



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010849A A2

HR P20010849A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 H 17/08**
A 61 K 31/70

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 16.11.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB00/00463

Datum podnošenja međunarodne prijave 14.04.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/69874

Datum međunarodne objave 23.11.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/134,644

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.05.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

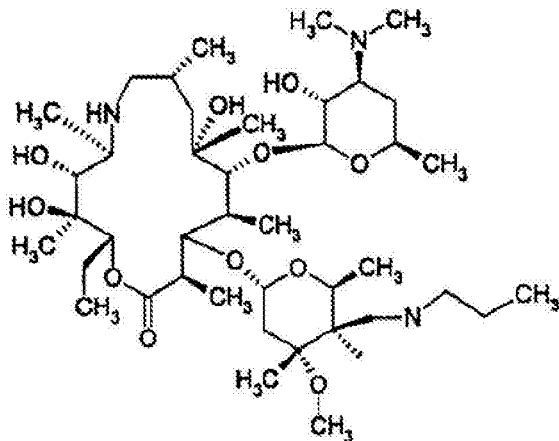
(72) Izumitelj:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Robert John Rafka, 455 Taugwonk Road, Stonington, 06378-1804 CT, US
Douglas John Meldrum Allen, 549 Ocean Avenue, 06320 New London, CT, US
Colman Brendan Ragan, 9 Jackson Avenue, Mystic, 06355 CT, US
Barry James Morton, 3 Maid Marion Drive, Gales Ferry, 06335 CT, US
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: **NOVI KRISTALNI OBLICI MAKROLIDNOG ANTIBIOTIKA**

(57) Sažetak: Opisani su novi kristalni oblici spoja formule (I). Također su opisani farmaceutski pripravci koji sadrže ove oblike, te postupci njihovog dobivanja i upotrebe.



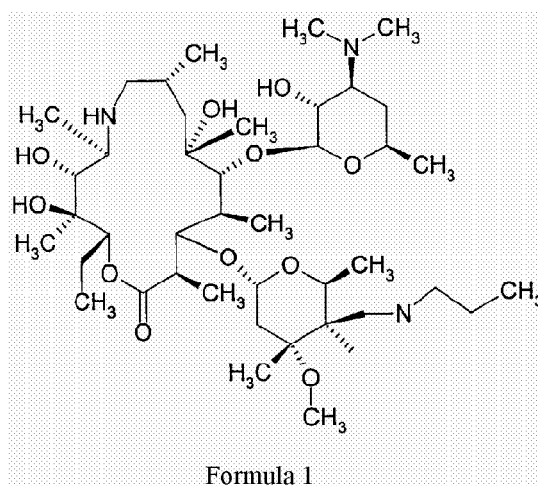
HR P20010849A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

- 5 Ovaj izum se odnosi na nove kristalne oblike makrolidnog antibiotika, pripravke koji ih sadrže, te na postupke njihovog dobivanja i upotrebu.

Pozadina izuma

- 10 Makrolid na koji se ovdje poziva, kao što je CP-472,295, ima strukturu koju prikazuje formula:



- 15 CP-472,295 posjeduje antibiotska svojstva i koristan je u liječenju, primjerice, bakterijskih i protozojskih infekcija. Kao i kod svih lijekova, sigurna i djelotvorna upotreba CP-472,295 ovisi o sposobnosti stručnjaka u ovom području tehnike da ga pravilno primijeni u točnim količinama.

- 20 Pravilno oslobađanje točnih količina lijeka olakšava se pripremom oblika doziranja. Međutim, poznato je da iakoća pripreme oblika doziranja ovisi o činiteljima poput, ali bez ograničenja samo na njih, topivosti, homogenosti, higroskopsnosti i karakteristikama tečenja lijeka. Često se ova svojstva poboljšavaju ako se može dobiti kristalne, radije nego amorfne, oblike lijeka. Prema tome, postoji potreba za dobro karakteriziranim, kristalnim oblicima CP-472,295. Osobita potreba javlja se za oblicima CP-472,295 koji nisu higroskopni.

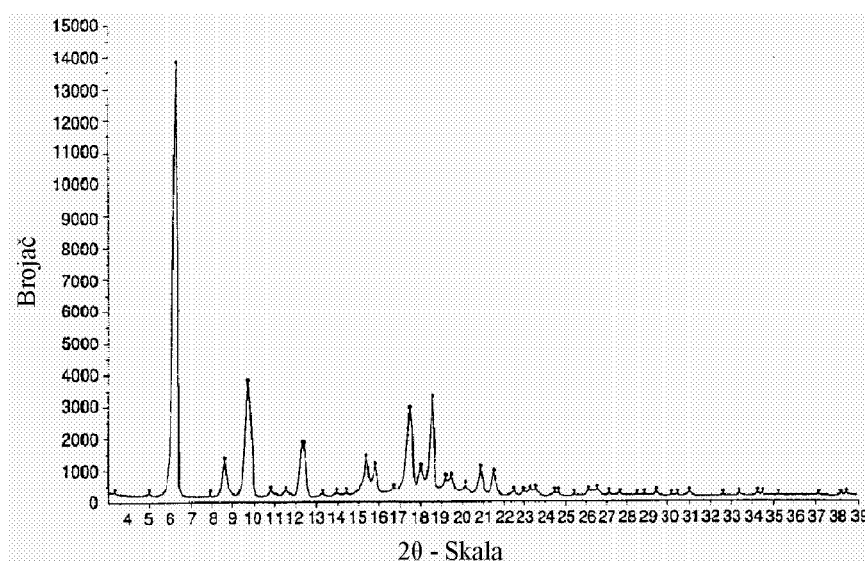
Bit izuma

- 25 Ovaj izum odnosi se na kristalne oblike CP-472,295, na farmaceutske pripravke koji sadrže te kristalne oblike, te na postupke njihovog dobivanja i upotrebu.

- 30 Prema tome, prva realizacija ovog izuma obuhvaća kristalne oblike spoja Formule 1.

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 je bezvodni.

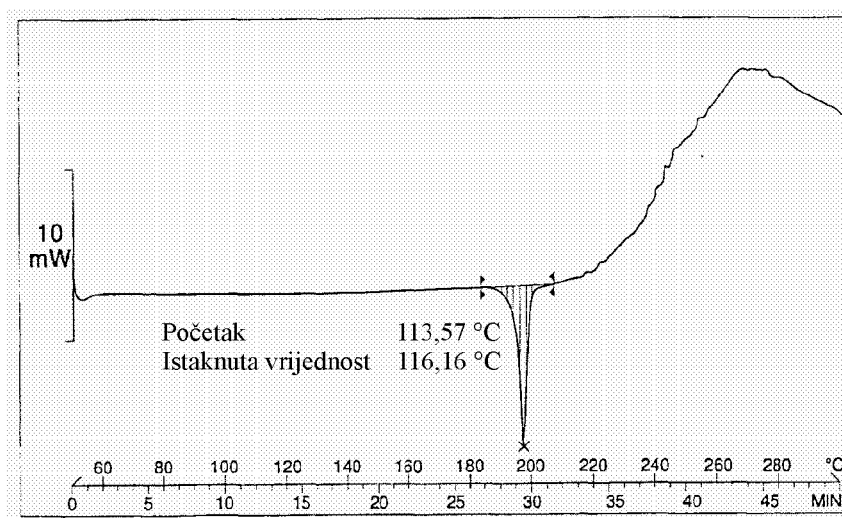
- 35 Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu, karakterističnih istaknutih vrijednosti, danih kutom 2θ , od oko 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7 i 21. Osobito poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu:



1

Graf 1 je uzorak difrakcije X-zraka na prahu karakterističan za kristalni bezvodni CP-472,295. Okomita os je intenzitet (pulsevi u sekundi); vodoravna os je kut 2θ (°).

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije, gdje se pojavljuje događaj koji počinje na oko 193 °C. Osobito poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije:



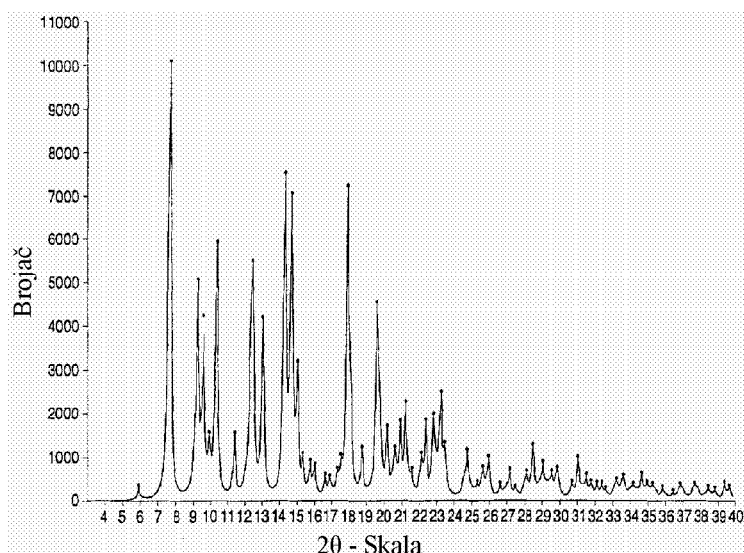
2

Graf 2 je termogram diferencijalne skenirajuće kalorimetrije karakterističan za kristalni bezvodni CP-427,295, mjereno uređajem Mettler Toledo Star® System. Okomita os je u mW; vodoravna os je temperatura (°C). Temperatura raste brzinom od oko 5 °C u minuti.

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 je nehigroskopan tijekom oko 72 sata, kada ga se čuva pri 87 % relativne vlage, na 25 °C.

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 je monohidrat.

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu, karakterističnih istaknutih vrijednosti, danih kutom 2θ , na oko 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 i 19,5. Osobito poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu:



3

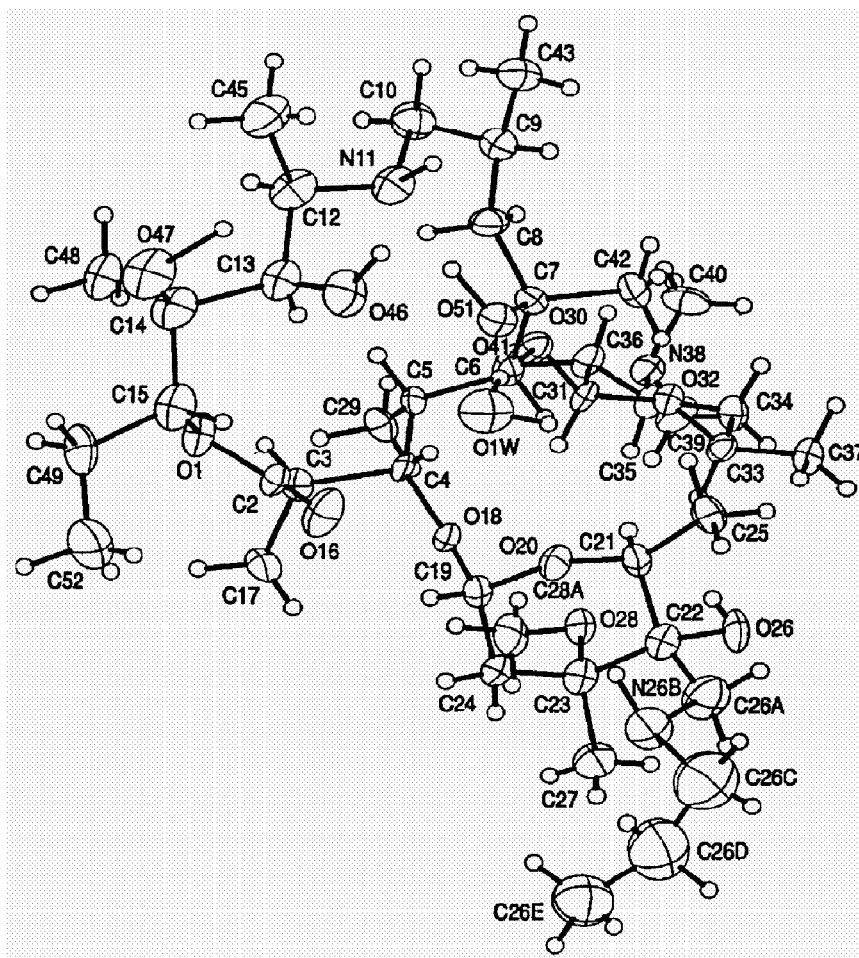
5 Graf 3 je uzorak difrakcije X-zraka na prahu karakterističan za kristalni monohidrat CP-472,295. Okomita os je intenzitet (pulsevi u sekundi); vodoravna os je kut 2θ ($^{\circ}$).

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima jedinstvene parametre monokristala, uglavnom iste poput onih danih u Tablici 1:

10 **Tablica 1**

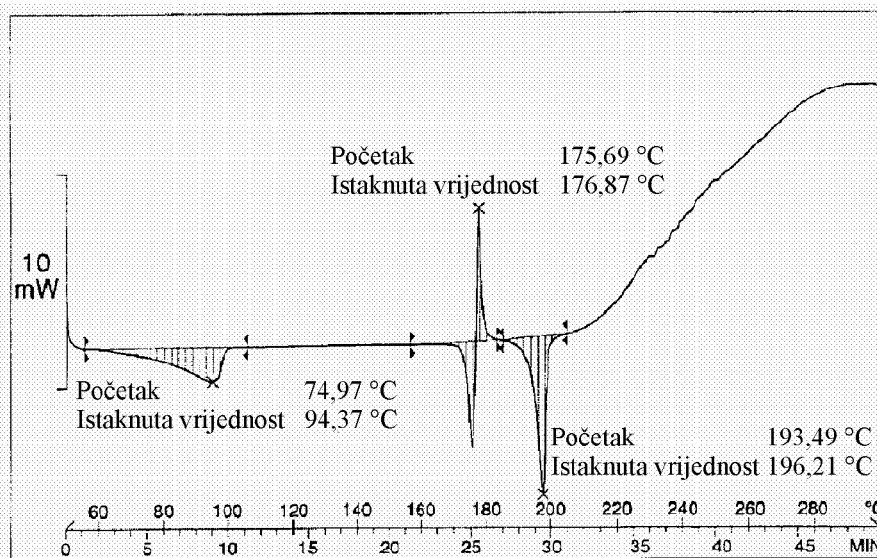
Parametri kristalne rešetke	
Dimenzije jedinične ćelije	$a = 10,557(1) \text{ \AA}$ $b = 19,396(1) \text{ \AA}$ $c = 23,223(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^{\circ}$ $\beta = 90,0^{\circ}$ $\gamma = 90,0^{\circ}$ $V = 4755,2(6) \text{ \AA}^3$
Prostorna grupa	$P2_12_12_1$
Molekula u jediničnoj ćeliji	4
Gustoća (g/cm^3)	1,151

15 U osobito poželjnom kristalnom obliku spoja Formule 1, atomi se nalaze u položajima atoma relativno u odnosu na početak jedinične ćelije, kao što je dano niže u Tablici 2, duljine veza dane su niže u Tablici 3, a kutovi između veza dani su u Tablici 4. Posebno poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima strukturu monokristala:



Konfiguracija kristalnog monohidrata CP-472,295

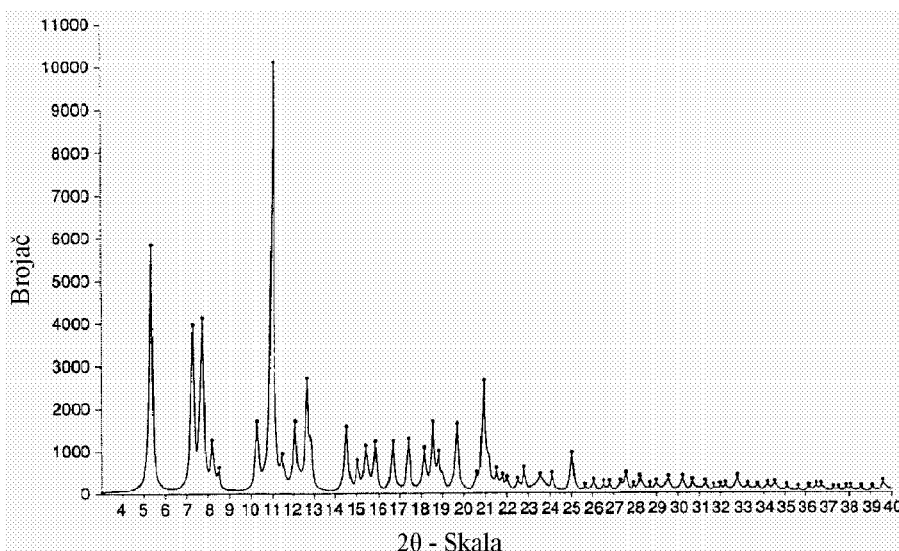
- 5 Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije, gdje se pojavljuje događaj koji počinje na oko 75 °C. Osobito poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije:



Graf 4 je termogram diferencijalne skenirajuće kalorimetrije karakterističan za kristalni monohidrat CP-472,295, mjereno uređajem Mettler Toledo Star® System. Okomita os je u mW; vodoravna os je temperatura (°C). Temperatura raste brzinom oko 5 °C u minuti.

Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 nehigroskopan oko 7 dana, kada ga se čuva pri oko 87 % relativne vlage, na 25 °C. Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 je seskvihidrat.

- 5 Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu karakterističnih istaknutih vrijednosti, danih kutom 2θ , na oko 5,2, 7,4, 11,2, 11,7, 12,3, 12,9, 14,9, 15,4, 16,7 i 17,9. Osobito poželjan kristalni oblik spoja formule 1 ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu:

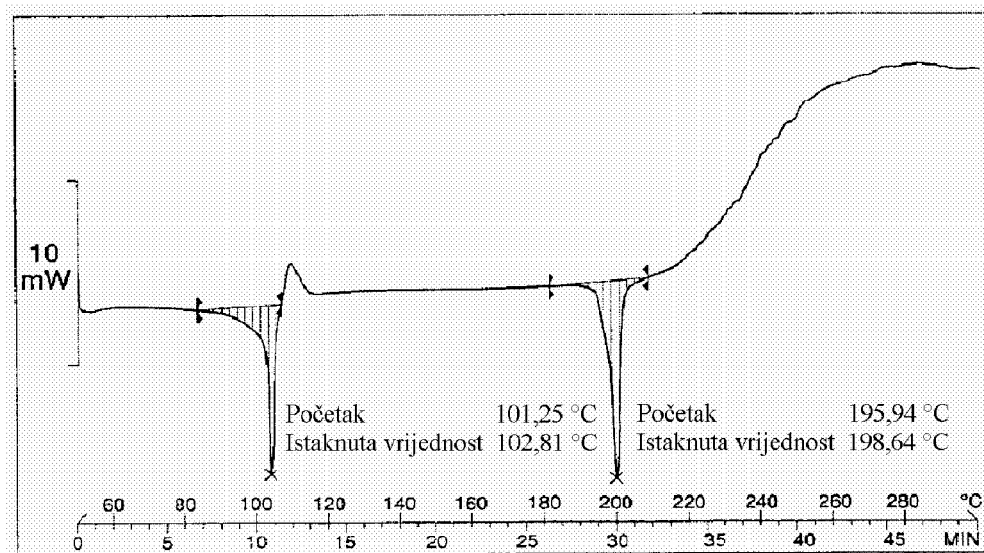


10

5

Graf 5 je izračunati uzorak difrakcije X-zraka na prahu kristalnog seskvihidrata CP-472,295. Okomita os je intenzitet (pulsevi u sekundi); vodoravna os je kut 2θ (°).

- 15 Poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije, gdje se pojavljuje događaj na oko 101 °C. Osobito poželjan kristalni oblik spoja Formule 1 ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije:



20

6

Graf 6 je termogram diferencijalne skenirajuće kalorimetrije karakterističan za kristalni seskvihidrat CP-472,205. Mjeri ga se uređajem Mettler Toledo Star® System. Okomita os je u mW; vodoravna os je temperatura (°C). Temperatura raste brzinom oko 5 °C u minuti

- 25 Druga realizacija ovog izuma su farmaceutski pripravci koji sadrže kristalni oblik spoja Formule 1 i farmaceutski prihvatljivu podlogu. Kristalni oblik spoja Formule 1 može biti bezvodni, monohidrat ili seskvihidrat. Farmaceutski

pripravci iz ovog izuma prikladni su za oralnu, rektalnu, parenteralnu (intravensku, intramuskularnu), transdermalnu, bukalnu, nazalnu, sublingvalnu ili supkutanu primjenu.

Treća realizacija ovog izuma obuhvaća postupke dobivanja kristalnih oblika spoja Formule 1.

Poželjni postupak je postupak dobivanja oblika kristalnog bezvodnog spoja Formule 1, koji se sastoji u: otapanju količine spoja Formule 1 u bezvodnom otapalu niske polarnosti; hlađenju te otopine do temperature na kojoj ukupna količina spoja Formule 1 nije više topiva u otopini; te izdvajanju nastalih kristala filtriranjem. Ovaj izum obuhvaća produkte ovakvog postupka.

Poželjan postupak je postupak dobivanja oblika kristalnog monohidrata spoja Formule 1, koji se sastoji u: otapanju količine spoja Formule 1 u bezvodnom otapalu koje sadrži između oko 0,05 i oko 15 % vode, volumno; hlađenju te otopine do temperature na kojoj ukupna količina spoja Formule 1 nije više topiva u otopini; te izdvajanju nastalih kristala filtriranjem. Ovaj izum obuhvaća produkte ovakvog postupka.

Poželjan postupak je postupak dobivanja oblika kristalnog seskvihidrata spoja Formule 1, koji se sastoji u: otapanju količine spoja Formule 1 u etil-acetatu koji sadrži između oko 1 i oko 10 % vode, volumno; hlađenju te otopine do temperature na kojoj ukupna količina spoja Formule 1 nije više topiva u otopini; te izdvajanju nastalih kristala filtriranjem. Ovaj izum obuhvaća produkte ovakvog postupka.

Četvrta realizacija ovog izuma obuhvaća postupak liječenja bakterijske ili protozojske infekcije kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je takvo liječenje nužno, terapijski djelotvorne količine kristalnog oblika spoja Formule 1. Kristalni oblik spoja Formule 1 može biti bezvodan, monohidrat ili seskvihidrat.

Definicije

Kada se ovdje upotrebljava izraz "nehigroskopian", pri opisivanju sastava materijala, isti znači da materijal takvog sastava apsorbira vlagu brzinom manjom od oko 0,4 %, tijekom 24 sata, pri 90 % relativne vlage.

Kada se ovdje upotrebljava izraz "sisavac", isti obuhvaća ljudsko biće, psa i mačku.

Kada se ovdje upotrebljava izraze "bakterijska/e infekcija/e" ili "protozojska/e infekcija/e", isti obuhvaćaju bakterijske infekcije i protozojske infekcije do kojih dolazi kod sisavaca, riba i ptica, kao i poremećaje povezane s bakterijskim infekcijama i protozojskim infekcijama, što ih se može liječiti ili spriječiti antibioticima, poput spojeva iz ovog izuma. Takve bakterijske infekcije i protozojske infekcije i poremećaji povezani s tim infekcijama su slijedeći: upala pluća, upala srednjeg uha, upala sinusa, upala dušnica, upala krajnika i mastoiditis povezani s infekcijom s bakterijama *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ili *Peptostreptococcus spp.*; upala ždrijela, reumatska groznica i glomerulonefritis, koji su povezani s infekcijom bakterijama *Streptococcus pyogenes*, streptokokima skupine C i G, *Clostridium diphtheriae* ili *Actinobacillus haemolyticum*; infekcije dišnog sustava povezane s infekcijom bakterijama *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ili *Chlamydia pneumoniae*; nekomplikirane infekcije kože i mekih tkiva, gnojne upale i osteomijelitis te babinja groznica, povezane s infekcijom bakterijama *Staphylococcus aureus*, staflokokima pozitivnim na koagulazu (tj. *S. epidermis*, *S. hemolyticus*, itd.), *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, streptokokima skupina C-F (streptokoki malih kolonija), streptokokima skupine viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.* ili *Bartonella henselae*; nekomplikirane akutne infekcije mokraćnog sustava, povezane s infekcijom bakterijama *Staphylococcus saprophyticus* ili *Enterococcus spp.*; upala mokraćne cijevi i upala vrata maternice; te spolno prenosive bolesti povezane s infekcijom bakterijama *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* ili *Neisseria gonorrhea*; toksinima izazvane bolesti povezane s infekcijom bakterijama *S. aureus* (trovanje hranom i sindrom toksičnog šoka) ili streptokokima skupine A, B i C; vrijedovi povezani s infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori*, sistemski febrilni sindromi povezani s infekcijom bakterijom *Borrelia recurrentis*; Lyme-ska bolest povezana s infekcijom bakterijom *Borrelia burgdorferi*, upala očne spojnice, upala rožnice i upala suzne vrećice, povezane s infekcijom bakterijama *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* ili *Listeria spp.*; diseminirani kompleks *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium complex*, MAC) povezan s infekcijom bakterijama *Mycobacterium avium* ili *Mycobacterium intracellulare*; upala želuca i tankog crijeva povezana s infekcijom bakterijom *Campylobacter jejuni*, protozoe u crijevima povezane s infekcijom protozoama *Cryptosporidium spp.*; odontogena infekcija povezana s infekcijom streptokokima skupine viridans; hripavac povezan s infekcijom bakterijom *Bordetella pertussis*; plinska gangrena povezana s infekcijom bakterijama *Clostridium perfringens* ili *Bacteroides spp.*; te ateroskleroza povezana s infekcijom bakterijama *Helicobacter pylori* ili *Chlamydia pneumoniae*. Bakterijske infekcije i protozojske infekcije i poremećaji povezani s tim infekcijama što ih se može liječiti ili spriječiti kod životinja, uključujući slijedeće: dišna bolest goveda povezana s infekcijom sa *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* ili *Bordetella spp.*; crijevna bolest

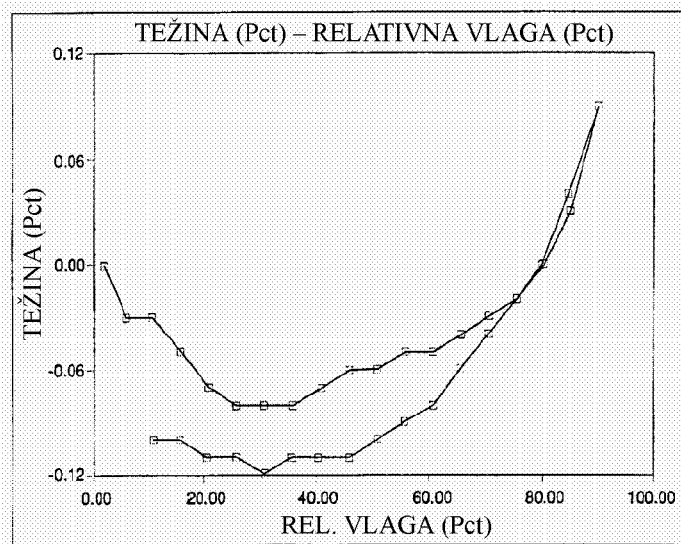
krava povezana s infekcijom bakterijama *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, ili *Enterococcus* spp.; dišna bolest svinja povezana s infekcijom bakterijama *A. pleuro.*, *P. multocida* ili *Mycoplasma* spp.; crijevna bolest svinja povezana s infekcijom bakterijama *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* ili *Serpulina hyodysenteriae*; upala papaka povezana s infekcijom bakterijom *Fusobacterium* spp.; upala maternice kod krava povezana s infekcijom bakterijom *E. coli*; dlakave bradavice kod krava povezane s infekcijom bakterijama *Fusobacterium necrophorum* ili *Bacteroides nodosus*; upala očiju kod krava povezana s infekcijom bakterijom *Moraxella bovis*; prerani pobačaj kod krava povezan s infekcijom protozoama (tj. neosporij), infekcija mokraćnog sustava kod pasa i mačaka, povezana s infekcijom bakterijom *E. coli*, infekcije kože i mekih tkiva kod pasa i mačaka povezane s infekcijom bakterijama *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, *Staph. negativnim* na koagulazu ili *P. multocida*; i infekcije zuba i usta kod pasa i mačaka povezane s infekcijom bakterijama *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* ili *Prevotella*. Ostale bakterijske infekcije i protozojske infekcije i poremećaji povezani s tim infekcijama, što ih se može liječiti ili spriječiti u skladu sa postupcima iz ovog izuma, opisani su J.P. Sanford i suradnici u "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 27. izdanje (Antimicrobial Therapy, Inc., (1996.)).

Ovaj izum temelji se na otkriću tri različita polimorfna oblika (tj. kristalne strukture) CP-472,295. Ovi polimorfni oblici imaju neočekivana fizička svojstva koja olakšavaju proizvodnju oblika doziranja ovog spoja.

Poželjni polimorfni oblik ovog spoja je kristalni bezvodni oblik. Ovaj oblik ima igličast izgled s umjerenim dvolomom. Paralelno udvajanje može izazvati pojavu kristala u obliku letvica, što sprječava izdvajanje monokristala prikladnih za mjerenja X-zrakama na monokristalu. Graf 1, gore, prikazuje karakterističan uzorak difrakcije X-zraka na prahu kristalnog bezvodnog oblika.

Graf 2 prikazuje termogram diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) karakterističan za kristalni bezvodni oblik. Opažen je samo jedan događaj, koji počinje na oko 193 °C. Mikroskopija fuzije ovog oblika CP-472,295 ne prikazuje druge događaje izuzev taljenja.

Osobita prednost koja se pripisuje ovom obliku je nedostatak higroskopnosti. Slijedeći Graf 7 prikazuje karakteristično mjerenje higroskopnosti ovog oblika:



7

Graf 7 je mjerenje higroskopnosti karakteristično za kristalni bezvodni CP-472,295. Porast apsorpcije pare mjeren je uređajem VTI® Analyzer.

Iz ovog i drugih podataka određeno je da kristalni bezvodni CP-472,295 je nehigroskopan pri oko 87 % relativne vlage, tijekom 72 sata, na temperaturi okoliša. Ovo neočekivano svojstvo omogućuje jeftino i djelotvorno rukovanje i skladištenje ovog lijeka, te olakšanu ugradnju pravilnih količina ovog lijeka u razne oblike doziranja.

Kao i bezvodni oblik, i kristalni monohidrat CP-472,295, također neočekivano, je nehigroskopan. Ovaj oblik se javlja u obliku jednolikih pločica, što može biti posljedica slaganja pločica i aglomeracije. Graf 3 prikazuje karakterističan uzorak difrakcije X-zraka na prahu za ovaj oblik. Za analizu monokristala pomoću X-zraka može se dobiti pogodne kristale; podaci dobiveni takvom analizom daju prikaz kristalne strukture, prikazane gore.

Graf 4 prikazuje termogram DSC karakterističan za kristalni monohidrat CP-472,295. DSC i mikroskopija fuzije ukazuju da ovaj oblik počinje gubiti vodu i prelaziti u pseudomorfni oblik na oko 70-75 °C. Ovaj pseudomorfni oblik također se može dobiti stavljanjem kristalnog monohidrata pod vakuum, na temperaturi okoliša. Ako nije pod vakuumom, ovaj pseudomorfni oblik se tali na oko 165 °C, a zatim brzo prelazi u kristalni bezvodni oblik, koji se, kao i gore, tali na oko 193 °C.

Kristalni monohidrat CP-472,295, kao i kristalni bezvodni oblik opisan gore, ima pogodnost što nehigroskopan. Graf 4 prikazuje mjerenje higroskopnosti karakteristično za taj oblik. Iz ovog i drugih podataka određeno je da kristalni monohidrat CP-472,295 je nehigroskopan pri oko 87 % relativne vlazi, do oko 7 dana, na temperaturi okoliša. Ovo neočekivano svojstvo omogućava jeftino i djelotvorno rukovanje i skladištenje ovog lijeka, te olakšanu ugradnju pravilnih količina lijeka u razne oblike doziranja.

Pseudomorfni oblik, naprotiv, dobiven kada monohidrat gubi vodu, je higroskopan i ponovo apsorbira hidratacijsku vodu tijekom 4 sata, kada ga se čuva pri oko 87 % relativne vlage, na temperaturi okoliša.

Kristalni oblik seskvihidrata CP-472,295 posjeduje fizička svojstva, različita od istih za dva gore opisana oblika. Ovaj oblik se javlja u obliku letvica, s umjerenim dvolomom. Graf 5 prikazuje uzorak difrakcije X-zraka na prahu karakterističan za ovaj oblik.

Za razliku od monohidrata, ovaj oblik CP-472,295 lako gubi vodu pod uvjetima rutinskog rukovanja (npr. 25 °C i 79 % relativne vlage). Graf 6 prikazuje termogram DSC karakterističan za kristalni seskvihidrat CP-472,295. DSC, a mikroskopija fuzije ukazuje na gubitak vode na oko 35 °C, nakon čega slijedi kristalizacija bezvodnog oblika, koji se, kao i gore, tali na oko 193 °C.

Svaki od tri kristalna pripravka materijala koji su ovdje opisani može se dobiti iz amorfno (tj. nekristalnog) ili nečistog CP-472,295. Sintaza CP-472,295 opisana je u WO 98/56802, koji je ovdje uključen kao referenca.

Poželjan postupak dobivanja bezvodnog kristalnog CP-472,295 sastoji se od otapanja amorfno spoja u suhom otapalu ili smjesi otapala. Poželjna otapala su heptan, aceton i acetonitril. Može se upotrijebiti i druga otapala, poput etanola, izopropanola, tetrahidrofurana, no kod istih postoji tendencija da iz njih kao produkt nastanu smjese bezvodnog, monohidrata i seskvihidrata. Poželjno je otapalo zagrijati, kako bi se amorfni spoj otopio u njemu do točke približno jednake zasićenju, nakon čega se dobivenu otopinu ostavi neka se ohladi, pri čemu ukupna količina otopljenog spoja nije više topiva u otapalu. Kristale se izdvoji filtriranjem i suši na zraku.

Kristalni bezvodni oblik može se također dobiti difuzijskom kristalizacijom. Primjerice, jedno ili više međusobno mješljivih otapala, u kojima je CP-472,295 slabo topiv, dodaje se u otopinu u kojoj je otopljen amorfni CP-472,295.

Slijedeći postupak dobivanja kristalnog bezvodnog CP-472,295 sastoji se u dehidraciji oblika kristalnog monohidrata ovog spoja. Ovo se može obaviti toplinom, izorno pod sniženim tlakom.

Kristalni monohidrat CP-472,295 može se izdvojiti iz otapala ili smjese otapala koje sadrži malo vode, po mogućnosti od oko 0,05-15 % vode, volumno, poželjnije od oko 1-10 % vode, volumno. Uz izuzetak etil-acetata, na izdvajanje ovog oblika čini se da ne utječe polarnost otapala. Poželjan postupak izdvajanja monohidrata sastoji se u zagrijavanju smjese otapala, poput etanol/10 % vode ili izopropil-eter/1 % vode, otapanju amorfno CP-472,295 u toj smjesi, tako da se dobije zasićena ili skoro zasićena otopina, a zatim hlađenjem te smjese do temperature na kojoj ukupna količina otopljenog spoja nije više topiva u smjesi otapala. Kristale se izdvoji filtriranjem i sušenjem na zraku.

Kristalni seskvihidrat CP-472,295 također se može izdvojiti iz vlažnih otapala, koristeći konvencionalne postupke kristalizacije. Međutim, poželjno je da se isti stvara prilikom otapanja amorfno CP-472,295 u zagrijanom etil-acetatu, koji sadrži od oko 1 do oko 10 % vode, volumno, poželjnije od oko 2-6 % vode, volumno, te hlađenjem ove smjese otapala do temperature na kojoj ukupna količina otopljenog spoja nije više topiva u otapalu. Kristale se izdvoji filtriranjem.

Farmaceutske formulacije i postupci liječenja

Spojeve iz ovog izuma (tj. kristalni bezvodni CP-472,295, kristalni monohidrat CP-472,295 i kristalni seskvihidrat CP-472,295; nadalje će se označavati kao "aktivni spojevi") može se primjenjivati oralno, rektalno, parenteralno (tj. intravenski, intramuskularno), transdermalno, bukalno, nazalno, sublingvalno i supkutano. Obično, najpoželjnije je aktivne spojeve primijeniti u dozama raspona od oko 0,2 mg po kg tjelesne težine dnevno (mg/kg/dan), do oko 200 mg/kg/dan, u jedinstvenoj ili u razdijeljenim dozama (tj. od 1-4 doze dnevno), iako nužno dolazi i do varijacija, ovisno o vrsti, težini i stanju subjekta kojeg se liječi, osobito o odabranom načinu primjene. Poželjan je dozirani iznos raspona od oko 1-100 mg/kg/dan, dok je najpoželjniji dozirani iznos makrolidnog antibiotika raspona od oko 2-50 mg/kg/dan. Ipak može doći do varijacija, ovisno o vrsti koju se liječi (npr. ljudsko biće koje pati od bakterijske ili protozojske infekcije) i njenom individualnom odgovoru na makrolidni antibiotik, kao i o vrsti odabrane farmaceutske formulacije, te vremenskom periodu i intervalu u na kojem se tu primjenu vrši. U nekim primjerima, količine doziranja niže od donje granice gore navedenog opsega mogu biti više no adekvatne, dok se u drugim slučajevima može upotrijebiti još veće doze, bez izazivanja neželjenih nuspojava, pod uvjetom da se te veće doze raspodijeli u nekoliko manjih doza koje se primjenjuje tijekom dana.

Aktivne spojeve može se primjenjivati same ili u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim podlogama ili razrjeđivačima, ranije navedenim načinima. Tu primjenu može se provesti u jednoj ili u više doza. Aktivne spojeve može se primjenjivati u vrlo širokoj paleti različitih oblika doziranja, tj. može ih se kombinirati s raznim farmaceutski prihvatljivim inertnim podlogama u obliku tableta, kapsula, pastila, dražeja, tvrdih bombona, prašaka, sprejeva, krema, melema, supozitorija, želea, gelova, pasta, losiona, masti, vodenih suspenzija, injektibilnih otopina, ljekovitih napitaka, sirupa i slično. Te podloge su kruti razrjeđivači ili punila, sterilni vodeni mediji i razna neotrovnost organska otapala. Osim toga, oralne farmaceutske pripravke može se prikladno zasladiti i/ili aromatizirati. U tim oblicima za doziranje aktivni spojevi su obično prisutni u razini koncentracije od oko 5,0-70 %, težinski.

Prilikom oralne promjene može se upotrijebiti tablete koje sadrže razne ekscipijense, poput mikrokristalne celuloze, natrij-citrata, kalcij-karbonata, dikalcij-fosfata i glicina, skupa s različitim dezintegransima, poput škroba (po mogućnosti kukuruzni, krumpirov ili tapiokin škrob), alginske kiseline i nekih složenih silikata, skupa s granulacijskim vezivima, poput polivinilpirolidona, saharoze, želatine, arapske gume. Prilikom tabletiranja korisna su, također, maziva, surfaktanti i glidanti, poput magnezij-stearata, natrij-lauril-sulfata i talka. Krute pripravke sličnog tipa može se upotrijebiti kod punjenja u želatinske kapsule. Poželjna punila su laktoza ili mliječni šećer, kao i polietilen-glikoli visokomolekulski. Ako se prilikom oralne promjene želi dobiti vodene suspenzije i/ili ljekovite napitke, aktivni spoj se može kombinirati s raznim sladilima ili aromama, bojama ili bojilima te, ako se želi, emulgatorima ili sredstvima za suspendiranje, skupa s razrjeđivačima, poput vode, etanola, propilen-glikol, glicerina i slično, te raznim njihovim kombinacijama.

Osim uobičajenih gore navedenih oblika doziranja, spojeve iz ovog izuma može se primjenjivati pomoću raznovrsnih sredstava za kontrolirano oslobađanje iz kojih se aktivni spoj može oslobađati traženom brzinom, radi održavanja konstantne farmakološke aktivnosti u traženom vremenskom periodu. Takvi oblici doziranja snabdijevaju tijelo lijekom u prethodno određenom periodu vremena, održavajući tako razinu lijeka u terapijskom opsegu u dužim periodima od konvencionalnih, nekontroliranih formulacija. Prikladni farmaceutski pripravci s kontroliranim oslobađanjem i naprave za oslobađanje, koje se može prilagoditi primjeni aktivnih spojeva iz ovog izuma, opisani su u US patentima br.: 3,847,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 3,630,200; 4,008,719; 4,687,610; 4,769,027; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,566 i 5,733,566, čiji opisi su ovdje uključeni kao reference. Primjerice, aktivne spojeve može se vezati na klasu biorazgradivih polimera koje se upotrebljava za kontrolirano oslobađanje lijeka, primjerice, polimliječna kiselina, poliglikolna kiselina, kopolimeri polimliječne i poliglikolne kiseline, poliepsilon-kaprolakton, polihidroksi-maslačna kiselina, kopolimerni polioortoesteri, poliacetali, polihidropirani, policijanoakrilati i umreženi ili amfipatski blok-kopolimeri hidrogelovi.

Prilikom parenteralne primjene, može se upotrijebiti otopine aktivnog spoja u sezamovom ili kikirikijevom ulju, ili u vodenom propilen-glikolu. Vodene otopine, po potrebi, treba puferirati, a tekuće otapalo treba izotonizirati. Ovakve vodene otopine prikladne su za intravenske injekcije. Uljne otopine prikladne su intraartikularne, intramuskularne i supkutane injekcije. Dobivanje svih ovih otopina pod sterilnim uvjetima lako se obavlja standardnim farmaceutskim tehnikama, poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

Moguća je topikalna primjena aktivnih spojeva iz ovog izuma. Ovo se može provesti putem krema, želea, gelova, pasta, flastera, masti i slično, u skladu sa standardnom farmaceutskom praksom. Aktivne spojeve može se još primjenjivati u krmi za životinje ili oralno kao natopljene pripravke.

Aktivne spojeve također se može primjenjivati u obliku sustava za oslobađanje iz liposoma, poput malih jednoslojnih vezikula, velikih jednoslojnih vezikula i višeslojnih vezikula. Liposome se može dobiti iz raznih fosfolipida, poput kolesterola, stearilamina ili fosfatidil-kolina.

- 5 Aktivne spojeve se također može vezati na topive polimere kao nosače ciljanih lijekova. Ti polimeri mogu biti polivinilpirolidon, piranski kopolimer, polihidroksipropilmetakrilamid-fenil, polihidroksietilaspirtamid-fenol ili polietilenoksid-polilizin supstituiran palmitoilnim ostacima.

Dodatni, ali ne i ograničavajući aspekti priprava iz predmeta ovog izuma daje se u Primjerima.

10 PRIMJERI

Primjer 1

15 Dobivanje kristalnog bezvodnog CP-472,295

Približno po 20 mg amorfno CP-472,295, dobivenog po postupku iz WO 98/56802, stave se u prethodno izgrebene fiale od 3,9 g. S kristalizacijom se pokušalo iz dietil-etera, acetonitrila, acetona, metil-izobutil-ketona (MIBK), *tert*-butil-metil-etera (MTBE) i benzena.

20 Otapanje amorfno spoja u svakoj je fiali potpomognuto dodavanjem zagrijanih malih količina svakog od otapala. Fiale se ostavi na stranu, kako bi se ohladile do sobne temperature; stvaranje kristala (bijele iglice) opaža se u acetonu, acetonitrilu i MIBK.

- 25 Kristale su također dobiva difuzijskom kristalizacijom, pri čemu se dietil-eter upotrebljava kao difuzijsko otapalo, dok se etil-acetat, etanol, acetonitril, *n*-propanol i MIBK upotrebljava kao osnovna otapala. Rast kristala opaža se u sustavu etanol/dietil-eter.

Primjer 2

30 Dobivanje kristalnog monohidrata CP-472,295

Otopina dietil-etera zasićena vodom (0,9 % vode, volumno) dobije se mućkanjem dietil-etera s vodom. Vodeni sloj se ukloni, a organski sloj filtrira, kako bi se dobilo bistru otopinu, u koju se dodaje CP-472,295 zasićenja. Kada se drži na sobnoj temperaturi, kristalni monohidrat se taloži iz otopine, tijekom oko 1 min.

Oblik kristalnog monohidrata također se dobije otapanjem amorfno CP-472,295 u 2 ml MTBE zasićenog vodom, do zasićenja, te se zatim otopinu dekantira. Do taloženja ovog spoja, nakon dekantiranja otopine i držanja na sobnoj temperaturi, dođe za približno 15 minuta.

40 Primjer 3

Struktura monokristala kristalnog monohidrata CP-472,295

- 45 Reprezentativni kristal dobije se postupkom iz Primjera 2 (dietil-eter), te ga se podvrgne mjerenju, a podatke se s preciznošću od 0,1 nm prikupi difraktometrom Siemens R3RA/v. Činitelje atomskog rasapa uzima se iz "*International Tables for X-ray Crystallography*", Svezak IV, str. 55, 99 i 149 (Birmingham: Kynoch Press, (1974.)). Sve kristalografske proračune vrši se sustavom SHELXTL (vidjeti G.M. Sheldrich: "*SHELXTL, User Manual*", Nicolet Instrument Co., (1981.)). Svi podaci s difraktometra dobiveni su na sobnoj temperaturi.

50 Probna struktura, koja je dobivena direktnim metodama, rutinski je poboljšana. Mapa razlika ukazuje na kristalnu vodu. Gdje god je bilo moguće, izračunalo su položaje vodik. Vodičke na metilnim grupama i vodičke na dušiku i kisiku lociralo se tehnikama *Fourier*-ovih razlika. Parametre za vodik dodalo se proračunima strukturnog faktora, ali nisu poboljšavani. Proračunati pomaci, u konačnom ciklusu poboljšanja putem srednjih kvadrata, bili su < 0,01 u odnosu na odgovarajuće standardne devijacije, a krajnji R indeks bio je 6,29 %. Konačna *Fourier*-ova razlika pokazala je da nema elektronske gustoće koja nedostaje ili je izmještena.

Detalji ovog kristala dani su u Tablici 1, gore. Odabrane atomske koordinate i izotropni termalni parametri određeni iz ovih podataka, dani su u Tablici 2.

60 Tablica 2

Koordinate atoma ($\times 10$) i izotropni termalni parametri (Axi03) za monohidrat CP-472,295				
atom	x	y	z	U
O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
C(3)	6207(4)	4909(3)	7462(3)	38(1)
C(4)	7653(3)	4785(3)	7299(3)	37(1)
C(5)	7779(4)	4493(3)	6693(3)	38(1)
C(6)	9169(4)	4552(3)	6488(3)	40(1)
C(7)	9473(4)	5214(3)	6143(3)	43(1)
C(8)	8867(4)	5199(3)	5533(3)	53(1)
C(9)	9018(4)	5840(3)	5153(3)	56(1)
C(10)	7862(4)	6306(3)	5163(3)	65(1)
N(11)	7626(4)	6592(3)	5752(3)	58(1)
C(12)	6355(4)	6834(3)	5878(3)	62(1)
C(13)	6206(4)	6810(3)	6530(3)	56(1)
C(14)	4850(4)	6951(3)	6783(3)	65(1)
C(15)	4855(4)	6702(3)	7412(3)	57(1)
O(16)	6722(3)	5972(3)	7961(2)	72(1)
C(17)	5690(4)	4443(3)	7941(3)	51(1)
O(18)	8252(3)	4328(2)	7703(2)	35(1)
C(19)	8710(4)	4657(3)	8205(3)	40(1)
O(20)	9792(3)	5060(2)	8098(2)	50(1)
C(21)	10918(4)	4662(3)	7972(3)	50(1)
C(22)	11306(4)	4210(3)	8482(3)	52(1)
C(23)	10160(4)	3726(3)	8628(3)	54(1)
C(24)	8940(4)	4147(3)	8677(3)	44(1)
C(25)	11894(4)	5207(3)	7790(3)	63(1)
O(26)	12354(3)	3795(3)	8296(2)	68(1)
C(26A)	11874(4)	4605(3)	8987(3)	77(1)
N(26B)	11031(4)	5067(3)	9292(3)	83(1)
C(26C)	11775(4)	5397(4)	9731(3)	141(1)
C(26D)	11128(4)	5662(3)	10254(3)	139(1)
C(26E)	10157(4)	5184(3)	10518(3)	111(1)
C(27)	10373(4)	3322(3)	9184(3)	76(1)
O(28)	10149(3)	3265(2)	8140(2)	54(1)
C(28A)	9134(4)	2782(3)	8089(3)	75(1)
C(29)	7248(4)	3748(3)	6662(3)	49(1)
O(30)	9525(3)	3988(2)	6110(2)	46(1)
C(31)	10221(4)	3448(3)	6344(3)	47(1)
O(32)	11465(3)	3717(2)	6464(2)	43(1)
C(33)	12290(4)	3201(3)	6706(3)	46(1)
C(34)	12517(4)	2638(3)	6246(3)	55(1)
C(35)	11236(4)	2339(3)	6062(3)	42(1)
C(36)	10313(4)	2892(3)	5889(3)	51(1)
C(37)	13499(4)	3556(3)	6870(3)	59(1)
N(38)	11254(4)	1800(3)	5606(3)	60(1)
C(39)	11779(4)	1156(3)	5816(3)	78(1)
C(40)	11874(4)	2009(3)	5072(3)	79(1)
O(41)	9105(3)	2605(3)	5813(3)	77(1)
C(42)	10909(4)	5304(3)	6094(3)	66(1)
C(43)	9284(4)	5634(3)	4531(3)	68(1)
C(45)	6057(4)	7527(3)	5597(3)	74(1)
O(46)	7068(3)	7282(3)	6783(2)	68(1)
O(47)	4657(4)	7681(2)	6786(3)	80(1)
C(48)	3797(4)	6626(30)	6434(3)	69(1)
C(49)	3668(4)	6856(3)	7762(3)	69(1)
C(51)	8999(3)	5783(2)	6477(2)	54(1)
C(52)	3794(4)	6731(3)	8391(3)	85(1)
O(1W)	8868(4)	6632(3)	7432(2)	83(1)

Duljine odabranih veza, određene iz podataka za monokristal, dane su u Tablici 3.

Tablica 3

5

Duljine veza u monohidratu CP-472,295			
O(1)-C(2)	1,340(6)	O(1)-C(15)	1,480(6)
C(2)-C(3)	1,517(8)	C(2)-O(16)	1,217(7)
C(3)-C(4)	1,591(6)	C(3)-C(17)	1,533(8)
C(4)-C(5)	1,522(8)	C(4)-O(18)	1,438(7)
C(5)-C(6)	1,547(6)	C(5)-C(29)	1,552(8)
C(6)-C(7)	1,549(8)	C(6)-C(30)	1,450(7)
C(7)-C(8)	1,554(8)	C(7)-C(42)	1,530(6)
C(7)-O(51)	1,438(7)	C(8)-C(9)	1,532(9)
C(9)-C(10)	1,519(7)	C(9)-C(43)	1,525(9)
C(10)-N(11)	1,499(9)	N(11)-C(12)	1,450(6)
C(13)-C(13)	1,523(9)	C(12)-C(45)	1,529(9)
C(13)-C(14)	1,571(7)	C(13)-O(46)	1,418(7)
C(14)-C(15)	1,539(10)	C(14)-O(47)	1,431(8)
C(14)-C(48)	1,513(8)	C(15)-C(49)	1,524(7)
O(18)-C(19)	1,413(7)	C(19)-O(20)	1,405(6)
C(19)-C(24)	1,498(8)	O(20)-C(21)	1,446(6)
C(21)-C(22)	1,528(9)	C(21)-C(25)	1,535(8)
C(22)-C(23)	1,568(7)	C(22)-O(26)	1,434(6)
C(22)-C(26A)	1,525(9)	C(23)-C(24)	1,530(7)
C(23)-C(27)	1,528(9)	C(23)-O(28)	1,444(8)
C(26A)-N(26B)	1,448(8)	N(26B)-C(26C)	1,437(8)
C(26C)-C(26D)	1,485(9)	C(26D)-C(26E)	1,512(8)
O(28)-C(28A)	1,428(7)	C(30)-C(31)	1,391(7)
C(31)-O(32)	1,441(6)	C(31)-C(36)	1,512(9)
O(32)-C(33)	1,441(7)	C(33)-C(34)	1,547(9)
C(33)-C(37)	1,499(7)	C(34)-C(35)	1,532(6)
C(35)-C(36)	1,503(7)	C(35)-N(38)	1,489(8)
C(36)-O(41)	1,403(6)	N(38)-C(39)	1,450(8)
N(38)-C(40)	1,461(8)	C(49)-C(52)	1,486(10)

Odabrani kutovi između veza, određeni iz podataka za monokristal, dani su u Tablici 4.

Tablica 4

10

Kutovi između veza u monohidratu CP-472,295			
C(2)-O(1)-C(15)	119,1(4)	(1)-C(2)-C(3)	112,4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122,7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124,8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109,2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109,1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115,2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111,2(3)
C(3)-C(4)-O(18)	111,1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109,7(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109,9(4)	C(4)-C(5)-C(29)	110,9(5)
C(6)-C(5)-C(29)	113,3(4)	C(5)-C(6)-C(7)	114,6(4)
C(5)-C(6)-O(30)	112,3(4)	C(7)-C(6)-O(30)	105,0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	111,7(4)	C(6)-C(7)-C(42)	109,7(4)
C(8)-C(7)-C(42)	110,1(5)	C(6)-C(7)-O(51)	106,6(4)
C(8)-C(7)-O(51)	111,3(4)	C(42)-C(7)-O(51)	107,3(4)
C(7)-C(8)-C(9)	117,8(5)	C(8)-C(9)-C(10)	113,0(4)
C(8)-C(9)-C(43)	110,7(5)	C(10)-C(9)-C(43)	108,5(5)
C(9)-C(10)-N(11)	111,6(5)	C(10)-N(11)-C(12)	117,3(5)
N(11)-C(12)-C(13)	106,6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112,9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115,4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117,4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109,1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108,5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	107,3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107,7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107,8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113,4(5)

Kutovi između veza u monohidratu CP-472,295			
C(15)-C(14)-C(48)	112,3(5)	O(47)-C(14)-C(48)	108,1(4)
O(1)-C(15)-C(14)	105,6(5)	O(1)-C(15)-C(49)	108,3(4)
O(14)-C(15)-C(49)	116,3(4)	C(4)-O(18)-C(19)	114,3(4)
O(18)-C(19)-O(20)	112,6(5)	O(18)-C(19)-C(24)	111,2(5)
O(20)-C(19)-C(24)	111,4(4)	C(19)-O(20)-C(21)	114,0(4)
O(20)-C(21)-C(22)	111,8(5)	C(20)-C(21)-C(25)	103,9(4)
C(22)-C(21)-C(25)	115,3(4)	C(21)-C(22)-C(23)	107,7(4)
C(21)-C(22)-O(26)	107,3(5)	C(23)-C(22)-O(26)	108,8(5)
C(21)-C(22)-C(26A)	114,4(5)	C(23)-C(22)-C(26A)	115,9(5)
O(26)-C(22)-C(26A)	102,1(4)	C(22)-C(23)-C(24)	110,2(5)
C(22)-C(23)-C(27)	112,2(4)	C(24)-C(23)-C(27)	109,5(5)
C(22)-C(23)-O(28)	101,9(4)	C(24)-C(23)-O(28)	112,5(4)
C(27)-C(23)-O(28)	110,4(5)	C(19)-C(24)-C(23)	115,7(5)
C(22)-C(26A)-N(26B)	116,5(4)	C(26A)-N(26B)-C(26C)	106,6(4)
N(26B)-C(26C)-C(26D)	118,8(4)	C(26C)-C(26D)-C(26E)	115,6(6)
C(23)-O(28)-C(28A)	118,5(4)	C(6)-O(30)-C(31)	118,0(5)
O(30)-C(31)-O(32)	106,5(4)	O(30)-C(31)-C(36)	107,5(5)
O(32)-C(31)-C(36)	109,6(4)	C(31)-O(32)-C(33)	112,0(4)
O(32)-C(33)-C(34)	108,3(5)	O(32)-C(33)-C(37)	107,2(5)
C(34)-C(33)-C(37)	111,6(4)	C(33)-C(34)-C(35)	108,9(4)
C(34)-C(35)-C(36)	112,2(5)	C(34)-C(35)-N(38)	116,9(4)
C(36)-C(35)-N(38)	108,7(5)	C(31)-C(36)-C(35)	111,3(5)
C(31)-C(36)-O(41)	108,2(4)	C(35)-C(36)-O(41)	109,9(5)
C(35)-N(38)-C(39)	111,8(5)	C(35)-N(38)-C(40)	114,5(5)
C(39)-N(38)-C(40)	110,7(5)	C(15)-C(49)-C(52)	114,8(4)

Gore prikazana trodimenzijska struktura prikazuje izgled pročišćene kristalne strukture. Ovom analizom nije određena apsolutna konfiguracija, stoga što u strukturi nisu prisutni "teški atomi".

5 Primjer 4

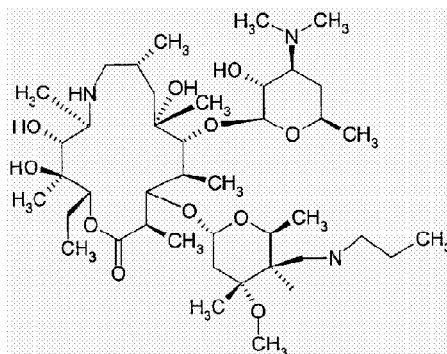
Dobivanje kristalnog seskvihidrata CP-472,295

CP-472,295 (0,3 g) otopi se u 1 ml etil-acetata, na sobnoj temperaturi. Bistroj otopini doda se 0,4 ml vode. Ovu otopinu se preko noći miješa, a za to vrijeme se stvori talog seskvihidrata. Ovaj talog odvoji se filtriranjem.

Ovaj izum nije ograničen gornjim primjerima i njihovim detaljima, a njegov opseg se dodatno definira pridruženim patentnim zahtjevima.

PATENTNI ZAHTEJEVI

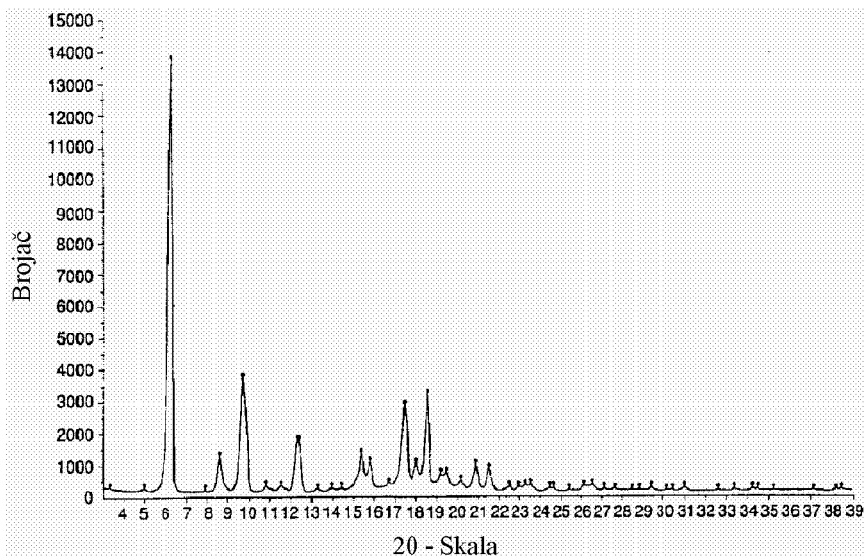
1. Spoj formule 1:



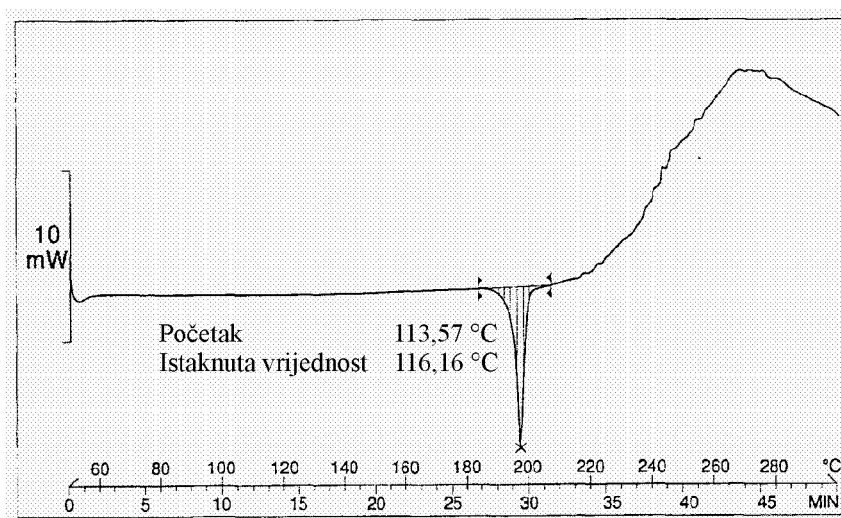
Formula 1

naznačen time što je u kristalnom obliku.

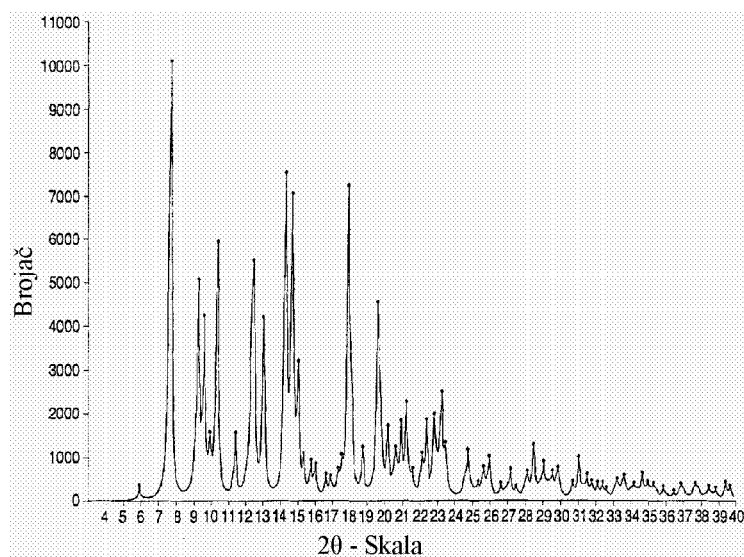
2. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što je navedeni kristalni oblik jedan između bezvodnog, monohidrata i seskvihidrata.
3. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu koji prikazuje karakteristične istaknute vrijednosti, dane kutom 2θ , na oko 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7 i 21.
- 5 4. Kristalni oblik prema zahtjevu 3, **naznačen time** što ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu:



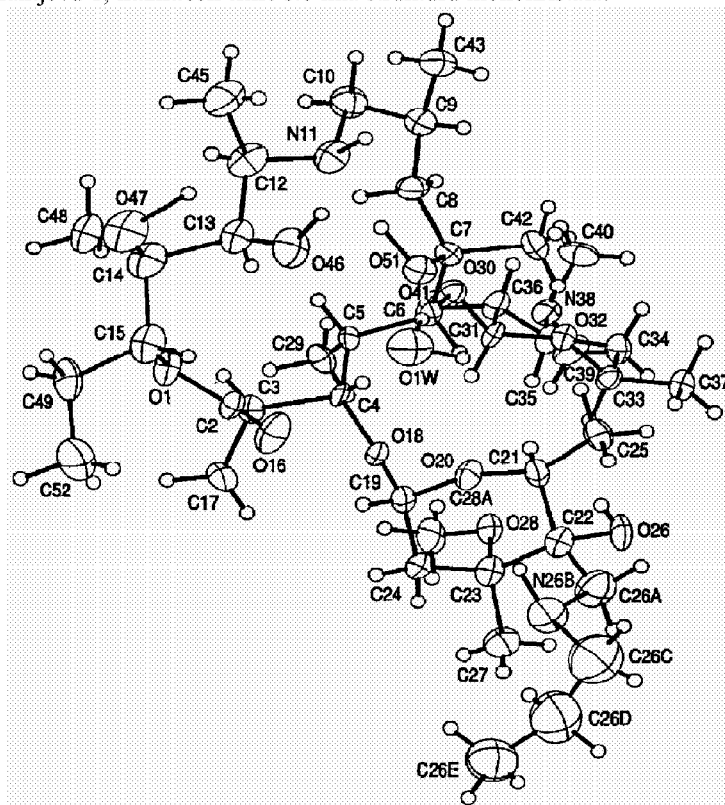
5. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije koji sadrži događaj koji počinje ili oko 75 °C ili oko 193 °C.
- 10 6. Kristalni oblik prema zahtjevu 5, **naznačen time** što ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije:



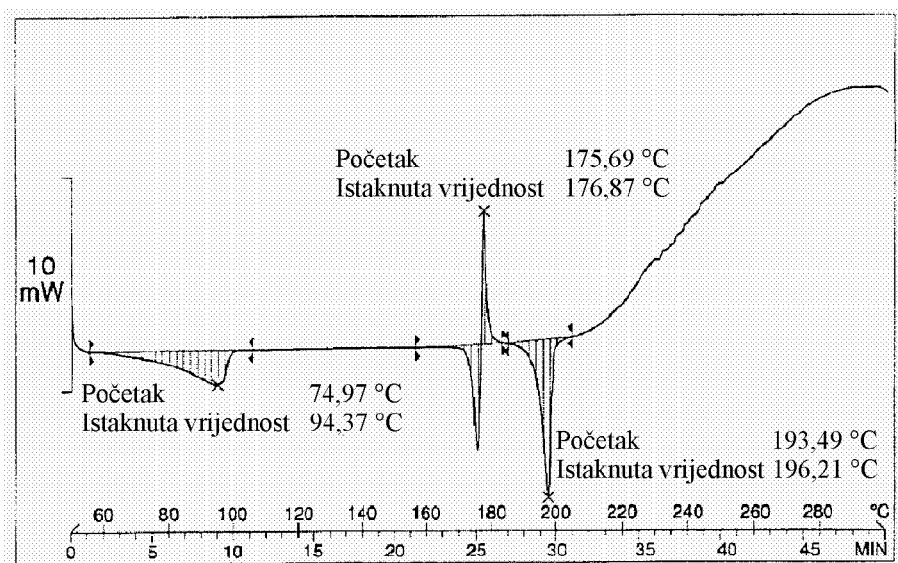
- 15 7. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što nehigroskopan od oko 72 sata pa do oko 7 dana, kada ga se čuva pri oko 87 % relativne vlage i na 25 °C.
8. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu koji prikazuje karakteristične istaknute vrijednosti, dane kutom 2θ , na oko 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 i 19,5.
- 20 9. Kristalni oblik prema zahtjevu 8, **naznačen time** što ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu:



10. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima parametre monokristala koji su uglavnom isti kao oni dani u Tablici 1.
- 5 11. Kristalni oblik prema zahtjevu 10, **naznačen time** što sadrži atome i ima atomske položaje relativno prema početku jedinične ćelije dane u Tablici 2, duljine veza dane u Tablici 3 ili kutove između veza dane u Tablici 4.
12. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima strukturu monokristala:

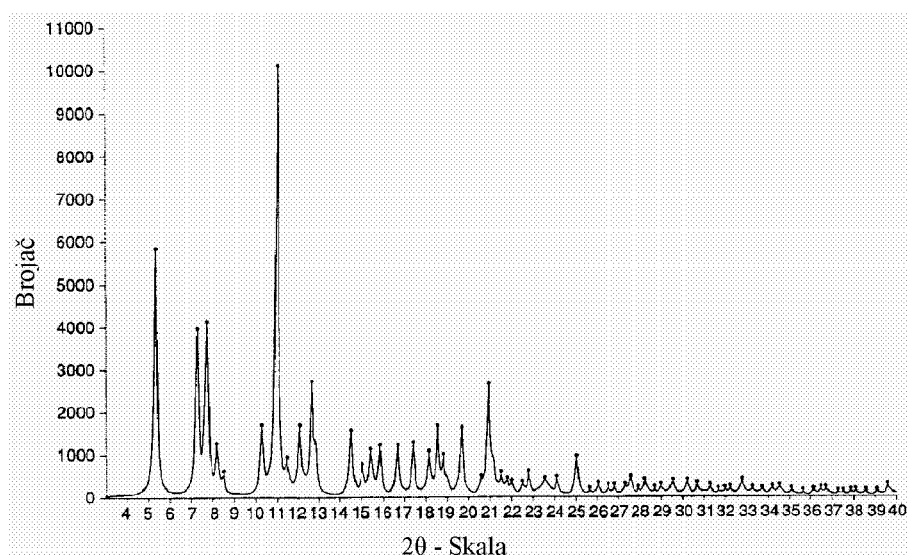


- 10 13. Kristalni oblik prema zahtjevu 12, **naznačen time** što ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije:



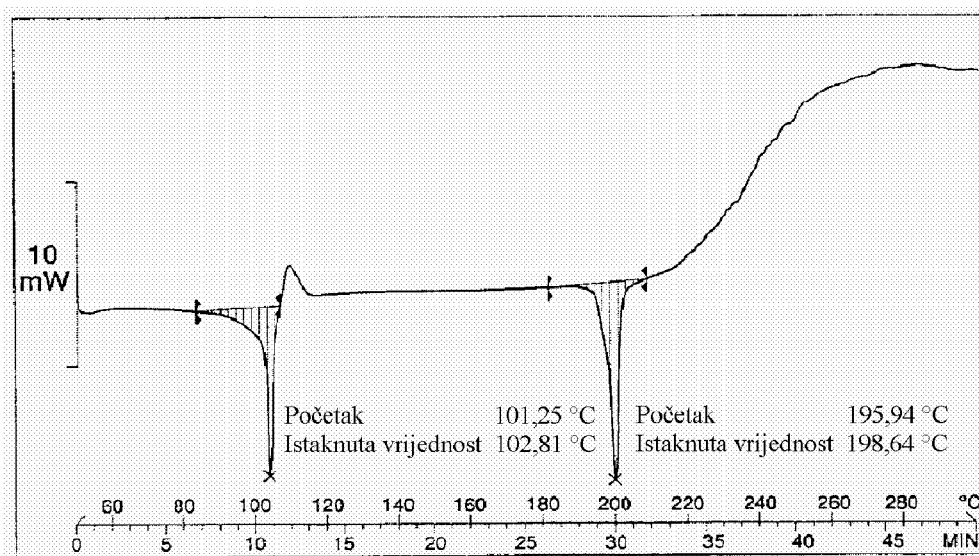
14. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu, koji prikazuje karakteristične istaknute vrijednosti, dane kutom 2θ , na oko 5,2, 7,4, 11,2, 11,7, 12,3, 12,9, 14,9, 15,4, 16,7 i 17,9.

5 15. Kristalni oblik prema zahtjevu 14, **naznačen time** što ima uzorak difrakcije X-zraka na prahu:



16. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije koji sadrži događaj koji počinje na oko 101 °C.

17. Kristalni oblik prema zahtjevu 16, **naznačen time** što ima spektar diferencijalne skenirajuće kalorimetrije:



18. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži kristalni oblik spoja Formule 1 i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

19. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 18, **naznačen time** što je kristalni oblik jedan između bezvodnog, monohidrata i seskvihidrata.

20. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 18, **naznačen time** što je navedeni farmaceutski pripravak pogodan za oralnu, rektalnu, parenteralnu (intravensku, intramuskularnu), transdermalnu, bukalnu, nazalnu, sublingvalnu ili supkutanu primjenu.

21. Postupak dobivanja bilo kojeg od bezvodnog, monohidratnog odnosno seskvihidratnog oblika spoja Formule 1, **naznačen time** što se sastoji u:

otapanju količine spoja Formule 1, u jednom od otapala: bezvodno, nevodeno odnosno etil-acetat;

hlađenju ove otopine do temperature na kojoj ukupna količina spoja Formule 1 nije više topiva u otapalu; i

izdvajanju nastalih kristala filtriranjem.

22. Produkt, **naznačen time** što ga se dobije postupkom prema zahtjevu 21.

23. Postupak liječenja bakterijske ili protozojske infekcije kod sisavca, **naznačen time** što se na navedenom sisavcu, kojem je takvo liječenje nužno, primjenjuje terapijski djelotvorna količina kristalnog oblika spoja Formule 1.

24. Postupak prema zahtjevu 23, **naznačen time** što je kristalni oblik jedan između bezvodnog, monohidrata i seskvihidrata.

SAŽETAK

Opisani su novi kristalni oblici spoja formule (I). Također su opisani farmaceutski preparati koji sadrže ove oblike, te postupci njihovog dobivanja i upotrebe.

