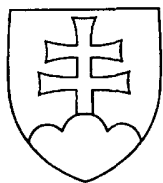


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287325

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

A61K 47/10
A61K 31/395
A61K 31/4353
A61K 31/7042
A61K 31/7115
A61K 47/46
A61P 11/00
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/00
C07D 498/00

- (21) Číslo prihlášky: **5032-2008**
(22) Dátum podania prihlášky: **6. 12. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 7. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9826882.4**
9904934.8
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **7. 12. 1998**
4. 3. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **10. 6. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky: **PP 766-2001**
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/09521**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/33878**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Navarro François, Bruebach, FR;**
Petit Samuel, Mont-Saint-Aignan, FR;
Stone Guy, Ettingen, CH;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Zmes obsahujúca 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín a antioxidant a farmaceutická kompozícia s obsahom tejto zmesi**

(57) Anotácia:
Je opísaná zmes obsahujúca 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín a antioxidant a farmaceutická kompozícia obsahujúca takúto zmes spolu s jedným alebo viacerými farmaceutickými prijateľnými nosičmi alebo riedidlami.

SK 287325 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka stabilizácie farmaceuticky účinnej látky citlivej na oxidáciu, napr. polyénového makrolidu, výhodne polyénového makrolidu, ktorý má imunosupresívne vlastnosti, najmä napr. rapamycínu.

Doterajší stav techniky

Spracovanie a skladovanie, najmä vo veľkom množstve, farmaceutických účinných látok, ktoré sú citlivé na oxidáciu, je veľmi zložitú. Je potrebné zvláštne zaobchádzanie a zložky citlivé na oxidáciu sa musia často skladovať vo vzduchotesných obaloch pod ochrannou atmosférou. V prípade ďalšieho spracovania takýchto farmaceutických účinných látok sa do prípravkov pridáva značné množstvo stabilizačných činidiel.

Podstata vynálezu

Polyénové makrolidy majú uspokojujúce vlastnosti čo sa týka stability. Zistilo sa však, že ich stabilita vzhľadom na kyslík sa môže výrazne zlepšiť pridaním stabilizačného činidla, napr. antioxidantu, na začiatku kroku, v ktorom sa izolujú.

Predkladaný vynález teda poskytuje:

1. Spôsob stabilizácie polyénového makrolidu, ktorý obsahuje krok, v ktorom sa pridá antioxidant k purifikovanému makrolidu, výhodne pri uskutočňovaní kroku izolácie.

Tento spôsob je obzvlášť výhodný na výrobu stabilizovaných polyénových makrolidov vo veľkom množstve. Množstvo antioxidantu je vhodné do 1 %, výhodnejšie 0,01 až 0,5 % (vzhľadom na hmotnosť makrolidu). Takéto malé množstvo sa ďalej nazýva „kryštalické množstvo“.

Ako alternatívu k uvedenému predkladaný vynález ďalej poskytuje:

2. Zmes, napr. zmes s veľkým objemom, ktorá obsahuje polyénový makrolid a antioxidant, výhodne v katalytickom množstve, výhodne v pevnej forme.

Zmes je v časticovej forme, napr. v kryštalickej alebo amorfnej forme. Uchováva sa v sterilných alebo v podstate sterilných podmienkach, napr. v podmienkach vhodných na farmaceutické použitie.

3. Ďalej vynález poskytuje použitie zmesi, ktorá je definovaná v bode 2, na výrobu farmaceutickej kompozície.

K príkladom polyénových makrolidov patria napr. molekuly, ktoré obsahujú dvojité väzby, najmä konjugované dvojité väzby, napr. také, ktoré majú antibiotické a/alebo imunosupresívne účinky, napr. makrolidy, ktoré obsahujú laktámovú alebo laktónovú väzbu a ich deriváty, napr. zlúčeniny, ktoré majú biologickú aktivitu kvalitatívne podobnú ako natívne makrolidy, napr. chemicky substituované makrolidy. K vhodným príkladom patria rapamycíny a askomycíny. Výhodný polyénový makrolid je taký, ktorý obsahuje aspoň 2 konjugované dvojité väzby, napr. 3 konjugované dvojité väzby.

Rapamycín je známy laktámový makrolid pripraviteľný napr. pomocou *Streptomyces hygroscopicus*. Štruktúra rapamycínu bola opísaná v publikácii Kessler, H. et al.; 1993; Helv. Chim. Acta, 76 : 117. Rapamycín má antibiotické imunosupresívne vlastnosti. Sú známe deriváty rapamycínu ako napr. 16-O-substituované rapamycíny, napr. opísané v medzinárodných patentových prihláškach WO 94/02136 a WO 96/41807, 40-O-substituované rapamycíny, napr. opísané v medzinárodných patentových prihláškach WO 94/09010, WO 92/05179, WO 95/14023, 94/02136, WO 94/02385 a WO 96/13273, ktoré sú všetky formou odkazu súčasťou predkladanej prihlášky. Výhodné deriváty rapamycínu sú také, kde hydroxylová skupina v polohe 40 vo vzorci A na str. 1 medzinárodnej prihlášky WO 94/09010 je nahradená skupinou -OR, kde R je skupina hydroxyalkylová, hydroxyalkoxyalkylová, acylaminoalkylová alebo aminoalkylová, teda napr. 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín, 40-O-(3-hydroxy)propylrapamycín a 40-O-[2-(2-hydroxy)etoxy]etylrapamycín.

Askomycíny, z ktorých najznámejšie sú FK-506 a askomycín, predstavujú ďalšiu triedu laktámových makrolidov, z ktorých mnohé majú silný imunosupresívny a protizápalový účinok. FK-506 je laktámový makrolid tvorený *Streptomyces tsukubaensis*. Štruktúra FK-506 bola opísaná v Prílohe k Merck Index (Appendix to the Merck Index, 11 th ed. (1989), položka A5). Askomycín bol opísaný napr. v Patente USA č. 3,244,592. Askomycín, FK-506, ďalšie prirodzene sa vyskytujúce makrolidy, ktoré majú podobné biologické účinky, a ich deriváty, napr. syntetické analógy a deriváty, sú kolektívne nazývané „askomycíny“. Príklady syntetických analógov alebo derivátov sú napr. halogenované askomycíny, ako je napr. 33-epichloro-33-deoxyaskomycín, ktorý bol opísaný v Európskom patente EP-A-427,680, deriváty tetrahydropyránu, napr. opísané v Európskom patente EP-A 626,385.

Obzvlášť výhodný makrolid je rapamycín a 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín.

Výhodné antioxidanty sú napr. 2,6-di-*terc*-butyl-4-metylfenol (BHT), vitamín E alebo C, pričom obzvlášť výhodný je BHT.

Obzvlášť výhodná zmes podľa predkladaného vynálezu je zmes rapamycínu alebo 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu a 0,2 % (vzhľadom na hmotnosť makrolidu) antioxidantu, výhodne BHT.

5 Antioxidant sa pridáva k polyénovému makrolidu na začiatku izolačných krokov, výhodne posledného izolačného kroku, výhodnejšie práve pred posledným krokom zrážania. Makrolid je výhodne v purifikovanom stave. Rozpustí sa v inertnom rozpúšťadle, k vzniknutému roztoku sa pridá antioxidant, potom nasleduje zrážanie stabilizovaného makrolidu, napr. v amorfnej forme alebo v kryštalickej forme. Výhodne je zmes podľa vynálezu v amorfnej forme.

10 Výsledný stabilizovaný makrolid prejavuje prekvapivo zlepšenú stabilitu proti oxidácii a zaobchádzanie s ním a skladovanie, napr. vo veľkom objeme pred ďalším spracovaním napr. do galenickej formy, je teda oveľa ľahšie. Obzvlášť je to zaujímavé pri makrolidoch v amorfnej forme.

Makrolid stabilizovaný podľa vynálezu sa používa sám osebe na výrobu ďalších farmaceutických prípravkov. Takéto prípravky sa pripravujú metódami, ktoré sú odborníkom známe, ktoré zahŕňajú pridanie jedného alebo niekoľkých farmaceuticky prijateľných riedidiel alebo nosičov, a taktiež, pokiaľ je to potrebné, pridanie ďalšieho stabilizačného činidla.

Predkladaný vynález ďalej poskytuje:

4. Farmaceutická kompozícia, ktorá ako účinnú zložku obsahuje už opísanú stabilizovanú zmes, spoločne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami alebo nosičmi.

20 Kompozícia podľa predkladaného vynálezu je upravená na perorálne, parenterálne, topické (napr. na kožu), očné, alebo nazálne podávanie a/alebo inhaláciu (napr. pľúcnu). Výhodne ide o kompozíciu na perorálne podávanie, výhodne o bezvodú kompozíciu, pokiaľ je účinnou látkou laktónový makrolid.

25 Farmaceutická kompozícia podľa vynálezu obsahuje ďalšie excipienty, napr. lubrikant, rozvoľňujúce činidlo, surfaktant, nosič, riedidlo, príchute apod., je v tekutej forme, ako je napr. roztok, suspenzia alebo emulzia, ako je mikroemulzia, napr. opísaná v patente USA č. 5,536,729, alebo v tuhej forme, ako je napr. tobolka, tableta, dražé, prášky (vrátane mikronizovaných alebo inak zmenšovaných častíc), tuhé disperzie, granuláty apod., ako boli napr. opísané v medzinárodnej prihláške WO 97/03654, ktorej obsah je vložený formou odkazu, alebo v polotuhej forme, ako sú napr. masti, gély, krémy a pasty. Výhodne ide o kompozície vhodné na perorálne podávanie. Výhodne sú v tuhej forme. Farmaceutické kompozície podľa vynálezu sa pripravujú metódami, ktoré sú odborníkovi známe, zmiešaním stabilizovaného makrolidu podľa vynálezu s ďalšími zložkami, pritom jednotlivé zložky sa môžu rozomlieť alebo rozdrvíť a potom, pokiaľ je to potrebné, lisovať napr. do tabliet.

30 Predkladaný vynález je najmä vhodný na rapamycínové kompozície v tekutej alebo tuhej forme. Obzvlášť výhodná forma kompozície je tuhá disperzia, napr. obsahujúca stabilizovaný rapamycín podľa vynálezu a nosičové médium, napr. vo vode rozpustný polymér, ako je hydroxypropylmetylcelulóza, napr. ako bolo opísané v Medzinárodnej prihláške WO 97/03654.

35 Kompozície podľa vynálezu sú vhodné na indikácie, aké sú známe pre makrolidy v nich obsiahnuté, a napr. v známom dávkovaní. Tak napr. ak má makrolid imunosupresívne vlastnosti, ako napr. rapamycín alebo derivát rapamycínu, kompozícia je užitočná napr. na liečenie alebo prevenciu akútnej alebo chronickej reakcie odvrhnutia allo- alebo xenotransplantátu, autoimunitných ochorení alebo zápalových stavov, astmy, proliferatívnych ochorení, napr. nádorov, alebo hyperproliferatívnych vaskulárnych ochorení, výhodne na liečenie alebo prevenciu reakcie odvrhnutia transplantátu.

40 Množstvo makrolidu a kompozície, ktoré sa podáva, závisí od radu faktorov, napr. aká účinná látka sa použila, podmienok liečenia, trvania liečenia apod. Tak napr. pre rapamycín alebo 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín je vhodná denná dávka pri perorálnom podávaní 0,1 až 10 mg, podávaná naraz alebo rozdelená na čiastkové dávky.

45 Ďalší aspekt predkladaného vynálezu poskytuje 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalickej forme, najmä v podstate čistej forme. Výhodná kryštalická forma je charakterizovaná neprítomnosťou alebo v podstate neprítomnosťou akejkoľvek zložky rozpúšťadla, je v nesolvovanej forme.

50 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalickej forme patrí do jednodlonnej sústavy. Výsledné kryštály majú teplotu topenia 146 °C až 147 °C, obzvlášť 146,5 °C. Tu uvedená röntgenová difrakčná analýza pomáha identifikácii novej kryštalickej formy podľa vynálezu. Podmienky, pri ktorých boli tieto dáta získané, boli nasledujúce:

55	Teplota	293 (2) K
	Vlnová dĺžka	1,54178 Å
	Priestorová skupina	P2 ₁
	Rozmery jednotkovej bunky	
	a	14,378 (2) Å
	b	11,244 (1) Å
60	c	18,310 (2) Å

	β	108,58 (1) Å
Objem		2805,8 (6) Å ³
Z		2
Hustota (vypočítaná)		1,134 g/cm ³
5 Absorpčný koeficient		0,659 mm ⁻¹
F(000)		1040
Veľkosť kryštálu		0,59 x 0,11 x 0,03 mm
θ pre zber dát		2,55 až 57,20 °
Zobierané odrazy		4182
10 Nezávislé odrazy		4037 [R(int)=0,0341]
Intenzita útľmu		32 %
Metóda spresnenia		najmenší štvorec plnej matice na F ²
Dáta/prekážky/parametre		3143/1/613
Kvalita dobrej zhody na F ²		1,055
15 Výsledné R [I>2 sigma(I)]		R ₁ = 0,0574, wR ₂ = 0,1456
Najväčšia diferenciacia,		
vrchol a minimum		0,340 a -0,185 e/ Å ³

40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalickej forme sa pripravuje rozpustením amorfnej zlúčeniny v rozpúšťadle, napr. etylacetáte, ku ktorému sa pridá alifatický uhl'ovodík C_nH_{2n+2} (n=5, 6 alebo 7). Po pridaní uhl'ovodíka sa vzniknutá zmes zohreje na teplotu 25 °C až 50 °C, teda napr. 30 °C až 35 °C. Vzniknutá zmes sa potom výhodne uchováva pri nízkej teplote, napr. nižšej ako 25 °C, výhodne 0 °C až 25 °C. Kryštály sa potom filtrujú a usušia. Výhodný alifatický uhl'ovodík je heptán. Pokiaľ je to potrebné, proces nukleácie sa môže začať napr. sonikáciou alebo očkovaním.

25 Predkladaný vynález ďalej poskytuje spôsob purifikácie 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu, ktorý zahŕňa kryštalizáciu 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu z média umožňujúceho kryštalizáciu, ako bolo napr. opísané pred týmto, a izoláciu takto získaných kryštálov. Kryštalotvorné médium môže obsahovať jednu alebo viac ďalších zložiek okrem tých, ktoré boli uvedené pred týmto. Obzvlášť vhodným kryštalizačným médiom je napr. médium obsahujúce 2 diely etylacetátu a 5 dielov alifatického uhl'ovodíka, napr. heptánu.

30 Zistilo sa, že 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalovej forme má *in vitro* a *in vivo* imunosupresívnu aktivitu porovnateľnú s aktivitou amorfnej formy. Pri lokalizovanej GvHD (rejekcia štepu) bola maximálna inhibícia (70 – 80 %) zdurení lymfatických uzlín dosiahnutá dávkami 3 mg 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu v kryštalickej forme.

40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín je užitočný pre rovnaké indikácie, ktoré sú známe pre amorfne zlúčeniny, napr. na prevenciu alebo liečenie akútneho a chronického odmietnutia allo- alebo xenotransplátu, autoimunitných stavov alebo zápalových ochorení, astmy, proliferatívnych porúch, napr. nádorov, alebo hyperproliferatívnych vaskulárnych porúch, ako sú opísané napr. v dokumente WO 94/09010 alebo WO 97/35575, ktoré sú vložené formou odkazu. Všeobecne možno zhrnúť, že uspokojivé výsledky sa získali pri perorálnom podávaní v dávkach 0,05 až 5 alebo až 20 mg/kg/deň, napr. 0,1 až 2 alebo až 7,5 mg/kg/deň, podávaných jedenkrát za deň a alebo vo forme čiastkových dávok 2 až 4 x denne. Vhodné denné dávky pre pacienta sú teda rádovo 10 mg., teda napr. 0,1 až 10 mg.

40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalickej forme sa podáva akýmkoľvek obvyklým spôsobom, napr. perorálne, napr. vo forme tabliet alebo toboľiek, alebo nazálnou alebo pulmonárnou cestou (inhalovaním). Môže sa podávať ako samotná účinná zložka alebo spoločne s ďalšími liečivami, napr. imunosupresívami, imunomodulátormi a/alebo protizápalovými liečivami, napr. podľa dokumentu WO 94/09010.

45 Predkladaný vynález sa ďalej týka:

5. Prevencie alebo liečenia akútnej alebo chronickej rejekcie allo- alebo xenotransplátu, autoimunitných stavov alebo zápalových ochorení, astmy, proliferatívnych porúch, napr. nádorov, alebo hyperproliferatívnych vaskulárnych porúch, pacienta, ktorý takéto liečenie potrebuje, pričom toto liečenie spočíva v tom, že sa pacientovi podáva terapeuticky účinné množstvo 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu v kryštalickej forme.

50 6. 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu v kryštalickej forme na použitie ako liečivo, napr. pri liečení opísanom pred týmto.

7. Farmaceutickej kompozície obsahujúcej 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalickej forme spoločne s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

55 8. Súpravy (kit) alebo balenia na použitie na imunosupresiu alebo pri zápaloch, ktorá/é obsahuje farmaceutickú kompozíciu opísanú pred týmto a farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu imunosupresívne alebo imunomodulačné liečivo alebo protizápalové liečivo.

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález, rozsah vynálezu však nijako neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Kryštalizácia

5 0,5 g amorfneho 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu sa rozpustilo v 2 ml etylacetátu pri 40 °C. Pridalo sa 5 ml heptánu a roztok sa stal „mliečnym“. Po zohriatí na 30 °C sa roztok opäť vyčírnil. Po ochladení na 0 °C a poškriabaní na banku sa z roztoku oddelila olejová fáza. Skúmavka sa uzatvorila a uložila cez noc pri teplote 10 °C. Výsledná objemná biela tuhá látka sa filtrovala a premyla 0,5 ml zmesi etylacetát/hexán (1 : 2,5) a vzniknuté kryštály sa sušili 16 hodín pri teplote 40 °C a tlaku 0,5 kPa (5 mbar). Takto sa získal 40-O-

10 -(2-hydroxy)etylrapamycín v kryštalickej forme s teplotou topenia 146,5 °C.
Kryštalizácia vo väčšom meradle sa môže uskutočniť nasledujúcim spôsobom:

250 g amorfneho 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu sa rozpustí v 1,0 l etylacetátu v argónovej atmosfére pri pomalom miešaní. Tento roztok sa zohreje na 30 °C a potom sa počas 45 minút po kvapkách pridá 1,5 l heptánu. 0,25 g očkovacích kryštálov pripravených v predchádzajúcom kroku sa po častiach pridá za rovnakých podmienok. Zmes sa ďalej mieša pri 30 °C 2 hodiny a potom sa kryštalizačná zmes ochladí na 25 °C počas 1 hodiny a potom na 30 minút na 10 °C a potom sa filtruje. Kryštály sa potom opláchnu 100 ml zmesi etylacetát/hexán (2 : 3). Následné sušenie sa uskutočňuje pri 50 °C a 0,5 kPa (5 mbar). Teplota topenia je 146,5 °C.

IR v KBr: 3452, 2931, 1746, 1717, 1617, 1453, 1376, 1241, 1191, 1163, 1094, 1072, 1010, 985, 896 cm⁻¹.

20 Jednotlivé röntgenové štruktúry so súradnicami sú uvedené na obr. 1 až 3.

Príklad 2

Príprava stabilizovaného 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu

100 g 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu sa rozpustilo v 600 ml absolútneho etanolu. Po pridání 0,2 g BHT sa vzniknutý roztok počas 1 hodiny za stáleho miešania po kvapkách pridá k 3 l vody. Vzniknutá suspenzia sa miešala ďalších 30 minút. Filtráciou s následným premytím (3 x 200 ml voda/etanol v pomere (obj./obj.) 5 : 1) vznikol vlhký biely produkt, ktorý sa ďalej sušil vo vákuu (0,1 kPa (1 mbar)) pri 30 °C počas 48 hodín. Výsledný suchý produkt obsahoval 0,2 % (hmotn.) BHT.

30 Takto pripravený produkt vykazoval zlepšenú stabilitu pri skladovaní. Suma vedľajších produktov a degradačných produktov v % po 1 týždni skladovania bola nasledujúca:

Zlúčenina v 50 °C v otvorenej fľaši

Príklad 2 (0,2 % BHT) 1,49

Bez BHT >10

35 Postup uvedený v príklade možno opakovať s tým, že sa ako účinná látka použije rapamycín.

PATENTOVÉ NÁROKY

40 1. Zmes, vyznačujúca sa tým, že obsahuje 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycín a antioxidant, kde antioxidant je prítomný v množstve do 1 % vzhľadom na hmotnosť 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu.

2. Zmes podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že antioxidant je prítomný v množstve 0,2 % vzhľadom na hmotnosť 40-O-(2-hydroxy)etylrapamycínu.

45 3. Zmes podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúca sa tým, že antioxidantom je 2,6-di-*tert*-butyl-4-metylphenol.

4. Zmes podľa niektorého z nárokov 1 až 3, vyznačujúca sa tým, že je v tuhej forme.

5. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje ako účinnú zložku zmes podľa niektorého z nárokov 1 až 4 spoločne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo riedidlami.

50

4 výkresy

Obr. 1

Atómové súradnice a parametre ekvivalentného izotropného posunu (\AA^3)

(U(eq) je definované ako tretina dráhy ortogonalizovaného tenzora Uij)

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

Obr. 1 (pokračovanie)
 Atómové súradnice a parametre ekvivalentného izotropného posunu (\AA^3)

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

Obr. 2

Délka vazby

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

Obr. 3

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

 Koniec dokumentu