,2	4,00	m
	22,9	3,88	m
	23,4	3,80	m
	24,8	3,59	s
30	25,5	3,50	m
	25,9	3,44	m
	26,4	3,37	m
35	27,3	3,26	s
	28,0	3,19	vs
	28,1	3,17	s
40	28,7	3,11	m
	29,2	3,06	m
	29,6	3,02	m
45	30,1	2,97	vs
	30,6	2,93	m
	30,9	2,89	m
	31,6	2,83	m
50	32,6	2,75	w

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
33,6	2,67	w
34,3	2,62	w
35,0	2,56	w
36,9	2,43	m

Пример В2: Стабильность гидратированной формы С дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

71 мг гидратированной формы С в соответствии с примером В1 хранили при относительной влажности 52% и при комнатной температуре на протяжении 17 дней. Гидратированная форма С не изменялась.

Пример В3: Получение гидратированной формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

Получают раствор 330 мг полиморфной формы В, в соответствии с примером А4, в 1,0 мл воды. 600 мкл этого раствора прибавляют по каплям к 10,0 мл 2-пропанола при комнатной температуре и перемешивают на протяжении приблизительно 2 часов. Твердый осадок отфильтровывают и сушат при комнатной температуре на воздухе. Выход: 180 мг кристаллического белого твердого вещества, обозначенного как форма D. TG-FTIR показывает потерю массы 4,8% при температурах от 25 до 200 °С, что приписывается воде. Титрование Карла Фишера дает содержание воды 6%. ДСК: температура плавления около 153 °С, $\Delta H \sim 111$ Дж/г. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке и рамановской спектроскопии выявляет кристаллическую форму D, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 8 и на фиг. 4.

Таблица 8: D-расстояния для формы D

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
9,1	9,8	vw
10,3	8,6	s
13,0	6,8	w
15,2	5,84	vw

	Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
	16,0	5,56	m
5	17,8	4,99	m
	18,1	4,90	vW
	19,0	4,67	s
	20,6	4,32	m
10	21,8	4,08	vW
	22,6	3,93	vs
	22,9	3,88	w
15	24,5	3,64	w
	26,1	3,41	w
	26,6	3,36	vW
20	27,4	3,25	w
	28,2	3,17	m
	29,3	3,05	s
25	30,4	2,94	w
	30,6	2,92	w
	31,0	2,88	m
	31,4	2,85	w
30	31,9	2,80	m
	32,1	2,79	m
	33,1	2,71	vW
35	33,4	2,68	w
	33,8	2,65	w
	34,9	2,57	vW
40	35,6	2,52	vW
	36,13	2,49	vW
	37,58	2,39	vW
	38,24	2,35	w
45	38,48	2,34	w
	39,12	2,30	w
	39,33	2,29	w
50			

Пример В4: Получение гидратированной формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

246 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 4,0 мл IPA/H₂O (4:1) при 40 °С. Потом прибавляют 4,0 мл IPA и раствор охлаждают до 20 °С. Образовавшуюся суспензию перемешивают на протяжении приблизительно 20 часов при 20 °С. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на воздухе при комнатной температуре на протяжении приблизительно 4 часов. Сравнение с кристаллическим твердым веществом примера В3 указывает на образование гидратированной формы D.

Пример В5: Получение гидратированной формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

252 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 4,0 мл IPA/H₂O (4:1) при 40 °С. Потом прибавляют 4,0 мл IPA и раствор медленно охлаждают до 5 °С. При 25 °С прибавляют 5 мг затравочных кристаллов формы D. Температуру изменяют до комнатной температуры. Суспензию перемешивают на протяжении 40 часов, фильтруют и потом сушат на воздухе на протяжении 5 часов при комнатной температуре. Сравнение с кристаллическим твердым веществом примера В3 указывает на образование гидратированной формы D.

Пример В6: Получение гидратированной формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из гидратированной формы С в соответствии с примером В1

700 мг гидратированной формы С в соответствии с примером В1 суспендируют в IPA/H₂O (9:1). Суспензию перемешивают на протяжении 5 часов при комнатной температуре, фильтруют и твердое вещество сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 470 мг белого кристаллического твердого вещества, соответствующего гидратированной форме D.

Пример В7: Обработка гидратированной формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в изопропанол

105 мг гидратированной формы D в соответствии с примером В3 суспендируют в 2,0 мл IPA. Суспензию перемешивают при комнатной

температуре на протяжении приблизительно 18 часов, фильтруют и твердое
 вещество потом сушат на воздухе при комнатной температуре на протяжении
 5 приблизительно 4 часов. Полученное твердое вещество является
 неизменившейся гидратированной формой D.

Пример В8: Получение гидратированной формы E дигидрохлорида (6R)-L-
 эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с
 10 примером А4

489 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют
 в 1,0 мл воды. Водный раствор прибавляют при 5 °С к 20 мл ТГФ.
 15 Образовавшуюся суспензию перемешивают на протяжении приблизительно 20
 часов при 5 °С, фильтруют и сушат в атмосфере азота при комнатной
 температуре. Выход: 486 мг кристаллического бледно-желтого твердого
 20 вещества, обозначенного как форма E. TG-FTIR показывает потерю массы 10,8%
 при температурах от 25 до 200 °С, что приписывается воде. Титрование Карла
 Фишера дает содержание воды 11,0%, что указывает на дигидрат. Исследование
 25 полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на
 порошке выявляет кристаллическую форму E, которая имеет дифракционную
 рентгенограмму на порошке показанную в таблице 9 и на фиг. 5.

Таблица 9: D-расстояния для формы E

Угол [°2θ]	d-расстояния [Å]	Интенсивность (качественный)
5,7	15,4	s
13,3	6,6	w
35 13,7	6,5	w
14,9	5,95	vw
15,8	5,61	vw
40 16,2	5,48	w
16,9	5,24	w
18,2	4,87	w
19,7	4,50	vw
45 20,8	4,27	w
22,6	3,94	w
23,6	3,78	w
50 24,1	3,69	m

	Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
	24,8	3,60	w
5	26,0	3,43	w
	26,8	3,33	s
	27,4	3,26	vs
	28,3	3,16	w
10	29,0	3,08	m
	29,6	3,02	w
	29,9	2,98	w
15	30,3	2,95	m
	30,7	2,91	w
	31,1	2,87	m
20	32,0	2,79	w
	32,7	2,74	w
	33,2	2,69	w
25	34,2	2,62	w

Пример В9: Получение гидратированной формы Е дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

10 мл ТГФ охлаждают до 5 °С и потом по каплям при перемешивании прибавляют 400 мкл концентрированный водный раствор содержащий приблизительно 160 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4. Полученную суспензию перемешивают при 5 °С на протяжении приблизительно 2 часов, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают и сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 123,2 мг бледно-желтого кристаллического твердого вещества, соответствующего гидратированной форме Е.

Пример В10: Получение гидратированной формы Е дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

306 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 1,5 мл воды. Воду упаривают из водного раствора в атмосфере азота при

комнатной температуре до суха. Бледно-желтый кристаллический остаток соответствует гидратированной форме Е.

5 Пример В11: Получение гидратированной формы Е дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы А в соответствии с примером А1

10 71 мг полиморфной формы А в соответствии с примером А1 хранят на воздухе с относительной влажностью 52% при комнатной температуре на протяжении 17 дней. Полученное бледно-желтое кристаллическое твердое
15 вещество соответствует гидратированной форме Е. Гидратированная форма Е не изменяется, когда это твердое вещество хранят на воздухе с относительной влажностью 52% при комнатной температуре на протяжении 17 дней.

20 Пример В12: Получение гидратированной формы Е дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

25 200 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 800 мкл воды. Прибавляют к раствору 4,0 мл уксусной кислоты и потом 3,0 мл ТГФ. Суспензию перемешивают при 0 °С на протяжении 19 часов, Твердое
30 вещество отфильтровывают и сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход: 159 мг бледно-желтого кристаллического твердого вещества соответствующего гидратированной форме Е.

35 Пример В13: Получение гидратированной формы Н дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

40 250 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в смеси 5,0 мл уксусной кислоты и 1,0 мл воды. К этому раствору прибавляют 10 мл ТГФ, как нерастворитель. Полученную суспензию охлаждают до 0 °С и потом перемешивают на протяжении 18 часов при 0 °С. После прибавления ТГФ свободный объем стеклянной колбы промывают азотом и закрывают пробкой.
45 Твердое вещество отфильтровывают и сушат 24 часов комнатной температуры в вакууме. Выход: 231 мг кристаллического, бледно-желтого твердого вещества, обозначенного как форма Н. TG-FTIR показывает потерю массы 6,5% при температурах от 25 до 200 °С, что приписывается воде. Титрование Карла
50 Фишера показывает содержание воды 6,34%. Исследование полученного

твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму Н, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 10 и на фиг. 8.

Таблица 10: D-расстояния для формы Н

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
5,6	15,8	vs
8,6	10,3	vw
11,0	8,0	vw
13,4	6,6	vw
14,6	6,07	vw
18,5	4,81	vw
20,6	4,30	vw
23,0	3,87	w
24,7	3,60	w
27,3	3,27	w
27,8	3,21	m
28,5	3,13	vw
29,3	3,05	vw
30,2	2,96	w
31,0	2,89	w
31,8	2,82	vw
33,5	2,67	m

Пример В14: Получение гидратированной формы О дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы F в соответствии с примером А26

Приблизительно 50 мг полиморфной формы F в соответствии с примером А26 помещают в держатель образца для рентгеноструктурного анализа толщиной 0,8 мм (тип ТТК, полученный от Anton Paar GmbH, Graz, Austria). Подготовленный держатель образца помещают в закрытую камеру для образца порошкового рентгеноструктурного дифрактометра Philips X'Pert и камеру с образцом промывают азотом и частично насыщают парами воды получая относительную влажность приблизительно 52%. После выдерживания на протяжении приблизительно 24 часов снимали дифракционную рентгенограмму

на порошке. Исследование образца полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму О, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 11 и на фиг. 15.

Таблица 11: D-расстояния для формы О

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [Å]	Интенсивность (качественный)
5,5	15,9	w
6,3	14,0	w
7,4	12,0	w
10,0	8,8	m
12,6	7,0	w
13,6	6,5	w
14,1	6,3	m
14,8	6,00	w
15,4	5,75	w
15,7	5,65	m
17,5	5,06	m
17,8	4,98	m
18,0	4,92	m
18,3	4,84	w
18,6	4,77	w
20,1	4,42	w
20,5	4,33	w
22,2	4,00	m
22,9	3,88	m
23,5	3,78	w
24,1	3,69	s
24,5	3,64	s
25,3	3,52	vs
25,5	3,49	s
25,8	3,46	s
26,1	3,42	s
26,8	3,32	m

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
27,3	3,27	m
27,6	3,23	s
28,0	3,18	s
28,3	3,15	vs
28,6	3,12	m
29,4	3,04	vs
30,3	2,95	m
31,8	2,81	s
32,9	2,72	m
33,6	2,67	m
34,3	2,61	m

В) Получение сольватированных форм дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

Пример C1: Получение формы G дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

245 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 суспендируют в 4,0 мл этанола. Прибавляют 0,5 мл воды и смесь нагревают при 70 $^{\circ}\text{C}$ до растворения формы В. Раствор охлаждают до 10 $^{\circ}\text{C}$. Прибавляют 2 мл этанола и образовавшуюся суспензию перемешивают на протяжении приблизительно 4 часов при 10 $^{\circ}\text{C}$. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на протяжении приблизительно 30 минут в легком потоке азота при комнатной температуре. Выход: 190 мг кристаллического белого твердого вещества обозначенного как форма G. TG-FTIR показывает потерю массы 11,5% при температурах от 25 до 200 $^{\circ}\text{C}$, которую приписывают потере этанола и говорит об этанольном сольвате. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму G, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 12 и на фиг. 7.

Таблица 12: D-расстояния для формы G

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
6,1	14,5	vs

	Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
	8,1	10,9	w
5	9,0	9,8	w
	12,7	7,0	w
	14,1	6,3	w
	15,4	5,74	w
10	16,9	5,24	vw
	17,6	5,04	vw
	18,5	4,79	w
15	20,1	4,41	w
	22,1	4,02	w
	23,0	3,86	w
20	23,6	3,77	w
	24,1	3,69	w
	24,6	3,63	m
	25,0	3,57	m
25	25,5	3,49	m
	26,2	3,41	m
	27,3	3,26	m
30	28,1	3,17	m
	29,0	3,07	m
	30,1	2,97	m
35	30,3	2,95	m
	31,2	2,87	w
	34,3	2,61	w

40

Пример С2: Получение формы G дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

45

200 мг полиморфной формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 400 мкл воды и потом осаждают прибавляя 10 мл этанола. Образуется осадок и суспензию перемешивают на протяжении 17 часов при 0 °С. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на воздухе при комнатной температуре на протяжении приблизительно 1 часа. Выход: 161 мг кристаллического белого

50

твердого вещества соответствующего этанольному сольвату G в соответствии с примером C1.

Пример C3: Получение формы L дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из гидратированной формы E в соответствии с примером B8

104 мг гидратированной формы E в соответствии с примером B8 суспендируют в этаноле и суспензию перемешивают при 4 °C на протяжении приблизительно 16 часов. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в атмосфере азота при комнатной температуре. Выход: 100 мг кристаллического белого твердого вещества обозначаемого как форма L. TG-FTIR показывает потерю массы 9,1% при температурах от 25 до 200 °C, что приписывается этанолу и воде. Эта потеря массы говорит о смешанном сольвате вода/этанол. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму L, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 13 и на фиг. 12.

Таблица 13: D-расстояния для формы L

Угол [2θ]	d-расстояния [Å]	Интенсивность (качественный)
6,3	14,1	vs
8,5	10,4	w
9,3	9,5	w
9,8	9,0	vw
12,9	6,9	w
13,6	6,5	w
14,4	6,1	w
15,4	5,75	w
15,8	5,61	w
17,5	5,08	w
18,9	4,71	w
23,1	3,86	w
23,5	3,78	w
25,7	3,46	m
26,5	3,36	m

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
29,2	3,06	w
30,8	2,90	w
31,8	2,82	w

Пример С4: Получение формы L дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из формы В в соответствии с примером А4

2,0 г формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 3,0 мл воды. Этот раствор медленно прибавляют к 70 мл абсолютного этанола (не денатурированного) при комнатной температуре. К водному раствору прибавляют приблизительно 300 мг аскорбиновой кислоты и свободный объем суспензии промывают азотом для предотвращения окисления. Полученную суспензию охлаждают до 0 °С и перемешивают при этой температуре на протяжении приблизительно трех часов. После этого, суспензию фильтруют и твердое вещество промывают 6,0 г этанол и сушат на протяжении 18 часов при 35 °С при пониженном давлении (8 мбар). Выход: 1,41 г. TG-FTIR показывает потерю массы 3,0% при температурах от 25 до 200 °С, приписываемую воды. Этот результат говорит о том, что форма L может существовать или в форме этанольного сольвата, или в форме смешанного этанольного сольвата/гидрата, или как несольватированная форма содержащая незначительное количество воды. Твердое вещество включает форму L, что установлено в результате сравнения дифракционной рентгенограммы на порошке.

Пример С5: Получение формы М дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы В в соответствии с примером А4

120 мг формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с примером А4 растворяют в 100 мл абсолютного этанола при 40 °С. Этот раствор упаривают досуха в легком потоке азота. Полученное кристаллическое белое твердое вещество обозначают как форма М. TG-FTIR показывает потерю массы 9,1% при температурах от 25 до 200 °С, приписываемую этанолу и воде, что говорит о смешанном сольвате вода/этанол. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму М, которая

имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 14 и на фиг. 13.

Таблица 14: D-расстояния для формы М

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
4,7	18,9	s
13,9	6,4	m
14,6	6,06	w
15,7	5,66	w
16,8	5,28	w
19,7	4,50	w
21,0	4,23	w
27,7	3,22	vs

Пример С6: Получение формы N дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиптерина из этанольного сольвата формы В в соответствии с примером А4

250 мг формы В в соответствии с примером А4 растворяют в 4,0 мл смеси изопропанола и воды (4:1). К этому раствору медленно прибавляют 4,0 мл IPA и полученную суспензию охлаждают до 0 °С и перемешивают на протяжении приблизительно 18 часов при этой температуре. Суспензию фильтруют и твердый остаток промывают 4 мл изопропанола при комнатной температуре. Полученный кристаллический материал потом сушат при 30 °С и пониженном давлении (8 мбар) на протяжении приблизительно 18 часов. Выход: 150 мг. TG-FTIR показывает потерю массы 9,0% при температурах от 25 до 200 °С, которую приписывают и изопропанолу и воде. Этот результат говорит о том, что форма N может существовать в форме изопропанольного сольвата, или в форме смешанного изопропанольного сольвата/гидрата, или как несольватированная форма содержащая незначительное количество воды. Исследование с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке показывает, что твердый остаток включает форму N, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 15 и на фиг. 14.

Таблица 15: D-расстояния для формы N

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
4,5	19,5	m
8,9	9,9	w
13,3	6,7	w
17,2	5,15	w
18,4	4,83	w
22,7	3,91	w
25,0	3,56	m
26,8	3,33	vs
28,3	3,15	w
30,9	2,89	w
31,9	2,81	w
35,1	2,56	w
38,2	2,36	w

Пример С7: Получение сольватированной уксусной кислотой формы I дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина из полиморфной формы B в соответствии с примером A4

252 мг полиморфной формы B в соответствии с примером A4 растворяют при 40 °C в 4,0 мл смеси уксусная кислота/вода (4:1). Потом прибавляют еще 4,0 мл уксусной кислоты и раствор охлаждают до 5 °C. Полученную суспензию перемешивают на протяжении 66 часов. Твердое вещество отфильтровывают и сушат на воздухе на протяжении 5 часов при комнатной температуре. Выход: 190 мг кристаллического белого твердого вещества обозначаемого как форма I. TG-FTIR показывает, что форма I содержит приблизительно 12,7% массовых уксусной кислоты, что говорит о сольвате уксусной кислоты. Исследование полученного твердого вещества с помощью дифракции рентгеновских лучей на порошке выявляет кристаллическую форму I, которая имеет дифракционную рентгенограмму на порошке показанную в таблице 16 и на фиг. 9.

Таблица 16: D-расстояния для формы I

Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
6,1	14,5	m

	Угол [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояния [\AA]	Интенсивность (качественный)
	6,3	14,0	w
5	8,1	11,0	w
	12,7	7,0	vw
	12,9	6,9	vw
	14,3	6,2	vw
10	16,7	5,30	w
	18,5	4,79	w
	20,0	4,44	w
15	20,7	4,29	w
	21,2	4,20	vw
	21,8	4,07	vw
20	22,1	4,02	w
	23,2	3,84	w
	23,4	3,80	w
25	24,2	3,67	vs
	24,7	3,61	m
	25,0	3,56	w
	25,9	3,44	m
30	27,3	3,27	w
	27,9	3,19	w
	28,8	3,11	s
35	29,8	3,00	m
	30,4	2,94	w
	31,2	2,87	w
40	32,0	2,80	w

Экспериментальная часть:

Исследование дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП): ДЛРП
 45 проводят или на Philips 1710, или на порошковом рентгеноструктурном
 дифрактометре Philips X'Pert используя излучение $\text{Cu}_{K\alpha 1}$. D-расстояния
 рассчитывают из значений 2θ используя длину волны излучения $\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060
 50 \AA . Рентгеновская трубка работала с напряжением 45 кВ (или 40 кВ в X'Pert

Instrument) и силой тока 45 мА (или 40 мА в X'Pert Instrument). Размер шага $0,02^\circ$ и время снятия данных составляет 2,4 с на шаг. В общем, 2θ значения находятся в границах ошибки $\pm 0,1-0,2^\circ$. Поэтому, экспериментальная ошибка для значений D-расстояния зависит от расположения пика.

TG-FTIR: термогравиметрические измерения проводят на Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 соединенным с Bruker FTIR Spectrometer Vector 22 (отбирали образец с размером в булавочное отверстие, атмосфера N_2 , скорость нагревания 10 К/мин).

Рамановская спектроскопия: спектры комбинационного рассеивания с Фурье-преобразованием снимают на Bruker RFS 100 FT-Raman system с ближним инфракрасным Nd:YAG лазером работающим при 1064 нм и германиевым детектором охлаждаемым жидким азотом. Для каждого образца, накапливают 64 сканирования с разрешением 2 см^{-1} . Как правило, используют силу лазера 300 мВат.

Короткое описание рисунков

Фиг. 1 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы А

Фиг. 2 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы В

Фиг. 3 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы С

Фиг. 4 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы D

Фиг. 5 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы Е

Фиг. 6 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы F

Фиг. 7 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы G

Фиг. 8 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы H

Фиг. 9 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы I

Фиг. 10 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы J

5

Фиг. 11 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы K

10

Фиг. 12 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы L

Фиг. 13 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы M

15

Фиг. 14 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы N

20

Фиг. 15 представляет собой характеристическую дифракционную рентгенограмму на порошке для формы O

25

30

35

40

45

50

Пример 1 D

Получали три состава таблеток при смешивании ингредиентов, указанных в табл.1, как подробно описано ниже.

Таблица 17

Ингредиент	Состав I (мас.%)	Состав II (мас.%)	Состав III (мас.%)
Дигидрохлорид 6R-L-эритро-5,6,7,8-тетрагидробиоптерина, полиморфная форма B (активный ингредиент)	33,33	33,33	33,33
D-маннит (маскирование вкуса)	57,56	57,56	57,56
Двузамещенный фосфат кальция, безводный (связующий агент)	2,18	2,18	2,18
Гидроксипропилцеллюлоза (дезинтегрирующий агент)	3,63	4,5	
Поливинилпирролидон (дезинтегрирующий агент)	0,87		4,5
Аскорбиновая кислота (стабилизатор)	1,67	1,67	1,67
Рибофлавин (краситель)	0,01	0,01	0,01
Стеарилфумарат натрия (смазывающее вещество)	0,75	0,75	0,75

Для получения каждого состава, указанного в табл.1, готовили партию массой 12 кг, сначала в блендер загружали 4 кг дигидрохлорида (6R)-тетрагидробиоптерина (ВН4) и перемешивали дигидрохлорид (6R)-тетрагидробиоптерина в течение 10 мин при скорости 25 об/мин. Затем в блендер добавляли 6,91 кг D-маннита и смесь перемешивали в течение еще 10 мин при 25 об/мин. Затем в блендер добавляли 260 г безводного двузамещенного фосфата кальция и (а) для состава I, 436 г гидроксипропилцеллюлозы и 104 г ... (б) для состава II, 540 г гидроксипропилцеллюлозы, (в) для состава III, 540 г поливинилпирролидона, и смесь перемешивали в течение еще 10 мин при 25 об/мин. В блендер добавляли 200 г аскорбиновой кислоты и 120 г рибофлавина и смесь перемешивали в течение 3 мин при 25 об/мин. Стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества фильтровали через сито из нержавеющей стали с размером ячеек 25 меш в специальный пакет, затем в блендер добавляли 9 кг просеянного стеарилфумарата натрия и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при 25 об/мин.

Перемешанную смесь каждого состава извлекали из блендера и отбирали по три образца каждого состава для получения таблеток массой 150, 300 и 600 мг. Для каждого состава образцы для получения таблеток (150, 300 и 600 мг) помещали в пресс для таблетирования, в котором устанавливали параметры для получения таблеток размером в интервале от 4,5 до 5,5 мм и с конечной твердостью 7 кП (кР).

Пример 2 E

Таблетки массой 300 мг, содержащие 100 мг тетрагидробиоптерина, получали с использованием требуемого исходного количества полиморфной формы B и при перемешивании с другими ингредиентами, относительные количества которых указаны ниже

в табл. II, с использованием процесса сухого таблетирования. Аналогичным способом получали таблетки, содержащие другие требуемые количества тетрагидробиоптерина.

Дигидрохлорид (6R)-тетрагидробиоптерина и D-маннит просеивали вручную через сито с размером ячеек 20 меш (для отделения частиц размером более приблизительно 850 мкм) и загружали в блендер. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 21 об/мин. Затем безводный двузамещенный фосфат кальция и кросповидон просеивали вручную через сито с размером ячеек 20 меш и перемешивали с ВН4 и D-маннитом в течение 10 мин при 21 об/мин. В блендер добавляли аскорбиновую кислоту и рибофлавин после просеивания вручную через сито с размером ячеек 20 меш, полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 21 об/мин. Затем в блендер добавляли стеарилфумарат натрия после просеивания вручную через сито с размером ячеек 40 меш и перемешивали в течение 5 мин при 21 об/мин. Полученную смесь загружали в специальный пакет и перед прессованием в таблетки испытывали на однородность.

Таблица 18

Ингредиент	(мас.%)	(мг)
Дигидрохлорид 6R-L-эритро-5,6,7,8-тетрагидробиоптерина (активный ингредиент)	33,33	100,0
D-маннит (маскирование вкуса)	57,56	172,68
Двузамещенный фосфат кальция, безводный (связующий агент)	2,18	6,54
Кромповидон (дезинтегрирующий агент)	4,50	13,50
Аскорбиновая кислота (кислотный антиоксидант)	1,67	5,00
Рибофлавин	0,01	0,03

Таблетки упаковывали в блистеры из фольги или в флаконы из ПЭВП в количестве по 45 таблеток в флаконе. Каждый тип упакованных таблеток разделяли на две партии. Одну партию хранили при комнатной температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Другую партию хранили в жестких условиях при комнатной температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. Через определенные периоды времени таблетки извлекали из емкости для хранения и анализировали на сохранение фармацевтически активного ингредиента, (6R)-тетрагидробиоптерина. Через 6 месяцев хранения при комнатной температуре или в жестких условиях в каждой из 4 серий наблюдается сохранение по крайней мере 99% исходного количества (6R)-тетрагидробиоптерина по данным анализа ЖХВР, потери при высушивании менее 1% и быстрая распадаемость в течение 3 мин или менее.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, которая имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{CuK}\alpha_1$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

для формы А, которая представляет собой кристаллический полиморф:

15,5 (vs), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), и 3,18 (m);

или

для формы F, которая представляет собой кристаллический полиморф: 17,1 (vs),
4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,21 (m), и 3,19 (m);

или

для формы J, которая представляет собой кристаллический полиморф:

14,6 (m), 3,29 (vs), и 3,21 (vs);

или

для формы K, которая представляет собой кристаллический полиморф:

14,0 (s), 6,6 (w), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s),
3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m);

или

для формы C, которая представляет собой кристаллический гидрат:

13,9 (vs), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50
(m), 3,44 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 2,97 (m), и 2,93 (vs);

или

для формы D, которая представляет собой кристаллический гидрат:

8,6 (s), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,88 (m), и 2,79
(m);

или

для формы E, которая представляет собой кристаллический гидрат:

15,4 (s), 4,87 (w), 3,69 (m), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,08 (m), 2,95 (m), и 2,87 (m);

или

для формы H, которая представляет собой кристаллический гидрат:

15,8 (vs), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m), и 2,67 (m);

или

для формы O, которая представляет собой кристаллический гидрат:

8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52 (vs), 3,49
(s), 3,46 (s), 3,42 (s), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12 (m), и 3,04 (vs);

или

для формы G, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват:

14,5 (vs), 7,0 (w), 4,41 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (w), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m),
3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w);

или

для формы I, которая представляет собой кристаллический сольват уксусной
кислоты:

14,5 (m), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (s), и 3,00 (m);

или

для формы L, которая представляет собой кристаллический смешанный
этанольный сольват/гидрат:

14,1 (vs), 10,4 (w), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 4,71 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), и 2,82 (w);

или

для формы M, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват:

18,9 (s), 6,4 (m), и 3,22 (vs);

или

для формы N, которая представляет собой кристаллический полиморф:

19,5 (m), 6,7 (w), 3,56 (m), и 3,33 (vs), 3,15 (w).

2. Кристаллическая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина

в соответствии с п.1, которая имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$ с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å)

для формы А:

5 15,5 (vs), 12,0 (m), 6,7 (m), 6,5 (m), 6,3 (w), 6,1 (w), 5,96 (w), 5,49 (m), 4,89 (m), 3,79 (m), 3,70 (s), 3,48 (m), 3,45 (m), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,22 (m), 3,18 (m), 3,08 (m), 3,02 (w), 2,95 (w), 2,87 (m), 2,79 (w), 2,70 (w);

или

10 для формы F:

17,1 (vs), 12,1 (w), 8,6 (w), 7,0 (w), 6,5 (w), 6,4 (w), 5,92 (w), 5,72 (w), 5,11 (w), 4,92 (m), 4,86 (w), 4,68 (m), 4,41 (w), 4,12 (w), 3,88 (w), 3,83 (w), 3,70 (m), 3,64 (w), 3,55 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,33 (m), 3,31 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,19 (m), 3,09 (m), 3,02 (m), и 2,96 (m);

15

или

для формы J:

14,6 (m), 6,6 (w), 6,4 (w), 5,47 (w), 4,84 (w), 3,29 (vs), и 3,21 (vs);

или для формы K:

20 14,0 (s), 9,4 (w), 6,6 (w), 6,4 (w), 6,3 (w), 6,1 (w), 6,0 (w), 5,66 (w), 5,33 (w), 5,13 (vw), 4,73 (m), 4,64 (m), 4,48 (w), 4,32 (vw), 4,22 (w), 4,08 (w), 3,88 (w), 3,79 (w), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m);

или

для формы С:

25 18,2 (m), 15,4 (w), 13,9 (vs), 10,4 (w), 9,6 (w), 9,1 (w), 8,8 (m), 8,2 (w), 8,0 (w), 6,8 (m), 6,5 (w), 6,05 (m), 5,77 (w), 5,64 (w), 5,44 (w), 5,19 (w), 4,89 (w), 4,76 (w), 4,70 (w), 4,41 (w), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,37 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 3,06 (m), 3,02 (m), 2,97 (vs), 2,93 (m), 2,89 (m), 2,83 (m), и 2,43 (m);

30

или

для формы D:

8,6 (s), 6,8 (w), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,88 (w), 3,64 (w), 3,41 (w), 3,25 (w), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,94 (w), 2,92 (w), 2,88 (m), 2,85 (w), 2,80 (w), 2,79 (m), 35 2,68 (w), 2,65 (w), 2,52 (vw), 2,35 (w), 2,34 (w), 2,30 (w), и 2,29 (w);

или

для формы E:

40 15,4 (s), 6,6 (w), 6,5 (w), 5,95 (vw), 5,61 (vw), 5,48 (w), 5,24 (w), 4,87 (w), 4,50 (vw), 4,27 (w), 3,94 (w), 3,78 (w), 3,69 (m), 3,60 (w), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,16 (w), 3,08 (m), 2,98 (w), 2,95 (m), 2,91 (w), 2,87 (m), 2,79 (w), 2,74 (w), 2,69 (w), и 2,62 (w);

или для формы H:

15,8 (vs), 10,3 (w), 8,0 (w), 6,6 (w), 6,07 (w), 4,81 (w), 4,30 (w), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,13 (w), 3,05 (w), 2,96 (m), 2,89 (m), 2,82 (w), и 2,67 (m);

45

или для формы O:

50 15,9 (w), 14,0 (w), 12,0 (w), 8,8 (m), 7,0 (w), 6,5 (w), 6,3 (m), 6,00 (w), 5,75 (w), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,98 (m), 4,92 (m), 4,84 (w), 4,77 (w), 4,42 (w), 4,33 (w), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,78 (w), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52 (vs), 3,49 (s), 3,46 (s), 3,42 (s), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12 (m), 3,04 (vs), 2,95 (m), 2,81 (s), 2,72 (m), 2,67 (m), и 2,61 (m);

или

для формы G:

14,5 (vs), 10,9 (w), 9,8 (w), 7,0 (w), 6,3 (w), 5,74 (w), 5,24 (vw), 5,04 (vw), 4,79 (w),

4,41 (w), 4,02 (w), 3,86 (w), 3,77 (w), 3,69 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (m), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w);

или

для формы I:

5 14,5 (m), 14,0 (w), 11,0 (w), 7,0 (vw), 6,9 (vw), 6,2 (vw), 5,30 (w), 4,79 (w), 4,44 (w), 4,29 (w), 4,20 (vw), 4,02 (w), 3,84 (w), 3,80 (w), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,56 (w), 3,44 (m), 3,27 (w), 3,19 (w), 3,11 (s), 3,00 (m), 2,94 (w), 2,87 (w), и 2,80 (w);

или

10 для формы L:

14,1 (vs), 10,4 (w), 9,5 (w), 9,0 (vw), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 5,75 (w), 5,61 (w), 5,08 (w), 4,71 (w), 3,86 (w), 3,78 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), 3,06 (w), 2,90 (w), и 2,82 (w);

или

15 для формы M:

18,9 (s), 6,4 (m), 6,06 (w), 5,66 (w), 5,28 (w), 4,50 (w), 4,23 (w), и 3,22 (vs);

или

для формы N:

20 19,5 (m), 9,9 (w), 6,7 (w), 5,15 (w), 4,83 (w), 3,91 (w), 3,56 (m), 3,33 (vs), 3,15 (w), 2,89 (w), 2,81 (w), 2,56 (w), и 2,36 (w).

3. Кристаллическая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, которая имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке

25 для формы А, как показано на фиг.1; или
 для формы F, как показано на фиг.6; или
 для формы J, как показано на фиг.10; или
 для формы K, как показано на фиг.11; или
 для формы С, как показано на фиг.3; или
 30 для формы D, как показано на фиг.4; или
 для формы E, как показано на фиг.5; или
 для формы H, как показано на фиг.8; или
 для формы O, как показано на фиг.15; или
 для формы G, как показано на фиг.7; или
 35 для формы I, как показано на фиг.9; или
 для формы L, как показано на фиг.12; или
 для формы M, как показано на фиг.13; или
 для формы N, как показано на фиг.14.

40 4. Способ получения кристаллической формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина при температуре окружающей среды в воде, и (1) охлаждение раствора до низкой температуры с отверждением раствора, и удаление воды при давлении в интервале от 0,01 до 1 мбар, или (2)
 45 удаление воды из упомянутого водного раствора путем фильтрования и высушивания с испарением воды, и выделение упомянутой кристаллической формы.

5. Способ получения кристаллической формы F дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает диспергирование
 50 частичек твердой формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в неводном растворителе, который почти не растворяет дигидрохлорид (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, ниже комнатной температуры, перемешивание суспензии на протяжении времени, достаточного для образования полиморфной формы F, и

выделение упомянутой кристаллической формы.

6. Способ получения кристаллической формы J дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает получение формы E и удаление воды из формы E путем вакуумной сушки формы E при средней
5 температуре в интервале от приблизительно 25 до 70°C, и выделение упомянутой кристаллической формы.

7. Способ получения кристаллической формы K дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение
10 дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной кислоты и спирта, содержащей незначительное количество воды и незначительное количество аскорбиновой кислоты при повышенной температуре, снижение температуры для кристаллизации дигидрохлорида, отделение осадка и высушивание выделенного
15 осадка при повышенной температуре, необязательно, в вакууме, и выделение упомянутой кристаллической формы.

8. Способ получения кристаллической формы C дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает суспендирование
20 дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в нерастворителе, прибавление достаточного для образования моногидрата количества воды и перемешивание суспензии при температуре окружающей среды или ниже температуры окружающей среды на протяжении времени, достаточного для образования моногидрата, и выделение упомянутой кристаллической формы.

9. Способ получения кристаллической формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает прибавление
25 приблизительно при комнатной температуре концентрированных водных растворов дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина к избытку нерастворителя и перемешивание суспензии при температуре окружающей среды, и выделение
30 упомянутой кристаллической формы.

10. Способ получения кристаллической формы E дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает прибавление
35 концентрированного водного раствора дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина к избытку нерастворителя, охлажденного до температуры от приблизительно 10 до -10°C, и перемешивание суспензии при упомянутой температуре, и выделение упомянутой кристаллической формы.

11. Способ получения кристаллической формы H дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение при
40 температуре окружающей среды дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной кислоты и воды, где количество воды несколько меньше нежели количество уксусной кислоты, прибавление нерастворителя, охлаждение полученной суспензии до температуры от -10 до 10°C и перемешивание суспензии при упомянутой температуре на протяжении некоторого
45 времени, и выделение упомянутой кристаллической формы.

12. Способ получения кристаллической формы O дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает выдерживание
50 полиморфной формы F в атмосфере азота, содержащей пары воды с относительной влажностью приблизительно 52% на протяжении приблизительно 24 ч, и выделение упомянутой кристаллической формы.

13. Способ получения кристаллической формы G дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение при

температуре от приблизительно комнатной до температуры 75°C дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в воде, необязательное прибавление этанола, необходимого для полного осаждения, или в смеси воды и этанола, охлаждение нагретого раствора до комнатной температуры и потом до 5-10°C, перемешивание полученной суспензии при температуре от 20 до 5°C, отфильтровывание белого кристаллического твердого вещества и высушивание твердого вещества на воздухе или в атмосфере инертного газа или азота приблизительно при комнатной температуре, и выделение упомянутой кристаллической формы.

14. Способ получения кристаллической формы I дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси уксусной кислоты и воды при повышенной температуре, прибавление к раствору дополнительного количества уксусной кислоты, охлаждение до температуры приблизительно 10°C и нагревание образовавшейся суспензии до приблизительно 15°C с последующим перемешиванием полученной суспензии на протяжении времени, достаточного для установления фазового равновесия, и выделение упомянутой кристаллической формы.

15. Способ получения кристаллической формы L дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает суспендирование гидратированной формы E при комнатной температуре в этаноле и перемешивание суспензии при температуре от 0 до 10°C на протяжении времени, достаточного для установления фазового равновесия, и выделение упомянутой кристаллической формы.

16. Способ получения кристаллической формы M дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина в этаноле и упаривание раствора в атмосфере азота при температуре окружающей среды или высушивание формы G в потоке сухого азота со скоростью от приблизительно 20 до 100 мл/мин, и выделение упомянутой кристаллической формы.

17. Способ получения кристаллической формы N дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, который включает растворение дигидрохлорида L-эритро-тетрагидробиоптерина в смеси изопропанола и воды, прибавление изопропанола, охлаждение полученной суспензии до приблизительно 0°C, перемешивание на протяжении нескольких часов при этой температуре, фильтрование суспензии, промывание твердого остатка изопропанолом при комнатной температуре и высушивание полученного кристаллического материала при температуре окружающей среды и пониженном давлении, и выделение упомянутой кристаллической формы.

18. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического расстройства, которая содержит в эффективном количестве очищенную кристаллическую форму дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в соответствии с п.1, с чистотой, по крайней мере, приблизительно 98% согласно высокоэффективной жидкостной хроматографии, или комбинацию более одной очищенной кристаллической формы, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или адъювант.

19. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.18, которая дополнительно содержит фолат, отдельно или вместе с аргинином в эффективном количестве.

20. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.19, в которой фолатом

является фолевая кислота или тетрагидрофолат, выбираемый из тетрагидрофолевой кислоты, 5,10-метилентетрагидрофолевой кислоты, 10-формилтетрагидрофолевой кислоты, 5-формилтетрагидрофолевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолевой кислоты, или ее полиглутамат или ее фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.19, в которой фолат присутствует как оптически чистый диастереомер, смесь диастереомеров или рацемическая смесь, и/или фармацевтически приемлемой солью является соль натрия, калия, кальция или аммония.

22. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического расстройства, которая содержит в эффективном количестве стабильный, выше приблизительно 20°C, очищенный кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, форма В, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $Cu_{K\alpha 1}$, со следующими характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 5,63 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,00 (s), 3,23 (s), 3,11 (vs); или который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке, как показано на фиг.2;

и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или адъювант.

23. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического расстройства, которая содержит в эффективном количестве стабильный, выше приблизительно 20°C, очищенный кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, форма В, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $Cu_{K\alpha 1}$, со следующими характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 6,9 (w), 5,90 (vw), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (w), 4,00 (s), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (w), 3,32 (m), 3,23 (s), 3,17 (w), 3,11 (vs), 3,06 (w), 2,99 (w), 2,96 (w), 2,94 (m), 2,87 (w), 2,84 (s), 2,82 (m), 2,69 (w), 2,59 (w), и 2,44 (w);

и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или адъювант.

24. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического расстройства, которая содержит в эффективном количестве стабильный, выше приблизительно 20°C, очищенный кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, формы В, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке, как показано на фиг.2;

и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или адъювант.

25. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического расстройства, которая содержит в эффективном количестве активный ингредиент, где упомянутый активный ингредиент состоит, по существу, из стабильного, выше приблизительно 20°C, очищенного кристаллического полиморфа дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, формы В, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $Cu_{K\alpha 1}$, со следующими характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 5,63 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,00 (s), 3,23 (s), 3,11 (vs); или

который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $Cu_{K\alpha 1}$, со следующими характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 6,9 (w), 5,90 (vw), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76

(m), 4,40 (m), 4,15 (w), 4,00 (s), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (w), 3,32 (m), 3,23 (s), 3,17 (w), 3,11 (vs), 3,06 (w), 2,99 (w), 2,96 (w), 2,94 (m), 2,87 (w), 2,84 (s), 2,82 (m), 2,69 (w), 2,59 (w), и 2,44 (w);

или

5 который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке, как показано на фиг.2;

и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или адьювант.

10 26. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.25, в которой очищенный кристаллический полиморф дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина имеет чистоту, по крайней мере, приблизительно 98% согласно высокоэффективной жидкостной хроматографии.

15 27. Способ получения кристаллического полиморфа дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 5,63 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,00 (s), 3,23 (s), 3,11 (vs); или который имеет характеристическую рентгенограмму
20 дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 6,9 (w), 5,90 (vw), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (w), 4,00 (s), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (w), 3,32 (m), 3,23 (s), 3,17 (w), 3,11 (vs), 3,06 (w), 2,99 (w), 2,96 (w), 2,94 (m), 2,87 (w), 2,84 (s), 2,82 (m), 2,69 (w), 2,59 (w), 2,44 (w); или который имеет характеристическую рентгенограмму
25 дифракционных полос на порошке, как показано на фиг.2;

тут далее форма В,

где способ включает диспергирование твердой формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в пригодном растворителе, который почти не
30 растворяет твердую форму дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, при комнатной температуре или выше, и перемешивание полученной суспензии.

28. Способ в соответствии с п.27, в котором твердая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина является аморфной.

29. Способ в соответствии с п.27, в котором твердая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина является кристаллической формой
35 дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, которая имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

40 для формы А, которая представляет собой кристаллический полиморф: 15,5 (vs), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), и 3,18 (m);

или

для формы F, которая представляет собой кристаллический полиморф: 17,1 (vs), 4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,21 (m), и 3,19 (m);

45 или

для формы J, которая представляет собой кристаллический полиморф: 14,6 (m), 3,29 (vs), и 3,21 (vs); или

для формы К, которая представляет собой кристаллический полиморф:

50 14,0 (s), 6,6 (w), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m);

или

для формы С, которая представляет собой кристаллический гидрат:

13,9 (vs), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 2,97 (m), и 2,93 (vs);

или

для формы D, которая представляет собой кристаллический гидрат:

8,6 (s), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,88 (m), и 2,79 (m);

или

для формы E, которая представляет собой кристаллический гидрат:

15,4 (s), 4,87 (w), 3,69 (m), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,08 (m), 2,95 (m), и 2,87 (m);

или

для формы H, которая представляет собой кристаллический гидрат:

15,8 (vs), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m), и 2,67 (m);

или

для формы O, которая представляет собой кристаллический гидрат:

8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52 (vs), 3,49 (s), 3,46 (s), 3,42 (s), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12 (m), и 3,04 (vs);

или

для формы G, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват:

14,5 (vs), 7,0 (w), 4,41 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (w), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w);

или

для формы I, которая представляет собой кристаллический сольват уксусной

кислоты:

14,5 (m), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (s), и 3,00 (m);

или

для формы L, которая представляет собой кристаллический смешанный

этанольный сольват/гидрат:

14,1 (vs), 10,4 (w), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 4,71 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), и 2,82 (w);

или

для формы M, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват:

18,9 (s), 6,4 (m), и 3,22 (vs); или

для формы N, которая представляет собой кристаллический полиморф:

19,5 (m), 6,7 (w), 3,56 (m), и 3,33 (vs), 3,15 (w).

30. Способ в соответствии с п.27, в котором растворитель выбирают из метанола, этанола, С3 и С4 спиртов, уксусной кислоты, ацетонитрила, тетрагидрофурана, метил-т-бутилового эфира, 1,4-диоксана, С3-С6 ацетатов, метилэтилкетона, метил-С3-С5-алкилкетонов и их комбинаций.

31. Способ получения кристаллического полиморфа дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 5,63 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,00 (s), 3,23 (s), 3,11 (vs); или который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 6,9 (w), 5,90 (vw), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (w), 4,00 (s), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (w), 3,32 (m), 3,23 (s), 3,17 (w), 3,11 (vs), 3,06 (w), 2,99 (w), 2,96 (w), 2,94 (m), 2,87 (w), 2,84 (s), 2,82 (m), 2,69 (w), 2,59 (w), 2,44 (w); или который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке, как показано на фиг.2;

тут далее форма В,

где способ включает растворение твердой формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в растворителе, охлаждение раствора, и, необязательно, внесение затравки в раствор.

5 32. Способ в соответствии с п.31, в котором твердая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина является аморфной.

33. Способ в соответствии с п.31, в котором твердая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина является кристаллической формой
10 дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, которая имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{CuK}\alpha_1$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

для формы А, которая представляет собой кристаллический полиморф:
15 15,5 (vs), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), и 3,18 (m);

или

для формы F, которая представляет собой кристаллический полиморф:
17,1 (vs), 4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,2 (m), и 3,19 (m);

или

20 для формы J, которая представляет собой кристаллический полиморф:
14,6 (m), 3,29 (vs), и 3,21 (vs); или

для формы К, которая представляет собой кристаллический полиморф:
14,0 (s), 6,6 (w), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s),

3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m);

25

или

для формы С, которая представляет собой кристаллический гидрат:

13,9 (vs), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 2,97 (m), и 2,93 (vs);

30

или

для формы D, которая представляет собой кристаллический гидрат:

8,6 (s), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,88 (m), и 2,79 (m);

или

35

для формы E, которая представляет собой кристаллический гидрат:

15,4 (s), 4,87 (w), 3,69 (m), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,08 (m), 2,95 (m), и 2,87 (m);

или

для формы H, которая представляет собой кристаллический гидрат:

40

15,8 (vs), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m), и 2,67 (m);

или

для формы O, которая представляет собой кристаллический гидрат:

8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52 (vs), 3,49 (s), 3,46 (s), 3,42 (s), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12 (m), и 3,04 (vs);

45

или

для формы G, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват:

14,5 (vs), 7,0 (w), 4,41 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (w), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w);

50

или

для формы I, которая представляет собой кристаллический сольват уксусной кислоты:

14,5 (m), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (s), и 3,00 (m);

или

для формы L, которая представляет собой кристаллический смешанный этанольный сольват/гидрат:

14,1 (vs), 10,4 (w), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 4,71 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), и 2,82 (w);

или

для формы M, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват: 18,9 (s), 6,4 (m), и 3,22 (vs); или

для формы N, которая представляет собой кристаллический полиморф:

19,5 (m), 6,7 (w), 3,56 (m), и 3,33 (vs), 3,15 (w).

34. Способ в соответствии с п.31, в котором стадию растворения проводят при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 70°C;

и/или

стадию охлаждения проводят при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно 0°C; и/или суспензия содержит меньше чем приблизительно 5 мас.% воды, исходя из общей массы суспензии;

и/или растворитель представляет собой смесь воды, уксусной кислоты и тетрагидрофурана в объемном соотношении от 1:3:2 до 1:9:4.

35. Способ в соответствии с п.34, в котором растворитель представляет собой смесь воды, уксусной кислоты и тетрагидрофурана в объемном соотношении приблизительно 1:5:4.

36. Способ получения кристаллического полиморфа дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 5,63 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,00 (s), 3,23 (s), 3,11 (vs); или который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å): 8,7 (vs), 6,9 (w), 5,90 (vw), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (w), 4,00 (s), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (w), 3,32 (m), 3,23 (s), 3,17 (w), 3,11 (vs), 3,06 (w), 2,99 (w), 2,96 (w), 2,94 (m), 2,87 (w), 2,84 (s), 2,82 (m), 2,69 (w), 2,59 (w), 2,44 (w); или который имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке, как показано на фиг.2;

тут далее форма В,

где способ включает растворение твердой формы дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в растворителе, объединение полученного раствора с достаточным количеством нерастворителя с образованием суспензии, и, необязательно, перемешивание, и/или охлаждение, и/или внесение затравки в раствор; и последующее выделение образовавшейся кристаллической формы В.

37. Способ в соответствии с п.36, в котором растворителем на стадии В) является вода.

38. Способ в соответствии с п.36, в котором твердая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина является аморфной.

39. Способ в соответствии с п.36, в котором твердая форма дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина является кристаллической формой дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина, которая имеет характеристическую рентгенограмму дифракционных полос на порошке с излучением $\text{Cu}_{K\alpha 1}$, с характеристическими пиками, выраженными в значениях d (Å):

для формы А, которая представляет собой кристаллический полиморф:

15,5 (vs), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), и 3,18 (m);

или

для формы F, которая представляет собой кристаллический полиморф:
17,1 (vs), 4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (s), 3,46 (vs), 3,39 (s), 3,21 (m), и 3,19 (m);

или

5 для формы J, которая представляет собой кристаллический полиморф:
14,6 (m), 3,29 (vs), и 3,21 (vs); или
для формы K, которая представляет собой кристаллический полиморф:
14,0 (s), 6,6 (w), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (vs), 3,39 (m), 3,33 (vs), 3,13 (s),
10 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m), и 2,90 (m);

или

для формы C, которая представляет собой кристаллический гидрат:
13,9 (vs), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (s), 3,50
15 (m), 3,44 (m), 3,26 (s), 3,19 (vs), 3,17 (s), 3,11 (m), 2,97 (m), и 2,93 (vs);

или

для формы D, которая представляет собой кристаллический гидрат:
8,6 (s), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (s), 4,32 (m), 3,93 (vs), 3,17 (m), 3,05 (s), 2,88 (m), и 2,79
(m);

или

для формы E, которая представляет собой кристаллический гидрат:
15,4 (s), 4,87 (w), 3,69 (m), 3,33 (s), 3,26 (vs), 3,08 (m), 2,95 (m), и 2,87 (m);

или

25 для формы H, которая представляет собой кристаллический гидрат:
15,8 (vs), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m), и 2,67 (m);

или

для формы O, которая представляет собой кристаллический гидрат:
8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (s), 3,64 (s), 3,52 (vs), 3,49
30 (s), 3,46 (s), 3,42 (s), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (s), 3,18 (s), 3,15 (vs), 3,12 (m), и 3,04 (vs);

или

для формы G, которая представляет собой кристаллический этанольный сольват:
14,5 (vs), 7,0 (w), 4,41 (w), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (w), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m),
3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (w), и 2,61 (w);

или

для формы I, которая представляет собой кристаллический сольват уксусной
кислоты:

14,5 (m), 3,67 (vs), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (s), и 3,00 (m);

или

40 для формы L, которая представляет собой кристаллический смешанный
этанольный сольват/гидрат:
14,1 (vs), 10,4 (w), 6,9 (w), 6,5 (w), 6,1 (w), 4,71 (w), 3,46 (m), 3,36 (m), и 2,82 (w);

или для формы M, которая представляет собой кристаллический этанольный
45 сольват:

18,9 (s), 6,4 (m), и 3,22 (vs); или для формы N, которая представляет собой
кристаллический полиморф:

19,5 (m), 6,7 (w), 3,56 (m), и 3,33 (vs), 3,15 (w).

50 40. Способ в соответствии с п.36, в котором стадию охлаждения проводят при
температуре от приблизительно -40°C до приблизительно 0°C ; и/или

стадию растворения проводят при температуре от приблизительно 10°C до
приблизительно 40°C ; и/или

нерастворитель выбирают из группы, которая включает метанол, этанол, уксусную кислоту и их комбинации; и/или

концентрация дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в растворителе составляет от приблизительно 10% до приблизительно 80% массовых.

5 41. Способ в соответствии с п.40, в котором стадию растворения проводят при температуре приблизительно 23°C; и/или

концентрация дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина в растворителе составляет от приблизительно 20% до приблизительно 60% массовых.

10 42. Способ получения фармацевтической композиции, обладающей активностью при лечении неврологического расстройства, смешением эффективного количества кристаллического полиморфа В, полученного по любому из пп.27, 31 или 36 с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, наполнителем или адъювантом.

15

20

25

30

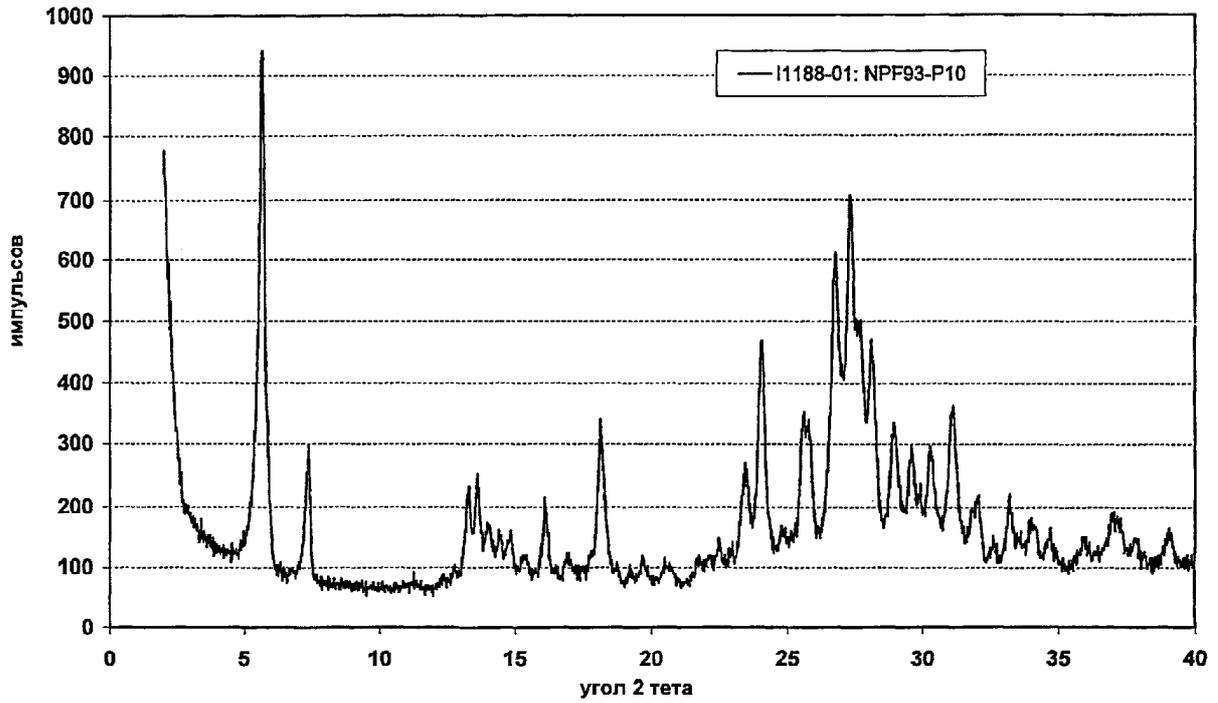
35

40

45

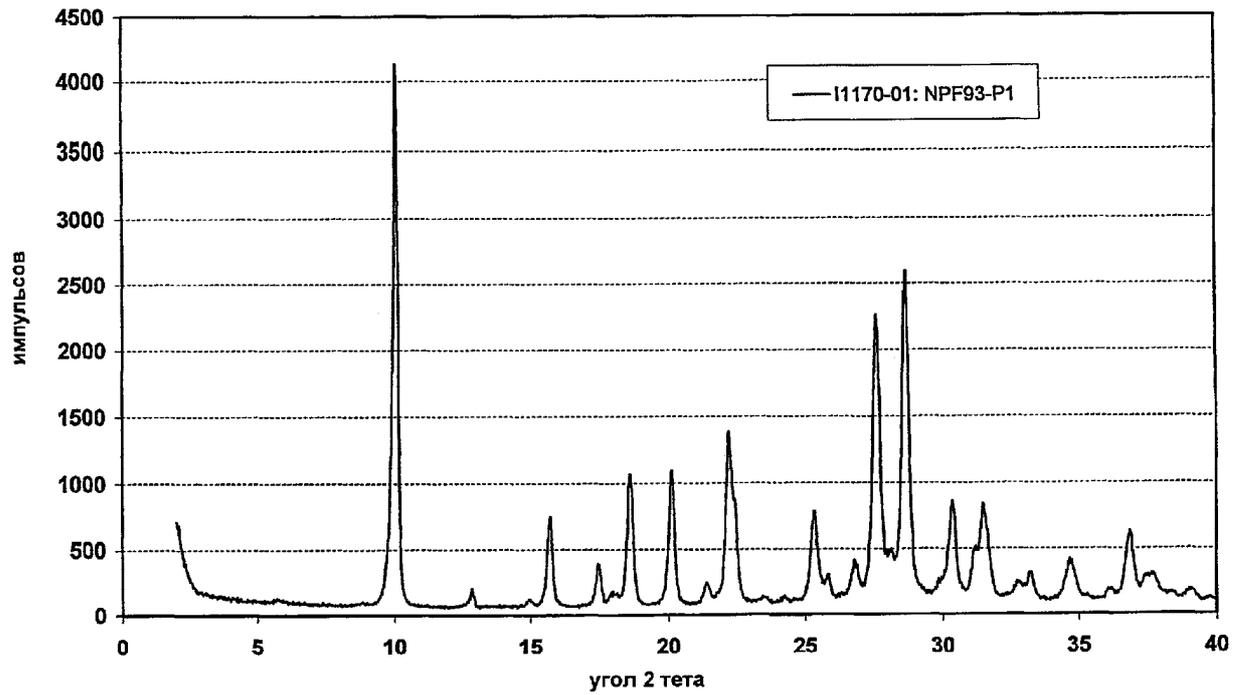
50

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы А дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



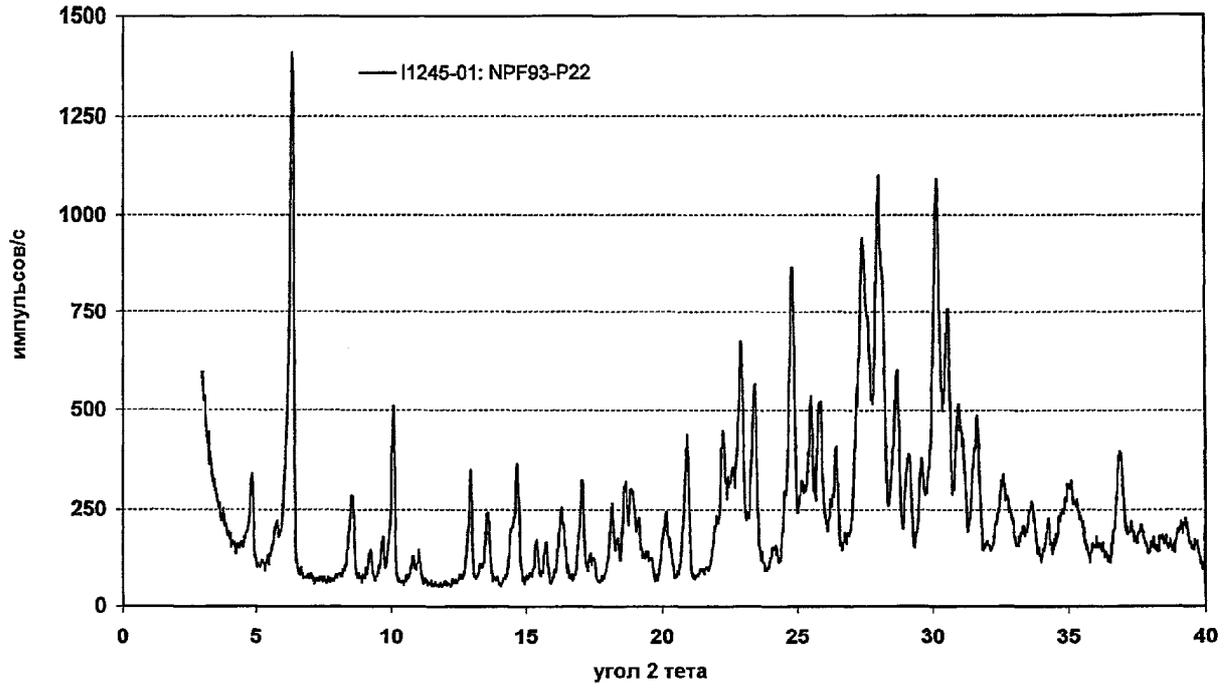
Фиг. 1

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы В дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



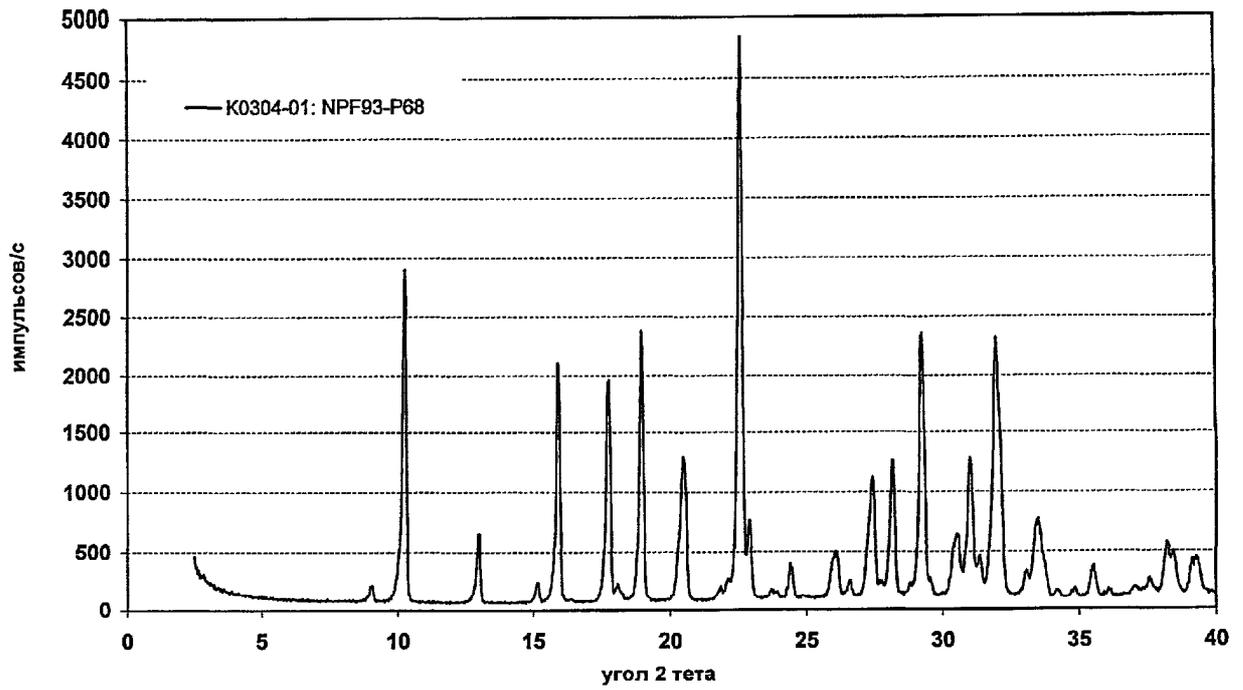
Фиг. 2

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы С дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



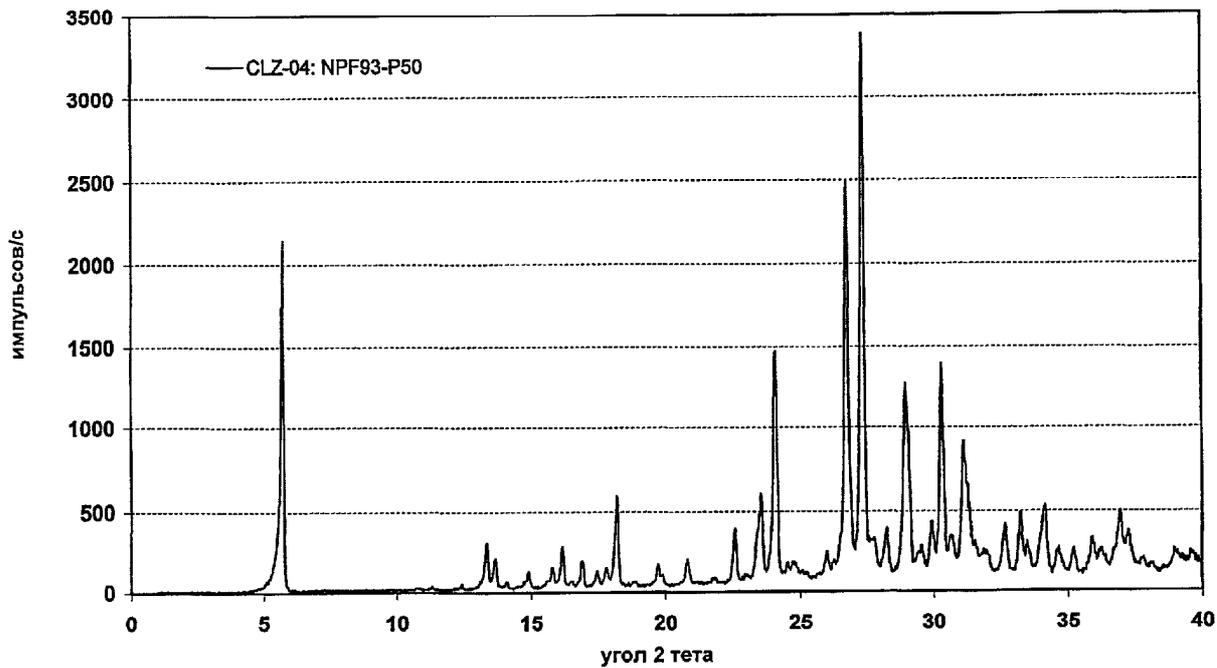
Фиг. 3

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы D дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



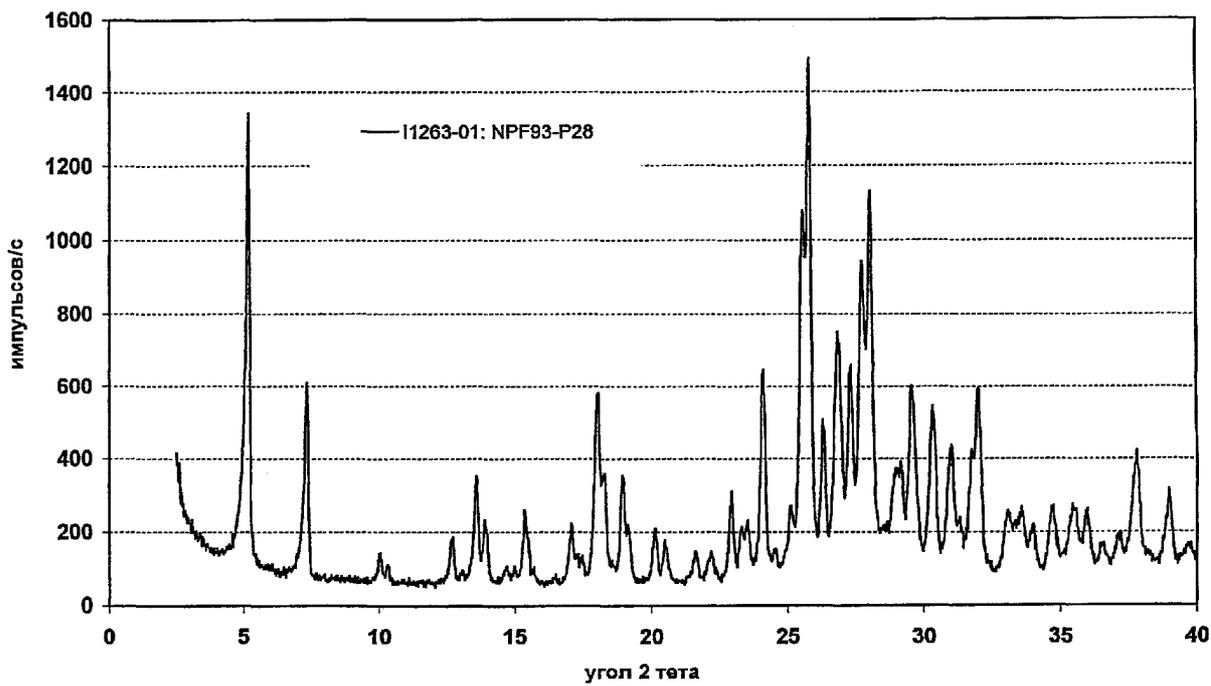
Фиг. 4

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы Е дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



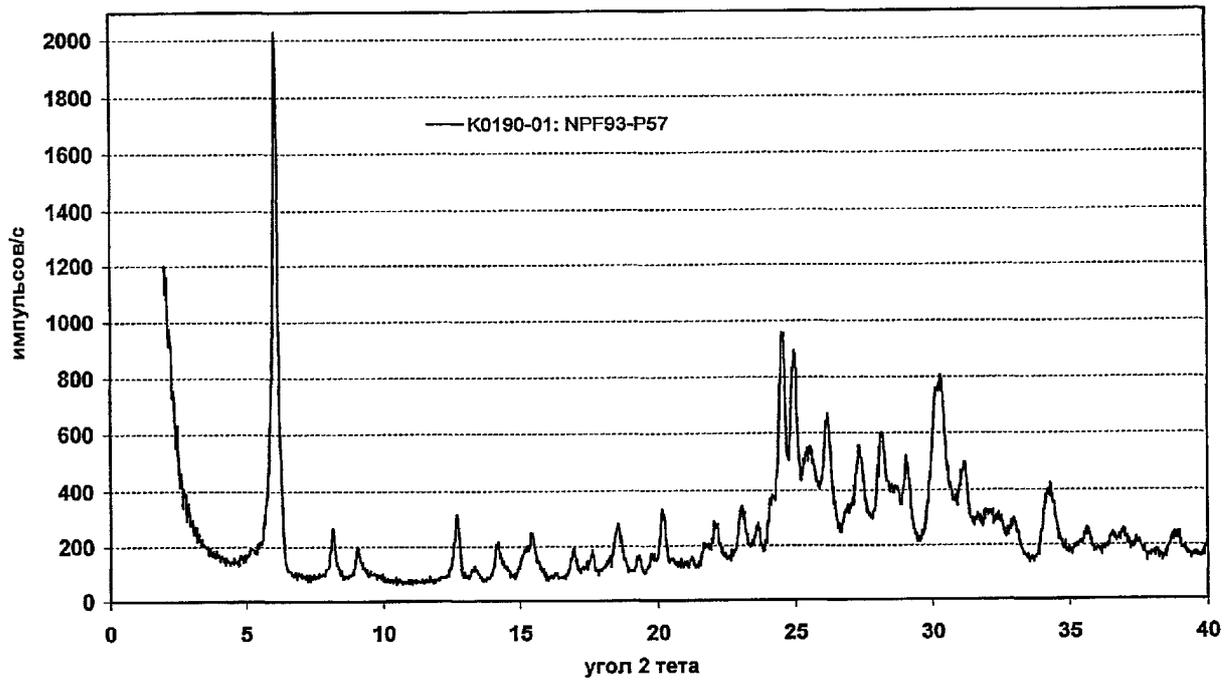
Фиг. 5

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы F дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



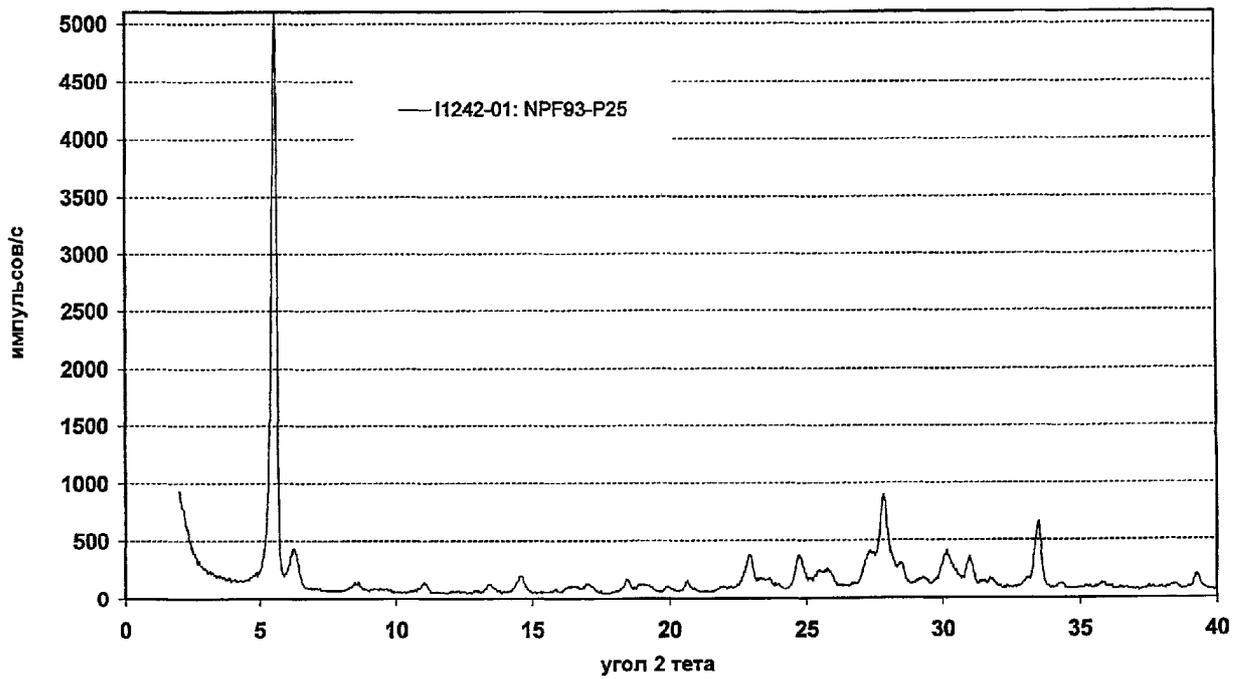
Фиг. 6

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы G дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



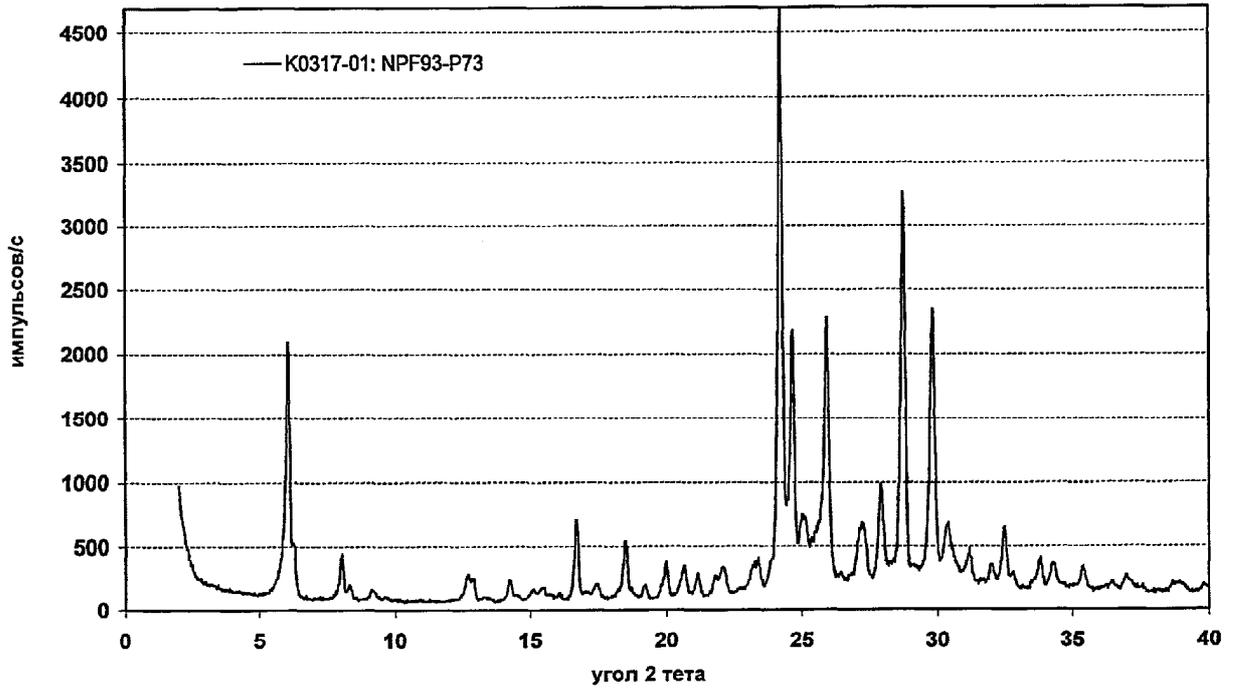
Фиг. 7

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы H дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



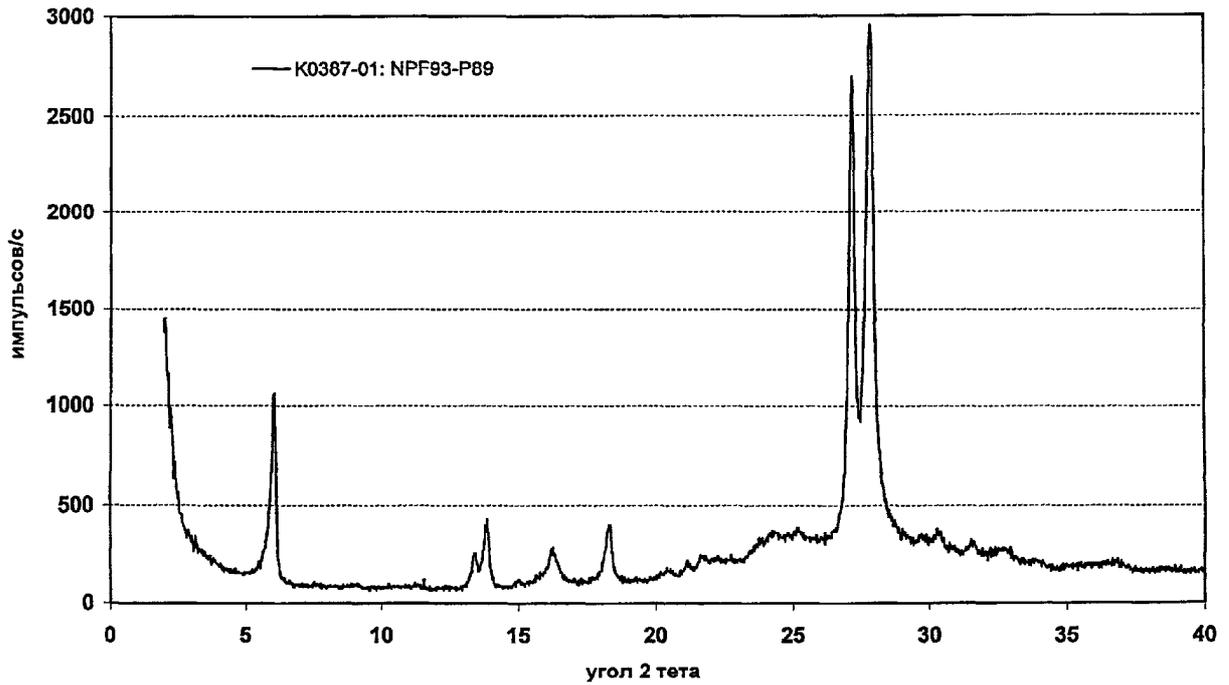
Фиг. 8

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы I дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



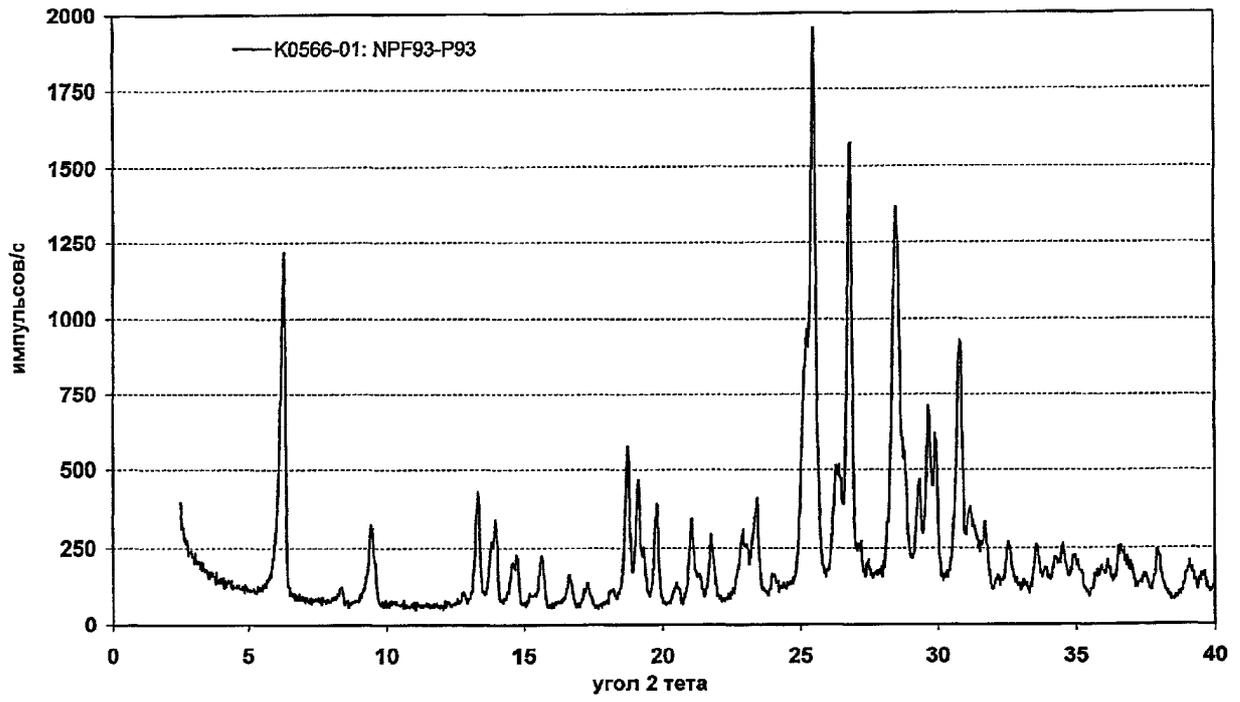
Фиг. 9

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы J дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



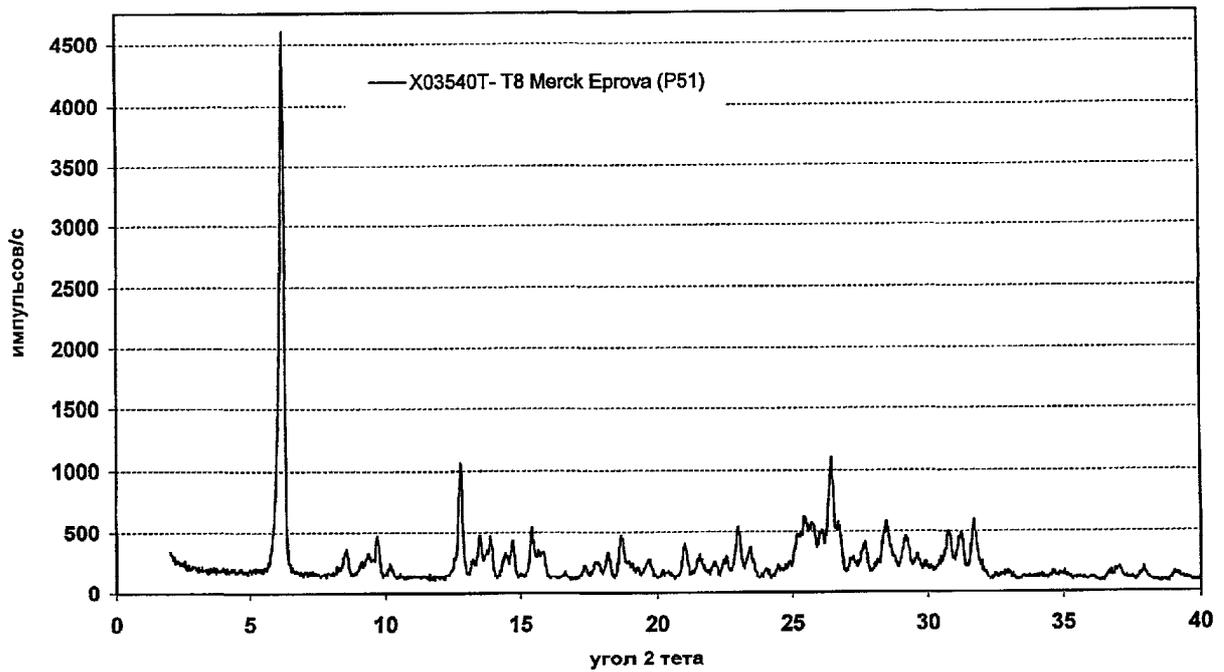
Фиг. 10

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы К дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



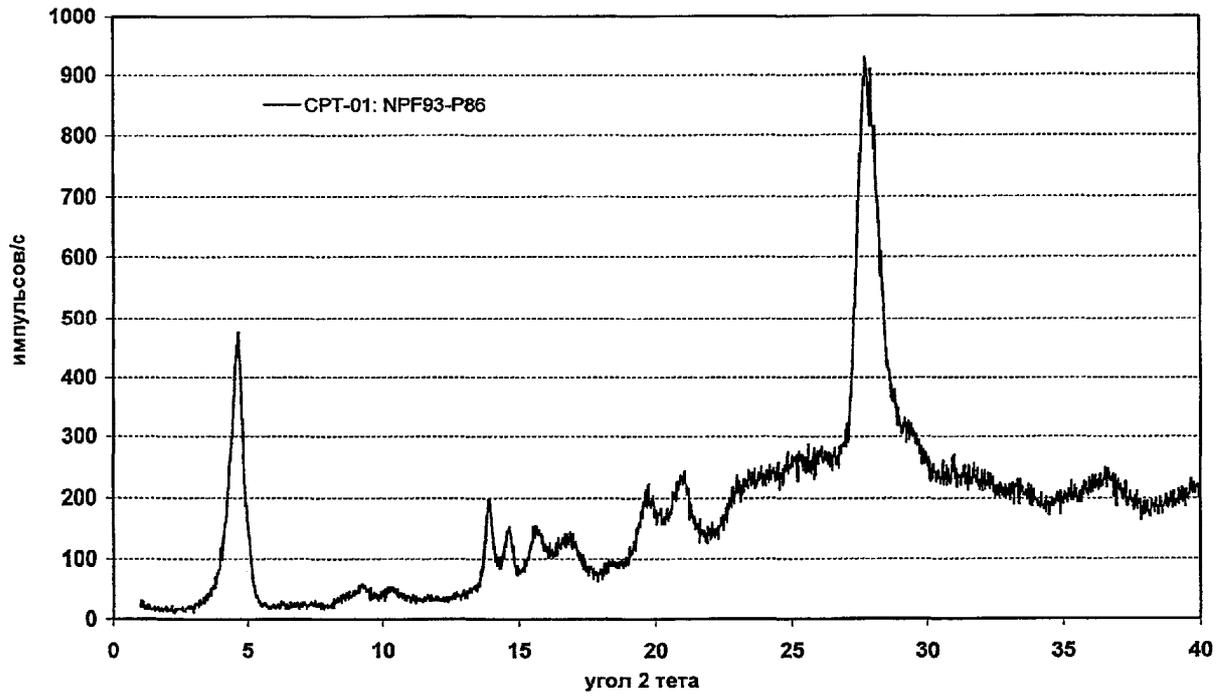
Фиг. 11

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы L дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



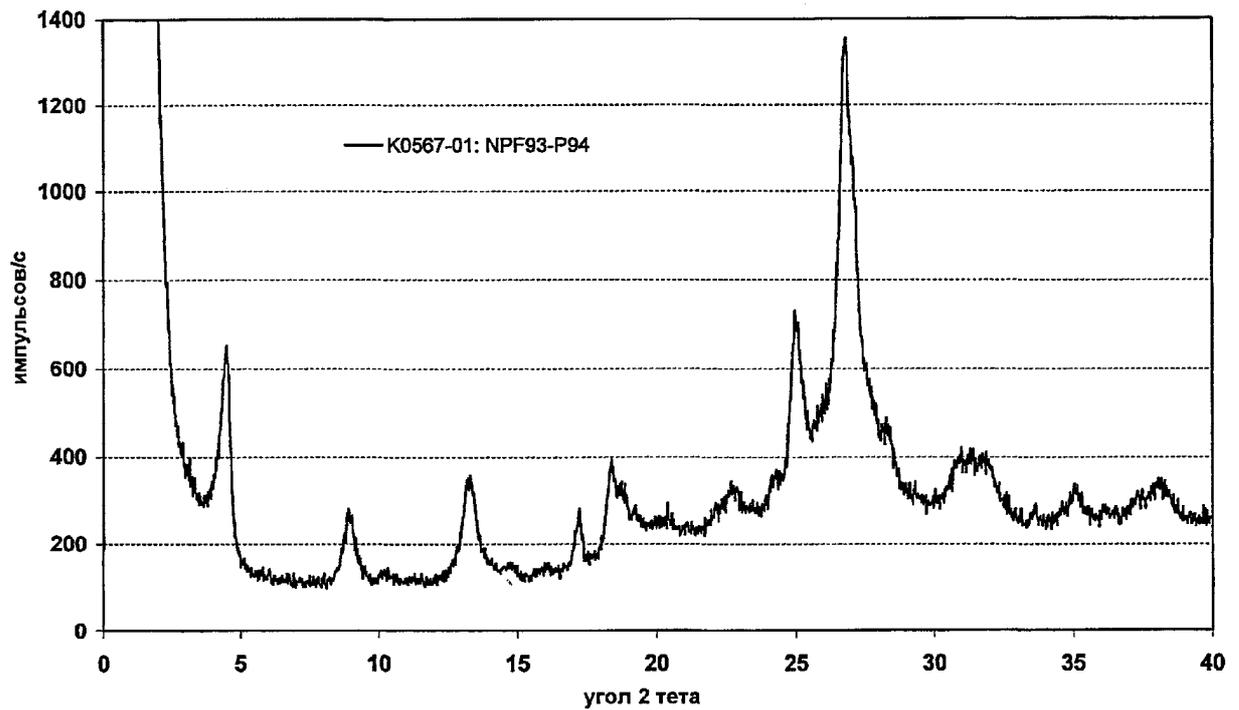
Фиг. 12

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы М дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



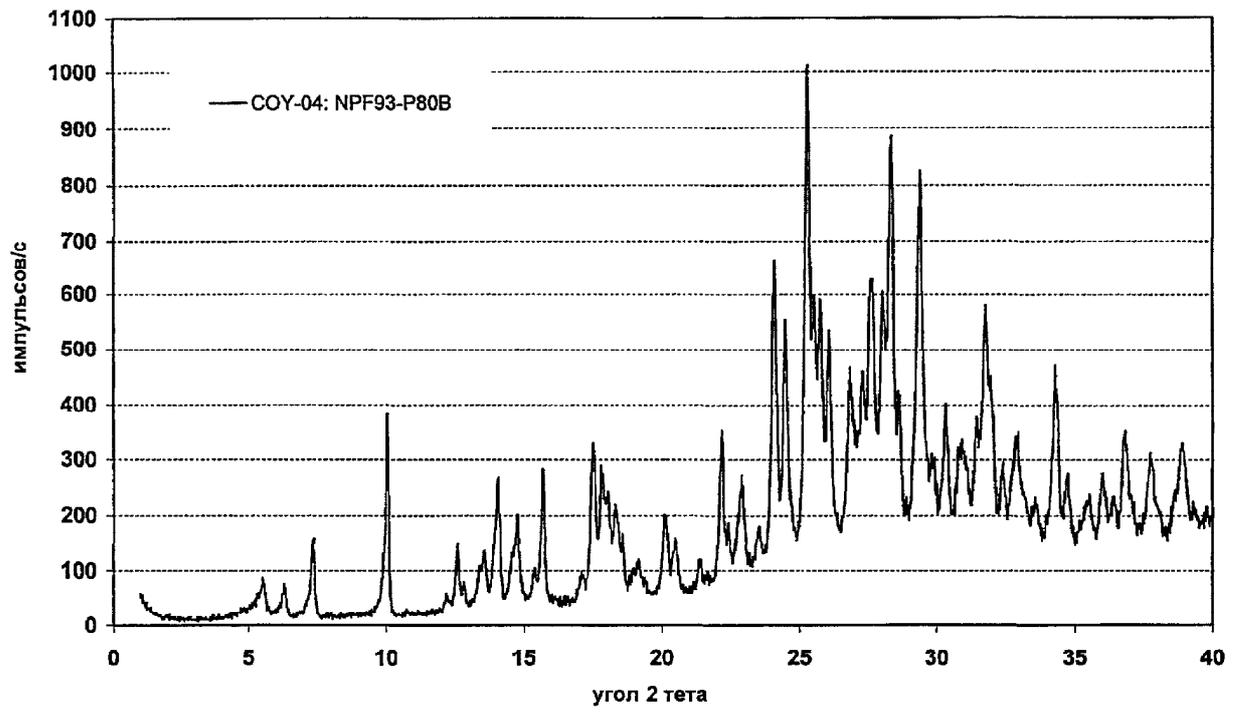
Фиг. 13

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы N дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



Фиг. 14

Дифракционная рентгенограмма на порошке Формы О дигидрохлорида (6R)-L-эритро-тетрагидробиоптерина



Фиг. 15