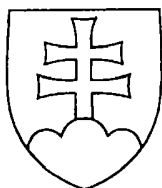


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 3. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/538 257**
09/793 536
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 3. 2000**
27. 2. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/09112**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/74787**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1483-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D239/00

(71) Prihlasovateľ: **ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;**

(72) Pôvodca: **Dickman Daniel A., Longmont, CO, US;**
Chemburkar Sanjay, Gurnee, IL, US;
Fort James J., Midlothian, VA, US;
Henry Rodger F., Park City, IL, US;
Lechuga-Ballesteros David, Santa Clara, CA, US;
Niu Yuping, Nyack, NY, US;
Porter William, Vernon Hills, IL, US;

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kryštalické liečivo**

(57) Anotácia:
Opisujú sa nové kryštalické formy lopinaviru, ktorý je účinný pri inhibícii HIV proteázy a inhibícii HIV infekcie.

SK 1483-2002 A3

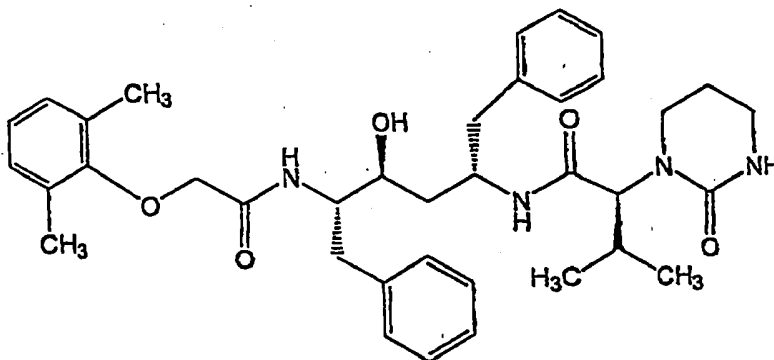
Kryštalické liečivo

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nových kryštalických foriem (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetylfenoxyacetyl)amino-3-hydroxy-5-[2-(1-tetrahydropyrimid-2-onyl)-3-metylbutanoyl]amino-1,6-difenylhexánu (známeho tiež ako lopinavir) a spôsobov jeho prípravy. Nové kryštalické formy podľa vynálezu môžu byť využité na čistenie alebo izolovanie lopinaviru alebo na prípravu farmaceutických kompozícií na podávanie lopinaviru.

Doterajší stav techniky

Inhibítory proteázy vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) sa po niekoľkých rokoch užívania osvedčili pri ošetrovaní HIV infekcie. Zvlášť účinný a v súčasnej dobe osvedčený inhibitor HIV proteázy je (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetylfenoxyacetyl)amino-3-hydroxy-5-[2-(1-tetrahydropyrimid-2-onyl)-3-metylbutanoyl]amino-1,6-difenylhexán (známy tiež ako lopinavir).



Lopinavir

O lopinavire je známe, že je užitočný pri inhibícii HIV proteázy a inhibícii HIV infekcie. Lopinavir je najmä účinný pri inhibícii proteázy a inhibícii

HIV infekcie, keď je podávaný spolu s ritonavírom. Keď je lopinavir kombinovaný s ritonavírom, je zvlášť účinný na inhibíciu HIV infekcie, keď je použitý v kombinácii s jedným alebo viacerými inhibítormi reverznej transkriptázy a/alebo jedným alebo viacerými inými inhibítormi HIV proteázy.

Lopinavir a spôsoby jeho prípravy sú uvedené v US patente č. 5 914 332, udelenom 22. júna 1999; v US patentovej prihláške č. 08/966,495 podanej 7. novembra 1997; v US dočasnej patentovej prihláške č. 60/177,020 podanej 19. januára 2000 a v US patentovej prihláške č. 09/487,739 podanej 19. januára 2000, na ktoré všetky sa tu odkazuje.

Teraz sa neočakávane zistilo, že lopinavir môže byť pripravený a izolovaný ako taký v skupine kryštalických foriem.

Podstata vynálezu

Podľa predkladaného vynálezu existujú nové kryštalické formy (2S, 3S,5S)-2-(2,6-dimetylfenoxyacetyl)amino-3-hydroxy-5-[2-(1-tetrahydropyrimid-2-onyl)-3-metylbutanoyl]amino-1,6-difenylhexánu (lopinaviru).

V jednom uskutočnení predkladaného vynálezu sú hydratované kryštalické formy lopinaviru. Kvôli identifikácii sú hydratované kryštalické formy označované ako typ I. Hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I obsahujú od okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru do okolo 2 molekúl vody na molekulu lopinaviru.

Hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I sú užitočné pri rafinácii alebo izolácii lopinaviru počas finálnych krokov spôsobu prípravy lopinaviru a pri príprave farmaceutických kompozícií na podávanie lopinaviru.

Hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I obsahujúca okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru je hygroskopická. Preto, pokiaľ je udržiavaná za podmienok okolo 0 % relatívnej vlhkosti obsahuje typ I hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru viac než 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru. Ak je hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I dehydratovaná

na pod okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru, získa sa lopinavir amorfný.

Zatiaľ čo kryštalické formy lopinaviru typu I, obsahujúce 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru a okolo 2 molekúl vody na molekulu lopinaviru, predstavujú spodné respektíve horné rozmedzie solvatácie vody pozorované pre hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I, môže sa obsah vody kryštalickej formy meniť v závislosti od teploty a obsahu vody v okolí kryštalickej formy. Termín "vyššie hydratovaná kryštalická forma typu I" bude tu používaný vo vzťahu k hydratovaným kryštalickým formám lopinaviru typu I obsahujúcim od viac než 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru až do okolo 2 molekúl vody na molekulu lopinaviru. Vyššie hydratovaná kryštalická forma typu I obsahuje vhodne od okolo 0,75 do okolo 1,9 molekúl vody na molekulu lopinaviru. Najvhodnejšie obsahuje vyššie hydratovaná kryštalická forma typu I od okolo 1,0 do okolo 1,8 molekúl vody na molekulu lopinaviru.

Pri preferovanom uskutočnení sú hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I vzhľadom na ostatné formy lopinaviru, vrátane amorfných, solvatovaných foriem, nesolvatovaných a desolvatovaných foriem, v podstate čisté.

Zistilo sa, že FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu je prostriedok na charakterizáciu hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I a odlíšenie hydratovaných kryštalických foriem od iných kryštalických foriem lopinaviru.

Hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I) majú v tuhom stave charakteristické absorpčné pásy v FT spektre stredného IČ žiarenia uvedené v Tabuľke 1. Tabuľka 1 ukazuje rozmedzie polôh maximálnych absorpčných pásov pre každý zo 17 charakteristických absorpčných pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I. To znamená, že každá hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí (od minima do maxima) danom pre každý z absorpčných pásov uvedených v Tabuľke 1.

Najcharakteristickejšie pre hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I) sú polohy absorpčných pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre pre vibrácie amidového karbonylu. Tieto absorpčné pásy pre hydratované formy lopinaviru typu I ležia v rozsahu $1\,652 - 1\,666\text{ cm}^{-1}$ a $1\,606 - 1\,615\text{ cm}^{-1}$. Každá hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I) bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí $1\,652 - 1\,666\text{ cm}^{-1}$ a maximum absorpčného pásu v polohe v rozmedzí $1\,606 - 1\,615\text{ cm}^{-1}$.

Hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I) sú charakterizované ďalej v tuhom stave infračerveným maximom absorpčného pásu v polohe každého z rozmedzia medzi $778 - 783\text{ cm}^{-1}$, $765 - 769\text{ cm}^{-1}$, $755 - 759\text{ cm}^{-1}$ a $738 - 742\text{ cm}^{-1}$.

Tabuľka 1

Rozmedzie polôh maxím FT mid - IČ pásov tuhého stavu pre hydratované kryštalické formy lopinaviru typu I

Minimum cm^{-1}	Maximum cm^{-1}	Intenzita*
3 495	3 505	W / neprítomná
3 371	3 386	S / MS
3 281	3 299	MS
3 058	3 064	W
3 024	3 031	W
2 958	2 967	M
2 926	2 938	W
2 868	2 875	W
1 652	1 666	VS
1 606	1 615	S / MS
1 524	1 532	S

1 450	1 456	MS
1 404	1 410	W / VW
1 304	1 311	MS
1 187	1 197	MS
1 089	1 094	M
1 048	1 056	W

* W = slabá; M = stredná; MS = stredne silná; S = silná; VS = veľmi silná.

Kryštalická forma lopinaviru typu I obsahujúca okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru má röntgenový difraktogram uvedený na obrázku 1. Kryštalická forma lopinaviru typu I obsahujúca okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru má spektrum ^{13}C magnetickej nukleárnej rezonancie tuhého stavu, FT spektrum blízkeho infračerveného žiarenia a FT spektrum stredného infračerveného žiarenia, ktoré sú uvedené na obrázkoch 2, 3 respektíve 4. Vzorka, u ktorej bolo získané infračervené spektrum a spektrum nukleárnej magnetickej rezonancie, môže obsahovať trochu viac než 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru vzhľadom na hygroskopickosť kryštalickej formy, keď je úroveň hydratácie okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru.

Ako je ukázané na obrázku 1, polohy uhla dva-teta pre charakteristické píky v röntgenovom difraktograme práškovitej hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúcej okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru obsahujúcich okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru), sú : $7,25^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,53^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,46^\circ \pm 0,1^\circ$, $11,05^\circ \pm 0,1^\circ$, $11,71^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,30^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,32^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,10^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,57^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,24^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,84^\circ \pm 0,1^\circ$ a $22,46^\circ \pm 0,1^\circ$.

Hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I obsahujúca okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru môže byť pripravená z hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúcej viac než 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru dehydratáciou pri 0 % relatívnej vlhkosti. Pokiaľ dehydratácia pokračuje zo štádia hemihydrátu získa sa amorfný lopinavir.

Hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I môže byť pripravená z roztoku alebo suspenzie vo vode alebo z roztokov v zmesiach s vodou a organickými rozpúšťadlami s vodou miešateľnými. Príklady s vodou miešateľných organických rozpúšťadiel predstavujú $C_1 - C_4$ alkoholy ako metanol, etanol a podobne; acetonitril; a podobne. V zmesiach vody a organických rozpúšťadiel miešateľných s vodou sa môže obsah vody meniť od okolo 10 % objemových do okolo 90 % objemových (najlepšie od okolo 40 % do okolo 60 % objemových). Pri preferovanom spôsobe môže byť vyššie hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I pripravená kryštalizáciou hydratovaného lopinaviru z horúceho roztoku zmesi vody a etanolu nasledovanej predĺženým vystavením do okolia so zvýšenou relatívnou vlhkosťou.

Okrem toho môže byť vyššie hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I pripravená hydratáciou kryštalickej formy hemihydrátu lopinaviru typu I pri zvýšenej relatívnej vlhkosti (napríklad pri relatívnej vlhkosti okolo 20 % alebo viac %).

Vyššie hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I má röntgenový difraktogram práškovitého stavu, spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie v tuhom stave, FT spektrum blízkeho infračerveného žiarenia tuhého stavu a FT spektrum stredného infračerveného žiarenia tuhého stavu uvedené na obrázkoch 5, 6, 7 respektíve 8.

Ako je ukázané na obrázku 5, polohy uhla dva-teta pre charakteristické píky v röntgenovom difraktograme práškovitej vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I (vrátane v podstate čistej vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru), sú: $3,89^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,55^\circ \pm 0,1^\circ$, $7,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,55^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,56^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,57^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,30^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,95^\circ \pm 0,1^\circ$ a $22,74^\circ \pm 0,1^\circ$.

Ako je uvedené na obrázku 5, je vyššie hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu I (vrátane v podstate čistej vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru) v röntgenovom difraktograme práškovitej formy ešte lepšie charakterizovaná píkmi majúcimi polohy uhla dva-teta: $3,89^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,55^\circ \pm 0,1^\circ$, $7,76^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,55^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,56^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,76^\circ \pm 0,1^\circ$,

$15,06^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,57^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,49^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,51^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,30^\circ \pm 0,1^\circ$,
 $18,95^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,73^\circ \pm 0,1^\circ$, a $22,74^\circ \pm 0,1^\circ$.

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre vyššie hydratovanú kryštalickú formu lopinaviru typu I sú nasledujúce.

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre vyššie hydratovanú kryštalickú formu lopinaviru typu I

Experimentálne detaily

Kryštálové údaje

Kryštálová sústava	Jednoklonná
Parametre mriežky	$a = 46,922 (2) \text{ \AA}$ $b = 13,9945 (4) \text{ \AA}$ $c = 11,7231 (4) \text{ \AA}$ $\beta = 105,605 (1)^\circ$ $V = 7\,414,2 (4) \text{ \AA}^3$
Priestorová grupa	C2 (#5)
Z hodnota	8
$D_{\text{vypočítané}}$	$1,19 \text{ g / cm}^3$

Meranie intenzity

Difraktometer	Bruker SMART
Radiácia	Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$)
Teplota	okolia
$2\theta_{\text{max}}$	$46,6^\circ$
Korekcie	Lorentzova polarizácia
Počet meraných reflexií	celkom: 27 795

Riešenie štruktúry a spresnenie

Počet pozorovaní [$I > 3,0 \sigma(I)$]	5 368
Počet premenných	932
Reflexia / pomer parametrov	5,76
Rezidua: R; R_w	0,107; 0,128

V dvoch ďalších uskutočneniach predloženého vynálezu sú solvatované kryštalické formy lopinaviru. Na základe röntgenového stanovenia štruktúry monokryštálu zahrnuje prvé uskutočnenie foriem solvatovaných kryštálov lopinaviru kryštalovú štruktúru, v ktorej sú väzby molekúl lopinaviru držané pohromade interakciami vodíkových väzieb a usporiadané pozdĺž krátkej kryštalografickej osi. Molekuly rozpúšťadla nehrajú vo vodíkových väzbách žiadnu úlohu, ale jednoducho vyplňajú kapsy, ktoré medzi väzbami molekúl lopinaviru existujú. Kvôli identifikácii sú solvatované kryštalické formy lopinaviru v tomto uskutočnení označované ako typ II.

Na základe röntgenového stanovenia štruktúry monokryštálu zahrnuje druhé uskutočnenie foriem solvatovaných kryštálov lopinaviru kryštalovú štruktúru, v ktorej sú molekuly lopinaviru viazané vodíkovými mostíkmi takým spôsobom ako listy. Listy vodíkovými mostíkmi viazaných molekúl lopinaviru sú zvrásnené a vytvárajú kanáliky, ktoré sú vyplňované rôznym množstvom molekúl rozpúšťadla. Molekuly rozpúšťadla vo vodíkových väzbách druhého uskutočnenia solvatovaných kryštalových foriem lopinaviru nehrajú žiadnu úlohu. Kvôli identifikácii sú solvatované kryštalické formy lopinaviru v tomto uskutočnení označované ako typ III.

Typ II

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II sú vhodné na rafináciu a izoláciu lopinaviru počas finálnych krokov spôsobu prípravy lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II sú platné najmä na získavanie kryštalického lopinaviru, ktorý je bez, alebo má veľmi znížené množstvo rôznych nečistôt, ktoré vznikajú počas spôsobu prípravy lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II sú typickými hemisolvátmi. Inými slovami na každú asymetrickú jednotku kryštálu sú dve molekuly lopinaviru a jedna molekula rozpúšťadla. Sú možné aj solvatácie nižšej úrovne. Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II môžu byť čiastočne desolvatované sušením vo vákuu alebo zahrievaním. Ak je však odstránených viac než 75 % maximálne prípustného rozpúšťadla (maximálne prípustné je hemisolvatované), získa sa lopinavir amorfny. Preto teda solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II obsahujú od okolo 0,125 molekuly rozpúšťadla na molekulu lopinaviru do okolo 0,5 molekuly rozpúšťadla na molekulu lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II obsahujú relatívne malé polárne organické rozpúšťadla. Príklady takýchto relatívne malých polárnych organických rozpúšťadiel zahŕňujú metanol, etanol, n-propylalkohol, izopropylalkohol, n-butylalkohol, izobutylalkohol, *terc*-butylalkohol, n-amylalkohol, izoamylalkohol, *terc*-pentanol, etylacetát, acetón, tetrahydrofurán, chloroform, metylénchlorid, propylénglykol, metyl(etyl)ketón, dimetylsulfoxid a podobne.

Pri preferovanom uskutočnení sú solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II vzhľadom na iné formy lopinaviru, vrátane amorfných, hydratovaných foriem, iných solvatovaných foriem, nesolvatovaných a desolvatovaných foriem, v podstate čisté.

Zistilo sa, že FT mid-infračervené spektrum tuhého stavu je prostriedok na charakterizáciu solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II a odlíšenie solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II od iných kryštalických foriem lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II) majú charakteristické FT mid - IČ pásy tuhého stavu uvedené v Tabuľke 2. Tabuľka 2 ukazuje rozmedzie polôh maximálnych absorpčných pásov pre každý z 18 charakteristických pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre solvatova-

ných kryštalických foriem lopinaviru typu II. To znamená, že každá hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu II bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí (od minima do absorpčného pásu) pre každé z maxím uvedených v Tabuľke 2.

Najcharakteristickejšie pre solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu I) sú polohy pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre pre vibrácie amidového karbonylu. Tieto pásy pre hydratované formy lopinaviru typu II ležia v rozsahu $1\,661 - 1\,673\text{ cm}^{-1}$, $1\,645 - 1\,653\text{ cm}^{-1}$ a $1\,619 - 1\,629\text{ cm}^{-1}$. Ktorákoľvek solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu II (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II) bude mať maximum absorpčného pásu v polohe pri rozmedzí $1\,661 - 1\,673\text{ cm}^{-1}$, maximum v polohe pri rozmedzí $1\,645 - 1\,653\text{ cm}^{-1}$ a maximum v polohe pri rozmedzí $1\,619 - 1\,629\text{ cm}^{-1}$.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II) sú charakterizované ďalej v tuhom stave infračerveným maximom v polohe u každého rozmedzia medzi $776 - 781\text{ cm}^{-1}$, $767 - 771\text{ cm}^{-1}$, $747 - 758\text{ cm}^{-1}$ a $742 - 746\text{ cm}^{-1}$.

Tabuľka 2

Rozmedzie polôh maxím FT mid - IČ pásov tuhého stavu pre solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II

Minimum cm^{-1}	Maximum cm^{-1}	Intenzita*
3 391	3 415	M
3 324	3 340	MS
3 057	3 063	W
3 023	3 029	W
2 961	2 970	M
2 913	2 938	W

2 866	2 879	W
1 661	1 673	S
1 645	1 653	S
1 619	1 629	VS
1 540	1 548	MS
1 514	1 522	S
1 450	1 456	MS
1 418	1 426	M
1 302	1 309	M
1 181	1 193	MS
1 089	1 095	M
1 045	1 056	W

- W = slabá; M = stredná; MS = stredne silná; S = silná; VS = veľmi silná.

FT mid - IČ spektrá tuhého stavu solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II (izopropylalkohol, etylacetát, chloroform) sú uvedené na obrázkoch 9, 10, 11, 12 a 13. FT spektrá blízkeho IČ žiarenia pre tuhý stav solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu II (izopropylalkohol, etylacetát, chloroform) sú uvedené na obrázkoch 14, 15, 16, 17 a 18.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II môžu byť pripravené suspendovaním prebytku tuhého lopinaviru v rozpúšťadle a ponechaním suspenzie, aby sa po čase ustanovila rovnováha. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu II sa potom izoluje filtráciou.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II môžu byť pripravené tiež ochladením presýteného roztoku lopinaviru v rozpúšťadle spolu s pridaním alebo bez pridaní očkovacích kryštálov. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu II sa potom izoluje filtráciou.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II môžu byť pripravené tiež tým, že sa z roztoku lopinaviru ponechá pomaly odparovať rozpúšťadlo. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu II sa potom izoluje filtráciou.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu II môžu byť pripravené aj tak, že sa k zahrievanému roztoku lopinaviru v rozpúšťadle pridáva antisolvent,

čím sa zavedie kryštalizácia. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu II sa potom izoluje filtráciou.

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre hemisolvát kryštalickej formy lopinaviru typu II s etylacetátom a hemisolvát kryštalickej formy lopinaviru typu II s chloroformom sú nasledujúce.

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre hemisolvát kryštalickej formy lopinaviru typu II s etylacetátom

Experimentálne detaily

Kryštalové údaje

Kryštalová sústava	Jednoklonná
Parametre mriežky	$a = 11,3456 (1) \text{ \AA}$ $b = 33,9490 (2) \text{ \AA}$ $c = 9,8641 (2) \text{ \AA}$ $\beta = 89,930 (1)^\circ$ $V = 3\,799,37 (7) \text{ \AA}^3$
Priestorová grupa	$P2_1 (\#4)$
Z hodnota	4
$D_{\text{vypočítané}}$	$1,18 \text{ g / cm}^3$
Meranie intenzity	
Difraktometer	Bruker SMART
Radiácia	$\text{Mo K}\alpha (\lambda = 0,7107 \text{ \AA})$
Teplota	okolia
$2\theta_{\text{max}}$	$46,7^\circ$
Korekcia	Lorentzova polarizácia
Počet meraných reflexií	celkom: 14 824
	jednoznačných : 5 211

Riešenie štruktúry a spresnenie

Počet pozorovaní [$I > 3,0 \sigma(I)$]	4 411
Počet premenných	882
Reflexia / pomer parametrov	5,0
Rezidua: R ; R_w	0,104; 0,099

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre hemisolvát kryštalickej formy lopinaviru typu II s chloroformom

Experimentálne detaily

Kryštálové údaje

Kryštálová sústava	Ortorombická
Parametre mriežky	$a = 9,7703 (51) \text{ \AA}$ $b = 33,410 (2) \text{ \AA}$ $c = 11,4874 (6) \text{ \AA}$ $V = 3\,749,8 (3) \text{ \AA}^3$
Priestorová grupa	$P2_12_12$ (#18)
Z hodnota	4
$D_{\text{vypočítané}}$	$1,22 \text{ g / cm}^3$

Meranie intenzity

Difraktometer	Bruker SMART
Radiácia	$\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$)
Teplota	okolia
$2\theta_{\text{max}}$	$46,7^\circ$
Korekcia	Lorentzova polarizácia
Počet meraných reflexií	celkom: 14 960 jednoznačných : 4 359

Riešenie štruktúry a spresnenie

Počet pozorovaní [$I > 3,0 \sigma(I)$]	4 234
--	-------

Počet premenných	438
Reflexie / pomer parametrov	9,67
Rezidua: R; R _w	0,094; 0,104

Typ III

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III sú vhodné na rafináciu a izoláciu lopinaviru počas finálnych krokov spôsobu prípravy lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III sú platné najmä na získavanie kryštalického lopinaviru, ktorý je bez, alebo má veľmi znížené množstvo rôznych nečistôt, ktoré vznikajú počas spôsobu prípravy lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III sú termodynamicky stabilnými kryštalickými formami izolovanými z rozpúšťadiel, ktoré obvykle obsahujú hydrofóbne organické rozpúšťadlá alebo rozpúšťadlá príliš veľké než aby sa hodili do kryštálovej mriežky solvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu II. Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III obsahujú rozpúšťadlá vrátane n-hexanolu, n-oktanolu, 3-etyl-3-pentanolu, polyetylénglykolu, etylacetátu, izopropylacetátu, n-butylacetátu, glyceroltriacetátu, acetónu, metyl(izobutyl)ketónu, 2,4-dimetyl-pentanónu, α -tetralónu, metyl(*terc*-butyl)éteru, 2,2,4,4-tetrametyltetrahydrofuránu, izosorbid dimetyléteru, toluénu, tetralínu, nitrobenzénu, p-xylénu, sulfolánu, hexánu, heptánu, dekalínu, olejovej kyseliny a podobne.

Pri preferovanom uskutočnení sú solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III v podstate čisté vzhľadom na iné formy lopinaviru, vrátane amorfných, hydratovaných foriem, iných solvatovaných foriem, nesolvatovaných a desolvatovaných foriem.

Zistilo sa, že FT mid-infračervené spektrum tuhého stavu je prostriedok na charakterizáciu solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III a na odlíšenie solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III od iných kryštalických foriem lopinaviru.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III) majú charakteristické FT mid - IČ pásy tuhého stavu uvedené v Tabuľke 3. Tabuľka 3 ukazuje rozmedzie polôh maxím pre každý zo 16 charakteristických pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III. To znamená, že každá hydratovaná kryštalická forma lopinaviru typu III bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí (od minima do absorpčného pásu) pre každé z maxím uvedených v Tabuľke 3.

Najcharakteristickejšie pre solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III) sú polohy pásov v FT spektre stredného infračerveného žiarenia (mid-IČ) pre vibrácie amidového karbonylu. Pás pre hydratované formy lopinaviru typu III ležia v rozsahu $1\ 655 - 1\ 662\ \text{cm}^{-1}$. V mnohých prípadoch je pre hydratované formy lopinaviru typu III druhý pás umiestnený v rozsahu $1\ 636 - 1\ 647\ \text{cm}^{-1}$. V niektorých prípadoch sa však druhý pás (v rozsahu $1\ 636 - 1\ 647\ \text{cm}^{-1}$) objavuje ako ramienko na páse prvom, alebo nie je dosť dobre od prvého pásu oddelený, aby bol ako druhý pás rozlíšiteľný. Každá solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III) bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí $1\ 655 - 1\ 662\ \text{cm}^{-1}$ a môže mať tiež polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí $1\ 636 - 1\ 647\ \text{cm}^{-1}$.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistých hydratovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III) sú charakterizované ďalej v tuhom stave infračerveným maximom v polohe v každom rozmedzí medzi $772 - 776\ \text{cm}^{-1}$, $766 - 770\ \text{cm}^{-1}$ a $743 - 747\ \text{cm}^{-1}$.

Ako je ukázané na obrázku 31, sú polohy uhla dva-teta pre charakteristické píky v röntgenovom difraktograme práškovitej solvatovanej (etylacetát) kryštalickej formy lopinaviru typu III [vrátane v podstate čistých solvatovaných (etylacetát) kryštalických foriem lopinaviru] : $4,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,52^\circ \pm 0,1^\circ$, $7,32^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,82^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,96^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,49^\circ \pm 0,1^\circ$ a $19,31^\circ \pm 0,1^\circ$.

Tabuľka 3

Rozmedzie polôh maxím u FT mid - IČ pásov tuhého stavu pre solvatované a desolvatované kryštalické formy lopinaviru typu III

Minimum cm ⁻¹	Maximum cm ⁻¹	Intenzita*
3 394	3 405	S
3 378	3 302	MS
3 061	3 071	W
3 024	3 033	W
2 954	2 965	M
2 924	2 939	W
2 853	2 872	W
1 655	1 662	VS
1 636	1 647	S
1 517	1 525	S
1 501	1 513	MS
1 450	1 455	MS
1 300	1 309	MS
1 193	1 200	MS
1 090	1 098	W
1 051	1 057	M

- W = slabá; M = stredná; MS = stredne silná; S = silná; VS = veľmi silná.

FT mid - IČ spektrum tuhého stavu etylacetátom solvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III je uvedené na obrázku 19. FT spektrum blízkeho IČ žiarenia pre tuhý stav etylacetátom solvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III je uvedené na obrázku 20.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III môžu byť pripravené suspendovaním prebytku tuhého lopinaviru v rozpúšťadle a ponechaním suspenzie, aby po čase došlo k rovnováhe. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III sa potom izoluje filtráciou.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III môžu byť pripravené tiež ochladením presýteného roztoku lopinaviru v rozpúšťadle spolu s pridaním alebo bez pridanía očkovacích kryštálov. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III sa potom izoluje filtráciou.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III môžu byť pripravené tiež tak, že sa z roztoku lopinaviru ponechá pomaly odparovať rozpúšťadlo. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III sa potom izoluje filtráciou.

Solvatované kryštalické formy lopinaviru typu III môžu byť pripravené aj tak, že sa k zahrievanému roztoku lopinaviru v rozpúšťadle pridáva antisolvent, čím sa zavedie kryštalizácia. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III sa potom izoluje filtráciou.

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre etylacetátom solvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu III

Experimentálne detaily

Kryštalové údaje

Kryštalová sústava	Ortorombická
Parametre mriežky	$a = 23,961 (9) \text{ \AA}$ $b = 27,58 (1) \text{ \AA}$ $c = 11,967 (4) \text{ \AA}$ $V = 7\,907 (5) \text{ \AA}^3$
Priestorová grupa	C222 ₁ (#20)
Z hodnota	8

Meranie intenzity

Difraktometer	Rigaku AFC5R
Radiácia	Cu K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$)
Teplota	okolia
$2\theta_{\max}$	120,2 °

Korekcie	Lorentzova polarizácia
	Absorpcia (trans. faktory: 0,87 - 1,00)
Počet meraných reflexií	celkom: 6 520
	jednoznačných : 6 520
Riešenie štruktúry a spresnenie	
Počet pozorovaní [$I > 3,0 \sigma(I)$]	2 154
Počet premenných	443
Reflexia / pomer parametrov	4,86
Rezidua: R; R_w	0,096; 0,093

Jeden príklad desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III bol pripravený z acetonitrilu. Zo všetkých ostatných rozpúšťadiel nebolo možné úplne desolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu III pripraviť.

Desolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III je užitočná pri rafinácii a izolácii lopinaviru a pri príprave farmaceutických kompozícií na podávanie lopinaviru.

Zistilo sa, že FT mid-infračervené spektrum tuhého stavu je prostriedok na charakterizáciu desolvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III a na odlíšenie desolvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu III od iných kryštalických foriem lopinaviru s výnimkou solvatovanej kryštalickej formy typu III.

Desolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistej desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III) má tiež charakteristické absorpčné pásy v FT mid - IČ spektre tuhého stavu uvedené v Tabuľke 3. Tabuľka 3 ukazuje rozmedzie polôh maxim pre každý z 16 charakteristických absorpčných pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III. To znamená, že desolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III bude mať polohu maxima v roz-

medzí (od minima do absorpčného pásu) danom pre každý z absorpčných pásov uvedených v Tabuľke 3.

Najcharakteristickejšie pre desolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistej solvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III) sú polohy absorpčných pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre pre vibrácie amidového karbonylu. Pre desolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu III leží pás v rozsahu $1\,655 - 1\,662\text{ cm}^{-1}$. V mnohých prípadoch sa pre desolvatované formy lopinaviru typu III objavuje druhý pás (v rozsahu $1\,636 - 1\,647\text{ cm}^{-1}$) ako ramienko na páse prvom, alebo nie je dosť dobre od prvého pásu oddelený, aby bol ako druhý pás rozlíšiteľný. Ktorákoľvek desolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistej solvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III) bude mať polohu maxima v rozmedzí $1\,655 - 1\,662\text{ cm}^{-1}$ a môže mať tiež polohu maxima v rozmedzí $1\,636 - 1\,647\text{ cm}^{-1}$ ako ramienko na maxime v polohe v rozmedzí $1\,655 - 1\,662\text{ cm}^{-1}$.

FT spektrum stredného infračerveného žiarenia tuhého stavu desolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III je uvedené na obrázku 21. FT spektrum blízkeho infračerveného žiarenia tuhého stavu desolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III je uvedené na obrázku 22. Röntgenový difraktogram desolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III v práškovitom stave je na obrázku 23. 100 MHz spektrum ^{13}C magnetickej nukleárnej rezonancie tuhého stavu desolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III je na obrázku 24. DSC termogram tuhého stavu desolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III je na obrázku 25.

Keď sa vykonáva diferenčná skenovacia kalorimetria s rýchlosťou snímania $1\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ u vzorky, ktorá po zahrievaní pri $1\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ stratila 0,0 % svojej pôvodnej hmotnosti, vykazuje DSC termogram tuhého stavu desolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III endoterm topenia s počiatkom pri $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ a vrcholom pri $98\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 18\text{ J/g}$).

Ako je ukázané na obrázku 23, polohy uhla dva-teta pre charakteristické píky v röntgenovom difraktograme práškovitej desolvovanej kryštalickej for-

my lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistej desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III) sú: $4,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,39^\circ \pm 0,1^\circ$, $7,32^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,81^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,20^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,81^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,77^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,45^\circ \pm 0,1^\circ$ a $17,70^\circ \pm 0,1^\circ$.

Výhodnejšie, ako je uvedené na obrázku 23, je desolvatovaná kryštalickej forma lopinaviru typu III (vrátane v podstate čistej desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III) v röntgenovom difraktograme práškovitej formy charakterizovaná píkmi, majúcimi polohy uhla dva-teta: $4,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $6,39^\circ \pm 0,1^\circ$, $7,32^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,81^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,20^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,81^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,77^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,45^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,70^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,68^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,92^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,06^\circ \pm 0,1^\circ$ a $22,76^\circ \pm 0,1^\circ$.

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre desolvatovanú kryštalickej formu lopinaviru typu III

Experimentálne detaily

Kryštálové údaje

Kryštálová sústava

Ortorombická

Parametre mriežky

$a = 24,0465 (10) \text{ \AA}$

$b = 27,5018 (11) \text{ \AA}$

$c = 11,9744 (3) \text{ \AA}$

$V = 7\,918,9 (8) \text{ \AA}^3$

Priestorová grupa

$C222_1$ (#20)

Z hodnota

8

$D_{\text{vypočítané}}$

$1,055 \text{ g / cm}^3$

Meranie intenzity

Difraktometer

Nonius KappaCCD

Radiácia

Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)

Teplota

okolia

$2\theta_{\text{max}}$

61°

Počet meraných reflexií

celkom: 28 494

jednoznačných : 5 148

Riešenie štruktúry a spresnenie

Počet pozorovaní [$I > 2,0 \sigma(I)$]	4 069
Počet premenných	442
Reflexia / pomer parametrov	9,21
Rezidua: R ; R_w	0,056; 0,116

Pri inom uskutočnení predkladaného vynálezu existuje ešte nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru. Kvôli identifikácii je nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru tohto uskutočnenia označovaná ako typ IV.

Nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV je užitočná pri rafinácii a izolácii lopinaviru a pri príprave farmaceutických kompozícií na podávanie lopinaviru.

Pri preferovanom uskutočnení sú solvatované kryštalické formy lopinaviru typu IV vzhľadom na ostatné formy lopinaviru, vrátane amorfných, hydratovaných foriem, solvatovaných foriem, nesolvatovaných a desolvatovaných foriem, v podstate čisté.

Zistilo sa, že FT mid-infračervené spektrum tuhého stavu je prostriedok na charakterizáciu nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV a na odlíšenie nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV od iných kryštalických foriem lopinaviru.

Nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV (vrátane v podstate čistej nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV) má charakteristické absorpčné pásy v FT mid - IČ spektre tuhého stavu uvedené v tabuľke 4. Tabuľka 4 ukazuje rozmedzie polôh maxím pre každý z 19 charakteristických pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV. To znamená, že akákoľvek nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí (od minima do maxima) uvedenom pre každé z maxím v tabuľke 4. Ak je mid-IČ spektrum snímané s rozlíšením 4 cm^{-1} , môže byť tiež v jed-

nej alebo viacerých polohách zaznamenané maximum nasledujúcich ďalších charakteristických pásov: $1\,668 - 1\,674\text{ cm}^{-1}$ (silné), $1\,656 - 1\,662\text{ cm}^{-1}$ (silné), $1\,642 - 1\,648\text{ cm}^{-1}$ (silné). Pri vyššom rozlíšení alebo po Fourierovej transformácii sú tieto dodatočné absorpčné pásy rozlíšiteľné.

Najcharakteristickejšie pre nesolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu IV (vrátane v podstate čistých solvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu IV) sú polohy pásov stredného infračerveného žiarenia v FT mid-IČ spektre tuhého stavu pre vibrácie amidového karbonylu. Tieto pásy pre nesolvatované formy lopinaviru typu IV ležia v rozsahu $1\,680 - 1\,685\text{ cm}^{-1}$ a $1\,625 - 1\,630\text{ cm}^{-1}$. Okrem toho, najmä pri vyššom rozlíšení, sú pásy umiestnené v rozmedziach $1\,668 - 1\,674\text{ cm}^{-1}$, $1\,656 - 1\,662\text{ cm}^{-1}$ a $1\,642 - 1\,648\text{ cm}^{-1}$. Akákoľvek nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV (vrátane v podstate čistých nesolvatovaných kryštalických foriem lopinaviru typu IV) bude mať polohu maxima absorpčného pásu v rozmedzí $1\,680 - 1\,685\text{ cm}^{-1}$, polohu maxima v rozmedzí $1\,625 - 1\,630\text{ cm}^{-1}$ a môže mať tiež maximum v polohe v rozmedzí $1\,668 - 1\,674\text{ cm}^{-1}$, maximum v rozmedzí $1\,656 - 1\,662\text{ cm}^{-1}$ a maximum v rozmedzí $1\,642 - 1\,648\text{ cm}^{-1}$.

Nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV (vrátane v podstate čistej nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV) je v tuhom stave charakterizovaná ďalej infračerveným maximom v polohe v každom rozmedzí medzi $780 - 784\text{ cm}^{-1}$, $764 - 768\text{ cm}^{-1}$ a $745 - 749\text{ cm}^{-1}$.

Tabuľka 4

Rozmedzie polôh maxím u FT mid - IČ pásov tuhého stavu pre nesolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu IV

Minimum cm^{-1}	Maximum cm^{-1}	Intenzita*
3 433	3 439	M
3 415	3 421	M
3 406	3 412	M
3 338	3 345	MS

3 309	3 315	M
3 272	3 278	M
3 082	3 089	W
3 025	3 030	W
2 959	2 965	M
2 926	2 932	W
2 870	2 875	W
1 680	1 685	S
1 625	1 630	VS
1 514	1 526	S
1 451	1 456	MS
1 306	1 312	M
1 189	1 194	M
1 089	1 094	W
1 044	1 050	M

- W = slabá; M = stredná; MS = stredne silná; S = silná; VS = veľmi silná.

Nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV má FT spektrum stredného infračerveného žiarenia, FT spektrum blízkeho infračerveného žiarenia, röntgenový difraktogram práškovitého stavu, spektrum ^{13}C magnetickej nukleárnej rezonancie tuhého stavu a termogram diferenčnej skenovacej kalorimetrie (DSC) uvedené na obrázkoch 26, 27, 28, 29 respektíve 30.

Ako je ukázané na obrázku 28, polohy uhla dva-teta pre charakteristické píky v röntgenovom difraktograme práškovitej nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV (vrátane v podstate čistej nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV) sú: $6,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,14^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,09^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,01^\circ \pm 0,1^\circ$ a $18,53^\circ \pm 0,1^\circ$.

Výhodnejšie, ako je na obrázku 28 uvedené, je nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV (vrátane v podstate čistej nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV) v röntgenovom difraktograme práškovitej formy charakterizovaná píkmami majúcimi tieto polohy uhla dva-teta: $6,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,14^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,80^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,04^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,09^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,01^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,26^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,53^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,47^\circ \pm 0,1^\circ$ a $25,35^\circ \pm 0,1^\circ$.

Keď sa vykonáva diferenčná skenovacia kalorimetria s rýchlosťou snímania 1 °C / min do 150 °C, vykazuje DSC termogram tuhého stavu nesolvovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV endoterm topenia s počiatkom pri 117 °C a vrcholom pri 122 °C ($\Delta H = 47 \text{ J/g}$).

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre nesolvovanú kryštalickú formu lopinaviru typu IV sú nasledujúce:

Röntgenové parametre monokryštálu a experimentálne detaily pre nesolvovanú kryštalickú formu lopinaviru typu IV

Experimentálne detaily

Kryštalové údaje

Kryštalová sústava

Ortorombická

Parametre mriežky

$a = 15,065 (8) \text{ \AA}$

$b = 25,27 (1) \text{ \AA}$

$c = 9,732 (3) \text{ \AA}$

$V = 3\,704 (3) \text{ \AA}^3$

Priestorová grupa

$P2_12_12_1$ (#20)

Z hodnota

4

$D_{\text{vypočítané}}$

1,13 g / cm³

Meranie intenzity

Difraktometer

RigakuAFC5R

Radiácia

Cu K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$)

Teplota

okolia

$2\theta_{\text{max}}$

120,2°

Korekcia

Lorentzova polarizácia

Absorpcia (trans. faktory:

0,8362 - 0,9496)

Počet meraných reflexií

celkom: 3 145

Riešenie štruktúry a spresnenie

Počet pozorovaní [$I > 3,0 \sigma(I)$]	1 434
Počet premenných	415
Reflexia / pomer parametrov	3,46
Rezidua: R; R_w	0,081; 0,085

Nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV môže byť pripravená z acetonitrilu pomalým ochladzovaním a pomalým odparovaním nasýteného roztoku alebo vystavením amorfného lopinaviru do atmosféry acetonitrilu. Okrem toho, aby sa nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV získalo viac, môže byť roztok lopinaviru v acetonitrile naočkovaný kryštálmi nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 je röntgenový difraktogram prášku hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúci okolo 0,5 molekuly vody na molekulu lopinaviru.

Obrázok 2 je 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúce okolo 0,5 molekuly vody na molekulu lopinaviru.

Obrázok 3 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúce okolo 0,5 molekuly vody na molekulu lopinaviru v tuhom stave.

Obrázok 4 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúce okolo 0,5 molekuly vody na molekulu lopinaviru v tuhom stave.

Obrázok 5 je röntgenový difraktogram prášku vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I.

Obrázok 6 je 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I.

Obrázok 7 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I v tuhom stave.

Obrázok 8 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I v tuhom stave.

Obrázok 9 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s izopropylalkoholom v tuhom stave.

Obrázok 10 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s izopropylalkoholom v tuhom stave majúce podľa termogravimetrie 2 % rozpúšťadla.

Obrázok 11 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s etylacetátom v tuhom stave.

Obrázok 12 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s etylacetátom v tuhom stave, majúce podľa termogravimetrie menej než 0,5 mólu etylacetátu na 2 móly lopinaviru.

Obrázok 13 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s chloroformom v tuhom stave.

Obrázok 14 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s izopropylalkoholom v tuhom stave.

Obrázok 15 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s izopropylalkoholom v tuhom stave majúce podľa termogravimetrie 2 % rozpúšťadla.

Obrázok 16 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s etylacetátom v tuhom stave.

Obrázok 17 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s etylacetátom v tuhom stave, majúce podľa termogravimetrie menej než 0,5 mólu etylacetátu na 2 móly lopinaviru.

Obrázok 18 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s chloroformom v tuhom stave.

Obrázok 19 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti etylacetátom solvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III v tuhom stave.

Obrázok 20 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti etylacetátom solvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III v tuhom stave.

Obrázok 21 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III v tuhom stave.

Obrázok 22 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III v tuhom stave.

Obrázok 23 je röntgenový difraktogram prášku desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III.

Obrázok 24 je 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III.

Obrázok 25 je termogram diferenčnej skenovacej kalorimetrie (DSC) pre desolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu III.

Obrázok 26 je FT spektrum v strednej infračervenej oblasti nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV v tuhom stave.

Obrázok 27 je FT spektrum v blízkej infračervenej oblasti nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV v tuhom stave.

Obrázok 28 je röntgenový difraktogram prášku nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV.

Obrázok 29 je 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV.

Obrázok 30 je termogram diferenčnej skenovacej kalorimetrie (DSC) pre nesolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu IV.

Obrázok 31 je röntgenový difraktogram prášku solvatovanej (etylacetát) kryštalickej formy lopinaviru typu III.

Nasledujúce príklady budú slúžiť na ďalšiu ilustráciu prípravy nových kryštalických foriem lopinaviru podľa vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I

V zmesi 20 ml etanolu a 40 ml vody bol pri teplote miestnosti pripravený nasýtený roztok lopinaviru. Nasýtený roztok bol pri teplote miestnosti miešaný a pomocou injekčného čerpadla bola rýchlosťou 0,15 ml / min pomaly pridávaná voda (54 ml). Po miešaní cez noc bol odsatím odfiltrovaný vzniknutý precipitát (kryštály).

Príklad 2

Príprava vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I

Skúmavka pre NMR bola naplnená 1,75 ml vody. Potom bola hladina vody veľmi opatrne prevrstvená 0,5 ml roztoku lopinaviru v etanole (99,482 mg lopinaviru v ml etanolu). Skúmavka bola zazátkovaná, aby sa zabránilo odparovaniu a bola ponechaná nerušene stáť. Kryštály hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúce viac než 0,5 molekuly vody na molekulu lopinaviru boli získané po asi 30 dňoch.

Príklad 3

Príprava vyššie hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I

Lopinavir (30 g) bol rozpustený v zmesi 360 ml deionizovanej destilovanej vody a 418 ml 96 % etanolu zahrievaním pri asi 60 °C za mierneho miešania. Horúci roztok bol prefiltrovaný, aby sa odstránil nerozpustený materiál. Filtrát bol pomaly ochladený za mierneho miešania na teplotu miestnosti a v tomto štádiu bol naočkovaný asi 50 mg produktu z príkladu 1. Zmes bola pri teplote miestnosti miešaná po tri dni miernou rýchlosťou. Vzniknutá zmes bola prefiltrovaná pod vákuom. Odfiltrovaná tuhá látka bola prenesená na filtračný papier a prípadné hrudky boli jemným manipulovaním so špachtľou rozdrvené. Tuhá látka bola potom prenesená na sklenenú kryštalizačnú misku a umiestnená do exsikátora nad nasýtený roztok chloridu sodného, aby sa udržala konštantná relatívna vlhkosť 75 %. Po dvanásť dennom sušení pri teplote miestnosti (24 ± 1 °C) a 75 % relatívnej vlhkosti sa získalo okolo 20,5 g žiadanej hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru. Röntgenový difraktogram prášku (Obr. 5), 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu (Obr. 6), FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 7), FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 8). Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 4,3 % prchavých podielov.

Príklad 4

Príprava hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúca okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru

Produkt z príkladu 3 (okolo 100 mg) bol naplnený do držiaku vzorky röntgenového difraktometra pre prášok, vybaveného komôrkou s regulovanou atmosférou vzorky a vyhrievanou podložkou. Vzorka bola v atmosfére suchého dusíka zahrievaná pri 1 °C / min na 30 °C a pri tejto teplote bola udržiavaná. Konverzia na hemihydrát bola úplná za 60 - 90 minút. Práškový röntgenový difraktogram (Obr. 1).

Príklad 5

Príprava hydratovanej kryštalickej formy lopinaviru typu I obsahujúca okolo 0,5 molekúl vody na molekulu lopinaviru

Produkt z príkladu 3 (1g) bol v tenkej vrstve umiestnený v polypropylénovej lodičke na váženie a cez noc bol pri teplote okolia sušený vo vákuovej sušiarne pri zhruba -65 kPa. Vznikajúci hygroskopický produkt (hemihydrát lopinaviru) bol prenesený do sklenených fiól a opäť sušený 6 hodín pri teplote okolia pri okolo -65 kPa. Fioly boli potom rýchlo uzatvorené polypropylénovými zátkami a uložené v exsikátore nad bezvodým síranom vápenatým. 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu (Obr. 2), FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 3), FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 4). Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 2 % prchavých podielov.

Príklad 6

Príprava hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru s izopropylalkoholom typu II

Lopinavir (16 g) bol rozpustený v 50 ml izopropylalkoholu zahrievaním zmesi na vyhrievanej platni do teploty varu za miešania magnetickým miešadlom. Potom bol roztok ochladený na teplotu miestnosti a vytvoril sa precipitát. Vzniknutá zmes bola pri teplote miestnosti miešaná 24 hodín práve takým miešaním, aby dostačovalo udržiavať precipitát v suspenzii. Precipitát bol odsatím zhromaždený a vysušený na vzduchu, takže poskytol 9,9 g hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru typu II s izopropylalkoholom. Termogravimetria produktu ukazovala na prítomnosť prchavých podielov, ktoré zodpovedajú 1 mólu izopropylalkoholu vždy na dva móly lopinaviru. Analýza röntgenovou difrakciou prášku potvrdila, že produkt bol kryštalický a infračervená spektrometria potvrdila, že produkt je solvatovanou kryštalickou formou lopinaviru typu II. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 9). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 14).

Príklad 7

Príprava solvátu kryštalickej formy lopinaviru s izopropylalkoholom typu II (1,6 hmotn. % izopropylalkoholu termogravimetriou)

Lopinavir (16 g) bol suspendovaný v 2,5 ml izopropylalkoholu v sklenej nádobke obsahujúcej štyri sklenené korálky s priemerom 4 mm na podporu miešania. Nádobka bola uzatvorená a suspenzia bola prevrátená z jedného konca na druhý pri teplote miestnosti počas štyroch mesiacov. Potom bola suspenzia prenesená do Petriho misky a rozpúšťadlo sa nechalo pomaly odpariť. Potom bola Petriho miska umiestená do vákuovej sušiarne, ktorá bola potom zahriata na 50 °C a vzorka bola sušená pri -65 kPa a pri 50 °C 25 dní a tak poskytla titulnú zlúčeninu. Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 1,6 % prchavých podielov.

Príklad 7

Príprava solvátu kryštalickej formy lopinaviru s izopropylalkoholom typu II (2 hmotn. % izopropylalkoholu termogravimetriou)

Vzorka produktu z príkladu 6 bola prepláchnutá heptánom a potom dva dni sušená v rotačnej odparke. Zvyšok bol prenesený na Petriho misku a sušený vo vákuovej sušiarne, ktorá bola potom zahriata na 50 °C a vzorka bola sušená pri -65 kPa a pri 50 °C 3 dni a tak poskytla titulnú zlúčeninu. Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 2 % prchavých podielov. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 10). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 15).

Príklad 9

Príprava hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru s etylacetátom typu II

Príklad 9A

Príprava surového lopinaviru

Surový lopinavir pripravený podľa U.S. patentu č. 5,914332 (príklad 38) zo soli (S)-pyroglutámovej kyseliny a (2S,3S,5S)-2-amino-3-hydroxy-5-[2S-(1-tetrahydropyrimid-2-onyl)-3-metylbutanoyl]amino-1,6-difenylhexánu (okolo 85 g, korigované na obsah rozpúšťadla) bol rozpustený v 318,5 g etylacetátu a roztok bol vo vákuu skoncentrovaný na olej. Zvyšok bol rozpustený v 225 g etylacetátu a vo vákuu skoncentrovaný na olej druhý raz. Rezíduum bolo pri 65 °C rozpustené v etylacetáte (približne 300 ml), prefiltrované, aby sa odstránili stopy nerozpustených tuhých látok a vo vákuu bolo skoncentrované na penu. Pena bola rozpustená v 338 g etylacetátu a tento roztok bol rozdelený na štyri rovnaké časti.

Príklad 9B

Príprava hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru s etylacetátom typu II

Jedna časť roztoku lopinaviru pripraveného v príklade 9A bola vo vákuu skoncentrovaná na olej a potom rozpustená v 50 ml absolútneho etanolu. Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu. Zostatok bol udržiavaný pod vákuom za zahrievania (približne 50 °C - 60 °C) ďalších 30 minút. Vzniknutá pena bola rozpustená v etylacetáte (87 ml) pri teplote okolia. Po menej než piatich minútach miešania boli zrejmé tuhé častice. Vzniknutá kaša bola 16 hodín miešaná a potom bola zriedená 87 ml heptánu. Po troch hodinách boli tuhé častice zhromaždené filtráciou, premyté 36 ml zmesi AcOEt / heptány (1 : 1 objemovo) a sušené vo vákuu pri 60 °C 72 hodín, pričom poskytli 19,4 g hemisolvátu lopinaviru s etylacetátom typu II. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 11). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 16). Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 4,4 % prchavých podielov.

Príklad 9C

Alternatívna príprava hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru s etylacetátom typu II

Surový lopinavir pripravený podľa U.S. patentu č. 5,914332 (príklad 38) zo soli (S)-pyroglutámovej kyseliny a (2S,3S,5S)-2-amino-3-hydroxy-5-[2S-(1-tetrahydropyrimid-2-onyl)-3-metylbutanoyl]amino-1,6-difenylhexánu (okolo 20 g, korigované na obsah rozpúšťadla) bol rozpustený v 118 g etylacetátu a potom bol vo vákuu skoncentrovaný na olej. Zvyšok bol rozpustený v 95,7 g etylacetátu pri 46 °C a potom vo vákuu skoncentrovaný na olej. Rezíduum bolo pri 64 °C rozpustené v 95,8 g etylacetátu. Meranie vlhkosti pomocou KF vykázalo menej než 0,05 % vody. Roztok produktu bol ochladený na 41 °C a naočkováný 0,20 g produktu z príkladu 9B. Roztok bol ochladený na 35 °C a pri tejto teplote bol miešaný 1,25 hodiny. Získaná kaša bola potom počas 10 minút ochladená na 15 °C a pri 15 °C - 18 °C bola miešaná 1,5 hodiny. Tuhé častice boli zhromaždené filtráciou, premyté 13,3 g etylacetátu, vo vákuu boli 16 hodín sušené pri 56 °C - 58 °C a poskytli 12,3 g hemisolvátu lopinaviru s etylacetátom typu II.

Príklad 10A

Príprava solvátu kryštalickej formy lopinaviru s etylacetátom typu II (majúceho menej než 0,5 mólu etylacetátu na 2 móly lopinaviru podľa termogravimetrie)

Jedna časť roztoku lopinaviru pripraveného v príklade 9A bola vo vákuu skoncentrovaná na olej a potom rozpustená v 50 ml absolútneho etanolu. Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu. Zvyšok bol udržiavaný pod vákuom za zahrievania (približne 50 °C - 60 °C) ďalších 30 minút. Ku vzniknutej pene boli ako očkovacie kryštály pridané kryštály produktu z príkladu 9B. Penovitý zvyšok bol rozpustený v etylacetáte (87 ml) pri teplote okolia. Po menej než piatich minútach miešania boli zrejme tuhé častice. Vzniknutá kaša bola 16 hodín miešaná a potom bola zriedená 87 ml heptánu. Po troch hodinách boli tuhé častice zhromaždené filtráciou, premyté 36 ml zmesi AcOEt / heptány (1 : 1 obje-

movo) a 72 hodín sušené vo vákuu pri 60 °C, pričom poskytli 19,37 g solvátu lopinaviru s etylacetátom typu II. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 12). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 17). Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 1,7 % prchavých podielov.

Príklad 10B

Alternatívna príprava solvátu kryštalickej formy lopinaviru s etylacetátom typu II (majúceho menej než 0,5 mólu etylacetátu na 2 móly lopinaviru podľa termogravimetrie)

Roztok surového lopinaviru pripraveného podľa U.S. patentu č. 5,914332 (príklad 2; reakcia 17 g (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetylfenoxyacetyl)amino-3-hydroxy-5-amino-1,6-difenylhexánu s 8 g kyseliny 2S-(1-tetrahydropyrimid-2-onyl)-3-metylbutanovej cestou EDAC / HOBt reakcie) v izopropylacetáte (okolo 250 ml) a bol vo vákuu skoncentrovaný na olej. Zvyšok bol rozpustený v 250 ml etylacetátu a vo vákuu skoncentrovaný na penu. Pena bola rozpustená v 120 ml teplého etylacetátu. Roztok bol rozdelený na tri podiely, každý po 44,9 g. Roztoky boli ochladené na teplotu okolia, pri ktorej nastávala rýchlo kryštalizácia. Jeden z týchto podielov bol pri teplote okolia miešaný cez noc. Tuhé častice boli zhromaždené filtráciou, premyté 8 ml etylacetátu, vo vákuu boli 40 hodín sušené pri 22 °C, potom sušené vo vákuu 44 hodín pri 70 °C a poskytli 6,23 g solvátu lopinaviru s etylacetátom typu II.

Príklad 11

Príprava hemisolvátu kryštalickej formy lopinaviru s chloroformom typu II

Lopinavir (10 g) bol rozpustený v 30 ml chloroformu. Potom bol roztok za miešania magnetickým miešadlom zahrievaný do varu na topnej platni. Po zmenšení objemu roztoku na asi polovicu počiatočného objemu, bolo po kvapkách pridávaných okolo 10 ml n-heptánu, dokiaľ sa roztok nezačal zakaľovať.

Potom bolo pridaných asi 30 ml chloroformu navyše a vo varení bolo pokračované dokiaľ objem nebol znova asi polovica počiatočného objemu. Potom bolo pridaných okolo 20 ml chloroformu a vo varení sa pokračovalo dokiaľ objem nebol znova asi polovica počiatočného objemu. Zmes sa potom pomaly ochladila na teplotu miestnosti a ponechala sa čiastočnému odparovaniu. Po pomalom odparovaní zostalo sklovité reziduum sirupovitej konzistencie. To sa zmiešalo s asi 20 ml chloroformu a zahrievalo sa na topnej platni. Potom bol po kvapkách pridávaný n-heptán dokiaľ sa nezačal tvoriť precipitát. Precipitát bol opätovným zahriatím zmesi rozpustený. Teplý roztok bol prenesený do kadičky, ktorá bola umiestená do nádoby obsahujúcej okolo 20 ml heptánu a ponechaný ochladiť. Asi po 1 hodine sa tvoril hustý tuhý precipitát. Väčšina precipitátu bola znova rozpustená pridaním okolo 20 ml chloroformu k obsahu kadičky. Keď sa táto zmes nechala stáť okolo 1 hodiny, vytvorilo sa niekoľko ihlicovitých kryštálov. Do nádoby obsahujúcej kadičku sa pridalo viac heptánu (okolo 40 ml), nádoba sa uzavrela a nechala stáť. Po jednom dni obsahovala kadička veľké množstvo kryštálov. Kryštály sa izolovali odsatím. Kryštalická masa sa za použitia špachtle jemne rozdrvila a kryštály sa premyli zmesou chloroformu a heptánu z nádoby z okolia kadičky, v ktorej kryštály narástli. Termogravimetria produktu vykazovala prítomnosť prchavého podielu zodpovedajúceho 1 mólu chloroformu na každé dva móly lopinaviru. Analýza röntgenovou difrakciou prášku potvrdila, že produkt bol kryštalický a infračervená spektrometria potvrdila, že produkt je solvatovanou kryštalickou formou lopinaviru typu II. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 13). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 18).

Príklad 12

Príprava etylacetátom solvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III

Lopinavir (7,03 g) sa rozpustil v etylacetáte (33,11 g) pri 71 °C. Roztok sa ochladil na 42 °C na 45 minút a v tomto štádiu boli zrejmé tuhé častice. Kaša bola za 30 minút ochladená na 35 °C a potom miešaná jednu hodinu. Potom bola kaša za 13 minút ochladená na 15 °C a potom miešaná jednu hodinu. Po

kvapkách bola počas 13 minút pridaná zmes heptánom (25,1 g). Vzniknutá kaša bola 30 min miešaná. Vzniknuté tuhé častice sa izolovali filtráciou, premyli zmesou etylacetát / zmes heptánom (1 : 1 objemovo, 20 ml), sušili pri 62 °C vo vákuu po 20 hodín a poskytli 6,4 g titulnej zlúčeniny. Analýza röntgenovou difrakciou prášku potvrdila, že produkt bol kryštalický a infračervená spektrometria potvrdila, že produkt je solvatovanou kryštalickou formou lopinaviru typu III. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 19). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 20). Podľa termogravimetrie obsahoval produkt 2,3 % prchavých podielov.

Príklad 13

Príprava etylacetátom solvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III

Približne 100 mg lopinaviru sa rozpustilo asi v 3 ml etylacetátu. K to-
muto roztoku sa pomaly a opatrne pridalo okolo 3 ml heptánu. Po státí, kryš-
talizáciou difúziou v kvapaline, narástli kryštály solvatovanej kryštalickej formy
lopinaviru typu III.

Príklad 14

Príprava etylacetátom solvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III

Jeden podiel roztoku lopinaviru pripraveného v príklade 9A sa zriedil
14,8 g etylacetátu a zahrieval na 70 °C - 75 °C, potom zriedil 75 g heptánov za
zachovávaní vnútornej teploty vyššej než 70 °C. Vzniknutý roztok bol zahrie-
vaný 15 min na 75 °C a potom sa nechal postupne ochladzovať na teplotu oko-
lia. Po miešaní pri teplote okolia cez noc, sa tuhé častice izolovali filtráciou,
premyli 36 ml zmesi etylacetátu / heptánov (1 : 1 objemovo) a sušili pri 60 °C
vo vákuu počas 72 hodín tak, že poskytli 21,5 g titulnej zlúčeniny.

Príklad 15

Príprava desolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu III

Lopinavir (5g) sa umiestnil do 100 ml kadičky. Pridalo sa práve toľko acetonitrilu, aby sa rozpustilo okolo 95 % lopinaviru. Kadička sa umiestnila do nádoby obsahujúcej asi 1 cm hlbokú vrstvu bezvodého síranu vápenatého (DRIERITE). Nádoba sa uzavrela a materiál sa ponechal nerušene stáť pri teplote okolia. Po stáť cez noc sa vyzrážalo veľké množstvo bieleho kryštalického materiálu. Z kadičky bol dekantovaný supernatant (asi 6 ml). Pridal sa čerstvý acetonitril (3 - 4 ml) k precipitátu a ten bol špachtľou jemne rozdrvený. Tuhé častice sa izolovali odsatím a prepláchli asi 1 ml acetonitrilu. Tuhá látka sa preniesla na Petriho misku, pri teplote okolia sa sušila vo vákuu a tak sa získala desolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu III. Analýza röntgenovou difrakciou prášku potvrdila, že produkt bol kryštalický a infračervená spektrometria potvrdila, že produkt je kryštalickou formou lopinaviru typu III. Podľa termogravimetrie obsahoval produkt menej než 0,05 % prchavých podielov. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 21). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 22). Röntgenový difraktogram prášku (Obr. 23). 100 MHz spektrum ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu (Obr. 24). DSC termogram (Obr. 25).

Príklad 16

Príprava nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV

Lopinavir (amorfný, 1 g) sa umiestnil do kryštalizačnej misky (A). Táto miska sa postavila do väčšej kryštalizačnej misky (B) obsahujúcej okolo 10 ml acetonitrilu a posadila sa na topnú platňu. Kryštalizačná miska strednej veľkosti (C) sa obrátila a umiestnila sa cez misku A, avšak stále ešte vo vnútri misky B. Cez misky A, B a C sa položila obrátená veľká kryštalizačná miska D. Topná platňa sa vyhrievala asi na 35 °C a potom sa topná platňa vypla. Celé usporiadanie sa potom ponechalo v laboratóriu pri teplote okolia po dobu 10 dní. Po 10 dňoch sa všetok acetonitril odparil.

Časť vzniknutého kryštalického produktu (0,1 g) sa zmiešala s acetonitrilom (0,6 ml) a miešala sa 1 hodinu. Zmes sa filtrovala, tuhá látka sa vysušila na vzduchu a poskytla nesolvatovanú kryštalickú formu lopinaviru typu IV.

Príklad 17

Príprava nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV

Lopinavir (259 g) sa pri 40 °C - 42 °C rozpustil v 500 g acetonitrilu. Zalkalený roztok sa cez nylónovú membránu 0,45 µ prefiltroval do 2 l banky s okrúhlym dnom a roztok sa naočkoval niekoľkými kryštálkami produktu z príkladu 16. Banka bola pri 10 - 20 ot. / min cez noc otáčaná na rotačnej odparke bez zahrievania alebo vákua. Vzniknutá hustá kaša ihlovitých kryštálov. Kaša bola 1 hodinu chladená v ľadovom kúpeli a potom, filtrovaná na filtri chránenom dusíkom a pokrytom plastovým filmom. Filtračný koláč bol premytý acetonitrilom a do sucha vysávaný 30 minút pod dusíkom. Potom bol filtračný koláč prenesený do kryštalizačnej misky a cez víkend bol pri 60 °C - 65 °C sušený prúdom dusíka pri 20 - 21 " Hg (= 508 - 635 mm Hg = 67,7 - 84,7 kPa) a takto poskytol 194,3 g nesolvatovanej kryštalickej formy lopinaviru typu IV. Podľa röntgenovej difrakcie prášku bol produkt kryštalický a bol klasifikovaný ako nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru typu IV FT infračervenou spektrometriou strednej infračervenej oblasti tuhého stavu. FT spektrum strednej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 26). FT spektrum blízkej infračervenej oblasti tuhého stavu (Obr. 27). Röntgenový difraktogram prášku (Obr. 28). 100 MHz spektrum ¹³C nukleárnej magnetickej rezonancie tuhého stavu (Obr. 29). DSC termogram (Obr. 30). Podľa termogravimetrie obsahoval produkt menej než 0,1 % prchavých podielov.

Keď je aplikovaný pri ošetrovaní HIV infekcie, je lopinavir najlepšie podávaný v kombinácii s ritonavírom v pomere 1 : 1 (lopinavir : ritonavir). Preferovaná farmaceutická kompozícia na podávanie lopinaviru obsahujúca 1 : 1 pomer lopinaviru k ritonaviru, enkapsulovaná v mäkkej elastickej želatínovej kapsli, má nasledujúce zloženie:

Lopinavir	133,3 mg
Ritonavir	33,3 mg
Olejová kyselina, NF	598,6 mg
Propylénglykol, USP	64,1 mg
Polyoxyl 35 Castor Oil, NF	21,4 mg

(Cremephor EL[®])

Voda, čistená, USP (destilovaná) 4,3 mg

Ak je v kompozícii použitá hydratovaná alebo solvatovaná forma lopinaviru, adjustuje sa množstvo hydratovanej alebo solvatovanej formy lopinaviru tak, že sa zahrnie do počtu množstvo vody alebo iných rozpúšťadiel v kryštalickej forme prítomných.

Preferovaná kompozícia môže byť pripravená nasledujúcim spôsobom. Nasledujúci predpis je používaný na prípravu 1 000 mäkkých želatínových kapsúl:

Miera (mg / kapsula)	Názov	Množstvo (g)
Podľa potreby	Dusík, NF	Podľa potreby
578,6	Olejová kyselina, NF	578,6
33,3	Ritonavir	33,3
64,1	Propylénglykol, USP	64,1
4,3	Voda, čistená, USP (destilovaná)	4,3
133,3	Lopinavir	133,3
10,0	Olejová kyselina, NF	10,0
21,4	Polyoxyl 35 Castor Oil, NF	21,4
10,0	Olejová kyselina, NF	10,0

Miešací tank a vhodný kontajner sa prečistí dusíkom. Potom sa do miešacieho tanku vloží 578,6 g olejovej kyseliny. Miešací tank sa zahreje na 28 °C (neprekročiť 31 °C) a spustí sa miešanie. Potom sa k olejovej kyseline za miešania pridá 33,3 g ritonaviru. Do miešacieho tanku sa pridá glykol a voda a v miešaní sa pokračuje dokiaľ sa roztok nevyčerí. Potom sa do miešacieho tanku pridá 133,3 g lopinaviru a v miešaní sa pokračuje. Potom sa do tanku vloží 10 g olejovej kyseliny a v miešaní sa pokračuje dokiaľ sa roztok nevyčerí. Na to sa za pokračujúceho miešania pridá 21,4 g polyoxylovaného ricínového oleja

("Polyoxyl 35 Castor Oil NF") potom sa pridá 10 g olejovej kyseliny. Roztok sa až do enkapsulácie skladuje pri 2 °C - 8 °C. Do každej mäkkej želatínovej kapsule sa plní 0,855 g roztoku a mäkké želatínové kapsule sa potom sušia a pri 2 °C - 8 °C skladujú.

Keď je tu používaný termín "v podstate čistá" používaný vo vzťahu ku kryštalickej forme lopinaviru, týka sa tej kryštalickej formy lopinaviru, ktorá je z viac než asi 90 % čistá. To znamená, že tá kryštalická forma lopinaviru neobsahuje viac než asi 10 % akejkoľvek inej zlúčeniny a najmä neobsahuje viac než asi 10 % akejkoľvek inej formy lopinaviru ako sú amorfné, solvatovalné formy, nesolvatované formy a desolvatované formy. Vhodnejšie potom sa termín "v podstate čistá" týka kryštalickej formy lopinaviru, ktorá je z viac než asi 95 % čistá. To znamená, že tá kryštalická forma lopinaviru neobsahuje viac než asi 5 % akejkoľvek inej zlúčeniny a najmä neobsahuje viac než asi 5 % akejkoľvek inej formy lopinaviru ako sú amorfné, solvatovalné formy, nesolvatované formy a desolvatované formy. Ešte vhodnejšie sa potom termín "v podstate čistá" týka kryštalickej formy lopinaviru, ktorá je z viac než asi 97 % čistá. To znamená, že tá kryštalická forma lopinaviru neobsahuje viac než asi 3 % akejkoľvek inej zlúčeniny a najmä neobsahuje viac než asi 3 % akejkoľvek inej formy lopinaviru ako sú amorfné, solvatovalné formy, nesolvatované formy a desolvatované formy.

Avšak ešte lepšie sa termín "v podstate čistá" týka kryštalickej formy lopinaviru, ktorá je z viac než asi 98 % čistá. To znamená, že tá kryštalická forma lopinaviru neobsahuje viac než asi 2 % akejkoľvek inej zlúčeniny a najmä neobsahuje viac než asi 2% akejkoľvek inej formy lopinaviru ako sú amorfné, solvatovalné formy, nesolvatované formy a desolvatované formy.

Najvhodnejšie sa termín "v podstate čistá" týka kryštalickej formy lopinaviru, ktorá je z viac než asi 99 % čistá. To znamená, že tá kryštalická forma lopinaviru neobsahuje viac než asi 1 % akejkoľvek inej zlúčeniny a najmä neobsahuje viac než asi 1 % akejkoľvek inej formy lopinaviru ako sú amorfné, solvatovalné formy, nesolvatované formy a desolvatované formy.

Röntgenová difrakčná analýza práškovitých vzoriek sa vykonávala nasledujúcim spôsobom. Vzorky pre röntgenovú difrakčnú analýzu boli pripravené rozprestretím vzorky v prášku (rozotreného na jemný prášok v trecej miske tľáčkou, alebo pre obmedzené množstvá skleneným krycím sklíčkom k mikroskopu) v tenkej vrstve na držiak vzorky a jemným uhladením vzorky krycím sklíčkom. Vzorky boli merané pri jednom z troch usporiadaní: na otáčavom držiaku pre vzorku, na kremennej doske s nulovým pozadím alebo na vyhrievanej podpernej podložke (podobnej podpere s doskou s minimalizovaným pozadím). Röntgenová difrakcia sa vykonávala za použitia XDS 2000 θ / θ difraktometra (Scintag; röntgenová trubica 2 kW, normálny fókus, buď kvapalný dusík alebo Peltierov chladený detektor tuhého stavu germánia; 45 kV a 30 - 40 mA; zdroj röntgenového žiarenia: Cu-K α 1; rozsah: 2,00° - 40,00° 2 θ ; rýchlosť snímania: 0,5° alebo 2° / min), XRD-6000 difraktometra (Shimadzu; röntgenová trubica, jemný fókus, s NaI scintilačným detektorom; 40 - 45 kV a 30 - 40 mA; zdroj röntgenového žiarenia: Cu-K α 1; rozsah: 2,00° - 40,00° 2 θ ; rýchlosť snímania: 2° / min) alebo I-2 röntgenového difraktometra (Nicolet; scintilačný detektor; 50 kV a 30 - 40 mA; zdroj röntgenového žiarenia: Cu-K α 1; rozsah: 2,00° - 40,00° 2 θ ; rýchlosť snímania: 2° / min. Relatívna vlhkosť vzorky na vyhrievanej podpernej podložke môže byť riadená za použitia generátora model RH200 VTI Corp.).

Charakteristické polohy pík v röntgenovom difraktograme práškového stavu sú pre polymorfné modifikácie v údajoch angulárnych polôh (2 θ) s prípustnou odchýlkou $\pm 0,1^\circ$. Táto prípustná variabilita je špecifikovaná v U.S. Pharmacopeia str. 1 843 - 1 844 (1995). Odchýlka $\pm 0,1^\circ$ je určená na použitie pri porovnávaní dvoch röntgenových difraktogramov prášku. V praxi, keď je píku v difraktograme jedného typu priradený rozsah angulárnych polôh (2 θ), ktorý je meranou polohou píku $\pm 0,1^\circ$ a píku v difraktograme iného typu priradený rozsah angulárnych polôh (2 θ), ktorý je meranou polohou píku $\pm 0,1^\circ$ a ak sa tieto rozsahy prekrývajú, potom sa u týchto dvoch pík má za to, že majú rovnakú angulárnu polohu (2 θ). Napríklad, ak je zistené, že pík v difraktograme jedného typu má polohu píku 5,20°, dovoľuje za účelom porovnávania prípustná variabilita, aby sa píku priradila poloha v rozsahu 5,10° - 5,30°. Ak je zistené, že porovnávaný pík v difraktograme iného typu má polohu

píku $5,35^\circ$, dovoľuje za účelom porovnávania prípustná variabilita, aby sa píku prisúdila poloha v rozsahu $5,25^\circ - 5,45^\circ$. Pretože medzi týmito dvoma rozsahmi polôh pík je prekryv (tj. $5,10^\circ - 5,30^\circ$ a $5,25^\circ - 5,45^\circ$), ak sú tieto dva píky porovnávané, má sa za to, že majú rovnakú angulárnu polohu (2θ).

Analýza vzoriek v tuhom stave pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie sa vykonávala nasledujúcim spôsobom. Používal sa prístroj Bruker AMX-400 s nasledujúcimi parametrami: CP-MAS (rotácia pod magickým uhlom priečnou polarizáciou); frekvencia spektrometra pre ^{13}C bola 100,6 MHz; sekvenca pulsu bola VA-CP2LEV; kontaktný čas bol 2,5 milisekúnd, rýchlosť spinu bola 7 000 Hz; doba oneskorenia recyklu bola 5,0 sekúnd; počet skenov 3 000).

Analýza vzoriek pomocou FT spektra blízkej infračervenej oblasti bola vykonávaná nasledujúcim spôsobom. Vzorky boli analyzované ako čisté, nezriedené prášky obsiahnuté v priehľadných sklenených fíolách majúcich 1 dram ($\sim 3,7$ ml). Používal sa Nicolet Magna System 750 spektrometer s príslušenstvom Nicolet SabIR, sondy s vlákňovou optikou difúznej reflektancie blízkeho IČ; detektor bol PbS; štiepenie lúča CaF_2 ; počet snímaní vzoriek 16; rozlíšenie bolo 8 cm^{-1} .

Analýza vzoriek pomocou FT spektra strednej infračervenej oblasti bola vykonávaná nasledujúcim spôsobom. Vzorky boli analyzované ako čisté, nezriedené prášky. Používal sa Nicolet Magna System 750 spektrometer s Nicolet NIC-PLAN mikroskopom s detektorom MCT-A chladeným kvapalným dusíkom. Vzorka bola umiestnená na držiak vzoriek disk BaF_2 13×1 mm; pri rozlíšení 4 cm^{-1} bolo zosnímaných 64 zobrazení.

Analýza vzoriek pomocou diferenčnej skenovacej kalorimetrie bola vykonávaná nasledujúcim spôsobom. Diferenčný skenovací kalorimeter T. A. Instruments Model 2920 s T. A. Instruments DSC bunkou na analýzu údajov so softwarom Thermal Solution version 2.3. Parametre analýzy boli: veľkosť vzorky: 4 - 10 mg, umiestnené v alumíniovej miske a po prepichnutí špendlíkovej dierky vo viečku zatavené; rýchlosť zahrievania: $1^\circ\text{C} / \text{min}$ za preplachovanie suchým dusíkom ($40 - 50\text{ ml} / \text{min}$).

Termogravimetria sa vykonávala zahrievaním vzorky pri 1 °C alebo 5 °C za minútu z teploty okolia do 200 °C.

Čo je vyššie uvedené, je pre vynález len ilustratívne a nie je úmyslom, aby vynález bol obmedzovaný na uvedené uskutočnenia. Variácie a zmeny, ktoré sú pre odborníka očividné, sú považované za zodpovedajúce rozsahu a povahe vynálezu, ktorý je definovaný v pripojených patentových nárokoch.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kryštalická hydratovaná forma lopinaviru.
2. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 1, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\,652 - 1\,666\text{ cm}^{-1}$ a maximum absorpčného pásu v infračervenom spektre tuhého stavu pri polohe v rozmedzí $1\,606 - 1\,615\text{ cm}^{-1}$.
3. V podstate čistá kryštalická hydratovaná forma lopinaviru.
4. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 3, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\,652 - 1\,666\text{ cm}^{-1}$ a maximum absorpčného pásu v infračervenom spektre tuhého stavu pri polohe v rozmedzí $1\,606 - 1\,615\text{ cm}^{-1}$.
5. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\,661 - 1\,673\text{ cm}^{-1}$, maximum absorpčného pásu v infračervenom spektre tuhého stavu pri polohe v rozmedzí $1\,645 - 1\,653\text{ cm}^{-1}$ a maximum absorpčného pásu v infračervenom spektre tuhého stavu pri polohe v rozmedzí $1\,619 - 1\,629\text{ cm}^{-1}$.
6. V podstate čistá solvatovaná kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\,661 - 1\,673\text{ cm}^{-1}$, maximum absorpčného pásu v infračervenom spektre tuhého stavu pri polohe v rozmedzí $1\,645 - 1\,653\text{ cm}^{-1}$ a

maximum absorpčného pásu v infračervenom spektre tuhého stavu pri polohe v rozmedzí 1 619 – 1 629 cm^{-1} .

7. Kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655 – 1 662 cm^{-1} .
8. Kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655 – 1 662 cm^{-1} a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 636 – 1 647 cm^{-1} .
9. V podstate čistá kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655 – 1 662 cm^{-1} .
10. V podstate čistá kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655 – 1 662 cm^{-1} a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 636- 1 647 cm^{-1} .
11. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655- 1 662 cm^{-1} ,
12. Solvatovaná kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí

- 1 655- 1 662 cm^{-1} a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 626 – 1 647 cm^{-1} .
13. V podstate čistá solvatovaná kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655- 1 662 cm^{-1} .
 14. V podstate čistá solvatovaná kryštalická forma lopinaviru, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 655- 1 662 cm^{-1} a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 626 – 1 647 cm^{-1} .
 15. Nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru.
 16. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 15, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 680- 1 685 cm^{-1} a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí 1 625 – 1 630 cm^{-1} .
 17. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 15, ktorá má v röntgenovom difraktograme práškoveho stavu charakteristické píky pri dva teta hodnotách $6,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,14^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,09^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,01^\circ \pm 0,1^\circ$ a $18,53^\circ \pm 0,1^\circ$.
 18. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 15, ktorá má v röntgenovom difraktograme práškoveho stavu charakteristické píky pri dva teta hodnotách $6,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,14^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,80^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,04^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,88^\circ \pm$

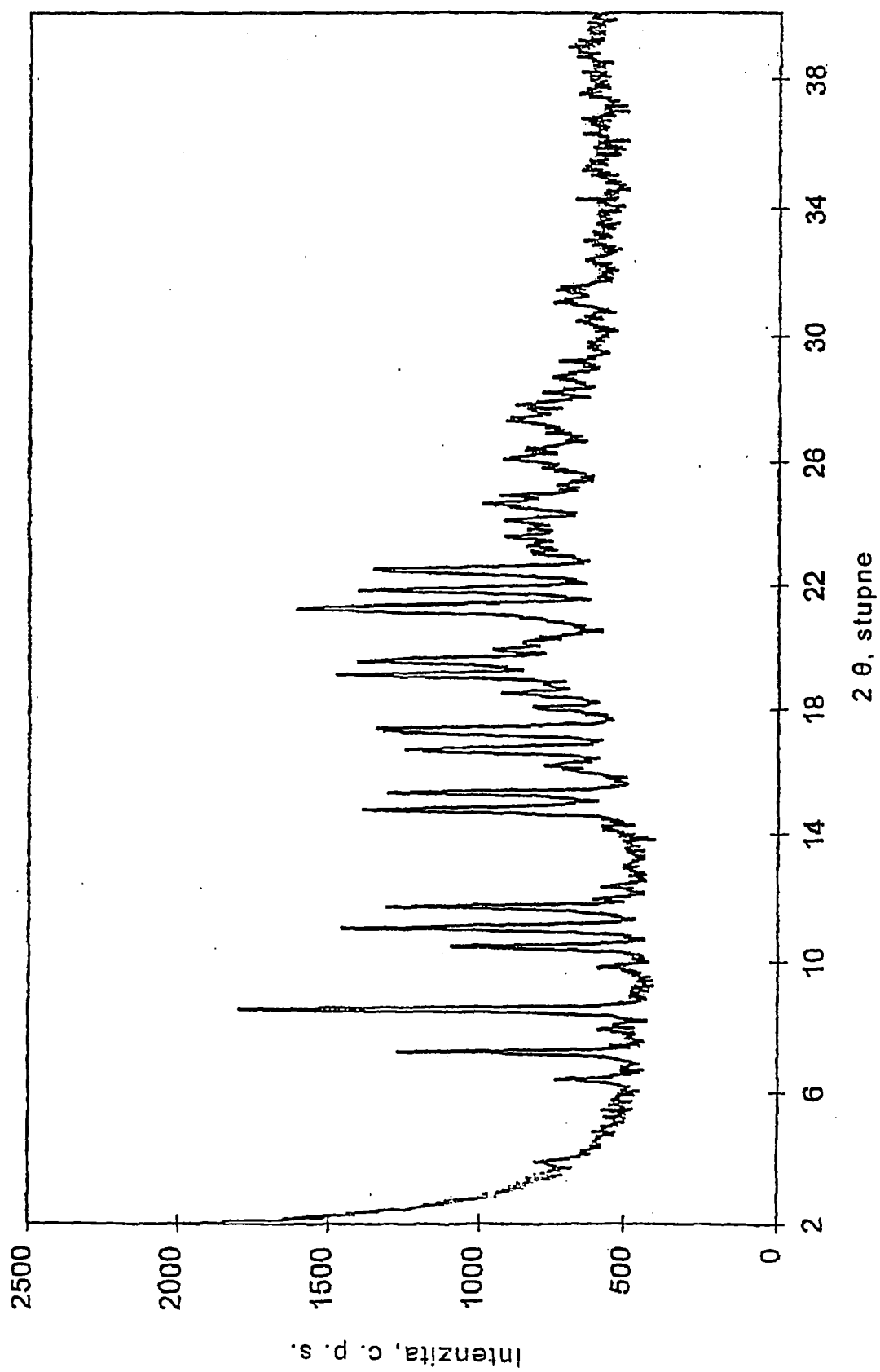
$0,1^\circ$, $15,09^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,01^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,26^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,53^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,47^\circ \pm 0,1^\circ$ a $25,35^\circ \pm 0,1^\circ$.

19. V podstate čistá nesolvatovaná kryštalická forma lopinaviru.
20. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 19, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 680$ - $1\ 685\text{ cm}^{-1}$ a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 625$ – $1\ 630\text{ cm}^{-1}$.
21. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 19, ktorá má v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 680$ - $1\ 685\text{ cm}^{-1}$, v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 668$ - $1\ 674\text{ cm}^{-1}$, v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 656$ - $1\ 662\text{ cm}^{-1}$, v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 642$ – $1\ 648\text{ cm}^{-1}$ a v infračervenom spektre tuhého stavu maximum absorpčného pásu pri polohe v rozmedzí $1\ 625$ – $1\ 630\text{ cm}^{-1}$.
22. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 19, ktorá má v röntgenovom difraktograme práškového stavu charakteristické píky pri dva teta hodnotách $6,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,14^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,88^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,09^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,01^\circ \pm 0,1^\circ$ a $18,53^\circ \pm 0,1^\circ$.
23. Kryštalická forma lopinaviru podľa nároku 19, ktorá má v röntgenovom difraktograme práškového stavu charakteristické píky pri dva teta hodnotách $6,85^\circ \pm 0,1^\circ$, $9,14^\circ \pm 0,1^\circ$, $10,80^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,04^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,88^\circ \pm$

$0,1^\circ$, $15,09^\circ \pm 0,1^\circ$, $17,74^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,01^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,26^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,53^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,47^\circ \pm 0,1^\circ$ a $25,35^\circ \pm 0,1^\circ$.

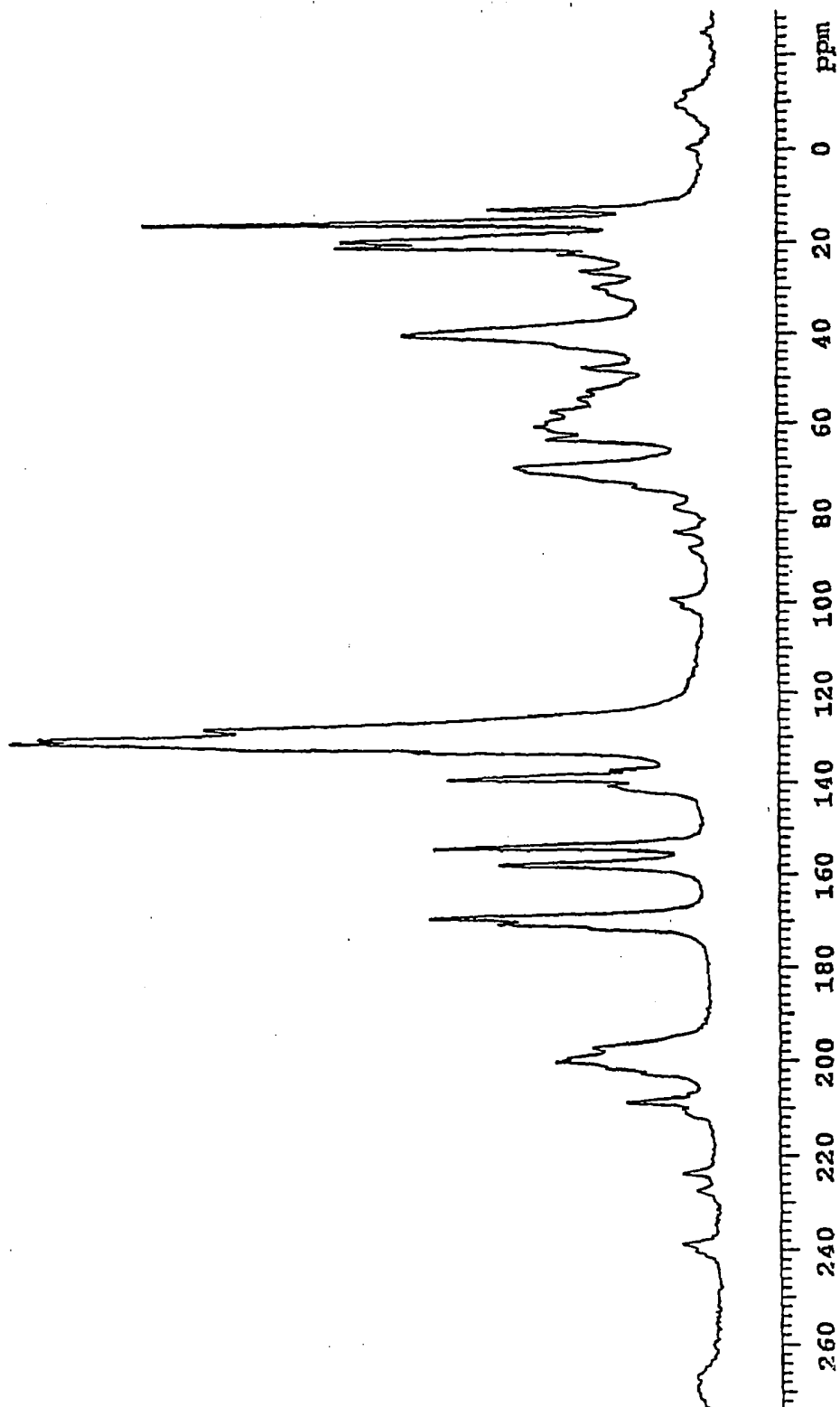
TP 14 P3 - 0002

1/31



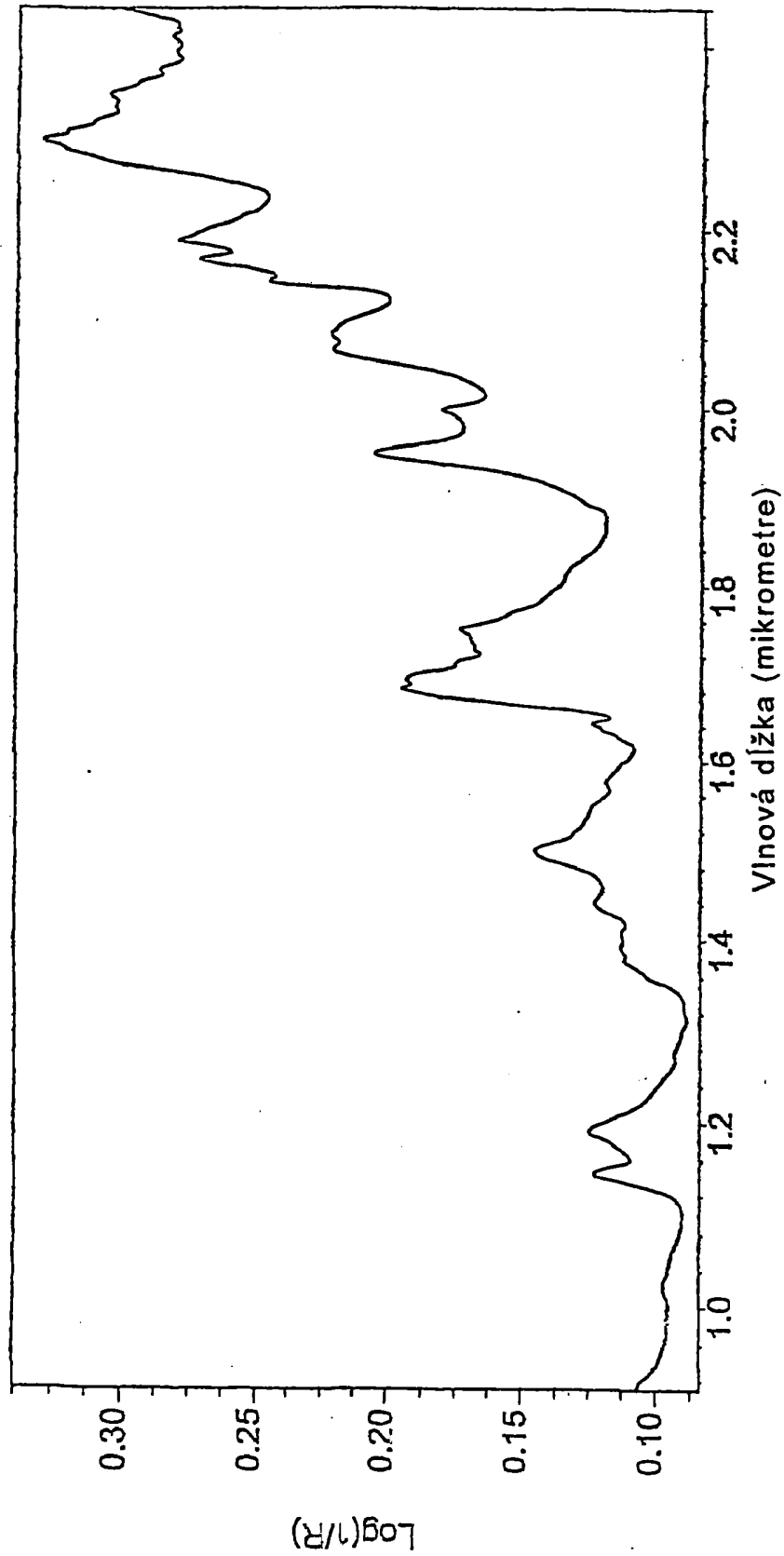
Obr. 1

2/31



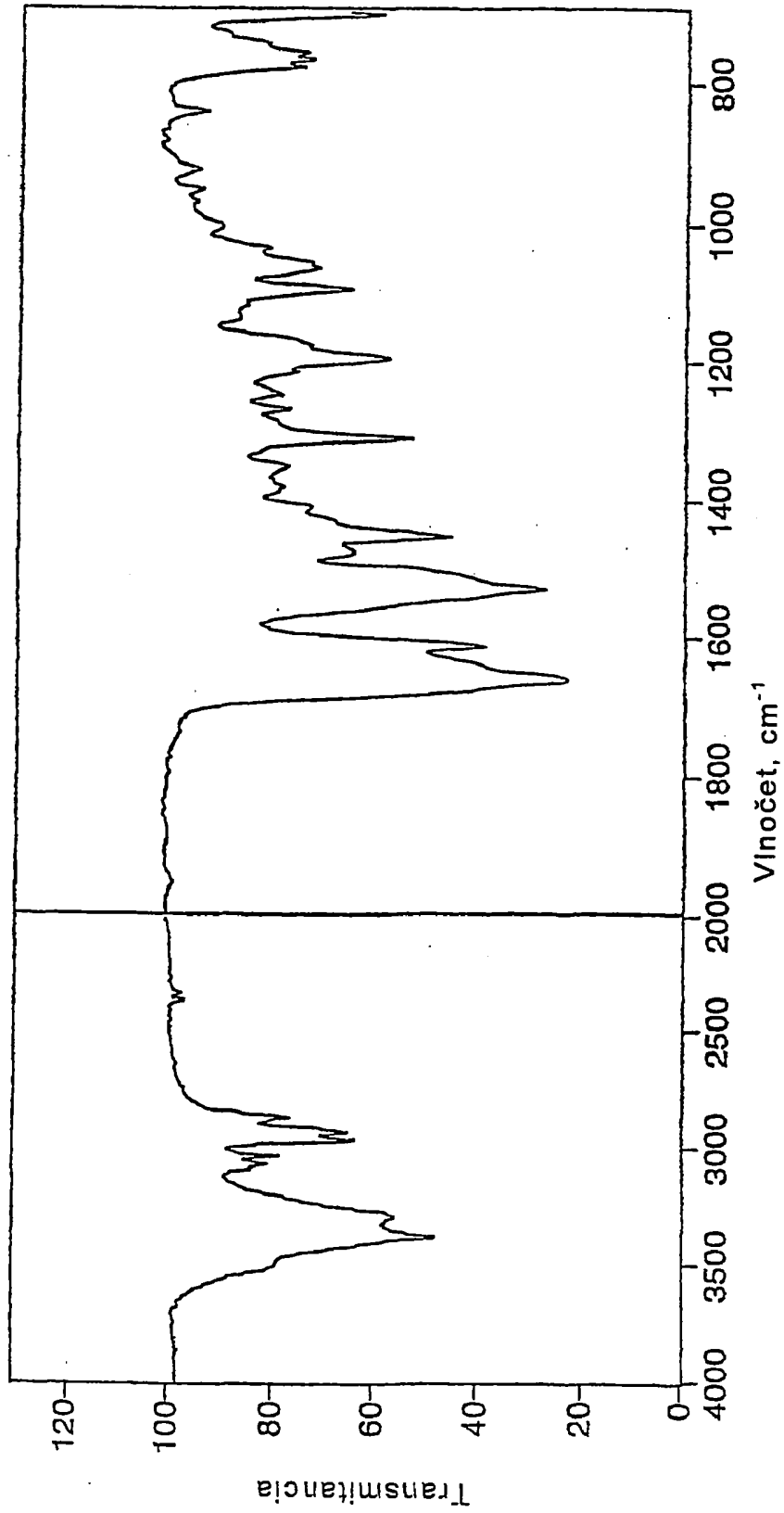
Obr. 2

3/31



Obr. 3

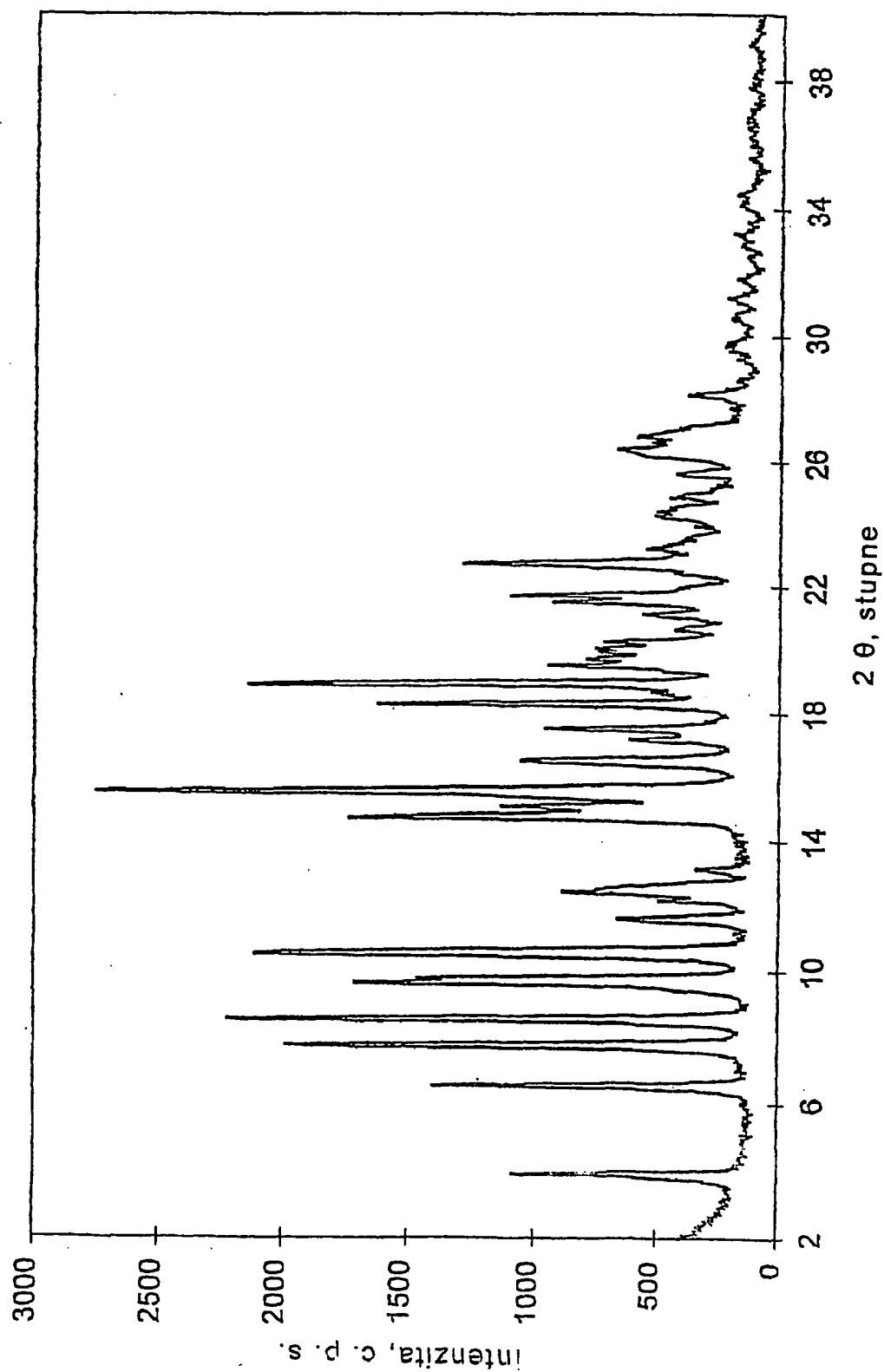
4/31



Obr. 4

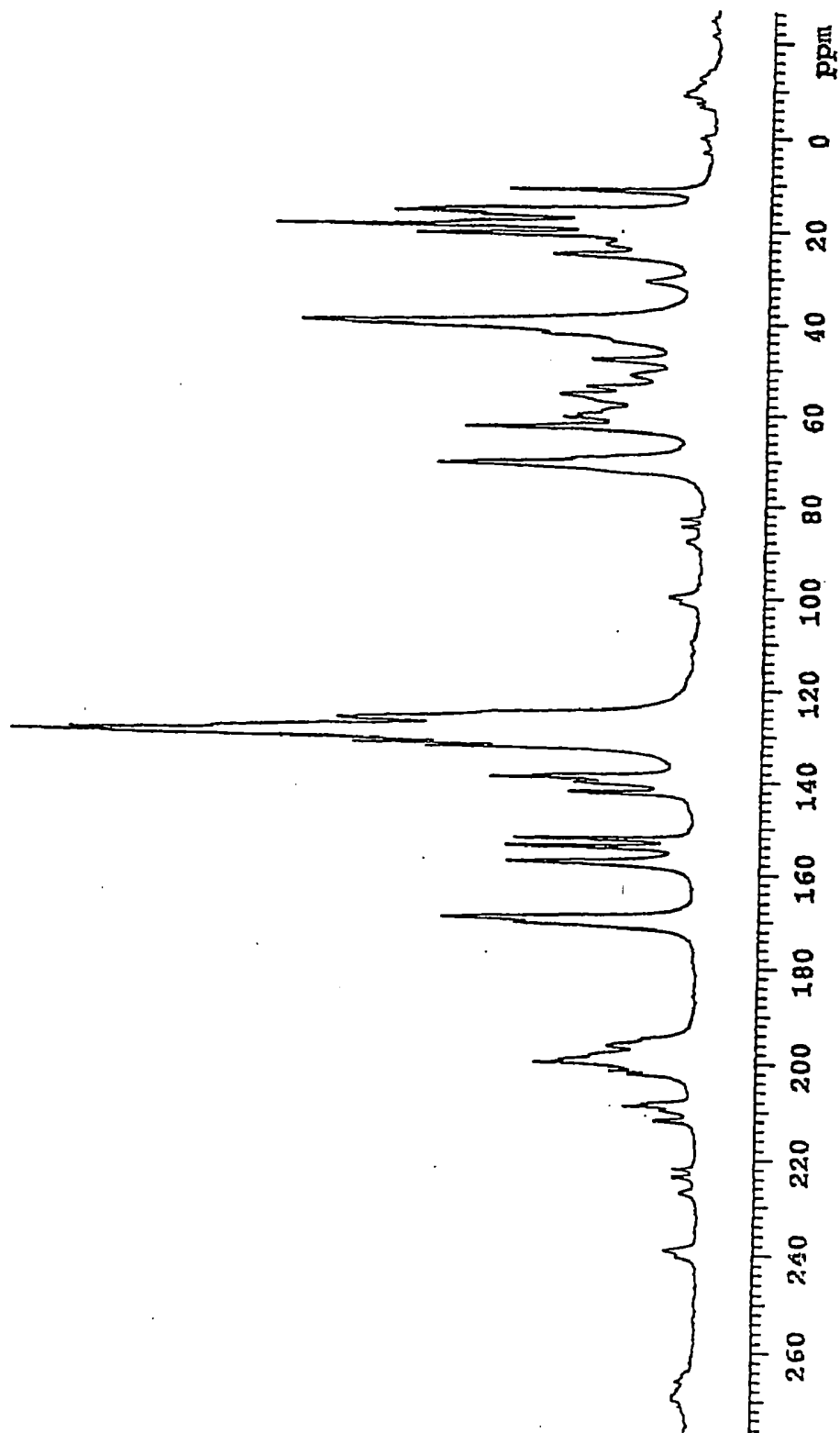
PP 1483-2002

5/31



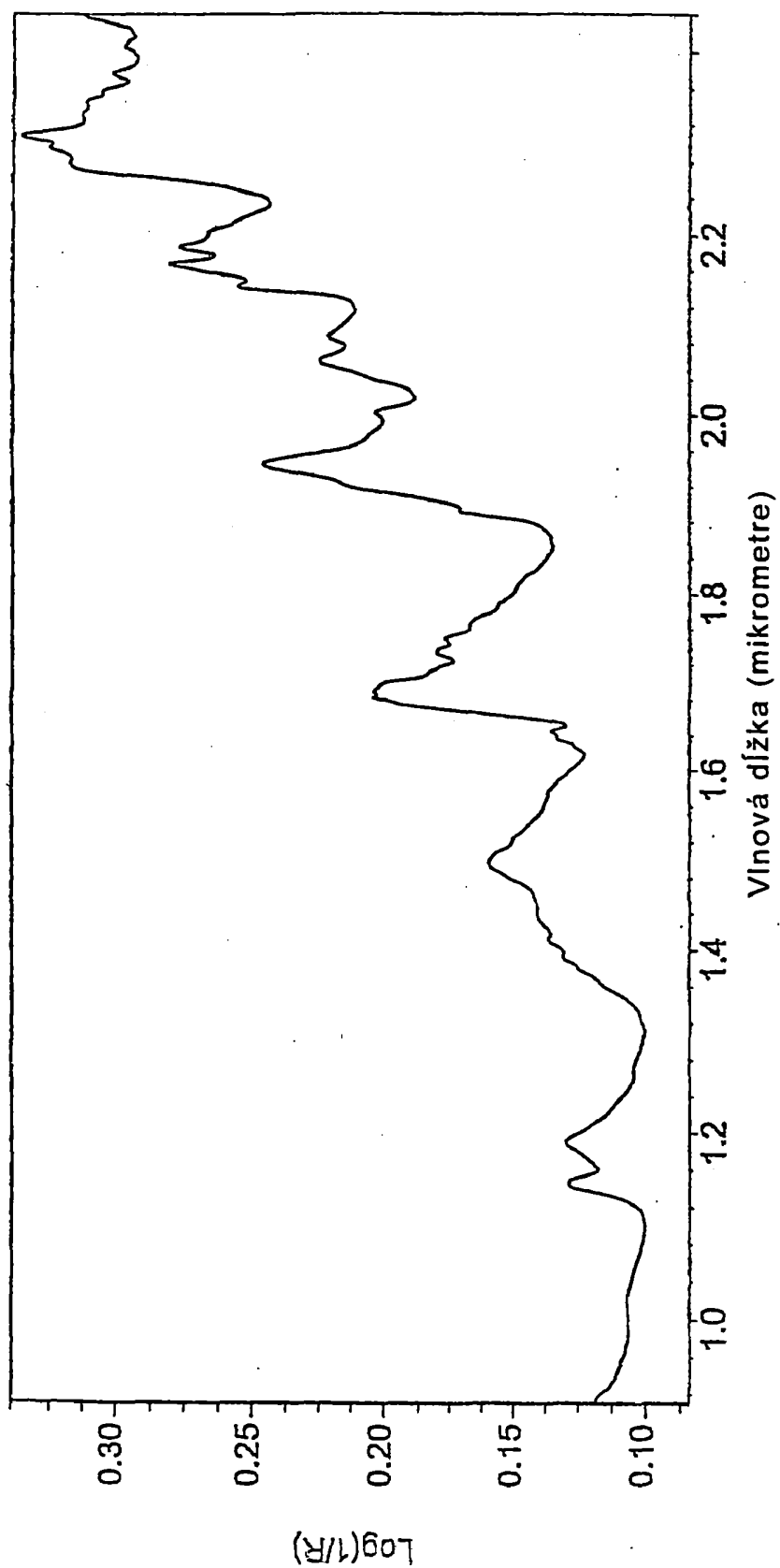
Obr. 5

6/31



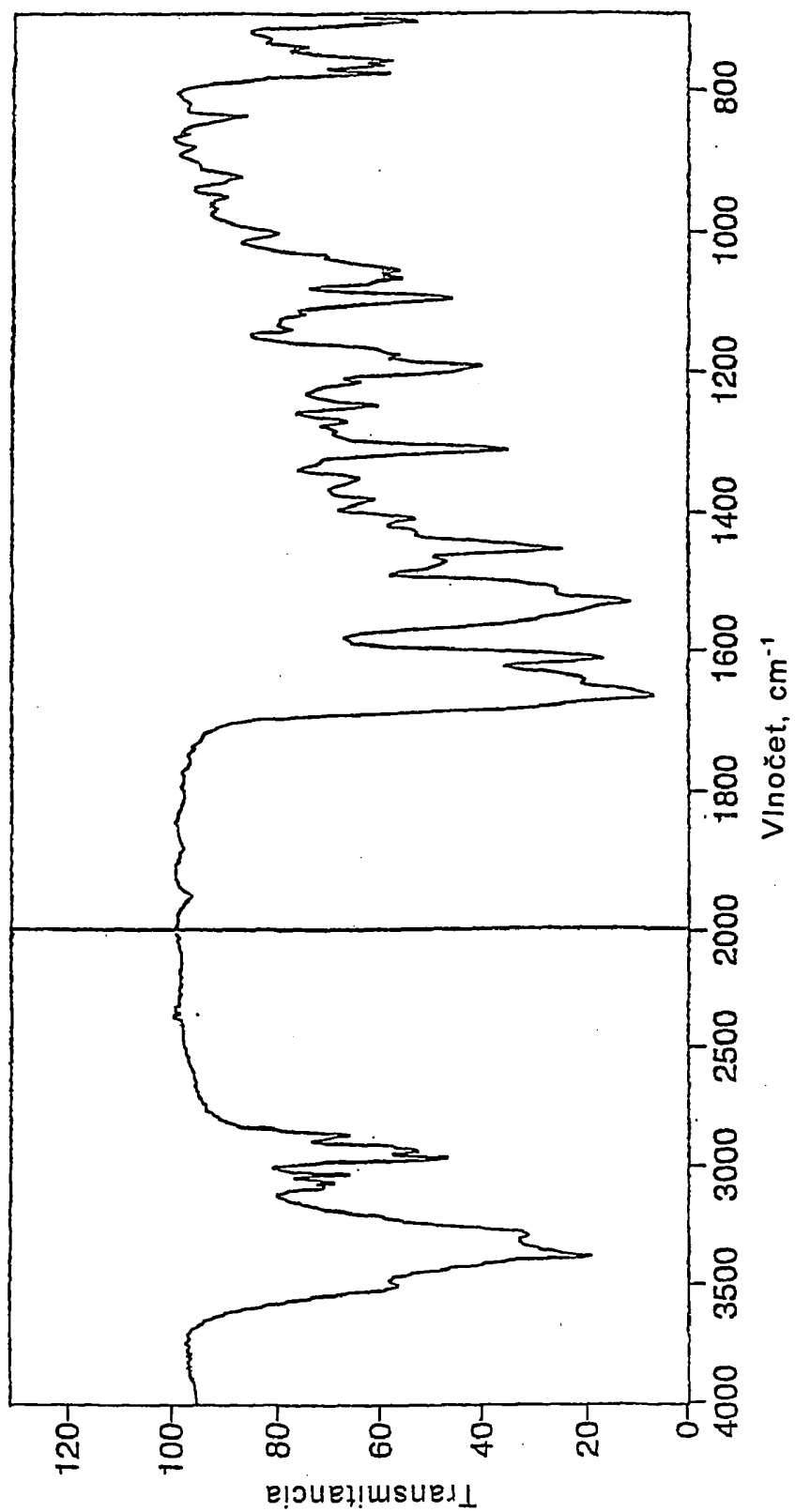
Obr. 6

7/31



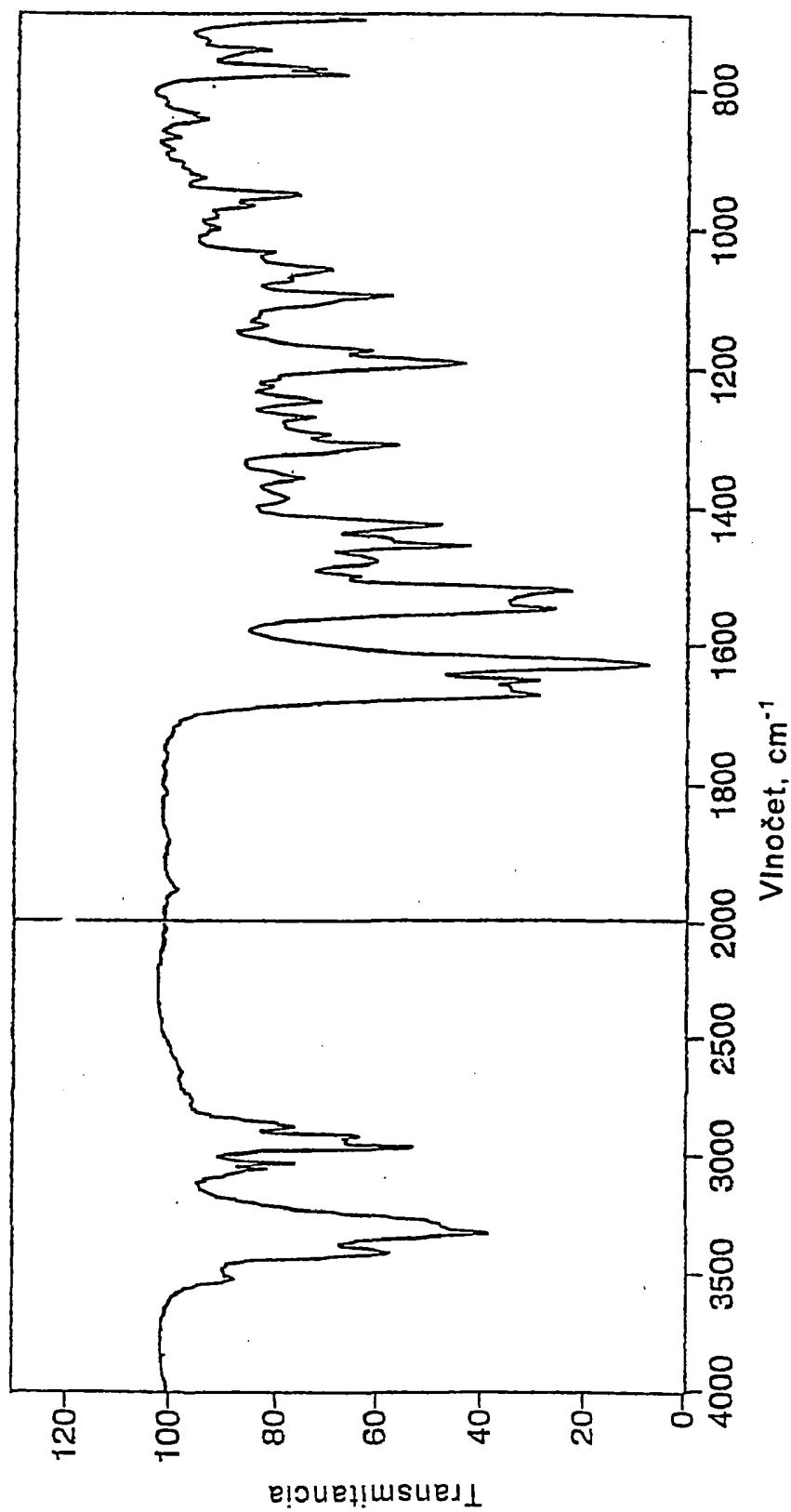
Obr. 7

8/31



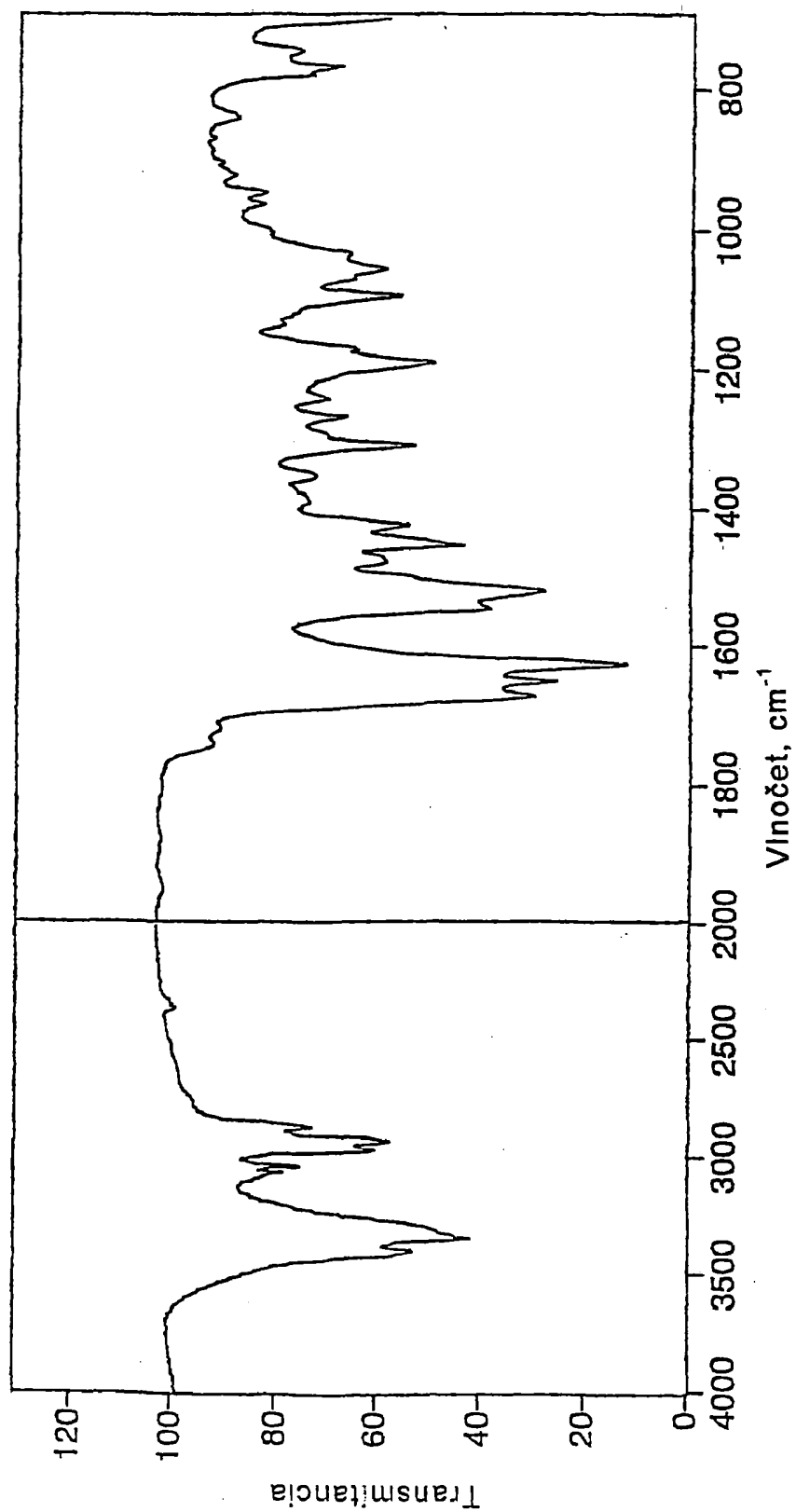
Obr. 8

9/31



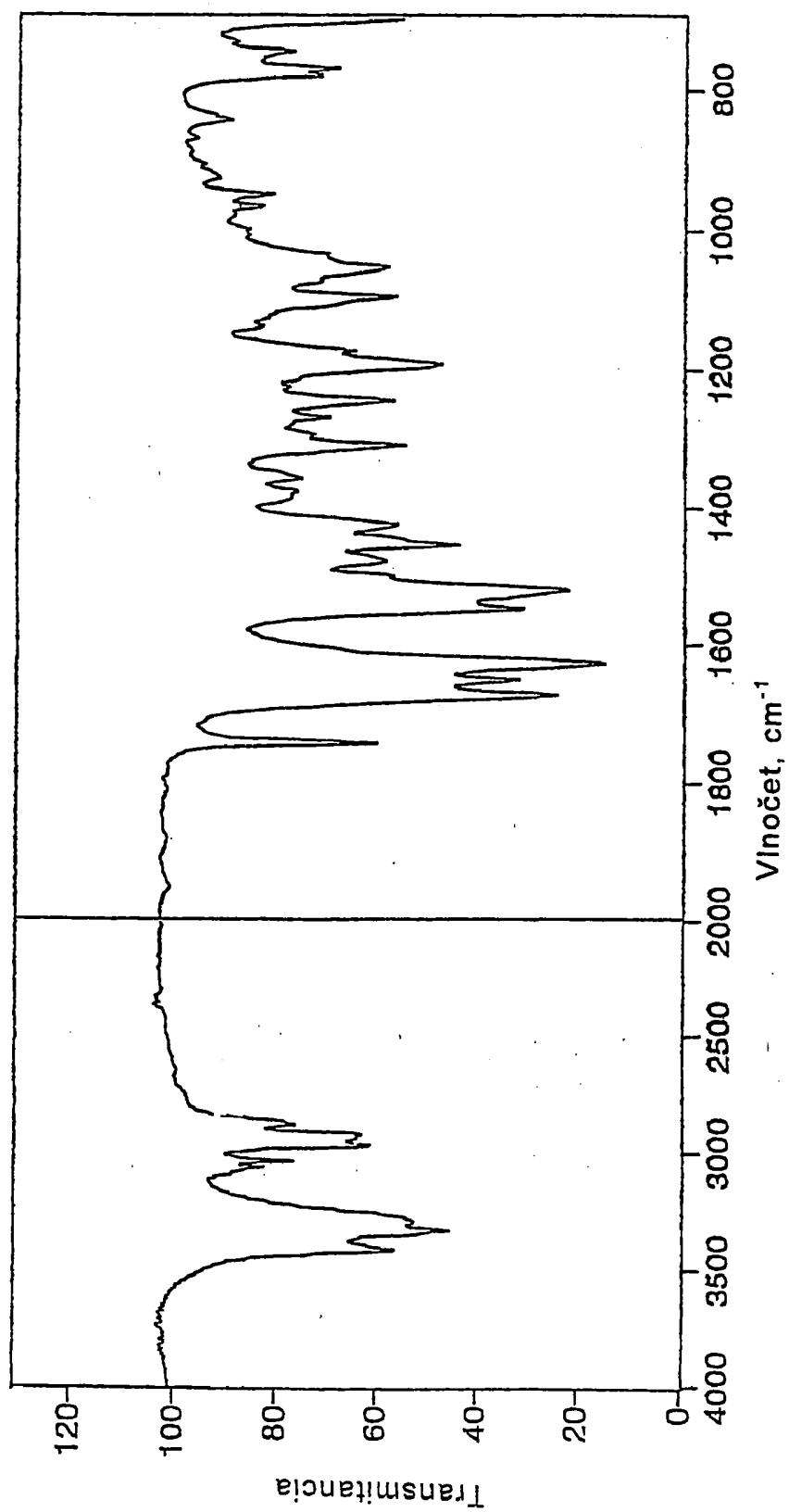
Obr. 9

10/31



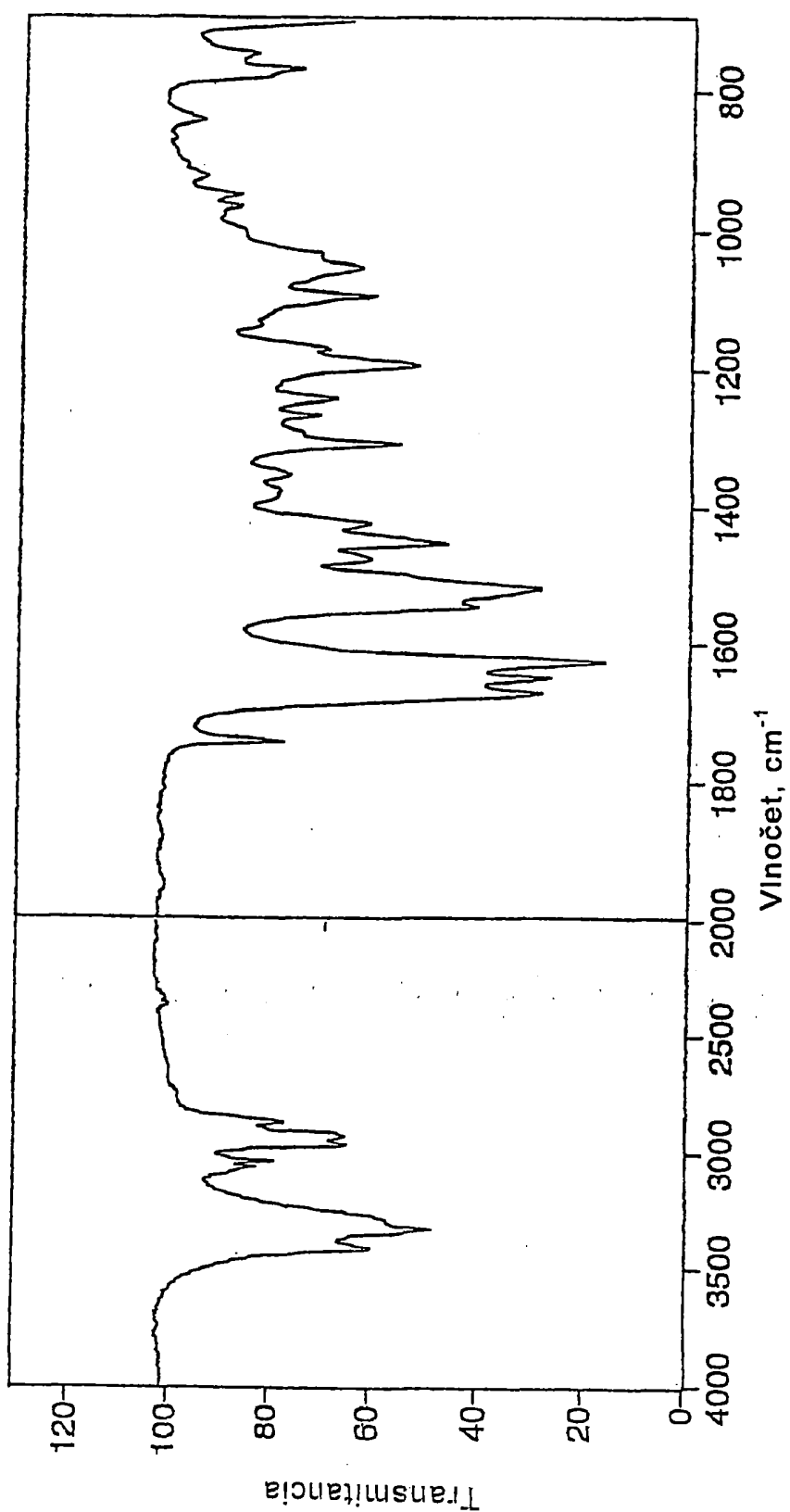
Obr. 10

11/31



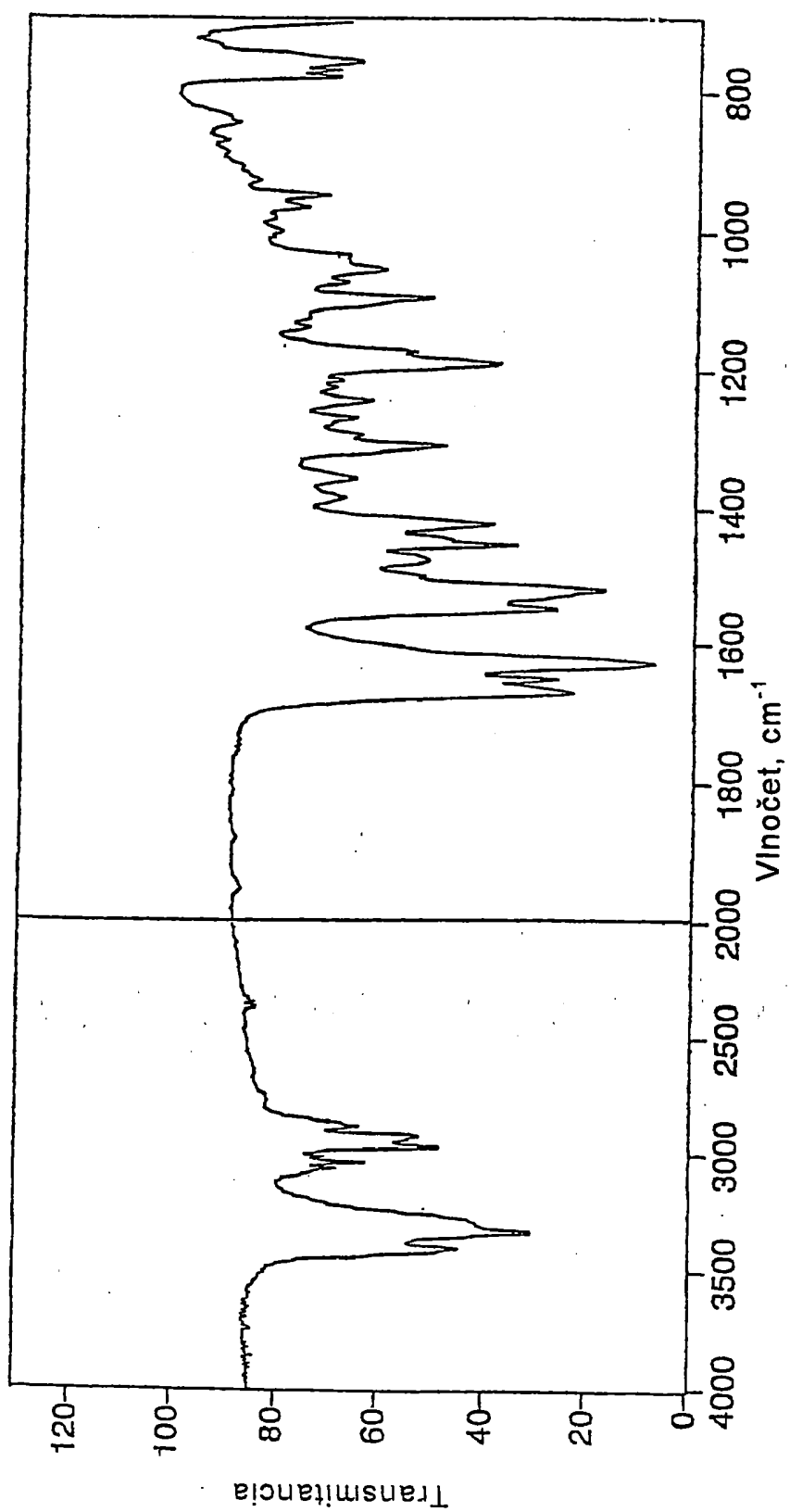
Obr. 11

12/31



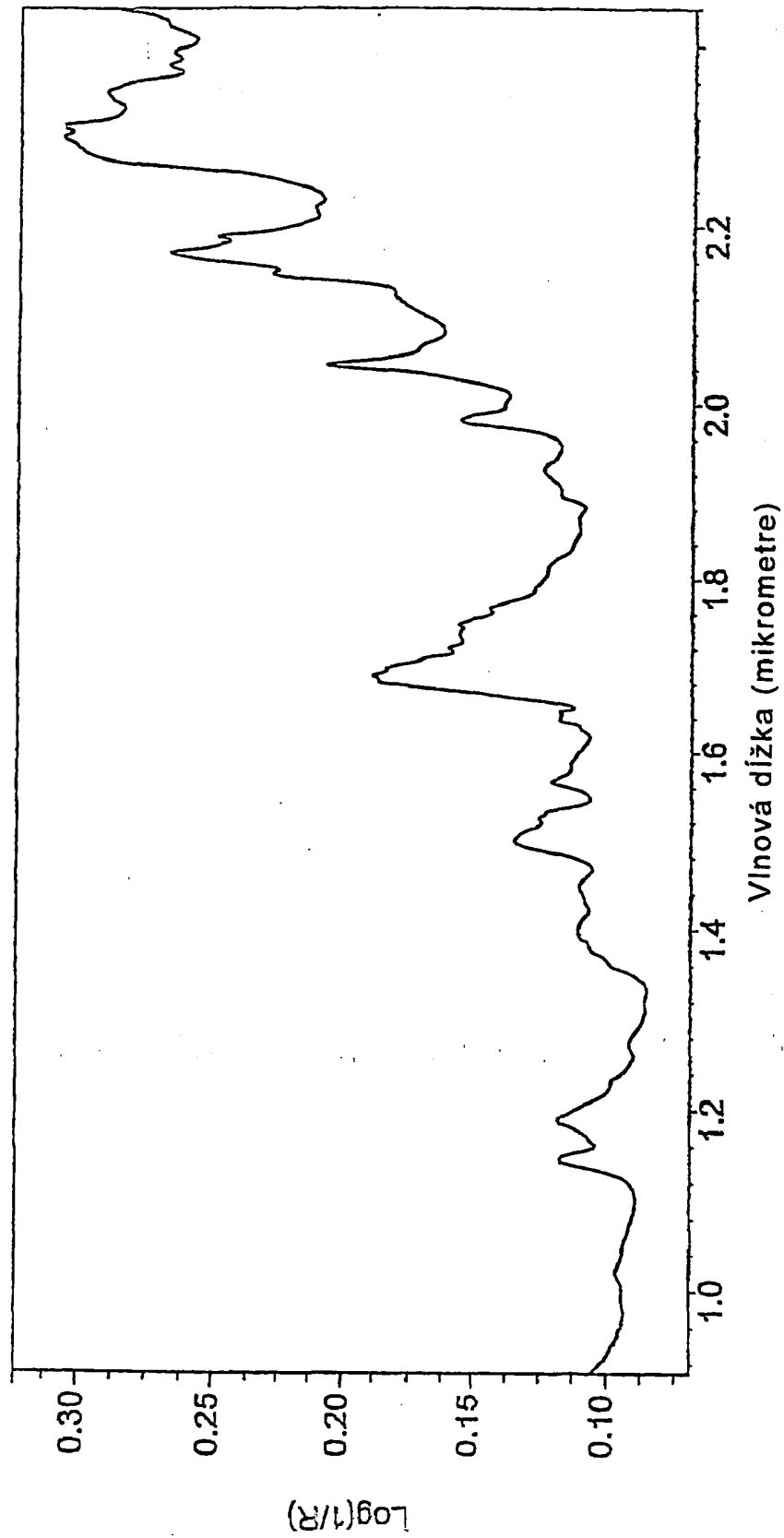
Obr. 12

13/31



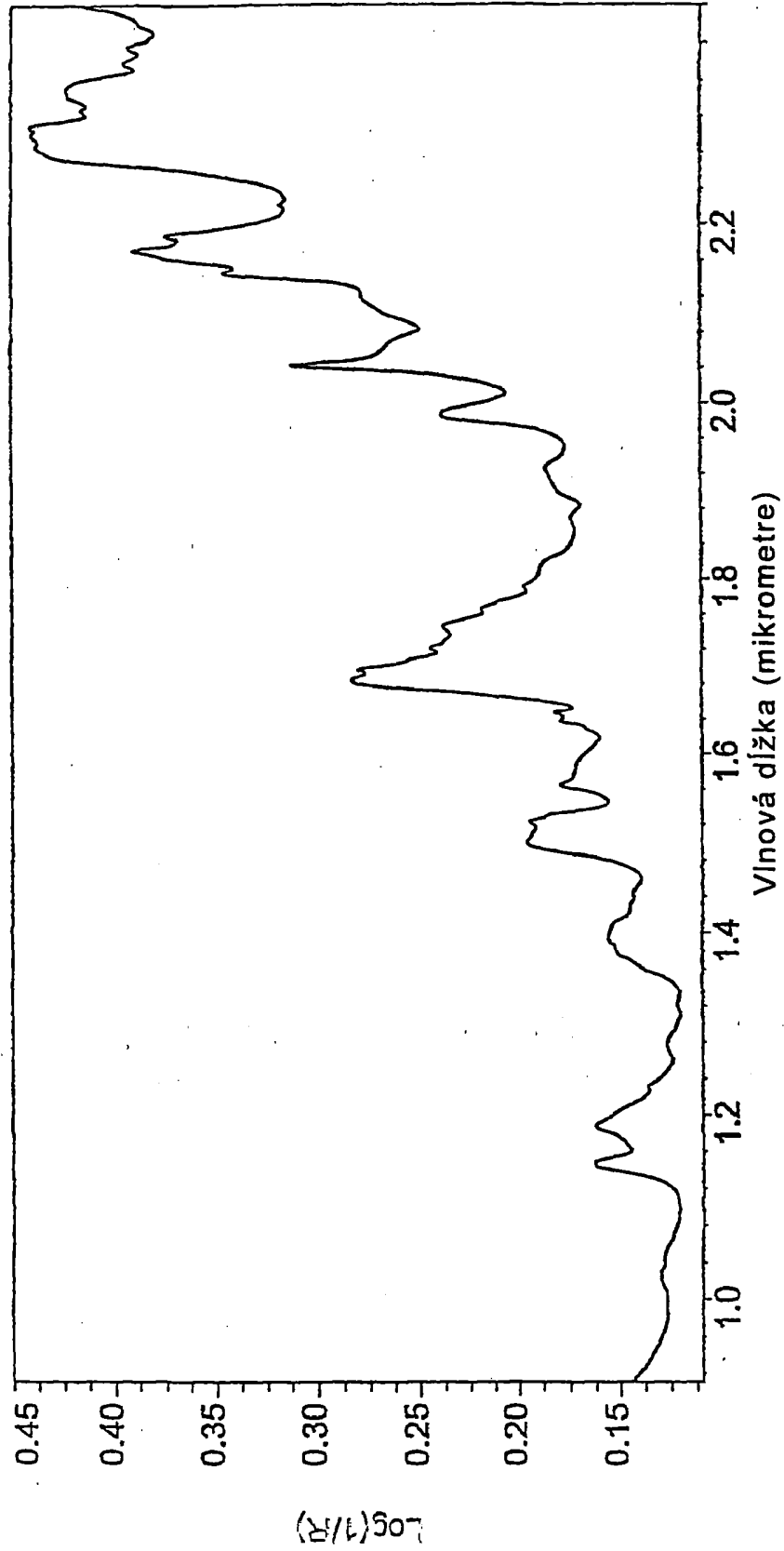
Obr. 13

14/31



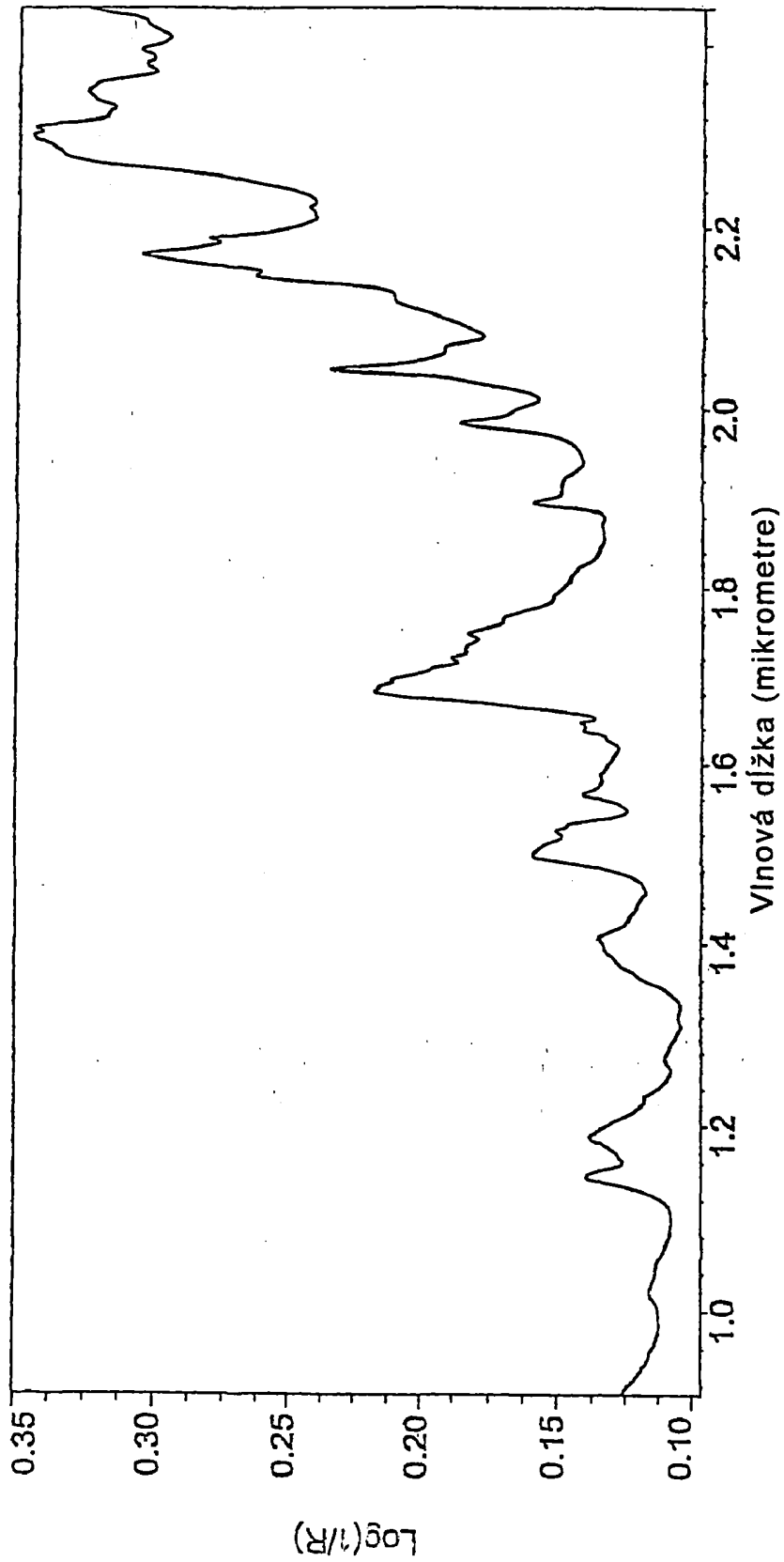
Obr. 14

15/31



Obr. 15

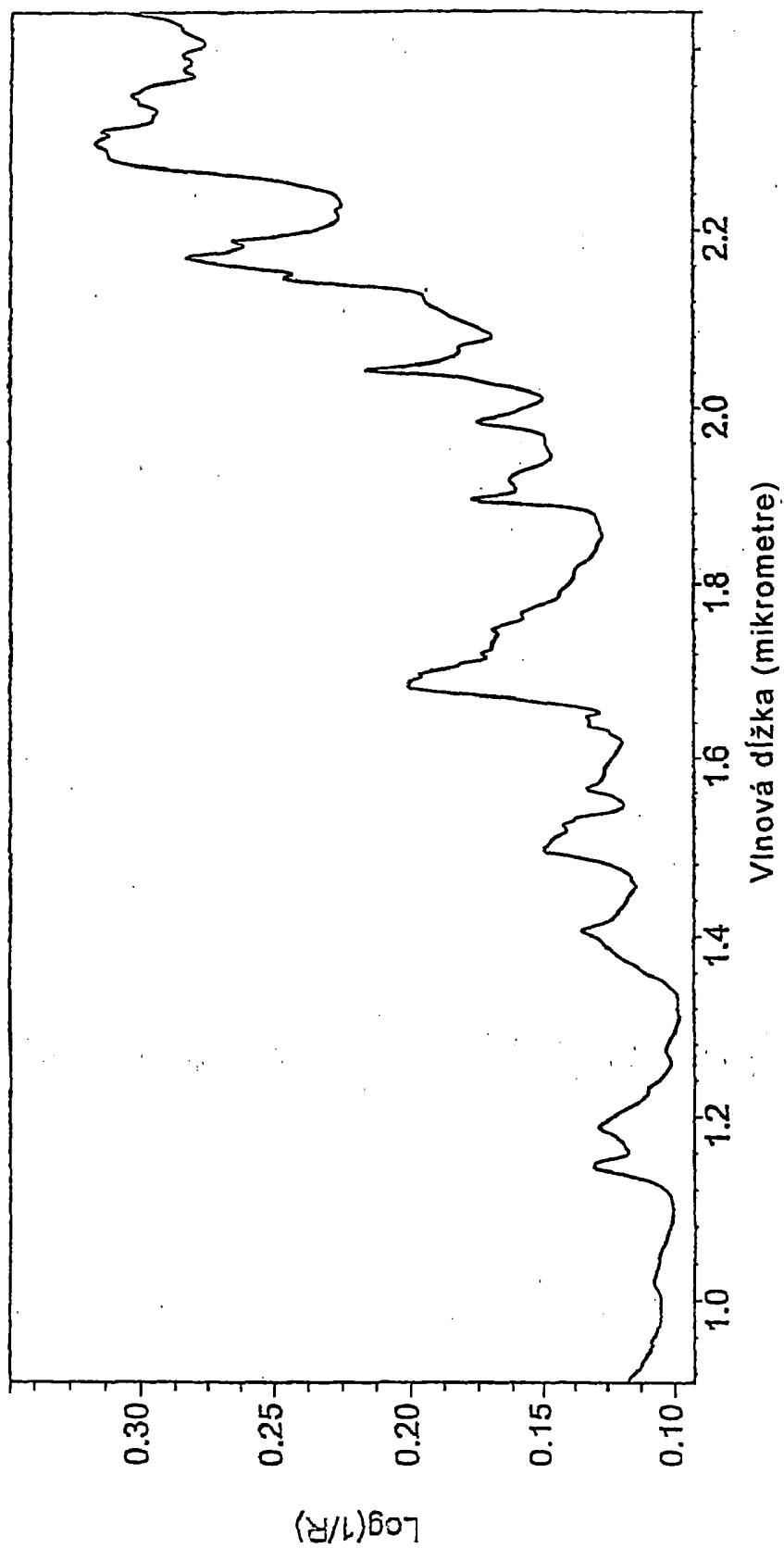
16/31



Obr. 16

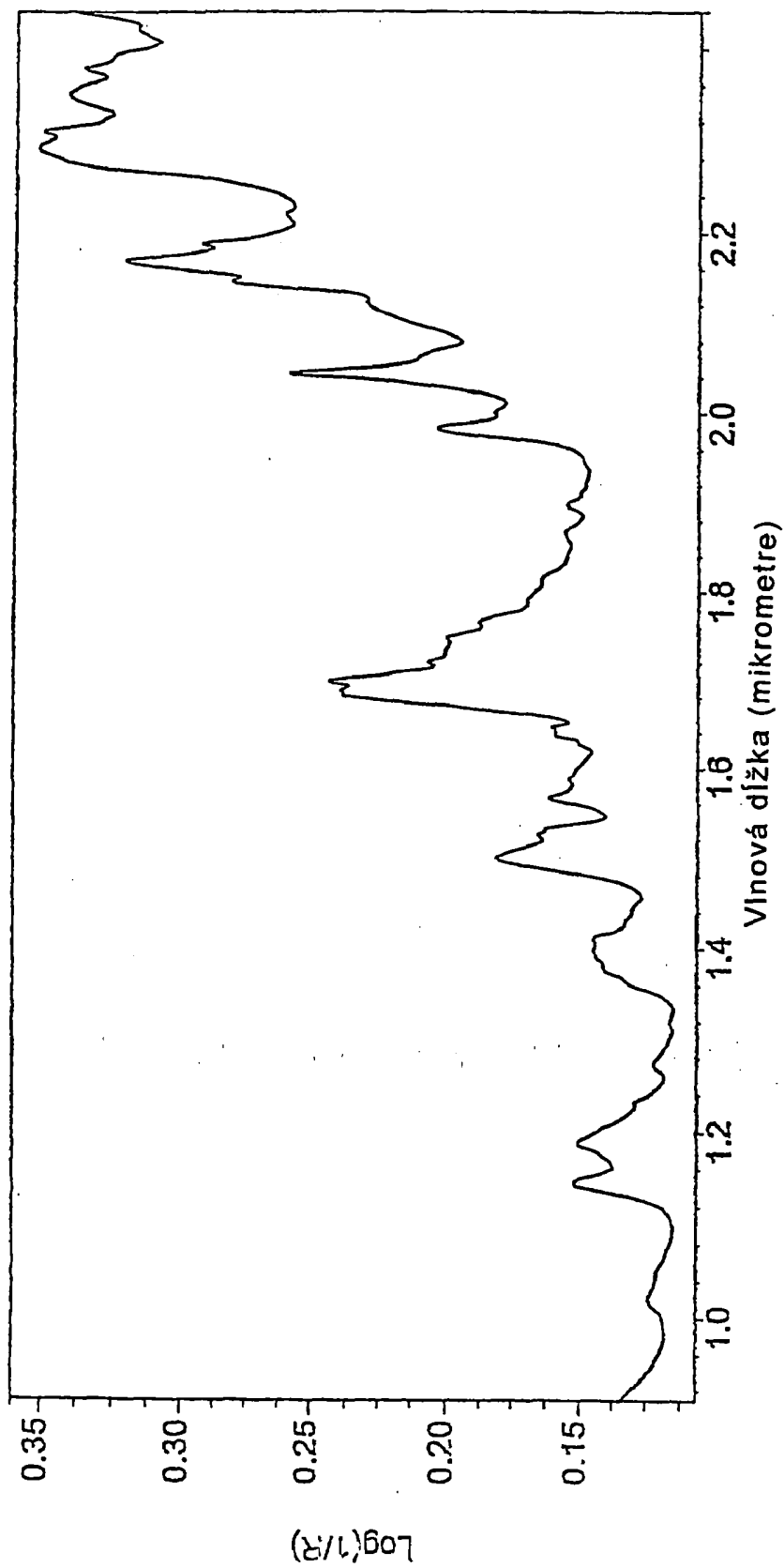
7D 1483 - 2002

17/31



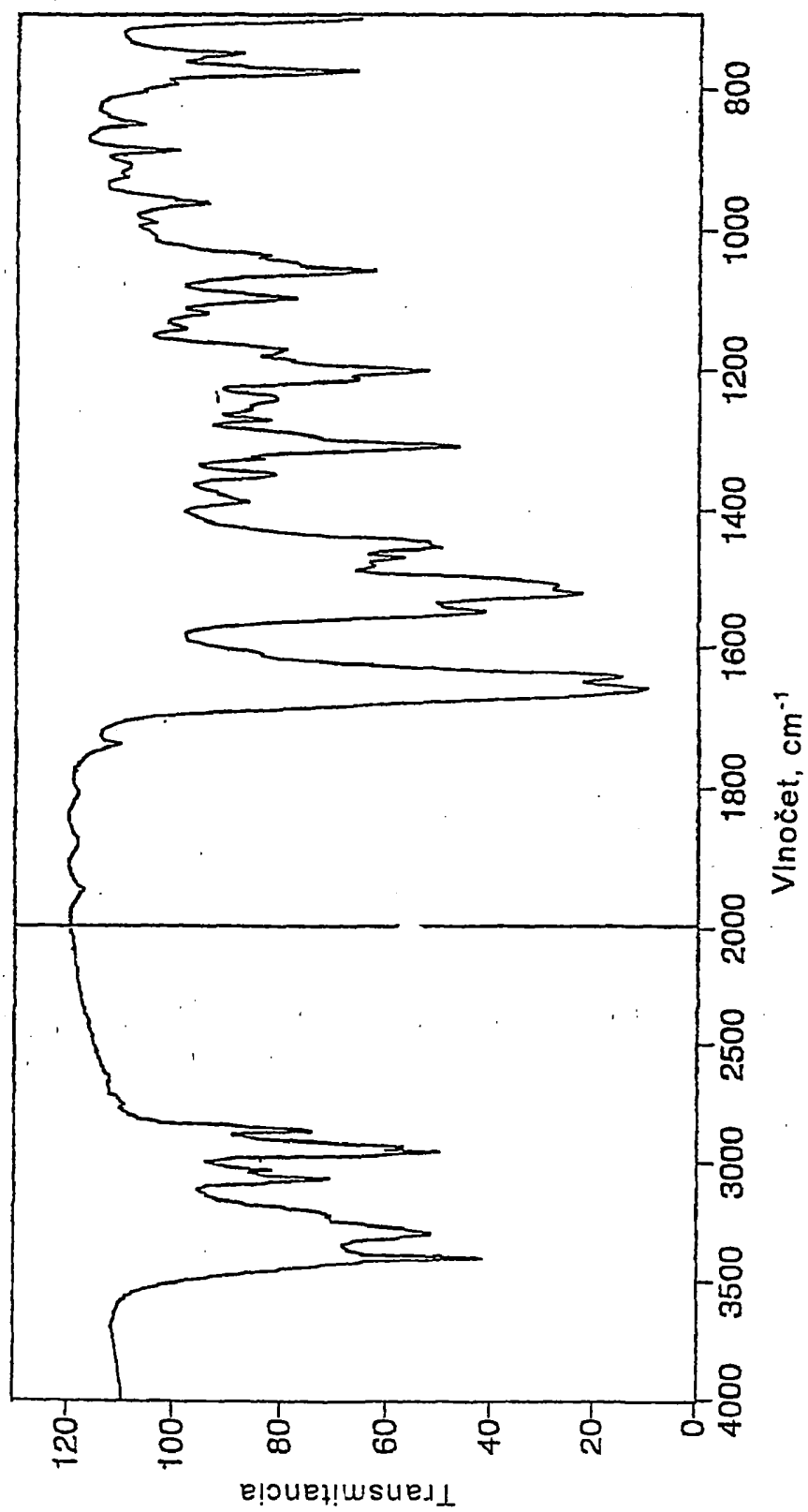
Obr. 17

18/31



Obr. 18

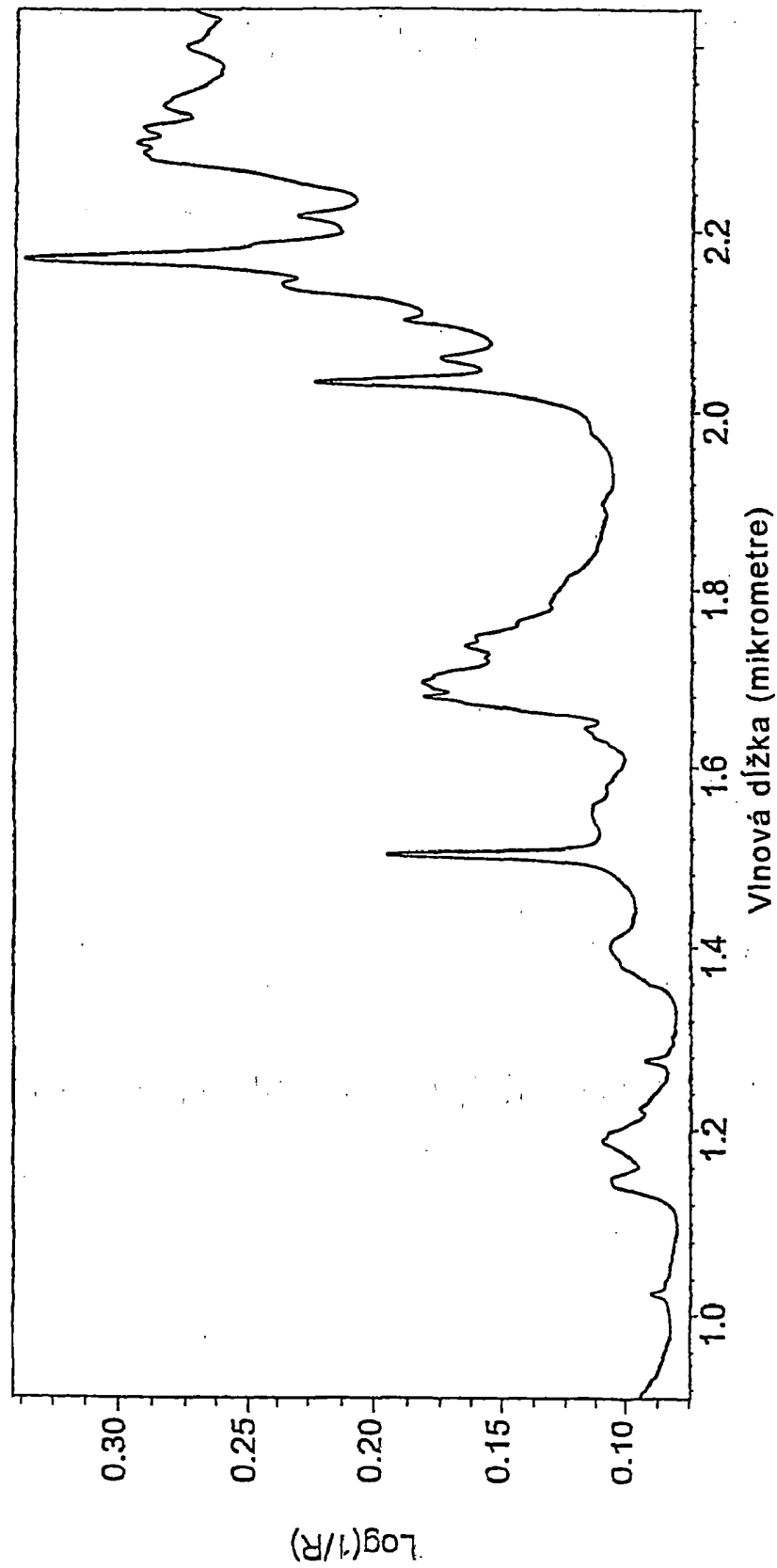
19/31



Obr. 19

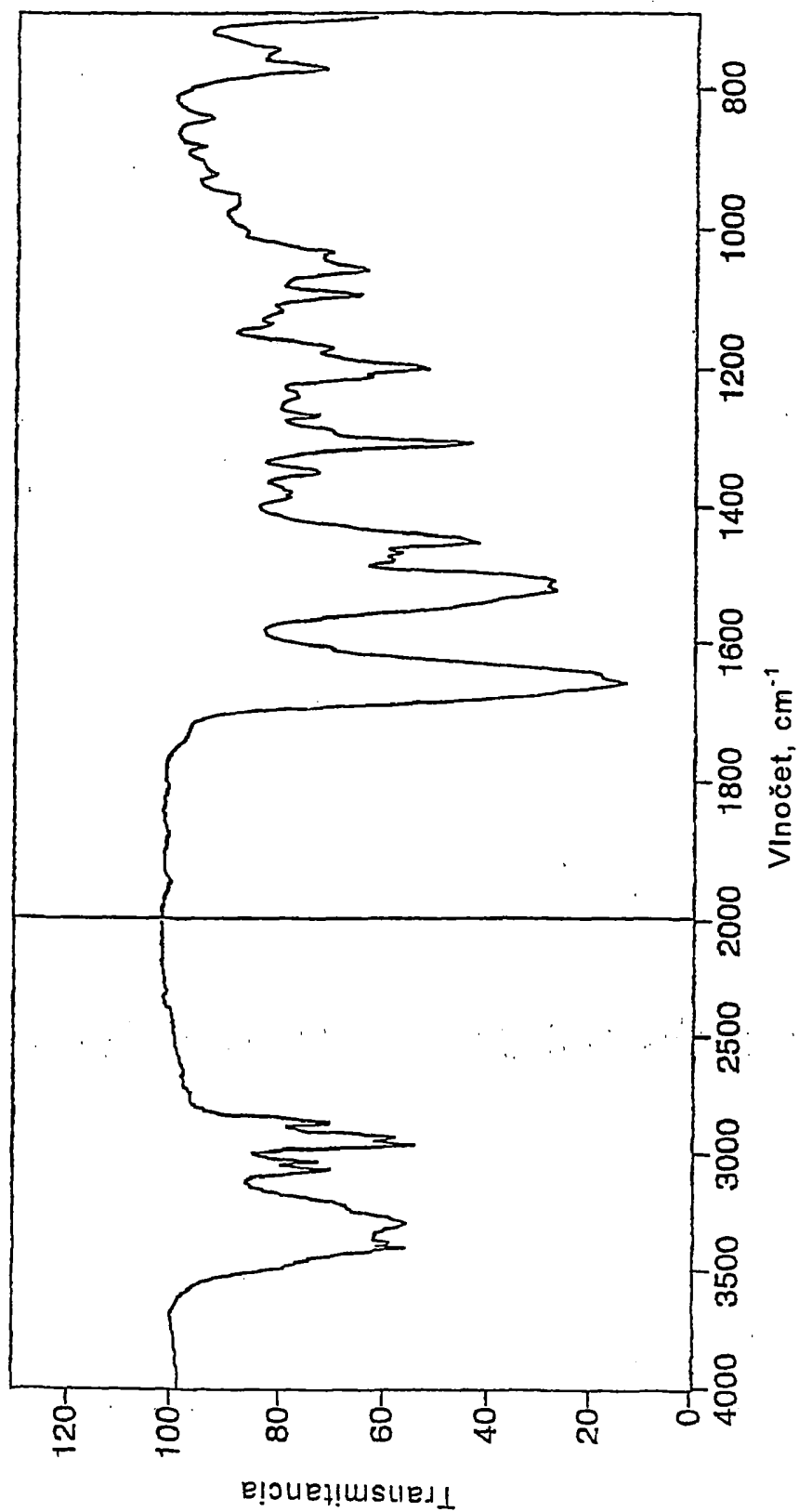
FP 14P3 - 1002

20/31



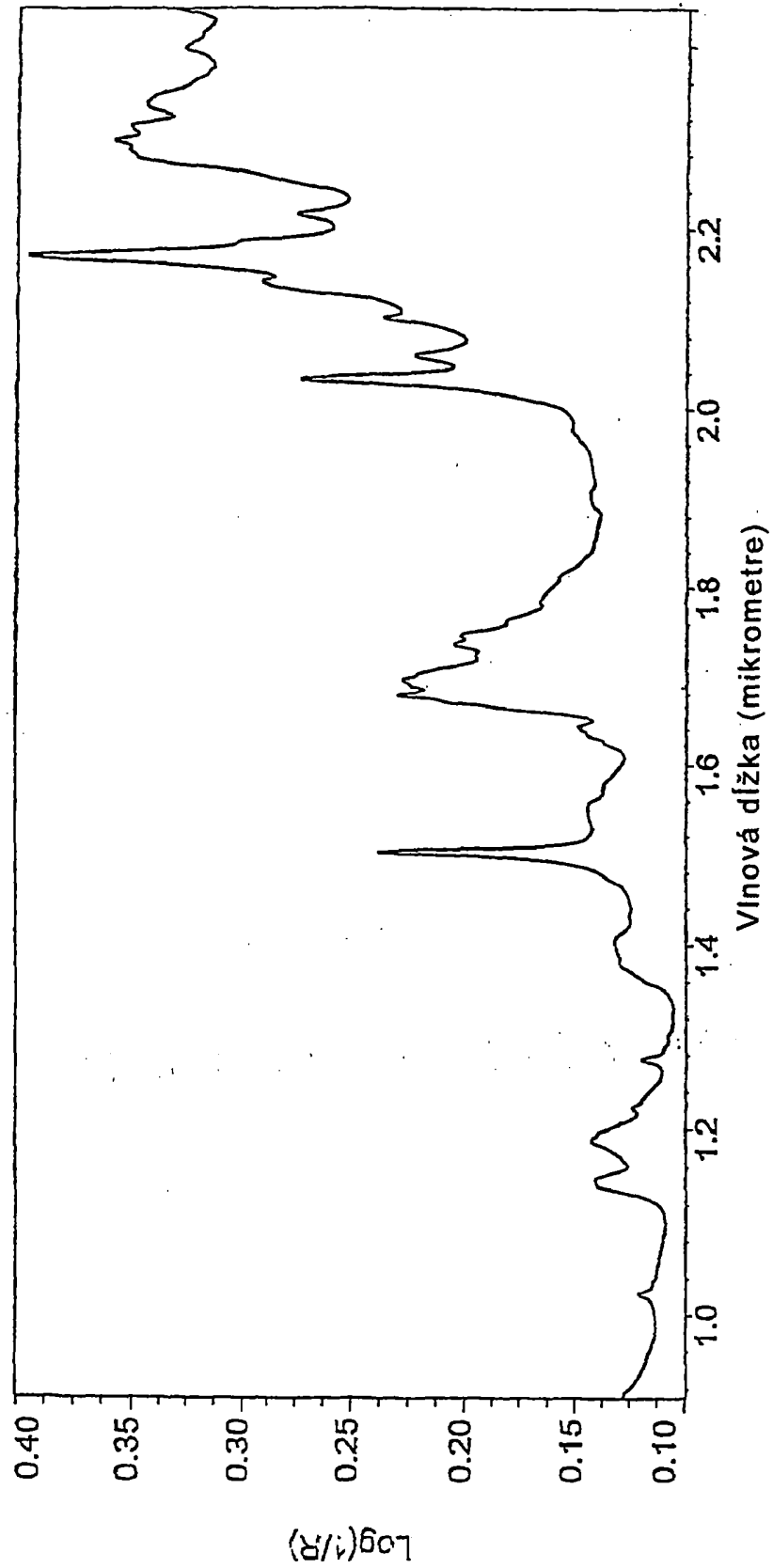
Obr. 20

21/31



Obr. 21

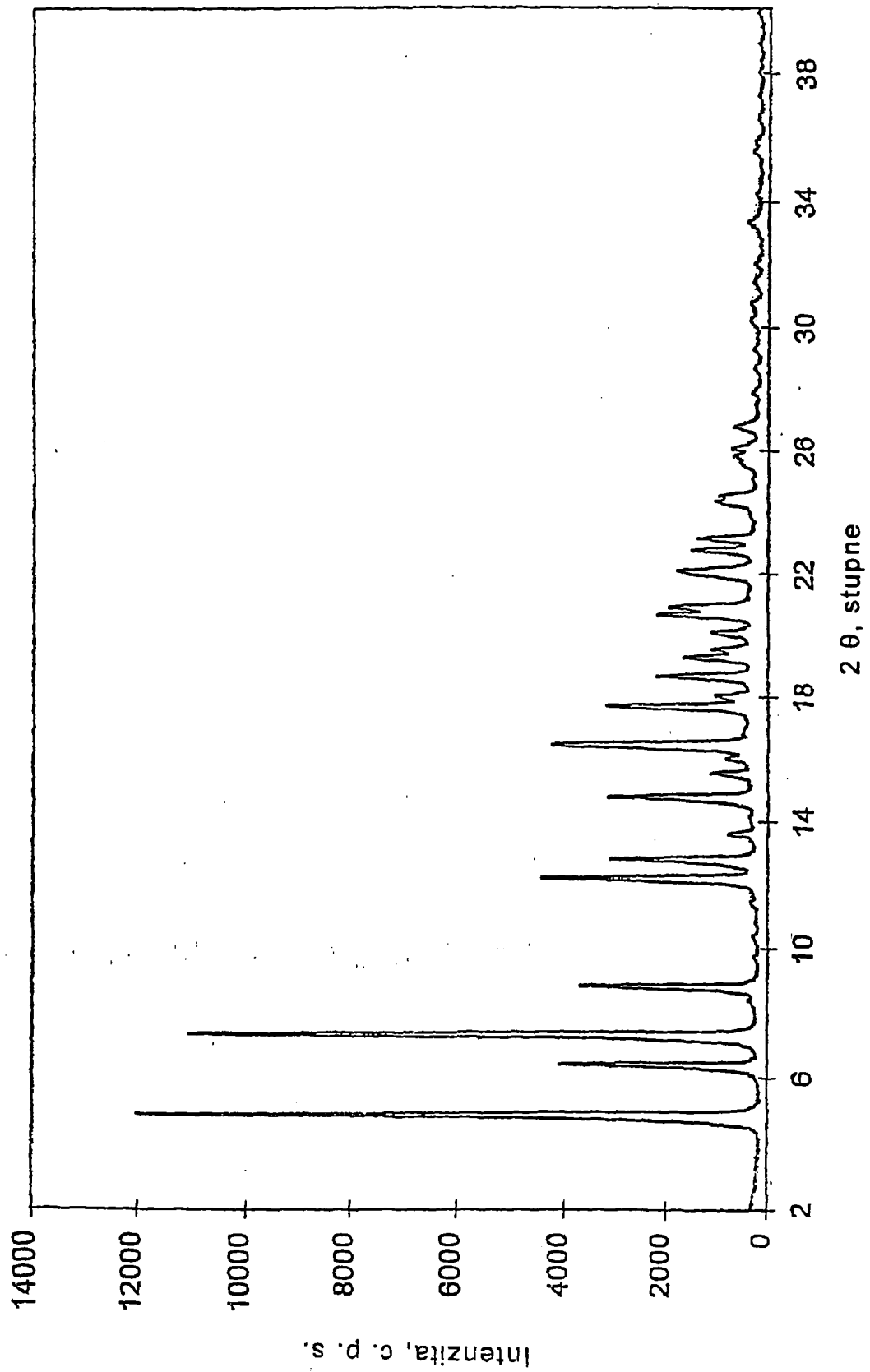
22/31



Obr. 22

Př 1483 - 2002

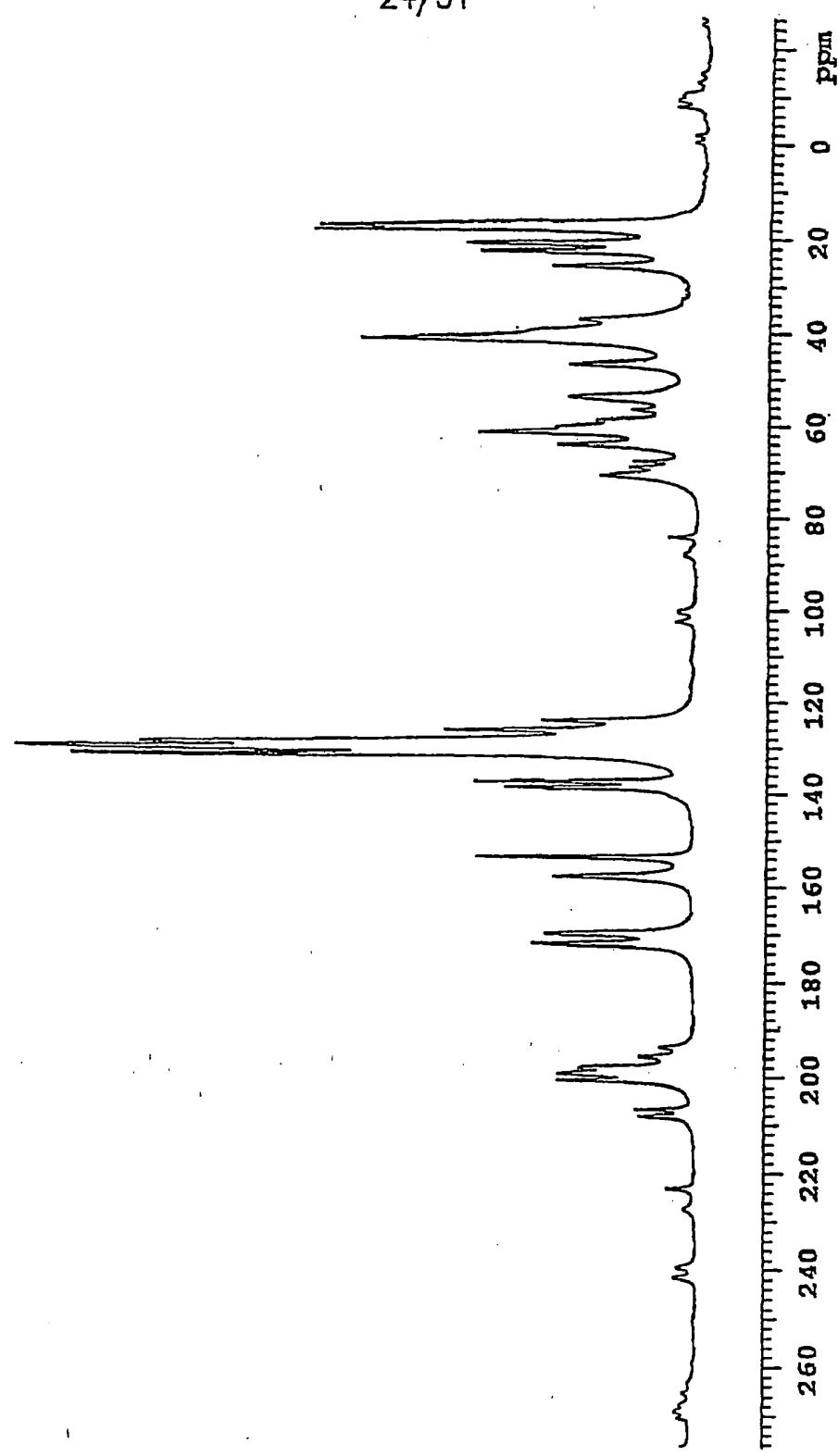
23/31



Obr. 23

7P 1483 - 2002

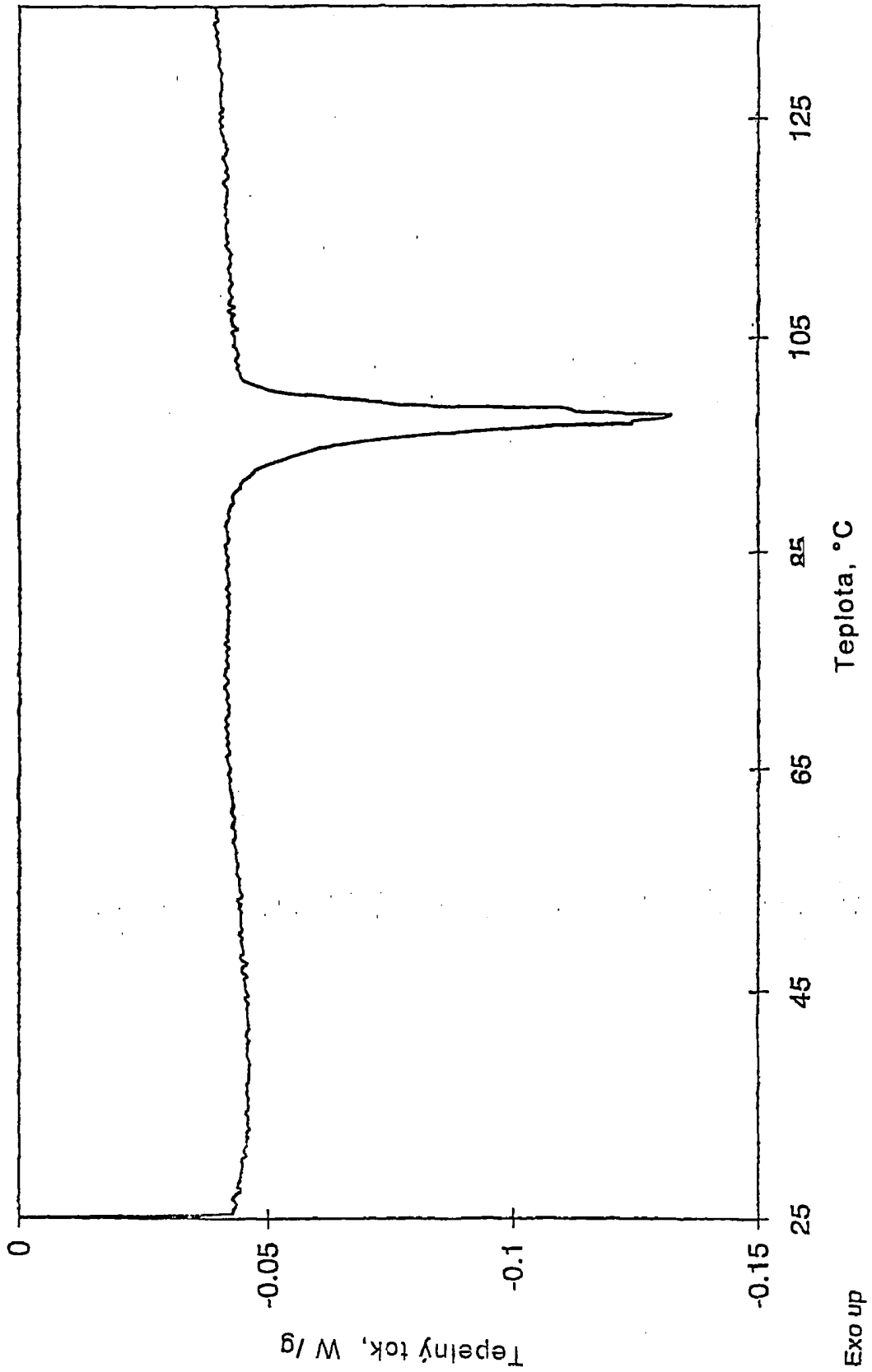
24/31



Obr. 24

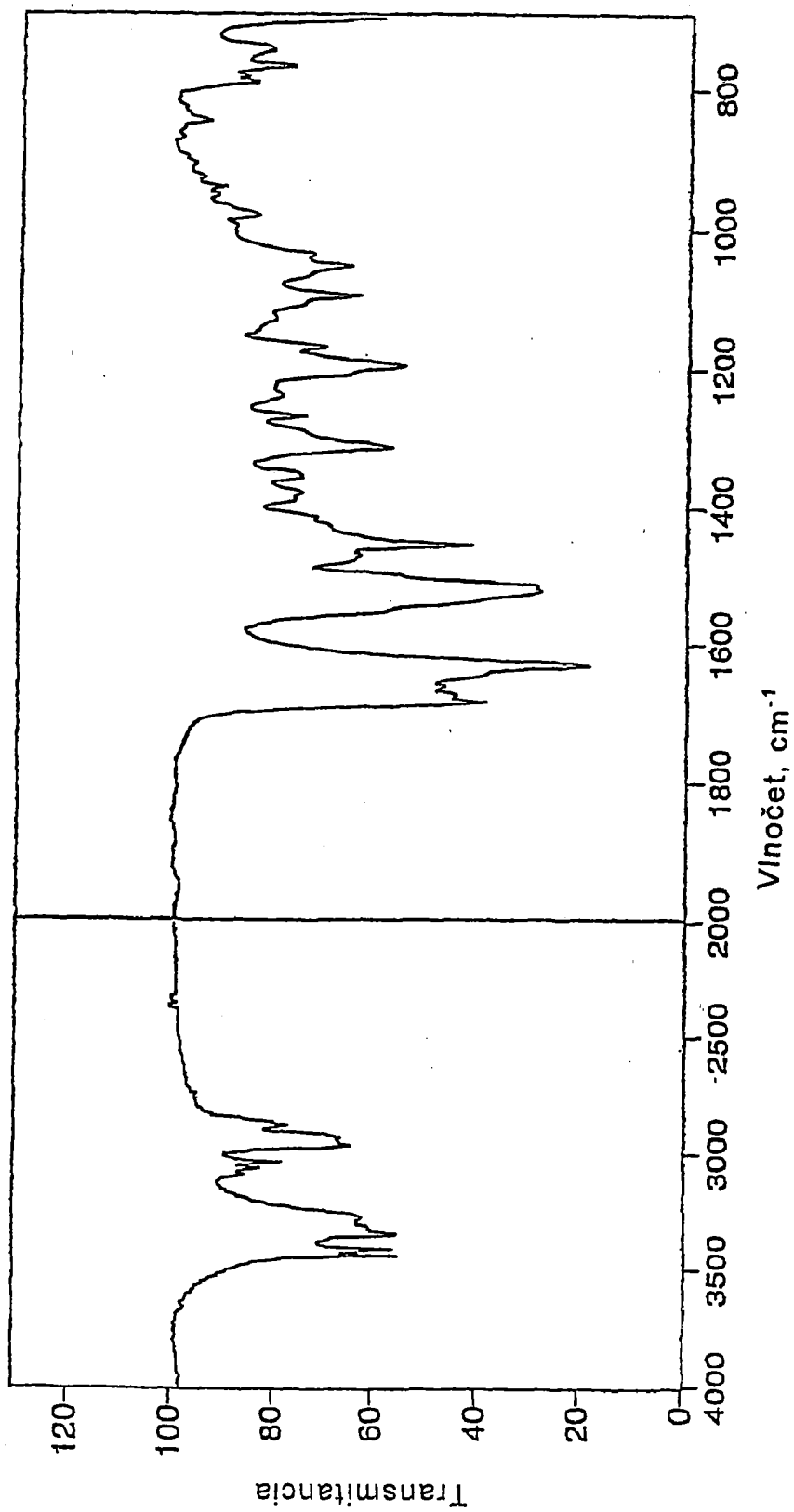
79 1483-2004

25/31



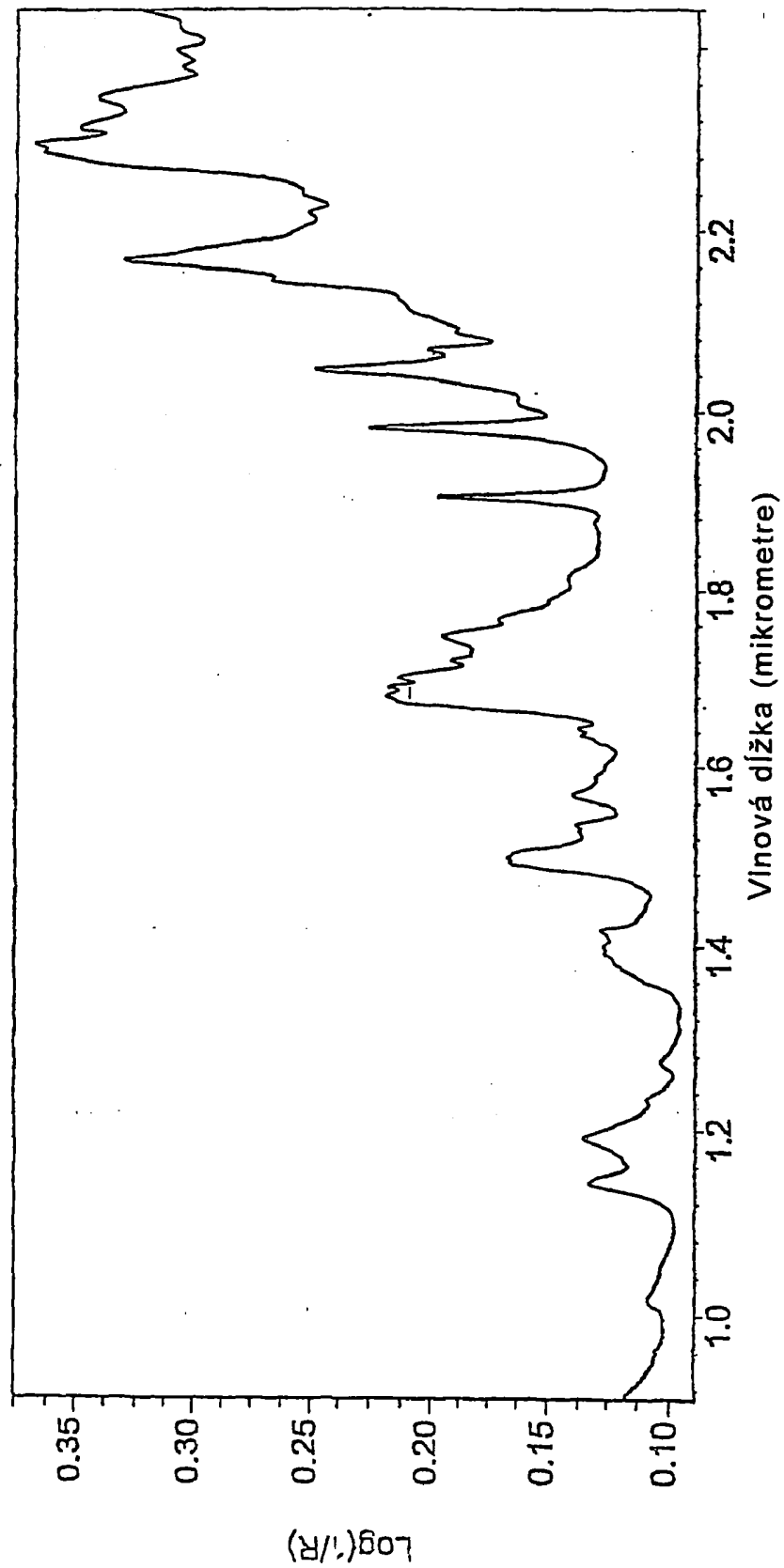
Obr. 25

26/31



Obr. 26

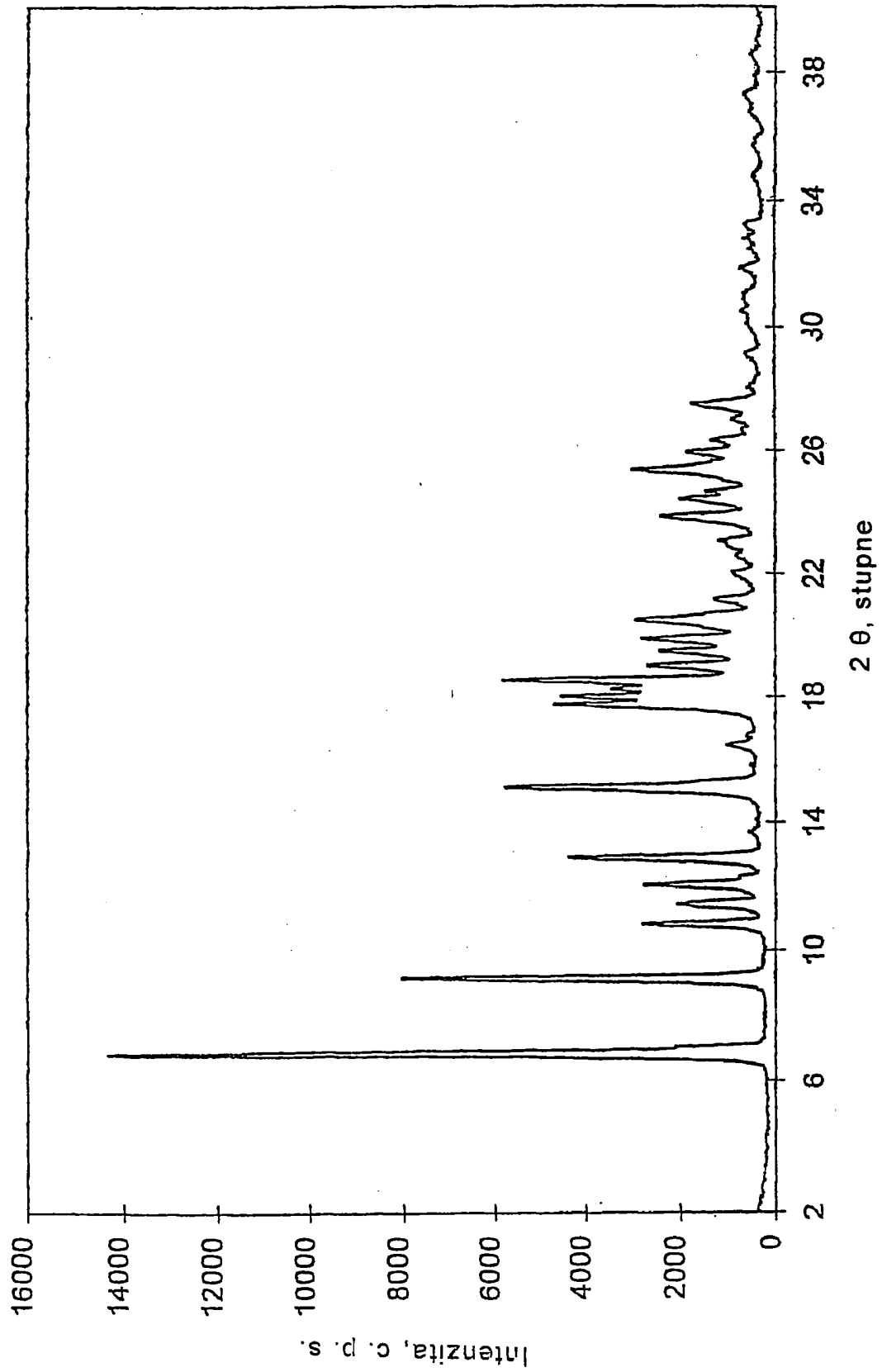
27/31



Obr. 27

PP 1483-1002

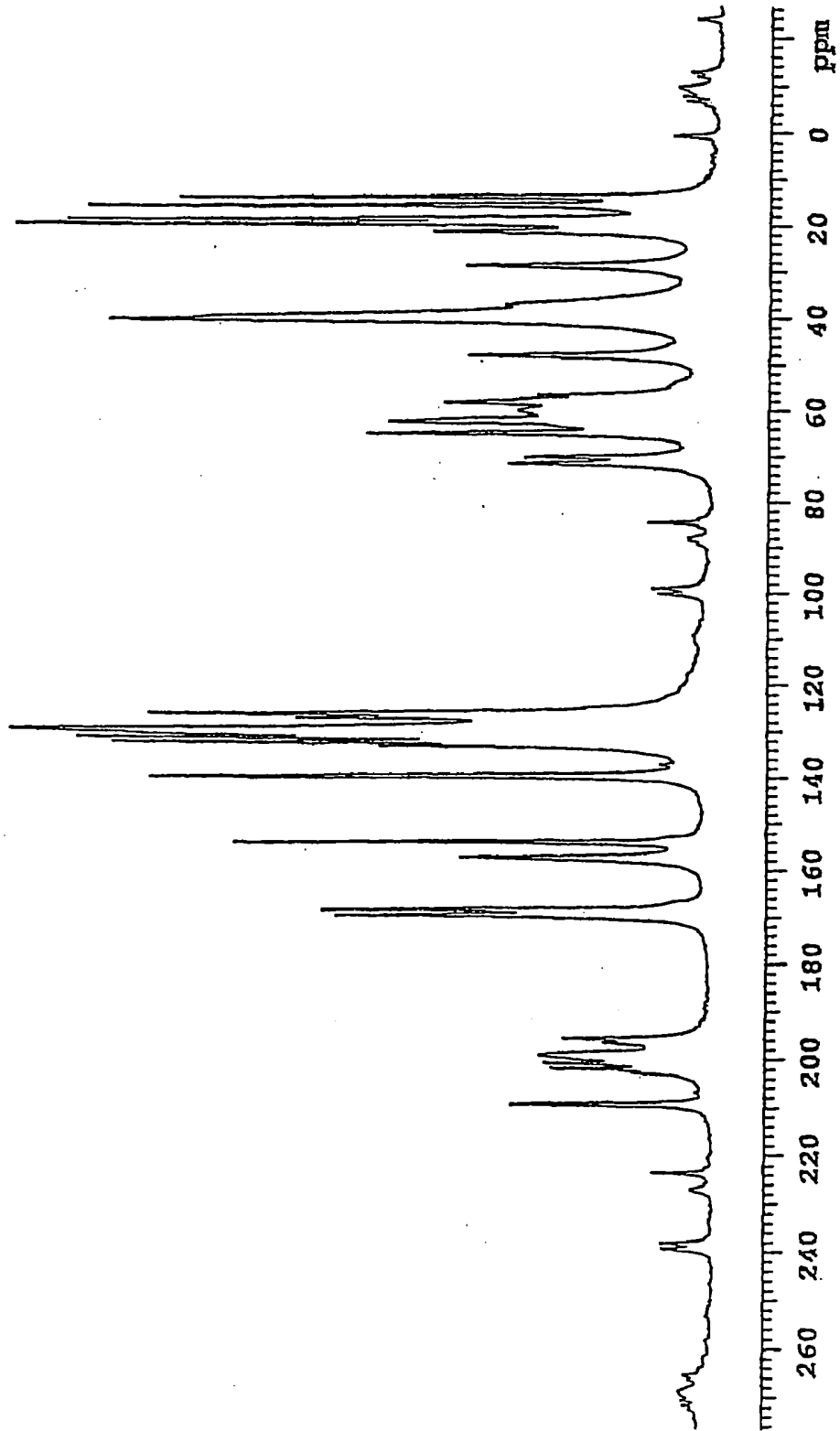
28/31



Obr. 28

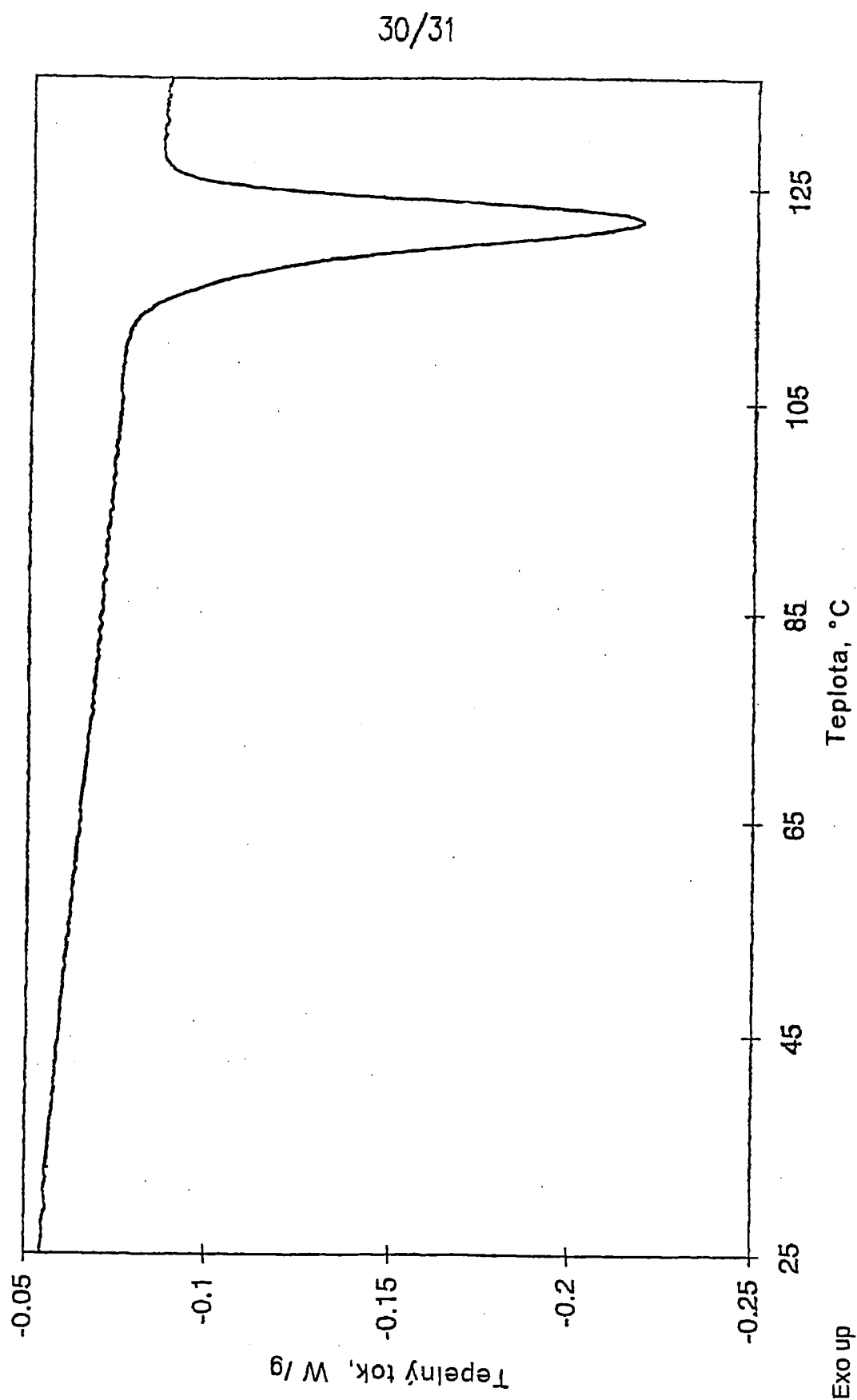
PP 1483-1002

29/31



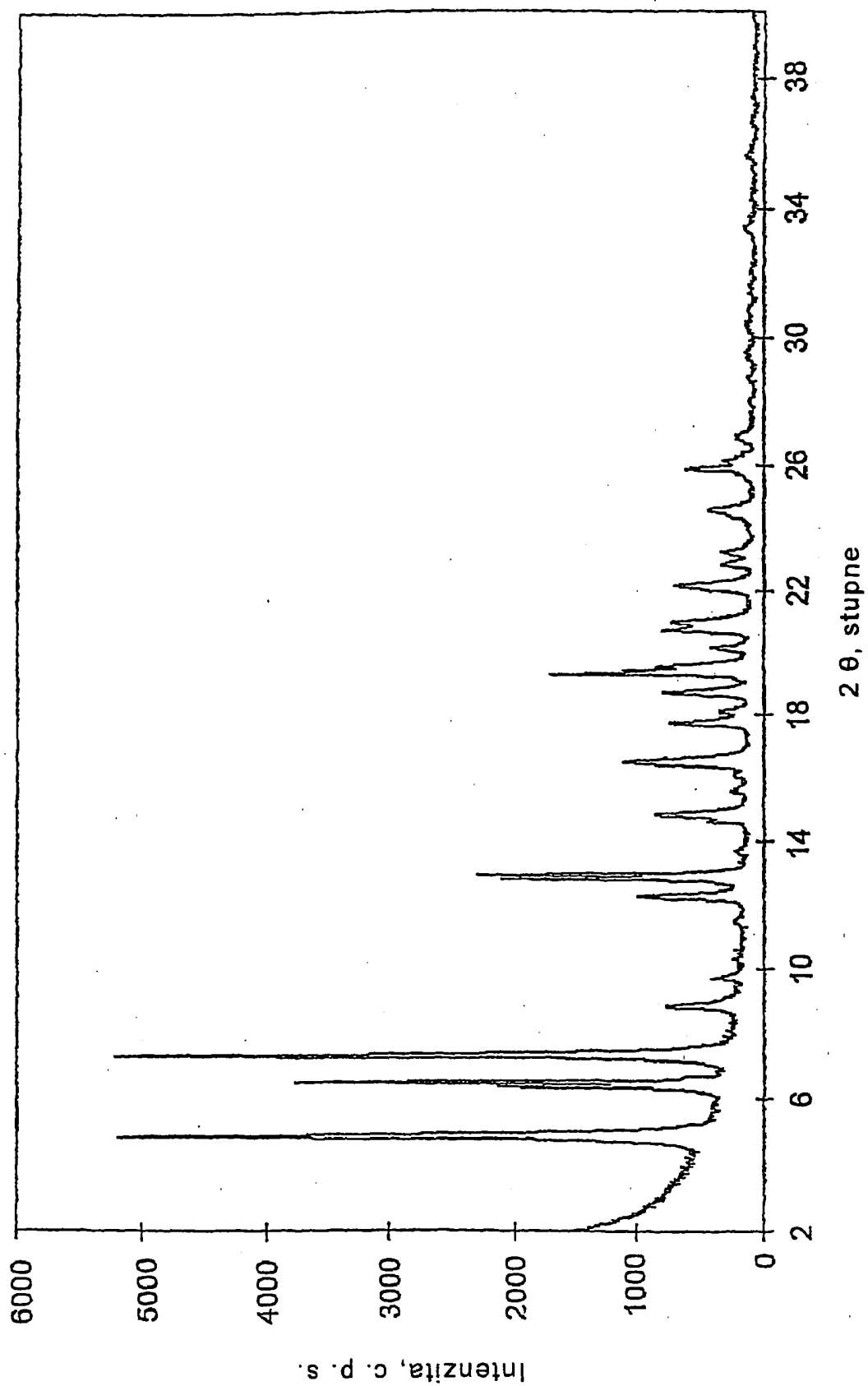
Obr. 29

7P 1983 - 1002



Obr. 30

31/31



Obr. 31