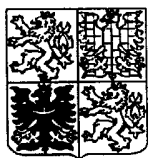


(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 1693
(22) Přihlášeno: 15.12.1994
(30) Právo přednosti: 17.12.1993 GB 1993/9325841
(40) Zveřejněno: 13.11.1996
(Věstník č. 11/1996)
(47) Uděleno: 16.10.2001
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.12.2001
(Věstník č. 12/2001)
(86) PCT číslo: PCT/EP94/04154
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/16680

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 309/28
A 61 K 31/351
A 61 P 31/12

(73) Majitel patentu:

Biota Scientific Management PTY LTD, Geln Iris,
AU;

(72) Původce vynálezu:

Williamson Christopher, Greenford, GB;
White William James, Greenford, GB;
Patel Vipulkumar, Greenford, GB;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě, způsob její přípravy a farmaceutické přípravky na její bázi

(57) Anotace:

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě jako destičkovité nebo jehlicovité krystaly. Způsoby přípravy této kyseliny v krystalické formě, jako je způsob, který zahrnuje krystalizaci této kyseliny z vodného roztoku, v případě destičkovitých krystalů při teplotě nad 50 °C a v případě jehlicovitých krystalů při teplotě pod 40 °C. Farmaceutický přípravek pro použití jako antivirální prostředek, který obsahuje tuto kyselinu v krystalické formě a farmaceuticky přijatelný nosič.

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě, způsob její přípravy a farmaceutické přípravky na její bázi

5

Oblast techniky

Vynález se týká kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové v krystalické formě, způsob její přípravy a farmaceutických přípravků na její bázi. Tato kyselina je také známá pod označením 4-guanidino analog DANA nebo 5-(acetylamino)-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enová kyselina.

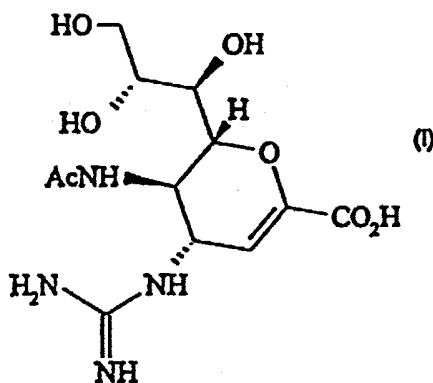
15

Dosavadní stav techniky

PCT/AU91/00161 (publikační č. WO 91/16320) popisuje mnoho derivátů 5-acetamido-2,3,5-trideoxy-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové kyseliny (2,3-dideoxy-2,3-didehydro-N-acetyl-neuraminová kyselina; DANA), zahrnujících 4-guanidino analog DANA. 4-Guanidino analog DANA se připraví reakcí odpovídajícího O-acyl chráněného 4-amino analogu DANA reakcí s S-methylizomocovinou s následujícím ochráněním, čištěním chromatografií a sušením vymražením.

25

Vzorec 4-analogu DANA je uveden dále:



4-guanidino analog DANA.

Nyní bylo nalezeno, že sloučenina obecného vzorce I může být získána v krystalické formě.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě, a to buď ve formě destičkovitých či tabelárních nebo tabulárních krystalů s nízkým poměrem stran (označovaných také termínem „hydrát I“) nebo ve formě jehlicovitých krystalů s vysokým poměrem stran (označovaných také termínem „hydrát II“).

40

Bylo zjištěno, že kyselina podle vynálezu může být získána krystalizací za určitých podmínek ve formě krystalického hydrátu (dále zde hydrát I). Hydrát I existuje ve formě krystalů, majících nízký poměr stran, například tabelárních krystalů, které jsou výhodné pro farmaceutické přípravky, pro své fyzikální vlastnosti, např. dobré tokové charakteristiky. Obsah vody hydrátu I

je vztažen k relativní vlhkosti (RH). Příjem vody hydrátem I se mění od nuly při RH 0 % až do 10 % při RH 90 až 100 %.

5 Sloučenina obecného vzorce I může být také krystalizována ve formě dihydrátu (dále hydrát II). Hydrát II existuje ve formě krystalů, majících vysoký poměr stran, například jehlicovitě tvarovaných krystalů. Obsah vody v těchto krystalech zůstává v podstatě konstantní během širokého rozmezí relativní vlhkosti (RH asi 10 až 90 %). Stabilní obsah vody hydrátu II představuje výhodu této krystalické formy při použití ve farmacii.

10 Dále je poskytnuta v dalším aspektu vynálezu kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová ve formě krystalů, majících nízký poměr stran, jako jsou tabulární krystaly.

15 V dalším aspektu je poskytnuta kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová ve formě krystalů, majících vysoký poměr stran, jako jsou jehlicovitě tvarované krystaly.

20 Zatímco jsou tabulární krystaly považovány za typické pro hydrát I a jehlicovitě tvarované krystaly jsou typické pro hydrát II, nemůže být vyloučeno, že jak hydrát I tak hydrát II existují v alternativním krystalovém habitu za určitých okolností. Všechny takové alternativní krystalové habitus jsou považovány za spadající do rozsahu tohoto vynálezu.

25 Je také poskytnuta kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová ve formě krystalů, které mají stabilní obsah vody v širokém rozsahu vlhkosti, například RH 10 až 90 %.

Hydrát I v podstatě ztrácí veškerý svůj obsah vody při asi 90 °C. Rozklad se objevuje při 299 °C.

30 Hydrát II ztrácí jeden mol krystalové vody při 84 až 90 °C a další mol krystalové vody při 135 až 143 °C.

35 V ještě dalším aspektu poskytuje předložený vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonovou ve formě krystalického hydrátu, který ztrácí v podstatě všechnu krystalovou vodu při 80 až 90 °C.

40 V ještě dalším aspektu poskytuje vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonovou ve formě krystalického hydrátu, který ztrácí jeden mol krystalové vody při 84 až 90 °C a další mol krystalové vody při 135 až 143 °C.

45 V preferovaném aspektu poskytuje vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonovou ve formě hydrátu I jak je zde definován v podstatě prostého hydrátu II jak je zde definován.

50 V dalším preferovaném aspektu poskytuje vynález kyselinu 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonovou ve formě hydrátu II jak je zde definován v podstatě prostou hydrátu I jak je zde definován.

„V podstatě prostý“ znamená obsahující méně než 5 % alternativního hydrátu, jako je méně než 2 %, například méně než 1 % alternativního hydrátu.

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová může být připravena v krystalické formě krystalizací sloučeniny z vodného roztoku.

Každý z hydrátu I a hydrátu II může být připraven v podstatě prostý alternativního hydrátu řízením koncentrace roztoku a teploty, při které probíhá krystalizace.

5 Obecně může být kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová ve formě hydrátu I získána krystalizací sloučeniny z vodného roztoku při teplotě vyšší než 50 °C, výhodně 50 až 55 °C.

10 Obecně může být kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová ve formě hydrátu II získána krystalizací sloučeniny z vodného roztoku při teplotě pod 40 °C, výhodně asi 20 až 30 °C.

15 Krystalizace kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové z vodného roztoku při teplotě v rozmezí si 40 až 50 °C typicky vede ke směsi tabulárních a jehlicovitě tvarovaných krystalů. Takové směsi jsou nevhodné pro přípravu farmaceutických přípravků z důvodů odlišných fyzikálních vlastností hydrátu I a hydrátu II, zejména jejich tokových vlastností.

20 Očkování vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové krystaly hydrátu I a hydrátu II může vést ke krystalizaci očkovaného hydrátu. Příprava hydrátu I nebo hydrátu II by mohla být proto provedena za nepřítomnosti oček nežádoucího hydrátu. Naopak hydrát I může být připraven naočkováním vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové krystaly hydrátu I a hydrát II může být připraven naočkováním vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové krystaly hydrátu II.

30 Pro přípravu hydrátu II je výhodné použít relativně zředěný roztok, například roztok kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové v 15 až 30 objemech vody, například 20 objemech vody. Hydrát I může být vhodně krystalován z relativně koncentrovaného vodného roztoku, například roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové ve 12 až 20 objemech vody, jako je 12 až 15 objemů vody.

35 Nyní bylo nalezeno, že hydrát může být převeden na hydrát I ve vodné suspenzi nebo nasyceném roztoku. Taková interkonverze může být provedena prodlouženým stárnutím vodné suspenze nebo nasyceného roztoku hydrátu II, například stárnutím po periodu v rozsahu dnů, například více než 10 dnů, jako asi 15 dnů. Alternativně může být interkonverze provedena za přítomnosti báze, například organické báze jako je imidazol.

40 Získání buď hydrátu I nebo hydrátu II z vodného roztoku může být posíleno přidávkou vhodného protirozpouštědla k roztoku. Vhodnými protirozpouštědly jsou s vodou mísitelná rozpouštědla, ve kterých má sloučenina obecného vzorce I špatnou rozpustnost. Výhodně může být protirozpouštědlem keton, jako je aceton, nebo alkanol, jako je propanol-2-ol. Výhodným protirozpouštědlem je aceton.

45 Nyní bylo nalezeno, že přidavek vodného roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové k podobnému objemu protirozpouštědla jak je definováno dříve vede ke srážení hydrátu II. Například přidavek roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové ve 12 až 15 objemech vody ke 12 až 20 objemům acetonu poskytne krystaly hydrátu II.

Způsob přípravy krystalického materiálu a zejména metody pro přípravu hydrátu I a hydrátu II zde popsané tvoří další aspekty předloženého vynálezu.

Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě může být použita jako antivirální činidlo, jak je popsáno ve WO 91/16320, který je zde zahrnut pro úplnost jako odkaz.

- 5 Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě může být formulována jako farmaceutická kompozice pro použití jako antivirální činidlo, jak je popsáno ve WO 91/16320.

- 10 Preferované farmaceutické přípravky kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové zahrnují práškové přípravky a vodné roztoky nebo suspenze. Příprava přípravků vyžaduje mikronizaci lékové substance. Dobré tokové vlastnosti hydrátu I jej činí zvláště vhodným pro mikronizaci. Hydrát II má adekvátní tokové vlastnosti a také rychlou disoluční rychlost ve vodě. Tyto vlastnosti činí hydrát II zvláště výhodným pro přípravu vodných roztoků/suspenzí.

- 15 Hydráty I a II byly podrobeny studiím práškové difrakce rentgenovými paprsky. Difrakční stopy byly získány za použití difraktometru Siemens D-500 a CuK_{α} záření. Intenzity rentgenových paprsků byly měřeny při $0,02^\circ 2\theta$. d-vzdálenosti a čáry intenzit získané pro hydrát I a hydrát II jsou uvedeny v tabulkách I a II.

20

Tabulka I

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

2,49	14,31
2,45	18,81
2,41	8,64
2,35	11,36
2,19	5,42
2,13	12,25
2,11	6,56
2,02	8,33
1,98	5,47

Tabulka II

d(A)	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
4,57	75,81
4,32	16,37
4,25	18,49
4,14	43,26
3,96	10,33
3,76	22,11
3,64	25,16
3,57	37,04
3,52	15,69
3,40	16,85
3,34	21,20
3,17	13,52
3,13	17,04
3,06	7,48
2,94	10,19
2,92	8,45
2,86	9,17
2,76	9,56
2,72	9,22
2,67	6,81
2,64	8,06
2,60	5,46
2,58	6,52
2,51	5,31
2,49	6,66
2,45	5,55
2,43	5,89
2,39	15,93
2,38	10,38
2,31	8,40
2,22	5,94

2,16	5,36
2,11	6,28
2,03	7,24
1,91	6,57

Následující příklady ilustrují vynález, ale v žádném případě jej nikterak neomezuji. Všechny teploty jsou ve °C.

5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10 Příprava hydrátu I

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (5,0 g) a vody (60 ml) se zahřívá na 100 °C a získá se čirý roztok. Roztok se ochladí během 30 min na 55 °C a udržuje mezi 55 °C a 50 °C 4 h, získá se krystalická suspenze. Během 90 min se přidá aceton (80 ml), teplota se udržuje mezi 48 a 55 °C. Výsledná kaše se 1 h míchá, teplota se nechá poklesnout na asi 20 °C a suspenze se nechá stát 17 h při teplotě okolí. Produkt se oddělí vakuovou filtrací a filtrační lože se promyje 4:1 acetonem/vodou (2 x 10 ml), potom acetonem (10 ml). produkt se suší na vzduchu při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát I (tabulární krystaly) (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 2,5Hz).

IR(νujol) 3248,3338, 3253; NH, OH

1692, 1666, 1646, 1619, 1575; CO(CH₃CONH, CO₂), CN

25

Obsah vody 8,4 = hmotn./hmotn.; vypočteno pro C₁₂H₂₀N₄O₇·1,7H₂O

Příklad 2

30 Příprava hydrátu I

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (15,0 g) a vody (180 ml) se zahřívá na 100 °C a získá se čirý roztok. Roztok se přečistí vakuovou filtrací přes filtrační papír a pak se ochladí na asi 55 °C a udržuje se na mezi 55 °C a 50 °C po 4 hodiny, a ponechá vykrystalovat. Za míchání se přidá aceton (210 ml) během 2 hodin a teplota se udržuje na 48 až 55 °C. Výsledná suspenze se míchá a ochladí na 30 °C a pak se nechá stát při teplotě okolí 17 h. Pevná látka se odfiltruje a produkt se promyje 4:1 acetonem/vodou (2 x 30 ml) a pak acetonem (30 ml). Pevná látka se suší na vzduchu při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát I (tabulární krystaly) (12,0 g).

Charakteristiky jako výše.

45

Příklad 3

Příprava hydrátu II

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (10,0 g) a vody (100 ml) se zahřívá na 95 °C. Výsledný roztok se čistí vakuovou filtrací. Roztok se pak ochladí na 30 °C a během 5 min se přidá aceton (250 ml) za míchání. Výsledná hustá bílá

suspenze se nechá stát při teplotě okolí 20 h. Pevné látky se oddělí vakuovou filtrací a promyjí se 4:1 acetonem/vodou (2 x 20 ml), potom acetonem (20 ml). Pevná látka se suší ve vakuové sušárně při 35 °C 24 h a pak se uvede do rovnováhy s atmosférickou vlhkostí při teplotě a vlhkosti okolí za získání hydrátu II (jehlicovitě tvarované krystaly) (8,16 g).

5

Charakteristiky jako výše.

Obsah vody 10,6 % hmotn./hmotn.; vypočteno pro $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot 2H_2O$ 9,8 % hmotn./hmotn.

10

Příklad 4

Příprava hydrátu II

Směs kyseliny

15 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (10,0 g) a vody (400 ml) se zahřívá na 20 °C 2 h. Výsledný roztok se přečistí vakuovou filtrací. Přidá se aceton (110 ml) a pevná látka začne krystalovat. Výsledná suspenze se míchá 2,5 h při 20 °C. Pevná látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se 4:1 obj./obj. acetonu/vody (2 x 20 ml) a pak acetonem (20 ml). Pevná látka se suší ve vakuové sušárně při 30 °C a pak se
20 uvede do rovnováhy s atmosférickou vlhkostí při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát II (jehlicovitě tvarované krystaly) (7,7 g).

Charakteristiky jak výše.

25

Obsah vody 11,1 % hmotn./hmotn., vypočteno pro $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot H_2O$ 9,8 % hmotn./hmotn.

Příklad 5

Příprava hydrátu II

30

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (50 g) a vody (1150 ml) se zahřívá na 75 °C. Výsledná pevná látka se čistí vakuovou filtrací, promytím vodou (100 ml). Pevná látka se ochladí na 7 °C během 1 h a přidá se aceton (500 ml).
35 Výsledný roztok se pomalu míchá 0,5 h, během této doby začne krystalizace. Potom se přidá aceton (750 ml) k suspenzi během 2 h při udržování teploty na 5 až 10 °C. Pevná látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se 4:1 obj./obj. acetonem/vodou (2 x 100 ml), potom acetonem (100 ml). Pevné látky se suší na vzduchu při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát II (jehlicovitě tvarované krystaly) (46,0 g).

40

Obsah vody 9,8 % hmotn./hmotn.; vypočteno pro $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot 2H_2O$ 9,8 % hmotn./hmotn.

XRD: v souladu s hydrátem II (> 99 %).

45

Příklad 6

Srážení hydrátu II

Směs kyseliny

50 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (50 g) a vody (600 ml) se zahřívá na 100 °C. Výsledný čirý horký roztok se během 8 minut přidá k acetonu (700 ml) rychle míchanému při teplotě okolí, teplota směsi se přitom zvýší ze 20 na 56 °C a vysráží se pevné látky. Výsledná suspenze se nechá vychladnout na 20 °C za míchání, potom se pevná látka oddělí filtrací a promyje se 4:1 acetonem/vodou (2 x 100 ml) a pak

acetone (100 ml). Pevné látky se suší při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát II (jehlicovitě tvarované krystaly) (47,9 g).

Obsah vody 10,0 hmotn./hmotn.; vypočteno $C_{12}H_{20}N_4O_7 \cdot 2H_2O$ 9,8 % hmotn./hmotn.

XRD: v souladu s hydrátem II (> 99 %).

Příklad 7

Krystalizace hydrátu I z vody

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (35,7 g) a vody (350 ml) se zahřívá na 95 °C a získá se čirý roztok. jeho pH se upraví na 7,0 (z pH 6,4) vodnou kyselinou octovou (100 µl, 10 % obj./obj.). Výsledný roztok se nechá vychladnout na teplotu okolí za míchání a získá se krystalická suspenze. Produkt se oddělí vakuovou filtrací, potom se suší ve vakuu při teplotě okolí a získá se hydrát I (tabulární krystaly) (28,9 g).

IR v souladu s hydrátem I.

Příklad 8

Příprava hydrátu II očkováním

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (30,0 g) a vody (540 ml) se zahřívá na 75 °C a získá se roztok. Výsledný roztok se čistí vakuovou filtrací, promytím vodou (54 ml). Rztok se zahřeje na 100 °C, ochladí na 40 °C, potom se naočkuje krystaly hydrátu II (0,3 g). Krystalizace započne s dalším poklesem teploty na teplotu okolí. Výsledná kaše se 1 h míchá při teplotě okolí, ochladí se na 5 °C, potom se během 1,5 h přidá aceton (600 ml). Pevná látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se 4:1 obj./obj. acetone/vodou (2 x 60 ml) a pak acetone (60 ml). Pevná látka se suší na vzduchu při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát II (jehlicovitě tvarované krystaly) (26,5 g).

XRD 90–95% hydrát II (5–10% hydrát I).

Příklad 9

Interkonverze hydrátu II na hydrát I stárnutím

Směs kyseliny

5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (10,0 g) a vody (200 ml) se zahřívá na 100 °C a získá se roztok. Výsledný roztok se rychle ochladí na 30 °C, naočkuje se hydrátem II (0,05 g) a ponechá nemíchan přes noc. Světelná mikroskopie ukazuje výlučně charakteristické jehlice hydrátu II. Suspenze se nechá nemíchaná stárnout při teplotě okolí 11 dnů (když světelná mikroskopie ukazuje přítomnost určitých krystalů hydrátu I), potom se míchá 3 dny. Přidá se aceton (200 ml) a kaše se 1 h míchá. Pevná látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se 4:1 obj./obj. acetone/vodou (2 x 20 ml), potom acetone (20 ml). Pevná látka se suší na vzduchu při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát I (tabulární krystaly) (9,0 g).

XRD: v souladu s hydrátem I (> 99 %).

Příklad 10

Interkonverze hydrátu II na hydrát I za použití báze

Suspenze kyseliny

- 5 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (5,0 g hydrát II) ve vodě (30 ml), obsahující imidazol (2,96 g) se míchá zahřívá na 30 °C 40 h. Zbylá pevná látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se vodou (2 x 1 ml, 2 x 5 ml) potom se suší na vzduchu při teplotě a vlhkosti okolí a získá se hydrát I (tabulární krystaly) (3,98 g).
- 10 IR v souladu s hydrátem I.

Příklad 11

Příprava hydrátu I očkováním

15

Směs kyseliny

- 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové (5,0 g) a vody (60 ml) se zahřívá na 100 °C a získá se roztok. Výsledný roztok se čistí vakuovou filtrací. Výsledný roztok se ochladí na asi 50 °C, naočkuje se hydrátem I, ponechá nemíchan při 50 až 55 °C 1 h, potom se 1 h míchá při 50 až 55 °C. Při udržování teploty na 48 až 55 °C se přidá aceton (70 ml). Kaše se míchá 1 h při 50 až 55 °C, potom se nechá stárnout přes noc při teplotě okolí. Pevná látka se oddělí vakuovou filtrací a promyje se 4:1 obj./obj. acetonem/vodou (2 x 10 ml) a pak acetonem (2 x 10 ml). Pevná látka se suší ve vakuu, potom se znovu uvedením do rovnováhy při teplotě a vlhkosti okolí získá hydrát I (tabulární krystaly) (3,8 g).

25

XRD: v souladu s hydrátem I (> 99 %).

30

PATENTOVÉ NÁROKY

- 35 1. Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová v krystalické formě.
2. Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová podle nároku 1 ve formě destičkovitých krystalů.
- 40 3. Krystalická forma podle nároku 1 nebo 2, z níž se více než 90 % veškeré krystalické vody ztrácí při 80 až 90 °C.
4. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, která vykazuje následující data práškového difrakčního rentgenogramu
- | 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. |
- 45
- 50 5. Kyselina 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonová podle nároku 1 ve formě jehlicovitých krystalů.

6. Krystalická forma podle nároku 5, která vykazuje stabilní obsah vody v širokém rozsahu relativní vlhkosti 10 až 90 %.

5 7. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 1, 5 a 6, z níž se jeden mol krystalické vody ztrácí v rozmezí 84 až 90 °C a další mol krystalické vody se ztrácí v rozmezí 135 až 143 °C.

8. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 1, 5 až 7, která vykazuje následující data práškového difrakčního rentgenogramu

10	<u>d_i(Å)</u>	<u>I(%)</u>
	16,88	66,34
	10,38	50,60
	9,50	16,08
	8,47	40,46
15	7,12	100,0
	5,84	11,78
	5,33	18,83
	5,21	33,99
	4,78	12,94
20	2,03	7,24
	1,91	6,57.

9. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, obsahující méně než 5 % krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8.

25 10. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, obsahující méně než 2 % krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8.

30 11. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, obsahující méně než 1 % krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8.

12. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, obsahující méně než 5 % krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4.

35 13. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, obsahující méně než 2 % krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4.

40 14. Krystalická forma podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, obsahující méně než 1 % krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4.

45 15. Způsob přípravy kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové v krystalické formě podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krystalizaci kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové z vodného roztoku o teplotě nad 50 °C.

16. Způsob podle nároku 15, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že teplota vodného roztoku je v rozmezí 50 až 55 °C.

50 17. Způsob podle nároku 16, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že vodný roztok se naočkuje krystaly krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4.

18. Způsob přípravy kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradexy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové v krystalické formě podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8,

vyznačující se tím, že zahrnuje krystalizaci kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové z vodného roztoku o teplotě pod 40 °C.

- 5 19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím, že teplota vodného roztoku je v rozmezí 20 °C až 30 °C.**
20. Způsob podle nároku 18 nebo 19, **vyznačující se tím, že se vodný roztok naočkuje krystaly krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8.**
- 10 21. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 15 až 20, **vyznačující se tím, že zahrnuje přidavek protirozpouštědla k vodnému roztoku.**
- 15 22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím, že protirozpouštědlem je keton nebo alkanol.**
23. Způsob podle nároku 22, **vyznačující se tím, že protirozpouštědlem je aceton.**
- 20 24. Způsob přípravy krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, **vyznačující se tím, že zahrnuje interkonverzi krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8.**
25. Způsob podle nároku 24, **vyznačující se tím, že interkonverze se provádí stámutím vodného roztoku.**
- 25 26. Způsob podle nároku 24, **vyznačující se tím, že interkonverze se provádí přidavkem báze k vodnému roztoku.**
- 30 27. Způsob přípravy krystalické formy podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, **vyznačující se tím, že zahrnuje přidání roztoku kyseliny 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonové ve 12 až 15 objemech vody k 12 až 20 objemům protirozpouštědla.**
- 35 28. Způsob podle nároku 27, **vyznačující se tím, že protirozpouštědlem je aceton.**
- 40 29. Farmaceutický přípravek pro použití jako antivirální prostředek, **vyznačující se tím, že obsahuje 5-acetamido-2,3,4,5-tetradeoxy-4-guanidino-D-glycero-D-galakto-non-2-enopyranosonovou kyselinu v krystalické formě podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.**
- 45 30. Farmaceutický přípravek podle nároku 29, ve formě prášku.
31. Farmaceutický přípravek podle nároku 29, ve formě vodného roztoku nebo suspenze.

Konec dokumentu
