



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001118266/15, 06.12.1999

(24) Дата начала действия патента: 06.12.1999

(30) Приоритет: 07.12.1998 GB 9826882.4

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2003

(45) Опубликовано: 10.01.2005 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 94 09010 A1, 28.04.1994. WO
9703654 A1, 06.02.1997. WO 98 04279 A1,
05.02.1998. EP 0423714 A1, 24.04.1998. EP
0041795 A1, 16.12.1981. RU 2181054 C2,
10.04.2002.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 09.07.2001

(86) Заявка РСТ:
EP 99/09521 (06.12.1999)

(87) Публикация РСТ:
WO 00/33878 (15.06.2000)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. Н.В.Кузенковой,
рег.№ 0482

(72) Автор(ы):

Франсуа НАВАРРО (FR),
Самюэль ПЕТИ (FR),
Гай СТОУН (CH)

(73) Патентообладатель(ли):
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) СТАБИЛИЗАЦИЯ МАКРОЛИДОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к стабилизации
рапамицина или производного рапамицина,
имеющего иммуносупрессивные свойства и
чувствительного к окислению. Способ
стабилизации предусматривает добавление
антиоксиданта к очищенному рапамицину в малых
количествах - до 1% в пересчете на массу
рапамицина. Также объектом изобретения
является смесь в твердой форме, содержащая

рапамицин и антиоксидант в каталитическом
количестве. Антиоксидант, предпочтительно,
представляет собой
2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенол.

Стабилизированный рапамицин обладает высокой
стойкостью к окислению, он может храниться в
форме без упаковки до его дальнейшей обработки
и может применяться в немодифицированной
форме для приготовления требуемой галеновой
композиции. 2 н. и 12 з.п. ф-лы, 3 ил.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 243 769** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/436, 47/10, A 61 P 37/06**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2001118266/15, 06.12.1999**

(24) Effective date for property rights: **06.12.1999**

(30) Priority: **07.12.1998 GB 9826882.4**

(43) Application published: **20.06.2003**

(45) Date of publication: **10.01.2005 Бюл. № 1**

(85) Commencement of national phase: **09.07.2001**

(86) PCT application:
EP 99/09521 (06.12.1999)

(87) PCT publication:
WO 00/33878 (15.06.2000)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. N.V.Kuzenkovo, reg.№
0482**

(72) Inventor(s):

**Fransua NAVARRO (FR),
Samjuehl' PETI (FR),
Gaj STOUN (CH)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)

(54) **STABILIZATION OF MACROLIDES**

(57) Abstract:

FIELD: antibiotics, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to stabilization of rapamycin or rapamycin derivative with immunosuppressive properties and sensitive to oxidation. Method for stabilization involves addition of antioxidant to the purified rapamycin in small concentrations - below 1% as recalculated for rapamycin mass. Also, invention relates to a solid mixture containing rapamycin and antioxidant taken in

the catalytic amount. Antioxidant represent preferably 2,6-di-tert.-butyl-4-methylphenol. The stabilized rapamycin shows high stability against oxidation, it can be stored as formulation without package before it's the following treatment and can be used in an unmodified form for preparing the required galenic composition.

EFFECT: improved stabilizing method.

14 cl, 3 dwg, 2 ex

Настоящее изобретение относится к стабилизации фармацевтического действующего вещества, чувствительного к окислению, например полиенового макролида, предпочтительно полиенового макролида, обладающего иммуносупрессорными свойствами, прежде всего рапамицинов.

5 Обработка и хранение, прежде всего бестарное хранение, фармацевтических действующих веществ, чувствительных к окислению, являются затруднительными. В этом случае необходимо применять специальные методы обработки, и часто чувствительный к окислению ингредиент хранят в герметичной упаковке в атмосфере защитного газа. В процессе приготовления композиций на основе таких фармацевтических действующих
10 веществ добавляют значительные количества стабилизаторов.

Полиеновые макролиды обладают удовлетворительными характеристиками стабильности. Однако при создании изобретения было установлено, что их стабильность в отношении кислорода может быть значительно улучшена путем добавления стабилизатора, например антиоксиданта, на стадии их выделения.

15 Объектом изобретения является:

1. Способ стабилизации полиенового макролида, предусматривающий добавление антиоксиданта к очищенному макролиду, предпочтительно в начале стадии его выделения.

Способ может применяться прежде всего для получения стабилизированного полиенового макролида без упаковки. Количество антиоксиданта обычно может составлять
20 до 1%, более предпочтительно от 0,01 до 0,5% (в пересчете на массу макролида). Далее в настоящем описании такое небольшое количество называется каталитическим количеством.

Кроме того, объектом настоящего изобретения также является:

2. Смесь, например смесь без упаковки, содержащая полиеновый макролид и
25 антиоксидант, предпочтительно в каталитическом количестве, предпочтительно в твердой форме.

Смесь может находиться в форме отдельных частиц, например в кристаллической или аморфной форме. Она может находиться в стерильном или практически стерильном состоянии, например в состоянии, пригодном для фармацевтического применения.

30 3. Применение смеси, указанной в п.2, для приготовления фармацевтической композиции.

Примерами полиеновых макролидов являются, например, молекулы, содержащие двойные связи, предпочтительно сопряженные двойные связи, например соединения, обладающие антибиотическими и/или иммуносупрессорными свойствами, например
35 макролиды, содержащие лактамовую или лактоновую связь, и их производные, например соединения, обладающие биологической активностью, качественно сходной с активностью встречающихся в естественных условиях макролидов, например замещенные химическим путем макролиды. Соответствующими примерами являются, например, рапамицины и аскомицины. Предпочтительным полиеновым макролидом является макролид, содержащий
40 по крайней мере 2 сопряженные двойные связи, например 3 сопряженные двойные связи.

Рапамицин представляет собой известный лактамовый макролид, который продуцируется, например, *Streptomyces hygroscopicus*. Строение рапамицина описано у Н. Kessler и др., *Helv. Chim. Acta*, 76: 117, 1993. Рапамицин обладает антибиотическими и иммуносупрессорными свойствами. Известны производные рапамицина, например,
45 16-О-замещенные рапамицины, например, описанные в WO 94/01136 и WO 96/41807, 40-О-замещенные рапамицины, например, описанные в WO 94/09010, WO 92/05179, WO 95/14023, WO 94/01136, WO 94/02385 и WO 96/13273, все документы включены в настоящее описание в качестве ссылки. Предпочтительными производными рапамицина являются, например, рапамицины, в которых гидроксигруппа в положении 40 формулы А,
50 приведенной на стр. 1 WO 94/01010, замещена группой -OR, где R обозначает гидроксIALкил, гидроксIALкоксиалкил, ациламиноалкил или аминокалкил, например 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин, 40-О-(3-гидрокси)пропилрапамицин и 40-О-[2-(2-гидрокси)этокси]этилрапамицин.

Аскомицины, среди которых наиболее известными являются FK-506 и аскомицин, представляют собой другой класс лактамовых макролидов, многие из которых обладают выраженной иммуносупрессорной и противовоспалительной активностью. FK-506 представляет собой лактамовый макролид, продуцируемый *Streptomyces tsukubaensis*.

5 Строение FK-506 приведено в приложении к Merck Index, 11-е изд. (1989) в пункте A5. Аскомицин описан, например, в USP 3244592. Аскомицин, FK-506 и другие встречающиеся в естественных условиях макролиды, обладающие сходной биологической активностью, и их производные, например синтетические аналоги и производные, в целом называются "аскомицинами". Примерами синтетических аналогов или производных являются, 10 например, галогенированные аскомицины, например 33-эпихлор-33-дезоксiasкомицин, описанный в EP-A 427680, тетрагидропирановые производные, которые, например, описаны в EP-A 626385.

Наиболее предпочтительными макролидами являются рапамицин и 40-O-(2-гидрокси)этилрапамицин.

15 Предпочтительными антиоксидантами являются, например, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (далее в настоящем описании называемый BHT), витамин E или C, наиболее предпочтительным является BHT.

Наиболее предпочтительной смесью по изобретению является смесь рапамицина или 40-O-(2-гидрокси)этилрапамицина и 0,2% (в пересчете на массу макролида) антиоксиданта, 20 предпочтительно BHT.

Антиоксидант может быть добавлен к полиеновому макролиду в начале стадий выделения, предпочтительно на конечной стадии выделения, более предпочтительно непосредственно перед конечной стадией осаждения. Макролид предпочтительно находится в очищенном состоянии. Он может быть растворен в инертном растворителе, и к 25 образовавшемуся раствору добавляют антиоксидант, после чего осуществляют стадию осаждения стабилизированного макролида, например, в аморфной форме или в форме кристаллов. Предпочтительно смесь по изобретению находится в аморфной форме.

Полученный стабилизированный макролид неожиданно обладает более высокой стабильностью к окислению, и его обработка и хранение, например, в форме без упаковки 30 до его дальнейшей обработки, например, для получения галеновой композиции становятся намного легче. Это наиболее важно для макролидов в аморфной форме.

Макролид, стабилизированный согласно изобретению, может применяться в немодифицированной форме для приготовления требуемой галеновой композиции. Такие композиции могут быть приготовлены согласно известным в данной области методам, 35 включающим добавление одного или нескольких фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей, в том числе при необходимости добавление дополнительного стабилизатора.

В соответствии с этим еще одним объектом изобретения является:

4. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве действующего вещества 40 описанную выше стабилизированную смесь в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

Композиция по изобретению может быть приспособлена для перорального, парентерального, местного (например, на кожу), глазного, назального введения или введения путем ингаляции (например, в легкие). Предпочтительной композицией является 45 композиция для перорального введения, предпочтительно безводная композиция, в которой действующее вещество представляет собой лактоновый макролид.

Фармацевтические композиции по изобретению могут включать другие эксципиенты, например замасливатель, разрыхлитель, поверхностно-активное вещество, носитель, разбавитель, усилитель запаха и т.д. Композиции могут находиться в жидкой форме, 50 например в форме растворов, суспензий или эмульсий, таких как микроэмульсии, например, описанные в USP 5536729, или в твердой форме, например в форме капсул, таблеток, драже, порошков (включая тонкоизмельченные или другим образом уменьшенные частицы), твердые дисперсии, гранулы и т.д., например, описанные в WO

97/03654, содержание обоих документов включено в настоящее описание в качестве ссылки, или в полутвердых формах, таких как мази, гели, кремы и пасты. Предпочтительно их приготавливают в форме, пригодной для перорального введения. Предпочтительно они находятся в твердой форме. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть

5 получены согласно известным методам путем смешения макролида, стабилизированного согласно изобретению, с дополнительными ингредиентами; при этом ингредиенты могут быть размолоты или измельчены и при необходимости спрессованы, например, в таблетки.

Настоящее изобретение наиболее предпочтительно касается содержащих рапамицин композиций в жидкой или твердой форме. Наиболее предпочтительной композицией

10 является твердая дисперсия, например, содержащая стабилизированный рапамицин по изобретению и носитель, например, водорастворимый полимер, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза, например, как описано в WO 97/03654.

Композиции по изобретению могут применяться при показаниях, известных для макролидов, которые в них содержатся, например, в известных дозах. Например, если

15 макролид обладает иммуносупрессорными свойствами, например представляет собой рапамицин или производное рапамицина, то композиция может применяться, например, для лечения или предупреждения острого или хронического отторжения алло- или ксенотрансплантата органа или ткани, аутоиммунных болезней или воспалительных состояний, астмы, пролиферативных болезней, например опухолей, или

20 гиперпролиферативных сосудистых заболеваний, предпочтительно для предупреждения или лечения отторжения трансплантата.

Количество макролида и композиции, которое требуется ввести, зависит от многочисленных факторов, например от применяемого действующего вещества, состояний, подлежащих лечению, продолжительности лечения и т.д. Например, для

25 рапамицина или 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина пригодная суточная доза при пероральном введении составляет от 0,1 до 10 мг, и она может вводиться однократно или в виде разделенных доз.

Еще одним объектом настоящего изобретения также является 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме, прежде всего в практически

30 чистой форме. Предпочтительно кристаллическая форма отличается отсутствием или практически отсутствием любых компонентов растворителя; она находится в несольватированной форме.

Кристаллическая форма 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина относится к моноциклической системе. Образовавшиеся кристаллы имеют $t_{пл}$ 146-147°C, в основном 146,5°C. Для

35 идентификации новой кристаллической формы был проведен анализ с использованием дифракции рентгеновских лучей. Условия, при которых получали эти данные, были следующими:

40

45

50

	температура	293(2)K
	длина волны	1,54178 Å
5	пространственная группа	P2 ₁
	размеры единичной ячейки	
	a	14,378(2) Å
10	b	11,244(1) Å
	c	18,310(2) Å
	β	108,58(1)°
	объем	2805,8(6) Å ³
15	Z	2
	плотность (рассчитанная)	1,134 г/см ³
	коэффициент поглощения	0,659 мм ⁻¹
20	F(000)	1040
	размер кристалла	0,59x0,11x0,03 мм
	диапазон θ сбора данных	от 2,55 до 57,20°
25	количество регистрируемых отражений	4182
	количество независимых отражений	4037 [R(int) = 0,0341]
	ослабление интенсивности	32%
30	метод уточнения	метод наименьших квадратов с использованием полной матрицы F ²
	данные/ограничения/параметры	3134/1/613
35	качество подбора кривой F ²	1,055
	конечные индексы R [I > 2 сигма(I)]	R ₁ = 0,0574, wR ₂ = 0,1456
	максимальный дифракционный пик и дыра	0,340 и -0,184 е/Å ³
40	40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме может быть получен путем растворения аморфного соединения в растворителе, например в этилацетате, и добавления алифатического углеводорода C _n H _{2n+2} (n=5, 6 или 7). После добавления углеводорода образовавшаяся смесь может быть нагрета, например, до температуры 25-50 °С, например до 30-35°С. Выдерживание образовавшейся смеси обычно производят	
45	при низкой температуре, например ниже 25°С, предпочтительно от 0 до 25°С. Кристаллы фильтруют и сушат. В качестве алифатического углеводорода предпочтительно используют гептан. При необходимости процесс образования центров кристаллизации можно инициировать, например, путем облучения ультразвуком или с помощью затравки.	
50	Настоящее изобретение также относится к способу очистки 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина, включающему кристаллизацию 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина из среды для кристаллизации, например из описанной выше среды, и выделения полученных таким образом кристаллов. Среда для кристаллизации может включать один или несколько компонентов в дополнение к	

перечисленным выше. Было установлено, что наиболее пригодной средой для кристаллизации является среда, содержащая приблизительно 2 части этилацетата и приблизительно 5 частей алифатического углеводорода, например гептана.

5 Было установлено, что 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме обладает *in vitro* и *in vivo* иммуносупрессорной активностью, сопоставимой с активностью аморфной формы. В локализованном GvHD максимальное ингибирование (70-80%) набухания лимфатических узлов достигается при использовании дозы 3 мг 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина в кристаллической форме.

10 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин может применяться для тех же показаний, которые известны для аморфного соединения, например для предупреждения или лечения острого или хронического отторжения алло- или ксенотрансплантата, аутоиммунных болезней или воспалительных состояний, астмы, пролиферативных болезней, например опухолей, или гиперпролиферативных сосудистых заболеваний, например, как описано в WO 94/09010 или в WO 97/35575, содержание которых включено в настоящее описание в качестве
15 ссылки. В целом удовлетворительные результаты получают при пероральном введении в дозах приблизительно от 0,05 до 5 или до 20 мг/кг/день, например приблизительно от 0,1 до 2 или до 7,5 мг/кг/день, которые вводят в виде однократной дозы или в виде разделенных доз 2-4 раза в день. Таким образом, пригодные суточные дозы для пациентов составляют приблизительно до 10 мг, например от 0,1 до 10 мг.

20 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме может вводиться любым пригодным путем, например перорально, например, в виде таблеток или капсул, или назально, или в легкие (путем ингаляции). Он может вводиться в качестве единственного действующего вещества или вместе с другими лекарствами, например иммунодепрессантами, и/или иммуномодуляторами, и/или противовоспалительными
25 агентами, например, как это описано в WO 94/09010.

В соответствии с вышеизложенными объектами настоящего изобретения также являются:

5 5. Способ предупреждения или лечения острого или хронического отторжения алло- или ксенотрансплантата, аутоиммунных болезней или воспалительных состояний, астмы, пролиферативных болезней или гиперпролиферативных сосудистых заболеваний у
30 пациента, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина в кристаллической форме;

6. 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме, предназначенный для применения в качестве фармацевтического средства; например, согласно описанному
35 выше способу;

7. Фармацевтическая композиция, включающая 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем;

8. Набор или упаковка, предназначенные для применения с целью иммуносупрессии или
40 оказания противовоспалительного действия, включающие описанную выше фармацевтическую композицию, и фармацевтическая композиция, включающая иммунодепрессант, или иммуномодулятор, или противовоспалительный агент.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации изобретения, не ограничивая его объем.

45 Пример 1: Кристаллизация

0,5 г аморфного 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина растворяют в 2,0 мл этилацетата при 40°C. Добавляют 5,0 мл гептана, после чего раствор становится "мутным". После
нагревания до 30°C раствор снова становится прозрачным. После охлаждения до 0°C и поскребывания из раствора выделяется масло. Опытную пробирку закрывают и хранят в
50 течение ночи при 10°C. Затем образовавшееся объемное твердое вещество фильтруют и промывают 0,5 мл смеси этилацетат/гексан (1:2,5) и образовавшиеся кристаллы сушат при 40°C при давлении 5 мбар в течение 16 ч. Таким образом получают 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицин в кристаллической форме, имеющий $t_{пл}$ 146,5°C.

Крупномасштабная кристаллизация может быть осуществлена следующим образом.

250 г аморфного 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина растворяют при медленном перемешивании в 1,0 л этилацетата в атмосфере аргона. Раствор выдерживают при 30°C и затем в течение 45 мин по каплям добавляют 1,5 л гептана. В тех же самых условиях
5 добавляют порциями 0,25 г затравочных кристаллов, полученных, как описано выше. Смесь перемешивают при 30°C в течение 2 ч и смесь для кристаллизации охлаждают до 25 °С в течение 1 ч, а затем до 10°C в течение 30 мин и фильтруют. Кристаллы промывают 100 мл смеси этилацетат/гексан (2:3). Последующую сушку осуществляют при 50 °С и давлении приблизительно 5 мбар. $t_{пл}$ 146,5°C.

10 ИК (KBr): 3452, 2931, 1746, 1717, 1617, 1453, 1376, 1241, 1191, 1163, 1094, 1072, 1010, 985, 896 $см^{-1}$.

Элементарное строение, полученное с помощью рентгеновских лучей, с соответствующими координатами, представлено ниже на фиг.1-3.

15 Пример 2: Получение стабилизированного 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина

100 г 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицина растворяют в 600 л абсолютного этанола. После добавления 0,2 г ВНТ образовавшийся раствор по каплям при перемешивании в течение 1 ч добавляют к 3,0 л воды. Образовавшуюся суспензию перемешивают еще в течение 30 мин. После фильтрации с последующей промывкой (3×200 мл смеси вода/этанол в соотношении 5:1 (об./об.)) получают влажный продукт белого цвета, который затем сушат
20 под вакуумом (1 мбар) при 30°C в течение 48 ч. Образовавшийся высушенный продукт содержит 0,2 мас.% ВНТ.

Образовавшийся продукт обладает улучшенной стабильностью при хранении. Сумма побочных продуктов и продуктов разложения в % после хранения в течение 1 недели составляет:

25 Соединение 50°C в открытой колбе

соединение из примера 2 (0,2% ВНТ) 1,49

без ВНТ >10

Процесс, описанный выше в примере, может быть повторен с использованием рапамицина в качестве действующего вещества.
30

Формула изобретения

1. Способ стабилизации рапамицина или производного рапамицина, имеющего иммуносупрессивные свойства, включающий

35 а. растворение очищенного рапамицина или производного рапамицина в инертном растворителе;

б. добавление антиоксиданта в целевой раствор в количестве до 1% в пересчете на массу рапамицина или производного рапамицина;

40 в. выделение целевой смеси рапамицина или производного рапамицина и антиоксиданта.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что антиоксидант добавляют в количестве 0,01-0,5% в пересчете на массу рапамицина или производного рапамицина.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что антиоксидант добавляют в количестве 0,2% в пересчете на массу рапамицина или производного рапамицина.

45 4. Способ по п.1, отличающийся тем, что антиоксидант представляет собой 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенол.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что производное рапамицина представляет собой 40-О-(2-гидрокси)этилрапамин.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что на стадии а) используется
50 40-О-(2-гидрокси)этилрапамин или рапамин в кристаллической форме.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что целевая смесь выделяется в виде твердой смеси.

8. Способ по любому из п.1, отличающийся тем, что целевые стабилизированные

рапамицин или производное рапамицина затем преобразуются в фармацевтическую композицию.

5 9. Смесь в твердой форме, включающая рапамицин или производное рапамицина, имеющего иммуносупрессивные свойства, и антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в смеси в количестве до 1% в пересчете на массу рапамицина или производного рапамицина.

10. Смесь по п.9, где антиоксидант присутствует в количестве 0,01-0,5% в пересчете на массу рапамицина или производного рапамицина.

10 11. Смесь по п.10, где антиоксидант присутствует в количестве 0,2% в пересчете на массу рапамицина или производного рапамицина.

12. Смесь по п.9, где антиоксидант представляет собой 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенол.

13. Смесь по любому из пп.9-12, где производное рапамицина представляет собой 40-O-(2-гидрокси)этилрапамицин.

15 14. Смесь по п.13, полученная способом по п.1.

20

25

30

35

40

45

50

Атомные координаты и параметры эквивалентного изотропного смещения (A^2) ($U(\text{экв.})$) определяется как одна треть следа ортогонализированного тензора U_{ij})

	x/a	y/b	z/c	$U(\text{экв.})$
C(1)	.9065(6)	.0121(9)	.5077(5)	.060(2)
O(1)	.9239(4)	-.0736(6)	.5482(4)	.076(2)
C(2)	.8041(5)	.0615(8)	.4625(4)	.060(2)
C(3)	.7847(7)	.1748(10)	.4984(6)	.087(3)
C(4)	.7627(7)	.1515(10)	.5725(7)	.098(3)
C(5)	.6795(7)	.0653(11)	.5610(6)	.094(3)
C(6)	.7005(6)	-.0496(9)	.5256(5)	.074(3)
N(7)	.7272(4)	-.0269(6)	.4567(4)	.059(2)
C(8)	.6781(5)	-.0693(7)	.3883(5)	.055(2)
O(8)	.6965(4)	-.0432(6)	.3287(3)	.074(2)
C(9)	.5940(6)	-.1566(8)	.3784(5)	.056(2)
O(9)	.6074(4)	-.2513(6)	.4074(4)	.084(2)
C(10)	.4962(5)	-.1136(8)	.3223(5)	.057(2)
O(10)	.5045(4)	-.1009(6)	.2486(3)	.075(2)
C(11)	.4079(6)	-.1951(8)	.3160(5)	.068(3)
C(11M)	.4107(7)	-.3114(9)	.2776(6)	.088(3)
C(12)	.3135(6)	-.1252(10)	.2738(6)	.088(3)
C(13)	.3099(6)	-.0061(10)	.3115(7)	.099(4)
C(14)	.4002(6)	.0651(9)	.3156(6)	.078(3)
O(14)	.4868(4)	-.0019(5)	.3559(3)	.065(2)
C(15)	.4070(6)	.01811(10)	.3592(6)	.082(3)
C(16)	.4953(7)	.2564(8)	.3624(6)	.079(3)
O(16)	.4841(5)	.3639(6)	.4015(4)	.095(2)
C(16M)	.5697(8)	.4308(10)	.4288(7)	.102(3)
C(17)	.5056(6)	.2802(9)	.2841(6)	.073(3)
C(17M)	.4268(7)	.3541(11)	.2307(6)	.103(4)
C(18)	.5806(7)	.2368(10)	.2680(6)	.079(3)
C(19)	.6018(7)	.2458(11)	.1964(6)	.092(3)
C(20)	.6768(8)	.1937(12)	.1809(6)	.097(3)
C(21)	.7032(8)	.2069(13)	.1094(7)	.111(4)
C(22)	.7771(8)	.1565(15)	.0948(7)	.121(5)
C(23)	.8086(8)	.1781(16)	.0240(6)	.128(5)
C(23M)	.7254(9)	.2152(23)	-.0474(7)	.184(9)
C(24)	.8912(8)	.2643(18)	.0406(6)	.140(6)
C(25)	.9826(9)	.2329(20)	.1069(6)	.141(6)
C(25M)	1.0348(12)	.1245(20)	.0884(8)	.178(8)
C(26)	1.0512(10)	.3412(22)	.1293(7)	.157(8)
O(26)	1.1132(8)	.3601(21)	.0998(7)	.281(11)
C(27)	1.0375(8)	.4278(16)	.1891(7)	.118(5)
O(27)	1.0877(7)	.5366(13)	.1901(7)	.185(5)
C(27M)	1.0445(17)	.6202(22)	.1382(13)	.256(13)
C(28)	1.0824(7)	.3750(11)	.2699(6)	.091(3)
O(28)	1.1827(4)	.3501(7)	.2818(4)	.108(2)

Фиг. 1

Атомные координаты и параметры эквивалентного изотропного смещения ($\text{\AA}^2$)
(продолжение)

	x/a	y/b	z/c	U(экв.)
C(29)	1.0329(7)	.2733(10)	.2922(5)	.073(3)
C(29M)	.9318(6)	.2995(10)	.2984(6)	.094(3)
C(30)	1.0764(7)	.1700(10)	.3100(5)	.077(3)
C(31)	1.0376(7)	.0581(10)	.3340(5)	.081(3)
C(31M)	1.0198(9)	-.0385(13)	.2723(7)	.124(4)
C(32)	1.1046(7)	.0210(10)	.4103(6)	.079(3)
O(32)	1.1436(7)	-.0747(9)	.4183(5)	.132(3)
C(33)	1.1271(6)	.1025(9)	.4776(5)	.071(3)
C(34)	1.0764(5)	.0601(8)	.5342(5)	.062(2)
O(34)	.9735(3)	.0853(5)	.4967(3)	.071(2)
C(35)	1.1115(5)	.1217(9)	.6132(5)	.064(2)
C(35M)	1.1060(7)	.2562(10)	.6069(6)	.092(3)
C(36)	1.2149(6)	.0757(9)	.6578(5)	.072(3)
C(37)	1.2650(6)	.1298(9)	.7370(5)	.074(3)
C(38)	1.2091(7)	.1198(14)	.7935(5)	.110(4)
C(39)	1.2680(9)	.1650(16)	.8735(6)	.128(5)
O(39)	1.2082(8)	.1584(20)	.9206(6)	.243(9)
C(39M)	1.2099(20)	.2512(47)	.9702(17)	.498(36)
C(40)	1.3640(9)	.0982(13)	.9048(6)	..0116(4)
O(40)	1.4177(7)	.1412(10)	.9790(5)	.151(4)
C(41)	1.4221(7)	.1138(13)	.8506(6)	.110(4)
C(42)	1.3653(6)	.0697(11)	.7702(5)	.096(3)
C(43)	1.4272(14)	.0621(20)	1.0408(9)	.171(7)
C(44)	1.5146(20)	-.0307(24)	1.0549(10)	.238(12)
O(45)	1.4956(12)	-.1215(13)	.9899(7)	.215(5)

Фиг. 1(продолжение)

Длины связей (Å)

C(1)-O(1)	1.193(10)	C(24)-C(25)	1.52(2)
C(1)-O(34)	1.329(10)	C(25)-C(25M)	1.53(2)
C(1)-C(2)	1.545(11)	C(25)-C(26)	1.54(3)
C(2)-N(7)	1.465(10)	C(26)-O(26)	1.20(2)
C(2)-C(3)	1.500(13)	C(26)-C(27)	1.53(2)
C(3)-C(4)	1.511(14)	C(27)-O(27)	1.42(2)
C(4)-C(5)	1.502(13)	C(27)-C(28)	1.533(14)
C(5)-C(6)	1.518(14)	O(27)-C(27M)	1.34(2)
C(6)-N(7)	1.453(10)	C(28)-O(28)	1.415(10)
N(7)-C(8)	1.315(9)	C(28)-C(29)	1.471(14)
C(8)-O(8)	1.237(9)	C(29)-C(30)	1.311(13)
C(8)-C(9)	1.523(11)	C(29)-C(29M)	1.523(12)
C(9)-O(9)	1.178(9)	C(30)-C(31)	1.497(14)
C(9)-C(10)	1.532(11)	C(31)-C(32)	1.482(13)
C(10)-O(10)	1.398(9)	C(31)-C(31M)	1.53(2)
C(10)-O(14)	1.425(10)	C(32)-O(32)	1.201(11)
C(10)-C(11)	1.540(11)	C(32)-C(33)	1.487(13)
C(11)-C(11M)	1.491(13)	C(33)-C(34)	1.521(11)
C(11)-C(12)	1.546(12)	C(34)-O(34)	1.447(9)
C(12)-C(13)	1.51(2)	C(34)-C(35)	1.537(11)
C(13)-C(14)	1.506(13)	C(35)-C(35M)	1.517(13)
C(14)-O(14)	1.441(10)	C(35)-C(36)	1.540(11)
C(14)-C(15)	1.516(14)	C(36)-C(37)	1.525(12)
C(15)-C(16)	1.511(12)	C(37)-C(38)	1.503(11)
C(16)-O(16)	1.439(11)	C(37)-C(42)	1.532(12)
C(16)-C(17)	1.512(14)	C(38)-C(39)	1.526(14)
O(16)-C(16M)	1.392(11)	C(39)-O(39)	1.399(13)
C(17)-C(18)	1.301(12)	C(39)-C(40)	1.51(2)
C(17)-C(17M)	1.491(13)	O(39)-C(39M)	1.38(4)
C(18)-C(19)	1.441(14)	C(40)-O(40)	1.417(13)
C(19)-C(20)	1.333(14)	C(40)-C(41)	1.50(2)
C(20)-C(21)	1.48(2)	O(40)-C(43)	1.41(2)
C(21)-C(22)	1.30(2)	C(41)-C(42)	1.521(14)
C(22)-C(23)	1.52(2)	C(43)-C(44)	1.59(3)
C(23)-C(24)	1.49(2)	C(44)-O(45)	1.52(2)
C(23)-C(23M)	1.52(2)		

Фиг. 2

Валентные углы (°)

O(1)-C(1)-O(34)	125.1(7)	C(23)-C(24)-C(25)	116(2)
O(1)-C(1)-C(2)	126.8(8)	C(24)-C(25)-C(25M)	111.7(14)
O(34)-C(1)-C(2)	108.0(8)	C(24)-C(25)-C(26)	110(2)
N(7)-C(2)-C(3)	111.5(6)	C(25M)-C(25)-C(26)	111.9(12)
N(7)-C(2)-C(1)	111.3(7)	O(26)-C(26)-C(27)	120(2)
C(3)-C(2)-C(1)	110.4(7)	O(26)-C(26)-C(25)	122(2)
C(2)-C(3)-C(4)	111.6(9)	C(27)-C(26)-C(25)	118.5(12)
C(5)-C(4)-C(3)	111.8(9)	O(27)-C(27)-C(26)	112.2(12)
C(4)-C(5)-C(6)	110.6(7)	O(27)-C(27)-C(28)	105.4(12)
N(7)-C(6)-C(5)	111.4(8)	C(26)-C(27)-C(28)	109.5(12)
C(8)-N(7)-C(6)	123.5(7)	C(27M)-O(27)-C(27)	118.5(14)
C(8)-N(7)-C(2)	118.6(7)	O(28)-C(28)-C(29)	111.3(9)
C(6)-N(7)-C(2)	117.3(6)	O(28)-C(28)-C(27)	108.7(8)
O(8)-C(8)-N(7)	123.6(7)	C(29)-C(28)-C(27)	118.4(10)
O(8)-C(8)-C(9)	115.6(7)	C(30)-C(29)-C(28)	121.5(9)
N(7)-C(8)-C(9)	120.8(8)	C(30)-C(29)-C(29M)	122.9(10)
O(9)-C(9)-C(8)	121.3(7)	C(28)-C(29)-C(29M)	115.4(9)
O(9)-C(9)-C(10)	124.8(8)	C(29)-C(30)-C(31)	128.7(9)
C(8)-C(9)-C(10)	113.6(7)	C(32)-C(31)-C(30)	108.8(8)
O(10)-C(10)-O(14)	112.1(7)	C(32)-C(31)-C(31M)	113.7(10)
O(10)-C(10)-C(9)	109.7(6)	C(30)-C(31)-C(31M)	111.8(8)
O(14)-C(10)-C(9)	100.5(6)	O(32)-C(32)-C(31)	120.3(11)
O(10)-C(10)-C(11)	108.1(6)	O(32)-C(32)-C(33)	118.8(10)
O(14)-C(10)-C(11)	111.6(6)	C(31)-C(32)-C(33)	120.8(9)
C(9)-C(10)-C(11)	114.9(7)	C(32)-C(33)-C(34)	110.2(8)
C(11M)-C(11)-C(10)	114.3(7)	O(34)-C(34)-C(33)	104.8(6)
C(11M)-C(11)-C(12)	111.2(8)	O(34)-C(34)-C(35)	109.8(6)
C(10)-C(11)-C(12)	107.9(7)	C(33)-C(34)-C(35)	114.5(7)
C(13)-C(12)-C(11)	111.9(8)	C(1)-O(34)-C(34)	119.2(7)
C(14)-C(13)-C(12)	109.9(9)	C(35M)-C(35)-C(34)	112.6(8)
O(14)-C(14)-C(13)	109.8(8)	C(35M)-C(35)-C(36)	113.2(8)
O(14)-C(14)-C(15)	106.2(7)	C(34)-C(35)-C(36)	108.6(7)
C(13)-C(14)-C(15)	113.2(8)	C(37)-C(36)-C(35)	116.9(8)
C(10)-O(14)-C(14)	115.1(6)	C(38)-C(37)-C(36)	115.6(7)
C(16)-C(15)-C(14)	114.5(7)	C(38)-C(37)-C(42)	109.6(8)
O(16)-C(16)-C(15)	105.4(7)	C(36)-C(37)-C(42)	107.5(8)
O(16)-C(16)-C(17)	112.5(8)	C(37)-C(38)-C(39)	112.5(8)
C(15)-C(16)-C(17)	113.4(8)	O(39)-C(39)-C(40)	113.9(13)
C(16M)-O(16)-C(16)	114.0(7)	O(39)-C(39)-C(38)	108.2(10)
C(18)-C(17)-C(17M)	124.9(9)	C(40)-C(39)-C(38)	111.0(11)
C(18)-C(17)-C(16)	119.2(9)	C(39)-O(39)-C(39M)	119(2)
C(17M)-C(17)-C(16)	115.9(8)	O(40)-C(40)-C(41)	110.3(10)
C(17)-C(18)-C(19)	127.7(10)	O(40)-C(40)-C(39)	110.2(12)
C(20)-C(19)-C(18)	125.6(11)	C(41)-C(40)-C(39)	108.9(10)
C(19)-C(20)-C(21)	126.6(11)	C(43)-O(40)-C(40)	115.9(12)
C(22)-C(21)-C(20)	126.3(12)	C(40)-C(41)-C(42)	111.2(9)
C(21)-C(22)-C(23)	126.0(13)	C(41)-C(42)-C(37)	112.8(9)
C(24)-C(23)-C(23M)	111(2)	O(40)-C(43)-C(44)	114(2)
C(24)-C(23)-C(22)	111.4(10)	O(45)-C(44)-C(43)	112.2(14)
C(23M)-C(23)-C(22)	114.2(10)		

Фиг. 3