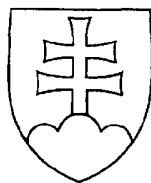


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 972

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 309/28
A61K 31/35

- (21) Číslo prihlášky: **785-96**
- (22) Dátum podania prihlášky: **15. 12. 1994**
- (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **9. 1. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2003**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **9325841.6**
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 12. 1993**
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 1997**
Vestník ÚPV SR č.: **03/1997**
- (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 12. 2002**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP94/04154**
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/16680**

(73) Majiteľ: **Biota Scientific Management PTY LTD, Glen Iris, VIC, AU;**

(72) Pôvodca: **Williamson Christopher, Greenford, Middlesex, GB;**
White William James, Greenford, Middlesex, GB;
Patel Vipulkumar, Greenford, Middlesex, GB;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová v kryštalickej forme, spôsob jej prípravy a farmaceutické prípravky na jej báze**

(57) Anotácia:
Opisuje sa kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová v kryštalickej forme ako doštičkovité alebo ihlicovité kryštály. Spôsoby prípravy tejto kyseliny v kryštalickej forme, ako je spôsob, ktorý zahŕňa kryštalizáciu tejto kyseliny z vodného roztoku, v prípade doštičkovitých kryštálov pri teplote nad 50 °C a v prípade ihlicovitých kryštálov pri teplote pod 40 °C. Farmaceutický prípravok na použitie ako antivírusový prostriedok, ktorý obsahuje túto kyselinu v kryštalickej forme a farmaceuticky prijateľný nosič.

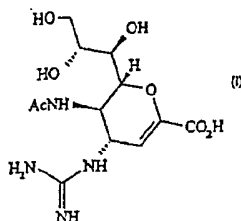
Oblasť techniky

Vynález sa týka kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v kryštalickej forme, spôsobu jej prípravy a farmaceutických prípravkov na jej báze. Táto kyselina je tiež známa pod označením 4-guanidino analóg DANA alebo 5-(acetylaminu)-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-énová kyselina.

Doterajší stav techniky

PCT/AU91/00161 (publikačné č. WO91/16320) opisuje množstvo derivátov 5-acetamido-2,3,5-trideoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej kyseliny (2,3-dideoxy-2,3-didehydro-N-acetyl-neuraminová kyselina, DANA) zahŕňajúcich 4-guanidino analóg DANA. 4-Guanidino analóg DANA sa pripraví reakciou zodpovedajúceho O-acyl chráneného 4-amino analógu DANA reakciou s S-metylizomocovinou s nasledujúcim odchránením, čistením chromatografiou a sušením vymrazením.

Vzorec 4-analógu DANA je uvedený ďalej:



4-guanidino analóg DANA.

Teraz bolo zistené, že zlúčenina so všeobecným vzorcom (I) môže byť získaná v kryštalickej forme.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je kyselina 5-acetamido-2,3,5-tetra-deoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová v kryštalickej forme, a to buď vo forme doštičkových alebo tabelárnych, alebo tabulárnych kryštálov s nízkym pomerom strán (označovaných tiež termínom „hydrát I“) alebo vo forme ihlicovitých kryštálov s vysokým pomerom strán (označovaných tiež termínom „hydrát II“).

Bolo zistené, že kyselina podľa vynálezu môže byť získaná kryštalizáciou pri určitých podmienkach vo forme kryštalického hydrátu (ďalej tu hydrát I). Hydrát I existuje vo forme kryštálov majúcich nízky pomer strán, napríklad tabulárnych kryštálov, ktoré sú výhodné pre farmaceutické prípravky pre svoje fyzikálne vlastnosti. Obsah vody hydrátu I je vzťahnutý na relatívnu vlhkosť (RH). Príjem vody hydrátom I sa mení od nuly pri RH 0 % až do 10 % pri RH 90 až 100 %.

Zlúčenina so všeobecným vzorcom (I) môže byť tiež kryštalizovaná vo forme dihydrátu (ďalej hydrát II). Hydrát II existuje vo forme kryštálov majúcich vysoký pomer strán, napríklad ihlicovito tvarovaných kryštálov. Obsah vody v týchto kryštáloch zostáva v podstate konštantný počas širokého rozmedzia relatívnej vlhkosti (RH asi 10 až 90 %). Stabilný obsah vody hydrátu II predstavuje výhodu tejto kryštalickej formy pri použití vo farmácii.

Ďalej je poskytnutá v ďalšom aspekte vynálezu kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová vo forme kryštálov majúcich nízky pomer strán, ako sú tabulárne kryštály.

V ďalšom aspekte je poskytnutá kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová vo forme kryštálov majúcich vysoký pomer strán, ako sú ihlicovito tvarované kryštály.

Zatiaľ čo tabulárne kryštály sú považované za typické pre hydrát I a ihlicovito tvarované kryštály sú typické pre hydrát II, nemôže byť vylúčené, že tak hydrát I, ako aj hydrát II existuje v alternatívnom kryštalovom habite pri určitých okolnostiach. Všetky takéto alternatívne kryštalové habitusy sú považované za patriace do rozsahu tohto vynálezu.

Je tiež poskytnutá kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová vo forme kryštálov, ktoré majú stabilný obsah vody v širokom rozsahu vlhkosti, napríklad RH 10 až 90 %.

Hydrát I v podstate stráca všetok svoj obsah vody pri asi 90 °C. Rozklad sa objavuje pri 299 °C.

Hydrát II stráca jeden mol kryštalovej vody pri asi 84 až 90 °C a ďalší mol kryštalovej vody pri asi 135 až 143 °C.

V ešte ďalšom aspekte poskytuje predložený vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovú vo forme kryštalického hydrátu, ktorý stráca v podstate všetku kryštalovú vodu pri 80 až 90 °C.

V ešte ďalšom aspekte poskytuje vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovú vo forme kryštalického hydrátu, ktorý stráca jeden mol kryštalovej vody pri 84 až 90 °C a ďalší mol kryštalovej vody pri 135 až 143 °C.

V preferovanom aspekte poskytuje vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovú vo forme hydrátu I, ktorý, ako je tu definovaný, v podstate bez obsahu hydrátu II, ako je tu definovaný.

V ďalšom preferovanom aspekte poskytuje vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovú vo forme hydrátu II, ktorý, ako je tu definovaný, v podstate bez obsahu hydrátu I, ako je tu definovaný.

„V podstate bez obsahu“ znamená obsahujúci menej ako 5 % alternatívneho hydrátu, ako je menej ako 2 %, napríklad menej ako 1 % alternatívneho hydrátu.

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová môže byť pripravená v kryštalickej forme kryštalizáciou zlúčeniny z vodného roztoku.

Každý z hydrátu I a hydrátu II môže byť pripravený v podstate vo forme bez obsahu alternatívneho hydrátu riadením koncentrácie roztoku a teploty, pri ktorej prebieha kryštalizácia.

Všeobecne môže byť kyselina 5-acetamido-2, 3, 4, 5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová vo forme hydrátu I získaná kryštalizáciou zlúčeniny z vodného roztoku pri teplote vyššej ako asi 50 °C, výhodne 50 až 55 °C.

Všeobecne môže byť kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová vo forme hydrátu II získaná kryštalizáciou zlúčeniny z vodného roztoku pri teplote pod asi 40 °C, výhodne asi 20 až 30 °C.

Kryštalizácia kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej z vodného roztoku pri teplote v rozmedzí asi 40 až 50 °C typicky vedie k zmesi tabulárnych a ihlicovito tvarovaných kryštálov. Takéto zmesi sú nevhodné pri príprave farmaceutických prípravkov z dôvodu odlišných vlastností

hydrátu I a hydrátu II, predovšetkým ich tokových vlastností.

Očkovanie vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej kryštálmi hydrátu I a hydrátu II môže viesť ku kryštalizácii očkovaného hydrátu. Príprava hydrátu I alebo hydrátu II by mohla byť preto uskutočnená za neprítomnosti očiek nežiaduceho hydrátu. Naopak hydrát I môže byť pripravený naočkováním vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej kryštálmi hydrátu I a hydrát II môže byť pripravený naočkováním vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej kryštálmi hydrátu II.

Pri príprave hydrátu II je výhodné použiť relatívne zriedený roztok, napríklad roztok kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v 15 až 30 objemoch vody, napríklad z relatívne koncentrovaného vodného roztoku, napríklad roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v 12 až 20 objemoch vody, ako je 12 až 15 objemov vody.

Teraz bolo zistené, že hydrát II môže byť prevedený na hydrát I vo vodnej suspenzii alebo nasýtenom roztoku. Takéto interkonverzie môžu byť uskutočnené predĺženým starnutím vodnej suspenzie alebo nasýteného roztoku hydrátu II, napríklad starnutím po perióde v rozsahu dní, napríklad viac ako 10 dní, ako asi 15 dní. Alternatívne môže byť interkonverzia uskutočnená za prítomnosti bázy, napríklad organickej bázy, ako je imidazol.

Získanie buď hydrátu I alebo hydrátu II z vodného roztoku môže byť posilnené prídavkom vhodného protirozpúšťadla do roztoku. Vhodným protirozpúšťadlom je s vodou miešateľné rozpúšťadlo, v ktorom má zlúčenina so všeobecným vzorcom (I) zlú rozpustnosť. Výhodne môže byť protirozpúšťadlo ketón, ako je acetón alebo alkanol, ako je propan-2-ol. Výhodné protirozpúšťadlo je acetón.

Teraz bolo zistené, že prídavok vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej k podobnému objemu protirozpúšťadla, ako je definované predtým, vedie k zražaniu hydrátu II. Napríklad prídavok roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v 12 až 15 objemoch vody k 12 až 20 objemom poskytnie kryštály hydrátu II.

Spôsoby prípravy kryštalického materiálu a predovšetkým metódy na prípravu hydrátu I a hydrátu II tu opísané tvoria ďalšie aspekty predloženého vynálezu.

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová v kryštalickej forme môže byť použitá ako antivírusové činidlo, ako je opísané vo WO 91/16320, ktorý je tu zahrnutý pre úplnosť ako odkaz.

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová v kryštalickej forme môže byť použitá ako farmaceutická kompozícia na použitie ako antivírusové činidlo, ako je opísané vo WO 91/16320.

Preferované farmaceutické prípravky kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej zahŕňujú práškové prípravky a vodné roztoky alebo suspenzie. Príprava prípravku vyžaduje mikronizáciu liekovej substancie. Dobré tokové vlastnosti hydrátu I ho robia osobitne vhodným na mikronizáciu. Hydrát II má adekvátne tokové vlastnosti a tiež rýchlo disolučnú rýchlosť vo vode. Tieto vlastnosti robia hydrát II

osobitne výhodným na prípravu vodných roztokov/suspenzií.

Hydráty I a II boli podrobené štúdiám práškovej difrakcie röntgenovými lúčmi. Difrakčné stopy boli získané použitím difraktometra Siemens D-500 a CuK_{α} žiarenia. Intenzity röntgenových lúčov boli merané pri $0,02^\circ$ prírastkoch v 5 sekundových intervaloch použitím scintilačného počítača, medzi hodnotami 5 a $55^\circ 2\theta$. d-Vzdialenosti a čiar intenzít získané pre hydrát I a hydrát II sú uvedené v tabuľkách I a II.

Tabuľka I

d (Å)	I (%)		
10,06	30,25	2,98	9,25
6,77	69,81	2,92	6,28
6,63	89,61	2,87	13,58
6,35	12,69	2,82	10,78
6,05	54,56	2,78	6,78
5,38	25,11	2,74	18,03
5,05	98,58	2,69	15,33
4,61	12,58	2,65	6,25
4,42	100,00	2,63	6,44
4,31	8,28	2,59	11,44
4,17	11,67	2,49	14,31
3,98	75,00	2,45	18,81
3,90	52,61	2,41	8,64
3,77	20,33	2,35	11,36
3,69	36,17	2,19	5,42
3,48	26,53	2,13	12,25
3,41	53,25	2,11	6,56
3,37	17,61	2,02	8,33
3,16	18,39	1,98	5,47
3,02	31,08		

Tabuľka II

d (Å)	I (%)		
16,88	66,34	3,06	7,48
10,38	50,60	2,94	10,19
9,50	16,08	2,92	8,45
8,47	40,46	2,86	9,17
7,12	100,00	2,76	9,56
5,84	11,78	2,72	9,22
5,33	18,83	2,67	6,81
5,21	33,99	2,64	8,06
4,78	12,94	2,60	5,46
4,57	75,81	2,58	6,52
4,32	16,37	2,51	5,31
4,25	18,49	2,49	6,66
4,14	43,26	2,45	5,55
3,96	10,33	2,43	5,89
3,76	22,11	2,39	15,93
3,64	25,16	2,38	10,38
3,57	37,04	2,31	8,40
3,52	15,69	2,22	5,94
3,40	16,85	2,16	5,36
3,34	21,20	2,11	6,28
3,17	13,52	2,03	7,24
3,13	17,04	1,91	6,57
3,06	7,48		

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález, ale v žiadnom prípade ho nijako neobmedzujú. Všetky teploty sú v $^\circ\text{C}$.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (5,0 g)
a vody (60 ml) sa zahrieva na 100 °C a získa sa číry roztok.
Roztok sa ochladí počas 30 min. na 55 °C a udržuje sa me-
dzi 55 °C a 50 °C počas 4 hodín. Získa sa kryštalická sus-
penzia. Počas 90 min. sa pridá acetón (80 ml), teplota sa u-
držiava medzi 48 a 55 °C. Výsledná kaša sa 1 hodinu mieša,
teplota sa nechá poklesnúť na asi 20 °C a suspenzia sa ne-
chá stáť 17 hodín pri teplote okolia. Produkt sa oddelí vá-
kuovou filtráciou a filtračné lôžko sa premyje 4 : 1 acetón-
om/vodou (2 x 10 ml), potom acetónom (10 ml). Produkt
sa suší na vzduchu pri teplote a vlhkosti okolia a získa sa
hydrát I (tabulárne kryštály) (4,5 g).
PMR(D₂O) 2,04 (3H, s), 3,67 (2H, m), 4,23 (1H, m), 4,42
(2H, m), 5,63 (1H, d, J 2,5 Hz).
IR(nujol) 3248, 3338, 3523, NH, OH
1692, 1666, 1646, 1619, 1575, CO(CH₃CONH, CO₂), CN
Obsah vody 8,4 % hmotn./hmotn., vypočítané pre C₁₂H₂₀N₄O₇ .
. 1,7 H₂O

Príklad 2

Príprava hydrátu I

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (15,0 g)
a vody (180 ml) sa zahrieva na 100 °C a získa sa číry roz-
tok. Roztok sa prečistí vákuovou filtráciou cez filtračný pa-
pier a potom sa ochladí na asi 55 °C a udržuje sa medzi
55 °C a 50 °C počas 4 hodín a ponechá sa vykryštalizovať.
Pri miešaní sa pridá acetón (210 ml) počas 2 hodín a teplota
sa udržuje na 48 až 55 °C. Výsledná suspenzia sa mieša a
ochladí na 30 °C a potom sa nechá stáť pri teplote okolia 17
hodín. Pevná látka sa odfiltruje a produkt sa premyje 4 : 1
acetónom/vodou (2 x 30 ml) a potom acetónom (30 ml).
Pevná látka sa suší na vzduchu pri teplote a vlhkosti okolia
a získa sa hydrát I (tabulárne kryštály) (12,0 g).

Charakteristiky ako vyššie.

Príklad 3

Príprava hydrátu II

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (10,0 g)
a vody (100 ml) sa zahrieva na 95 °C. Výsledný roztok sa
čistí vákuovou filtráciou. Roztok sa potom ochladí na 30 °C
a počas 5 min. sa pridá acetón (250 ml) pri miešaní. Vý-
sledná hustá biela suspenzia sa nechá stáť pri teplote okolia
20 h. Pevné látky sa oddelia vákuovou filtráciou a premyjú
sa 4 : 1 acetónom/vodou (2 x 20 ml), potom acetónom
(20 ml). Pevná látka sa suší vo vákuovej sušiarňi pri 35 °C
počas 24 hodín a potom sa uvedie do rovnováhy s atmosfé-
rickou vlhkosťou pri teplote a vlhkosti okolia za získania
hydrátu II (ihlicovito tvarované kryštály) (8,16 g).

Charakteristiky ako vyššie.

Obsah vody 10,6 % hmotn./hmotn., vypočítané pre
C₁₂H₂₀N₄O₇ . 2H₂O 9,8 % hmotn./hmotn.

Príklad 4

Príprava hydrátu II

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (10,0 g)
a vody (400 ml) sa zahrieva na 20 °C. Výsledný roztok sa
prečistí vákuovou filtráciou. Pridá sa acetón (110 ml) a
pevná látka začne kryštalizovať. Výsledná suspenzia sa mie-
ša 2,5 hodiny pri 20 °C. Pevná látka sa oddelí vákuovou fil-
tráciou a premyjú sa 4 : 1 obj./obj. acetónu/vody (2 x 20 ml) a

potom acetónom (20 ml). Pevná látka sa suší vo vákuovej
sušiarňi pri 30 °C a potom sa uvedie do rovnováhy s atmo-
sférickou vlhkosťou pri teplote a vlhkosti okolia za získania
hydrátu II (ihlicovito tvarované kryštály) (7,7 g).

Charakteristiky ako vyššie.

Obsah vody 11,1 % hmotn./hmotn., vypočítané pre
C₁₂H₂₀N₄O₇ . 2H₂O 9,8 % hmotn./hmotn.

Príklad 5

Príprava hydrátu II

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (50 g)
a vody (1150 ml) sa zahrieva na 75 °C. Výsledná pevná
látka sa čistí vákuovou filtráciou premytím vodou (100 ml).
Pevná látka sa ochladí na 7 °C počas 1 hodiny a pridá sa a-
cetón. Výsledný roztok sa pomaly mieša 0,5 hodiny, počas
tohto času začne kryštalizácia. Potom sa pridá acetón
(750 ml) k suspenzii počas 2 h pri udržiavaní teploty na 5
až 10 °C. Pevná látka sa oddelí vákuovou filtráciou a pre-
myjú sa 4 : 1 obj./obj. acetónu/vody (2 x 100 ml) a potom
acetónom (100 ml). Pevné látky sa sušia na vzduchu pri
teplote a vlhkosti okolia za získania hydrátu II (ihlicovito
tvarované kryštály) (46,0 g).

Obsah vody 9,87 % hmotn./hmotn., vypočítané pre
C₁₂H₂₀N₄O₇ . 2 H₂O 9,8 % hmotn./hmotn.

XRD: v súlade s hydrátom II (> 99 %).

Príklad 6

Zrážanie hydrátu II

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (50 g)
a vody (600 ml) sa zahrieva na 100 °C. Výsledný číry ho-
rúci roztok sa počas 8 minút pridá k acetónu (700 ml)
rýchlo miešanému pri teplote okolia, teplota zmesi sa pri-
tom zvýši z 20 na 56 °C a vyzrážajú sa pevné látky. Vý-
sledná suspenzia sa nechá vychladnúť na 20 °C pri miešaní,
potom sa pevná látka oddelí filtráciou a premyje sa 4 : 1 a-
cetónom/vodou (2 x 100 ml) a potom acetónom (100 ml).
Pevné látky sa sušia pri teplote a vlhkosti okolia za získania
hydrátu II (ihlicovito tvarované kryštály) (47,9 g).

Obsah vody 10,0 % hmotn./hmotn., vypočítané pre
C₁₂H₂₀N₄O₇ . 2 H₂O 9,8 % hmotn./hmotn.

XRD: v súlade s hydrátom II (> 99 %).

Príklad 7

Kryštalizácia hydrátu I z vody

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (35,7 g)
a vody (350 ml) sa zahrieva na 95 °C a získa sa číry roztok.
Jeho pH sa upraví na 7,0 (z pH 6,4) vodnou kyselinou oc-
tovou (100 l, 10 % obj./obj.). Výsledný roztok sa nechá vy-
chladnúť na teplotu okolia pri miešaní a získa sa kryštalická
suspenzia. Produkt sa oddelí vákuovou filtráciou, potom sa
suší vo vákuu pri teplote okolia a získa sa hydrát I (tabulár-
ne kryštály) (28,9 g).

IR v súlade s hydrátom I

Príklad 8

Príprava hydrátu II očkovaním

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guani-
dino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (30,0 g)
a vody (540 ml) sa zahrieva na 75 °C a získa sa roztok. Vý-
sledný roztok čistí vákuovou filtráciou, premytím vodou
(54 ml). Roztok sa zahreje na 100 °C, ochladí sa na 40 °C,
potom sa naočkuje kryštálmi hydrátu II (0,3 g). Kryštalizá-
cia sa začne s ďalším poklesom teploty na teplotu okolia.
Výsledná kaša sa 1 hodinu mieša pri teplote okolia, ochladí

sa na 5 °C, potom sa počas 1,5 hodiny pridá acetón (600 ml). Pevná látka sa oddelí vákuovou filtráciou a premyje sa 4 : 1 obj./obj. acetónom/vodou (2 x 60 ml) a potom acetónom (60 ml). Pevná látka sa suší na vzduchu pri teplote a vlhkosti okolia a získa sa hydrát II (ihlicovito tvarované kryštály) (26,5 g).

XRD 90 - 95 % hydrát II (5-10 % hydrát I)

Príklad 9

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (10,0 g) a vody (200 ml) sa zahrieva na 100 °C a získa sa roztok. Výsledný roztok sa rýchlo ochladí na 30 °C, naočkuje sa hydrátom II (0,05 g) a ponechá sa nemiešaný cez noc. Svetelná mikroskopia ukazuje výlučne charakteristické ihlice hydrátu II. Suspenzia sa nechá nemiešaná starnúť pri teplote okolia 11 dní (keď svetelná mikroskopia ukazuje prítomnosť určitých kryštálov hydrátu I), potom sa mieša 3 dni. Pridá sa acetón (200 ml) a kaša sa 1 hodinu mieša. Pevná látka sa oddelí vákuovou filtráciou a premyje sa 4 : 1 obj./obj. acetónom/vodou (2 x 20 ml), potom acetónom (20 ml). Pevná látka sa suší na vzduchu pri teplote a vlhkosti okolia a získa sa hydrát I (tabulárne kryštály) (9,0 g). XRD: v súlade s hydrátom I (> 99 %)

Príklad 10

Interkonverzia hydrátu II na hydrát I použitím bázy

Suspenzia kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanididglycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (5,0 g, hydrát II) vo vode (30 ml), s obsahom imidazol (2,96 g) sa mieša a zahrieva na 30 °C počas 40 hodín. Zvyšná pevná látka sa oddelí vákuovou filtráciou a premyje sa vodou (2 x 1 ml, 2 x 5 ml), potom sa suší na vzduchu pri teplote a vlhkosti okolia a získa sa hydrát I (tabulárne kryštály) (3,98 g). IR v súlade s hydrátom I.

Príklad 11

Príprava hydrátu I očkovaním

Zmes kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej (5,0 g) a vody (60 ml) sa zahrieva na 100 °C a získa sa roztok. Výsledný roztok čistí vákuovou filtráciou. Výsledný roztok sa ochladí na asi 50 °C, naočkuje sa hydrátom I, ponechá sa nemiešaný pri 50 až 55 °C počas 1 hodiny, potom sa 1 hodinu mieša pri 50 až 55 °C. Pri udržiavaní teploty na 48 až 55 °C sa pridá acetón (70 ml). Kaša sa mieša 1 hodinu pri 50 až 55 °C, potom sa nechá starnúť cez noc pri teplote okolia. Pevná látka sa oddelí vákuovou filtráciou a premyje sa 4 : 1 obj./obj. acetónom/vodou (2 x 10 ml) a potom acetónom (2 x 10 ml). Pevná látka sa suší vo vákuu, potom sa opäť uvedením do rovnováhy pri teplote a vlhkosti získa hydrát I (tabulárne kryštály) (3,8 g).

XRD: v súlade s hydrátom I (> 99 %)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová v kryštalickej forme.

2. Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová podľa nároku 1 vo forme doštičkovitých kryštálov.

3. Kryštalická forma podľa nároku 1 alebo 2, z ktorej sa viac ako 90 % všetkej kryštalickej vody stráca pri 80 až 90 °C.

4. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, ktorá má nasledujúce údaje práškoveho difrakčného röntgenogramu.

d (Å)	I (%)
10,06	30,25
6,77	69,81
6,63	89,61
6,35	12,69
6,05	54,56
1,98	5,47

5. Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónová podľa nároku 1 vo forme ihlicových kryštálov.

6. Kryštalická forma podľa nároku 5, ktorá má stabilný obsah vody v širokom rozsahu relatívnej vlhkosti 10 až 90 %.

7. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 5 a 6, z ktorej sa jeden mol kryštalickej vody stráca v rozmedzí 84 až 90 °C a ďalší mol kryštalickej vody sa stráca v rozmedzí 135 až 143 °C.

8. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 5 až 7, ktorá má nasledujúce údaje práškoveho difrakčného röntgenogramu.

d (Å)	I (%)
16,88	66,34
10,38	50,60
9,50	16,08
8,47	40,46
7,12	100,00
5,84	11,78
5,33	18,83
5,21	33,99
4,78	12,94
2,03	7,24
1,91	6,57

9. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, obsahujúca menej ako 5 % kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8.

10. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, obsahujúca menej ako 2 % kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8.

11. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, obsahujúca menej ako 1 % kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8.

12. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, obsahujúca menej ako 5 % kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4.

13. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, obsahujúca menej ako 2 % kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4.

14. Kryštalická forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, obsahujúca menej ako 1 % kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4.

15. Spôsob prípravy kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v kryštalickej forme podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kryštalizáciu kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej z vodného roztoku s teplotou nad 50 °C.

16. Spôsob podľa nároku 15, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že teplota vodného roztoku je v rozmedzí 50 až 55 °C.

17. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že vodný roztok sa naočkuje kryštálmi kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4.

18. Spôsob prípravy kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetra-deoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v kryštalickej forme podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kryštalizáciu kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetra-deoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej z vodného roztoku s teplotou pod 40 °C.

19. Spôsob podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že teplota vodného roztoku je v rozmedzí 20 °C až 30 °C.

20. Spôsob podľa nároku 18 alebo 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa vodný roztok naočkuje kryštalmi kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8.

21. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 15 až 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa prídavok protirozpúšťadla k vodnému roztoku.

22. Spôsob podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že protirozpúšťadlom je ketón alebo alkanol.

23. Spôsob podľa nároku 22, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že protirozpúšťadlom je acetón.

24. Spôsob prípravy kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa interkonverziu kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8.

25. Spôsob podľa nároku 24, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že interkonverzia sa vykonáva starnutím vodného roztoku.

26. Spôsob podľa nároku 24, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že interkonverzia sa vykonáva prídavkom bázy k vodnému roztoku.

27. Spôsob prípravy kryštalickej formy podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa prídanie roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetra-deoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovej v 12 až 15 objemoch vody k 12 až 20 objemom protirozpúšťadla.

28. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že protirozpúšťadlom je acetón.

29. Farmaceutický prípravok na použitie ako antivírusový prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 5-acetamido-2,3,4,5-tetra-deoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranozónovú kyselinu v kryštalickej forme podľa nároku 1 a farmaceutický prijateľný nosič.

30. Farmaceutický prípravok podľa nároku 29, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme prášku.

31. Farmaceutický prípravok podľa nároku 29, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme roztoku alebo suspenzie.

Koniec dokumentu
