

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106150 A
7(51) C 07 H 17/08
A 61 K 3 1/70



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106150
(22) Заявено на 26.11.2001
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 134644 (32) 18.05.99 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 31.05.2002
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
PFIZER PRODUCTS INC.,
GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):
Robert John Rafka, Stonington, CT
Douglas John Allen, New London, CT
Colman Brendan Ragan, Mystic, CT
Barry James Morton, Gales Ferry, CT (US)

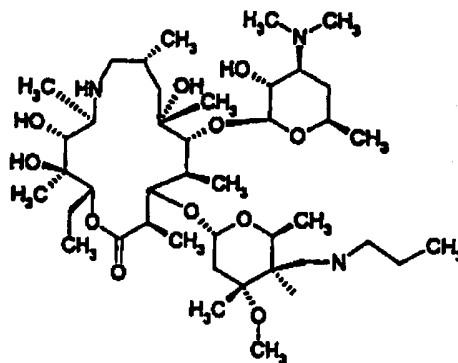
(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/IB00/00463, 14.04.2000

(87) № и дата на PCT публикация:
WO00/69874, 23.11.2000

(54) НОВИ КРИСТАЛНИ ФОРМИ НА МАКРОЛИДЕН АНТИБИОТИК

(57) Изобретението се отнася до нови кристални форми на съединение с формула



до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до методи за получаването и използването им.

24 претенции

BG 106150 A

28.1101

106 150

1979/01-PC

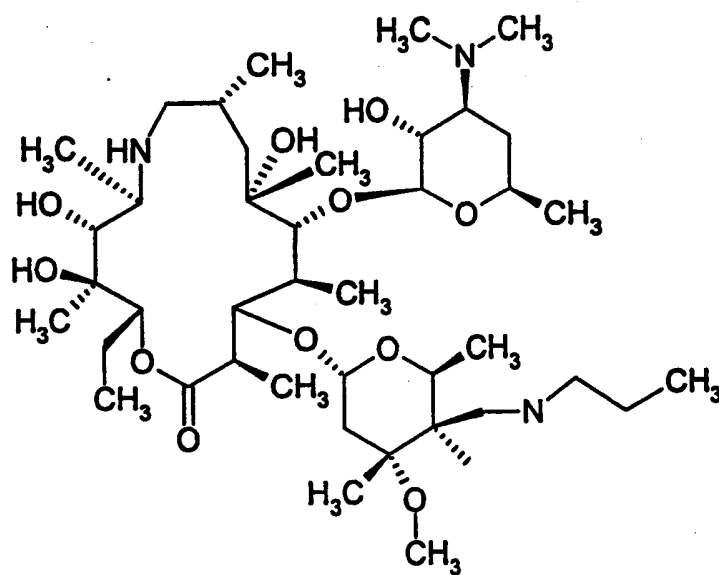
НОВИ КРИСТАЛНИ ФОРМИ НА МАКРОЛИДЕН АНТИБИОТИК

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови кристални форми на макролиден антибиотик, до състави които ги съдържат и методи за получаването и използването им.

Предшествващо състояние на техниката

Макролидът, цитиран тук като CP-472 295 има структура, показано с формула 1:



Формула 1

28² 11.01

CP-472 295 притежава антибиотични свойства и е полезен при лечението например на бактериални и протозойни инфекции. Както при всички лекарства, безопасното и ефективно използване на CP-472 295 зависи от способността на специалистите от областта да го прилагат точно в прецизни количества.

Точното отдаване на прецизни количества от лекарството се улеснява чрез изготвянето на дозиращи форми. Добре известно е обаче, че лекотата с която се приготвят дозиращите форми зависи от фактори като, без да се ограничава до тях, разтворимост, хомогенност, хигроскопичност и течливите характеристики на лекарството. Често тези характеристики се подобряват ако лекарството може да се получи в кристална, а не в аморфна форма. Поради това съществува необходимостта за добре охарактеризирани кристални форми на CP-472 295. Съществува особена необходимост от нехигроскопични форми на CP-472 295.

Техническа същност на изобретението

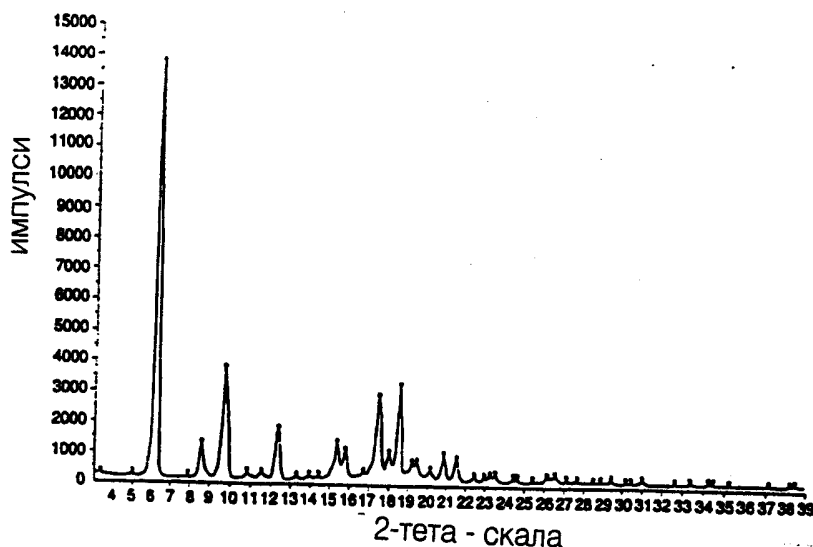
Изобретението се отнася до кристални форми на CP-472 295, до фармацевтични състави които съдържат тези кристални форми и до методи за получаването и използването им.

Първото изпълнение на изобретението обхваща кристални форми на съединение с формула 1.

Предпочитаната кристална форма на съединението с формула 1 е безводна.

Предпочитана кристална форма на съединение с формула 1 има рентгенова прахова дифрактограма, която проявява характерни пикове изразени в 2θ при около 6.0, 8.6, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7 и 21. Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има рентгенова прахова дифрактограма:

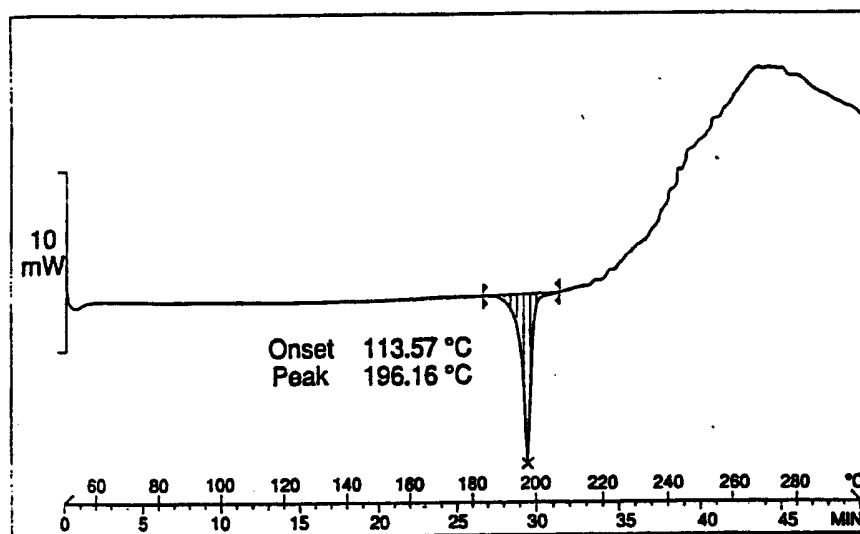
28.11.01



1

Графика 1 е характерна рентгенова прахова дифрактограма на кристален безводен CP-472 295. Вертикалната ос е интензитета (CPS); хоризонталната ос е две тета (градуси).

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има диференциален калориметричен спектър включващ явление с настъпване около 193°C. Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула I има диференциален сканиращ калориметричен спектър:



2

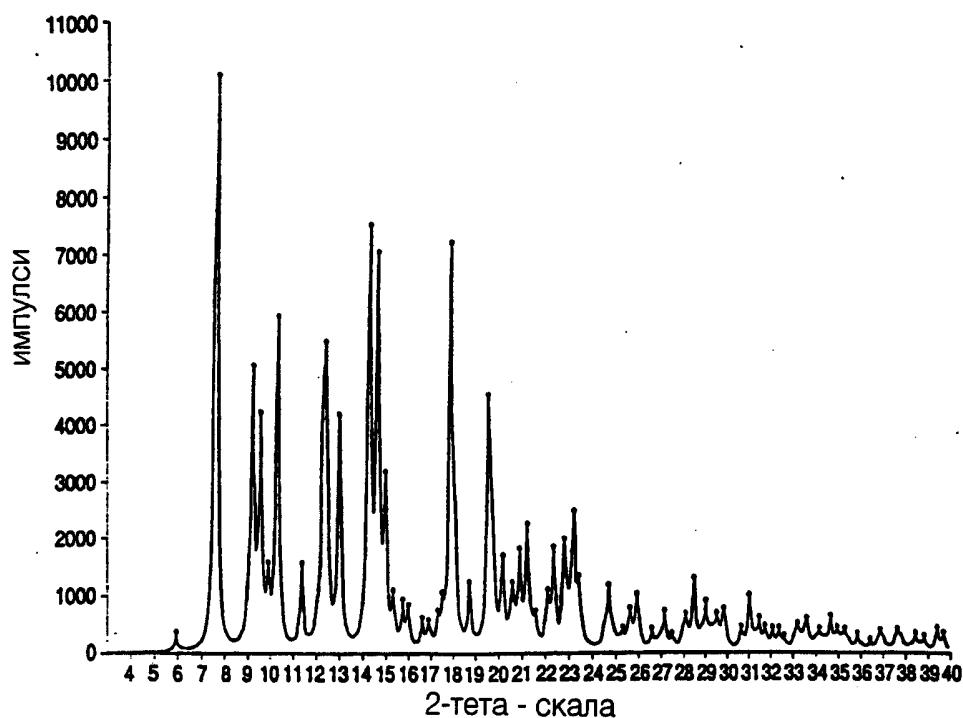
28.11.01

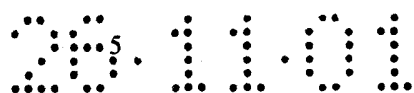
Графика 2 е характерна диференциална сканираща калориметрична термограма на кристален безводен CP-472 295, измерена на Mettler Toledo Star® System. Вертикалната ос е mW; хоризонталната ос е температурата (°C). Температурата се увеличава със скорост около 5°C/мин.

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 е нехигроскопична за около 72 часа, когато се съхранява при около 87 % относителна влажност и 25°C.

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 е монохидрат.

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има рентгенова прахова дифрактограма, която проявява характерни пикове изразени в 2θ при около 6.2, 7.6, 9.2 9.5, 12.3, 12.9, 14.2, 4.6, 17,8 и 19.5. Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има рентгенова прахова дифрактограма:





Графика 3 е характерна рентгенова прахова дифрактограма на кристален CP-472 295 монохидрат. Вертикалната ос е интензитетът (CPS); хоризонталната ос е две тета (градуси).

Предпочитана кристална форма на съединение с формула 1 има единични кристални параметри, които са значително сходни с тези дадени на таблица 1:

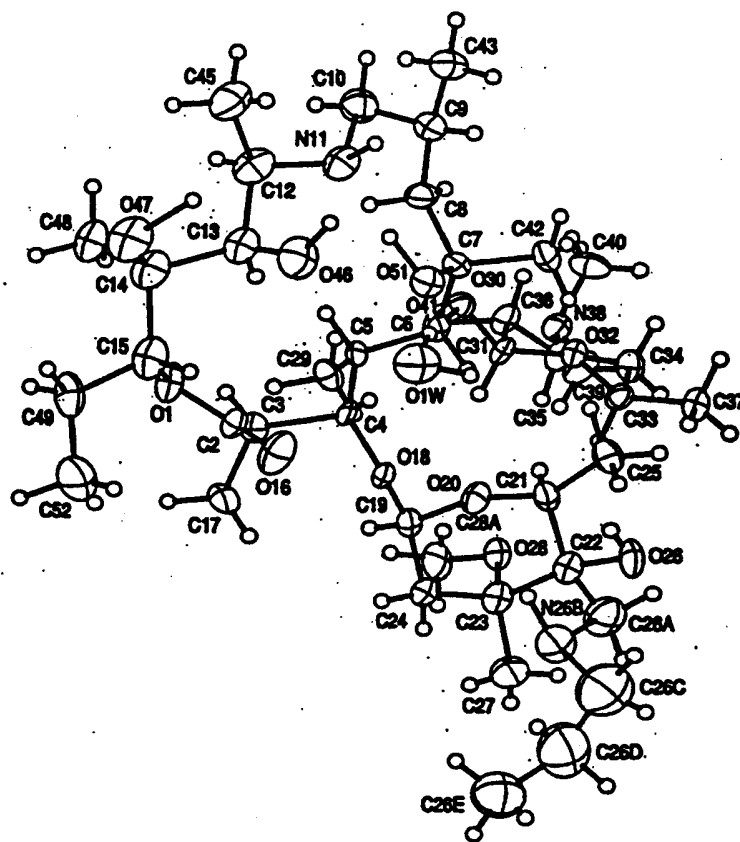
Таблица 1

Кристални параметри

единици клетъчни размери	$a = 10.557(1)\text{\AA}$ $b = 19.396(1)\text{\AA}$ $c = 23.223(1)\text{\AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $\beta = 90.0^\circ$ $\gamma = 90.0^\circ$ $V = 4755.2(6)\text{\AA}^3$
пространствена група	$P2_12_12_1$
молекули за единична клетка	4
плътност (г/см)	1.151

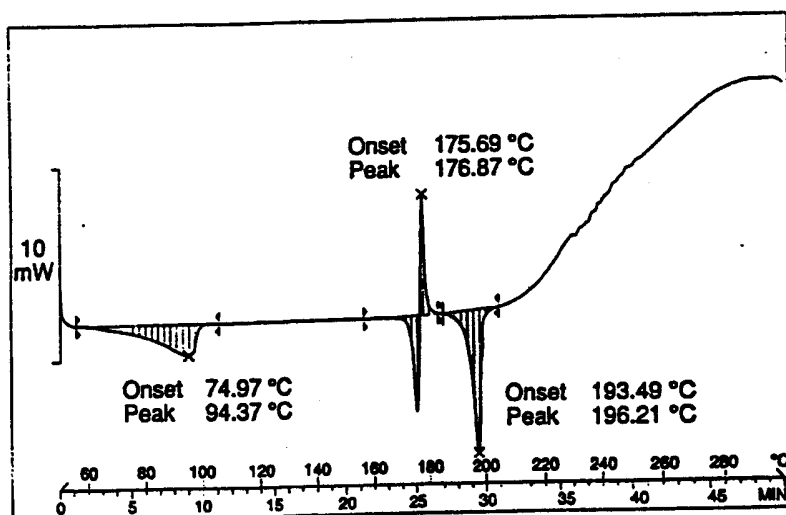
Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 включва атоми в атомни позиции по отношение на произхода на отделна клетка, както е дадено по-долу в таблица 2, дължина на връзката както са дадени на таблица 3 или ъгли на връзките, както са дадени по-долу на таблица 4. По-предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има структура на единичния кристал:

25.11.01



конфигурация на кристален CP-472 295 монохидрат

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има диференциален сканиращ калориметричен спектър включващ явление с настъпване около 193°C. Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има диференциален сканиращ калориметричен спектър:



28.11.01

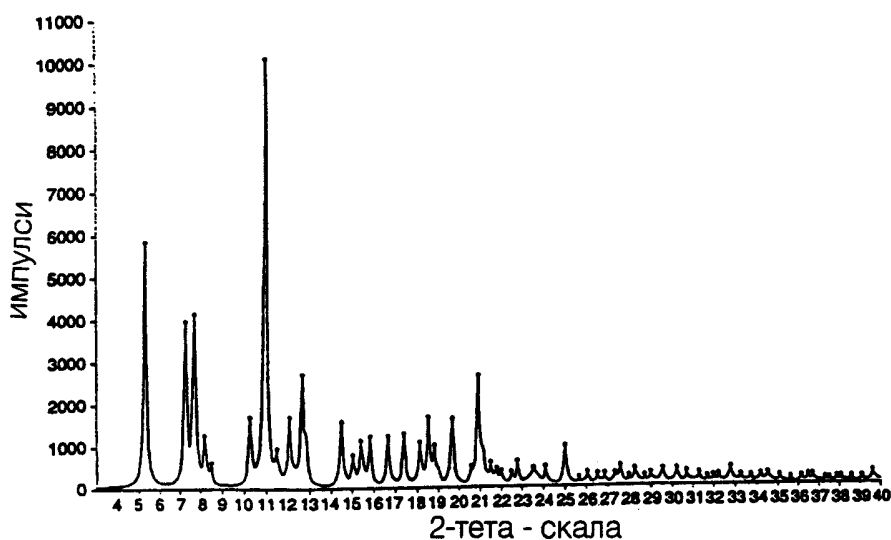
4

Графика 4 е характерна диференциална сканираща калориметрична термограма на кристален безводен CP-472 295, измерена на Mettler Toledo Star® System. Вертикалната ос е mW; хоризонталната ос е температурата (°C). Температурата се увеличава със скорост около 5°C/мин.

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 е нехигроскопична за около 7 дни, когато се съхранява при около 87 % относителна влажност и 25°C.

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 е сескихидрат.

Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има рентгенова прахова дифрактограма, която проявява характерни пикове изразени в 2 θ при около 5.2, 7.4, 11.2, 12.7, 12.3, 12.9, 14.9, 15.4 16.7 и 17.9. Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има рентгенова прахова дифрактограма:

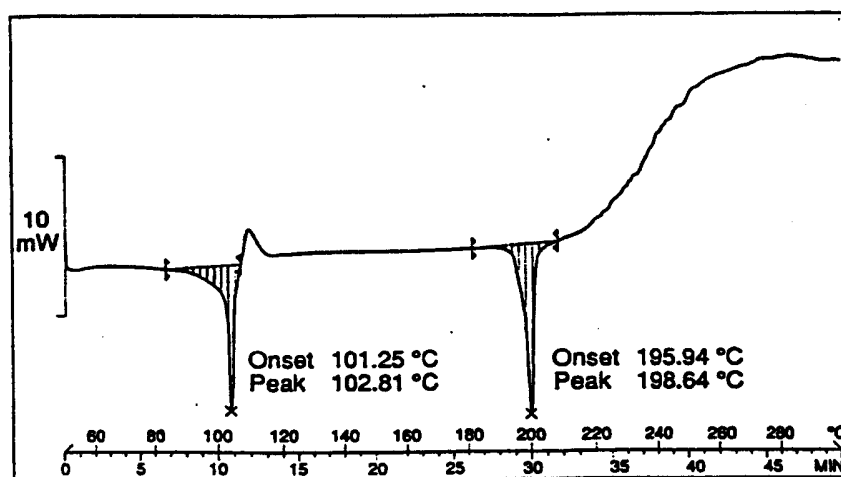


5

25.11.01

Графика 5 е изчислена рентгенова прахова дифрактограма на кристален CP-472 295 сескихидрат. Вертикалната ос е интензитета (CPS); хоризонталната ос е две тета (градуси).

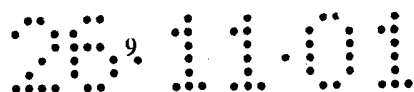
Предпочитана кристална форма на съединението с формула 1 има диференциален сканиращ калориметричен спектър включващ явление с настъпване около 101⁰С. Особено предпочитана кристална форма на съединението с формула I има диференциален сканиращ калориметричен спектър:



6

Графика 6 е характерна диференциална сканираща калориметрична термограма на кристален CP-472 295 сескихидрат. Тя е измерена на Mettler Toledo Star® System. Вертикалната ос е mW; хоризонталната ос е температурата (°C). Температурата се увеличава със скорост около 5⁰С/мин.

Второ изпълнение на изобретението е фармацевтичен състав, включващ кристална форма на съединение с формула 1 и фармацевтично приемлив носител. Кристалната форма на съединението с формула 1 може да бъде безводна, монохидрат или сескихидрат. Фармацевтичните състави от изобретението са подходящи за прилагане орално, ректално,



парентерано (венозно, мускулно), трансдермално, букално, назално, под езика или подкожно.

Трето изпълнение на изобретението включва методи за получаване на кристалните форми на съединението с формула 1.

Предпочитан метод е метод за получаване на кристална безводна форма на съединение с формула 1, който включва: разтваряне на количество от съединение с формула 1 в безводен, нискополярен разтворител; охлаждане на разтвора до температура, при която цялото количество с формула 1 вече не се разтваря в разтворителя и изолиране чрез филтруване на образуваните кристали. Изобретението обхваща продукти от този метод.

Предпочитан метод е метод за получаване на кристална монохидратна форма на съединение с формула 1, който включва: разтваряне на количество от съединение с формула 1 в неводен разтворител, съдържа между около 0.05 и около 15 обемни % вода; охлаждане на разтвора до температура при която цялото количество от съединението с формула 1 не е вече разтворимо в разтвора и изолиране чрез филтруване всички образувани кристали. Изобретението обхваща продуктите от този процес.

Предпочитан метод е метод за получаване на кристална сескихидратна форма на съединение с формула 1, който включва: разтваряне на количество от съединение с формула 1 в етилацетат, съдържащ между около 1 и около 10 обемни % вода; охлаждане на разтвора до температура при която цялото количество от съединението с формула 1 не е вече разтворимо в разтвора и изолиране чрез филтруване всички образувани кристали. Изобретението обхваща продуктите от този процес.

Четвъртото изпълнение на изобретението е метод за лечение на бактериални и протозойни инфекции в бозайник включващ прилагане към бозайника нуждаещ се от такова лечение на лечебно-ефективно

количество от кристална форма на съединение с формула 1. Кристалната форма на съединението с формула 1 може да бъде безводна, монохидрат или сескихидрат.

Дефиниции:

Както е използван тук терминът „не-хигроскопичен“ описва състав, който абсорбира влага със скорост по-малка от около 0.4 % за период от 24 часа при 90 % относителна влажност.

Както е използван тук терминът „бозайник“ включва човек, куче и котка.

Терминът „бактериални инфекции“ и „протозойни инфекции“ включва бактериални и протозойни инфекции, които се явяват при бозайници, риби и птици, както и нарушения, свързани с бактериални и протозойни инфекции, които могат да се лекуват или да се предотвратят с антибиотици като съединенията от изобретението. Такива бактериални и протозойни инфекции и нарушения, свързани с такива инфекции, включват следните: пневмония, възпаление на средното ухо, синусит, бронхит, тонзилит и мастоидит, свързани с инфекции от *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* или *Peptostreptococcus* spp.; фарингит, ревматична температура и гломерулонефрит, свързани с инфекции от *Streptococcus pyogenes*, групи С и G стрептококти, *Clostridium diphtheriae* или *Actinobacillus haemolyticum*; инфекции на дихателните пътища предизвикани от *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Chlamydia pneumoniae*; неусложнени кожни и на меките тъкани инфекции, абцеси и остеомиелит и следродилна треска свързана с инфекция от *Staphylococcus aureus*, коагулазно-позитивен стафилокок (т.е. *S. epidermis*, *S. hemolyticus* и т.н.), *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококова група с-F (minute-colony streptococci), *viridans streptococcus*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., или *Bartonella henselae*; неусложнени акутни инфекции

на пикочните пътища свързани с инфектиране с *Staphylococcus saprophyticus* или *Enterococcus* spp.; уретрити и цервицит и сексуално преносими болести свързани с инфекции от *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* или *Neisseria gonorrhea*; токсични болести свързани с инфекции от *S. aureus* (хранително отравяне и токсичен шок синдром) или групите А, В и С стрептококи; язви свързани с инфекции с *Helicobacter pylori*, системен фебрилен синдром свързан с инфекция от *Borrelia recurrentis*; болестта на Луме свързана с инфекция от *Borrelia burgdorferi*, конюнктивит, кератит и дакроцистит, свързани с инфекция от *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza* или *Listeria* spp.; дисеминатно *Mycobacterium avium* complex (MAC) заболяване, свързано с инфекция от *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*; гастроентерит, свързан с инфекция от *Campylobacter jejuni*, чревна протозоа, свързана с инфекция от *Cryptosporidium* spp.; одонтогенна инфекция свързана със зеленеещи се стрептококи; устойчива кашлица свързана с инфекция от *Bordetella pertussis*; газова гангрена свързана с инфекция от *Clostridium perfringens* или *Bacteroides* spp.; и атеросклероза свързана с инфекция от *Helicobacter pylori* или *Chlamydia pneumoniae*. Бактериални и протозойни инфекции и нарушения, свързани с инфекции, които могат да се лекуват или предотвратят при животни включват следните: говежда дихателна болест свързана с инфекция от *P. Haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* или *Bordetella* spp., кравешка чревна болест свързана с инфекция от *E. coli* или протозоа (т.е. coccidia, cryptosporidia, etc); мастит при мекодайни крави свързан с инфекция от *S. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* или *Enterococcus* spp., свинска дихателна болест свързана с инфекция от *A. pleuro*, *P. multocida* или *Mycoplasma* spp.; както и чревна болест свързана с инфекция от *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* или *Serpulina*

hyodysinteriae; забиране на краката при крави свързано с инфекция от *Fusobacterium* spp.; кравешки метрит свързан с инфекция от *E. coli*, брадавици по кожата на кравите свързани с инфекция от *Fusobacterium necrophorum* или *Bacteroides nodosus*; кравешки червени очи свързано с инфекция от *Moraxella bovis*; преждевременно абортиране при крави свързано с инфекция от протозои (т.е. *neosporium*), инфекция на пикочните пътища при кучета и котки свързана с инфекция от *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, coagulase neg. *Staph.* или *P. multocida*; и зъбни и инфекции в устата при кучета и котки свързани с инфекции от *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp. *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* или *Prevotella*. Други бактериални и протозойни инфекции и нарушения, свързани с такива инфекции, които могат да се лекуват или преотвратят съгласно методите на изобретението са цитирани в Sanford, J. P., et al., „The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy,“ 27 th Edition (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Изобретението се базира на откритието на три различни полиморфа (т.е. кристални структури) на CP-472 295. Тези полиморфи притежават неочаквани физически свойства, които улесняват получаването на дозиращи форми от съединението.

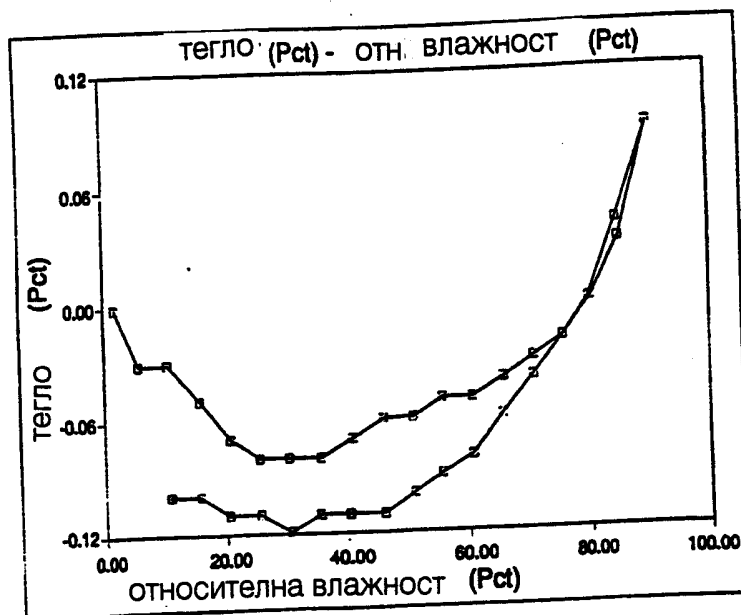
Предпочитан полиморф на съединението е кристалната безводна форма. Тази форма има ацикуларен (подобен на игли) вид с умерено двойно лъчепречупване. Успоредно двойникуване може да причини кристалите да изглеждат като летви и пречи на изолирането на отделни кристали, подходящи за единично рентгеново измерване. Графика 1 по-горе показва характерната рентгенова прахова дифрактограма на кристалната безводна форма.

Графика 2 по-горе показва характерната диференциална сканираща калориметрична (DSC) термограма на кристалната безводна форма. Наблюдава се само единично явление, което настъпва при около

26.11.01

193⁰C. Стапящо микроскопиране на тази форма на CP-472 295 не открива други явления освен стапянето.

Особено предимство на тази форма е липсата на хигроскопичност. Следващата графика 7 показва характерното хигроскопично измерване на формата:

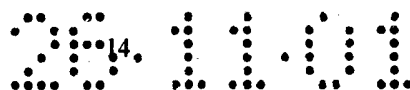


7

Графика 7 е характерно хигроскопично измерване на кристална безводна CP-472 295. Увеличаването на паровото абсорбиране се измерва като се използва VTl® анализатор.

От тези и други данни се определя, че кристалната безводна CP-472 295 форма е нехигроскопична при около 87 % относителна влажност в продължение на около 72 часа при стайна температура. Това неочаквано свойство позволява лесна работа и съхраняване на лекарството при малки разходи и лесното вграждане на точни количества от него в различни дозиращи форми.

Подобно на безводната форма, кристалният CP-472 295 монохидрат е също неочаквано нехигроскопичен. Тази форма се появява като плочки или подобен на тях вид, което може да е в резултат на сбиване или агломериране. Графика 3 показва характерна рентгенова



прахова дифрактограма на тази форма. Кристали подходящи за единичен рентгенов анализ могат да се получат, получените от такъв анализ данни осигуряват представената по-горе кристална структура.

Графика 4 показва характерна DSC термограма на кристалния CP-472 295 монохидрат. DSC и стапящо микроскопиране показват, че тази форма започва да губи вода и се превръща в псевдоморфна форма от около 70°C до около 75°C . Този псевдоморф може също да се образува при поставяне на кристалния монохидрат под вакуум при стайна температура. Ако не е под вакуум, псевдоморфа се топи при около 165°C и след това бързо се превръща в кристалната безводна форма, която, както по-горе, се топи при около 193°C .

Кристалният CP-472 295 монохидрат, както и кристалната безводна форма описана по-горе, е нехигроскопичен, което дава редица предимства. Графика 4 показва характерното хигроскопично измерване на формата. От тези и други данни се определя, че кристалният CP-472 295 монохидрат е нехигроскопичен при около 87 % относителна влажност в продължение на около 7 дни при температура на околната среда. Това неочаквано свойство позволява лесна работа и съхраняване на лекарството при малки разходи и лесното вграждане на точни количества от него в различни дозиращи форми.

За разлика от това, псевдоморфната форма, образувана когато монохидрата губи вода, е хигроскопична и реабсорбира водата за хидриране за около 4 часа, когато се съхранява при около 87 % относителна влажност и температура на околната среда.

Кристалната сескихидратна форма на CP-472 295 притежава различни физически свойства от другите две форми, описани по-горе. Тази форма изглежда като летвички с умерено двойно лъчепречупване. Графика 5 показва характерната рентгенова прахова дифрактограма на тази форма.

За разлика от монохидрата, тази форма на CP-472 295 губи вода при обичайните условия на работа (например 25°C и 70 % относителна влажност). Графика 6 показва характерна DSC термограма на кристалния CP-472 295 сескихидрат. DSC и стапящо микроскопиране показват, че тази форма губи вода при около 35°C, последвано от кристализиране в безводната форма, която както по-горе, се топи при около 193°C.

Всеки от трите кристални състава на веществото, описани тук, могат да се получат от аморфен (т.е. некристален) или нечист CP-472 295. Синтезата на CP-472 295 е описана в WO 98/56802, включен тук за справка.

Предпочитан метод за образуване на кристален безводен CP-472 295 включва разтваряне на аморфното съединение в сух разтворител или смес от разтворители. Предпочитани разтворители са хептан, ацетон и ацетонитрил. Други разтворители като етанол, изопропанол и тетраhydroфуран могат също да се използват, но при тях има тенденция да се получи смес от безводен, монохидратен и сескихидратен продукт. С предпочитание разтворителят се нагрява, аморфното съединение се разтваря в него до точка приблизително равна на насищането, и получения разтвор се оставя да се охлади до температурата, при която цялото количество от разтворено съединение не е повече разтворимо в разтворителя. Кристалите се изолират чрез филтруване и се сушат на въздуха.

Кристалната безводна форма може да се получи също чрез дифузна кристализация. Например, един или повече смесващи се разтворители в които CP-472 295 е слабо разтворим, се прибавят към разтвор, в който е разтворен аморфен CP-472 295.

Друг метод за образуване на кристален безводен CP-472 295 включва дехидратиране на кристалната монохидратна форма на съединението. Това може да се осъществи като се използва топлина, евентуално под намалено налягане.

Кристален CP-472 295 монохидрат може да се изолира от разтворителя или сместа от разтворители, която съдържа известно количество вода, с предпочитание от около 0.05 до около 15 процента вода обемно, по-добре от около 1 до около 10 обемни процента вода. С изключение на етилацетат, изолирането на тази форма не изглежда да се влияе от полярността на разтворителя. Предпочитан метод за изолиране на монохидрата включва нагряване на смес от разтворители като етанол/10% вода или изопропилов етер/1 % вода, разтваряне на аморфния CP-472 295 в сместа така че да се получи насищане или близко до насищане и след това охлаждане на сместа до температура, при която цялото количество от разтвореното съединение не е повече разтворимо в сместа от разтворители. Кристалите се изолират чрез филтруване и се сушат на въздуха.

Кристален CP-472 295 сескихидрат може също да се изолира от мокри разтворители като се използват обичайни методи на кристализация. Предпочита се обаче, той да се образува чрез разтваряне на аморфен CP-472 295 в затоплен етилацетат, съдържащ от около 1 до около 10 обемни процента вода, по-добре от около 2 до около 6 обемни % вода, охлаждане на получената смес до температура при която цялото количество от разтвореното съединение не е повече разтворимо в разтворителя. Кристалите се изолират чрез филтруване.

Фармацевтични формулировки и методи на лечение

Съединенията от изобретението (т.е. кристален безводен CP-472 295, кристален CP-472 295 монохидрат и кристален CP-472 295 сескихидрат, наречени по-долу „активни съединения“) могат да се прилагат орално, ректално, парентерално (т.е. венозно, мускулно), трансдермално, букално, назално, под езика и подкожно. Най-общо активните съединения се прилагат с предпочитание в дози в границите от около 0.2 мг за кг телесно тегло дневно (мг/кг/дневно) до около 200 мг/кг/дневно в единична или на разделени дози (т.е. от 1 до 4

пъти дневно), въпреки че могат да се получат при необходимост и други варианти в зависимост от видовете, теглото и състоянието на лекувания обект и от избрания начин на приложение. Предпочита се дозировка в границите от около 1 мг/кг/дневно до около 100 мг/кг/дневно, като най-предпочитани са дозироващи нива от макролидния антибиотик в граници от около 2 мг/кг/дневно до около 50 мг/кг/дневно. Въпреки това могат да се наложат варианти в зависимост от лекувания вид (например човек страдащ от бактериална или протозойна инфекция) и индивидуалната му реакция спрямо макролидния антибиотик както и от типа на избраната фармацевтична формулировка и времето и интервалите на прилагане. В някои случаи повече от равностойни могат да са дозировки под долната граница на посочените стойности, докато в други случай могат да са необходими по-големи дози от горните, без да се предизвикат вредни странични ефекти, при условие, че тези по-големи дози първо се разделят на няколко по-малки дози, които да се прилагат през целия ден.

Активните съединения могат да се прилагат самостоятелно или в комбинация с фармацевтично приемливи носители или разредители по описаните по-горе пътища. Такова приложение могат да имат единични или многократни дозировки. Активните съединения могат да се прилагат в широко разнообразие на различни дозиращи форми, т.е. те могат да се комбинират с различни фармацевтично приемливи инертни носители под формата на таблетки, капсули, лозенджии, пасти, твърди бонбони, прахове, стрейове, кремове, мазила, супозитории, желета, гелове, пасти, лосиони, млека, водни суспензии, инжекционни разтвори, елексири, сиропи и подобни. Такива носители включват твърди разредители или пълнители, стерилна водна среда и различни нетоксични органични разтворители. Нещо повече, орални фармацевтични състави могат подходящо да се подслаждат и/или ароматизират. Най-общо активните съставки присъстват в дозиращата форма в концентрации в границите от около 5.0 % до около 70 тегловни %.

201101

За орално приложение, могат да се използват таблетки, съдържащи различни пълнители като микрокристална целулоза, натриев цитрат, калциев карбонат, двукалциев фосфат и глицин заедно с различни дезинтегратори като нишесте (с предпочитание царевично, картофено или от тапиока), алгинова киселина и някои комплексни силикати, заедно със свързващи вещества за гранулирането като поливинил пиролидони, захароза, желатин и акация. Смазващи средства, повърхностноактивни вещества и плъзгащи вещества като магнезиев стеарат, натриев лаурил сулфат и талк могат също да са полезни за целите на таблетичането. Могат също да се използват твърди състави от подобен тип като пълнежи в желатинови капсули. Предпочитани пълнежи включват лактоза или млечна захар, както и високомолекулни полиетиленгликоли. Когато се желаят водни суспензии и/или елексири за орално приложение, активното съединение може да се комбинира с различни подсладящи или ароматизиращи средства, оцветители или багрила и при желание, емулгиращи и/или суспендиращи средства, както и разредители като вода, етанол, пропиленгликол, глицерин и различни комбинации от тях.

В допълнение към обичайните дозиращи форми, изложени по-горе, съединенията от изобретението могат да се прилагат чрез средства с контролирано освобождаване и/или устройства за отдаване, които са способни да освобождават активното съединение с желаната скорост за да се поддържа постоянна фармакологична активност за желан период от време. Такива дозиращи форми осигуряват доставка от лекарството в телото за предварително определен период от време и така поддържат лекарствени нива в лечебни граници за по-дълги периоди от време в сравнение с обичайните неконтролиращи формулировки. Подходящи фармацевтични състави с контролирано освобождаване и отдаващи устройства, които могат да се адаптират за прилагане на активните съединения от изобретението са описани в U. S. патенти с номера 3 847

770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 3 630 200, 4 008 719, 4 687 610, 4 769 027, 5 674 533, 5 059 595, 5 591 767, 5 120 548, 5 073 543, 5 639 476, 5 354 566 и 5 733 566, включени тук реферативно. Примерно активните съединения могат да са включени в клас биоразлагащи се полимери, полезни при постигане на контролирано освобождаване на лекарството като например полиакрилова киселина, полигликолова киселина, съполимери на полиакрилова и полигликолова киселина, полиепсон капролактон, полихидроксидна маслена киселина, полиортоестери, полиацетали, полидихидропирани, полицианоакрилати и напречно свързани или амфипатични блок съполимери на хидрогели.

За парентерално приложение могат да се използват разтвори на активното съединение в сусамово или фъстъчено масло или във воден пропиленгликол. Водните разтвори трябва при необходимост да са подходящо буферирани и течният разредител трябва да се направи изотоничен. Тези водни разтвори са подходящи за целите на венозното инжектиране. Маслените разтвори са подходящи за инжектиране в ставите, в мускулите или подкожно. Получаването на всички тези разтвори при стерилни условия се осъществява лесно чрез стандартни фармацевтични техники, добре известни на специалистите от областта.

Възможно е също така активното съединение от изобретението да се приложи външно. Това може да стане чрез кремове, желета, паста, лепенки, мазила и подобни, в съответствие със стандартната фармацевтична практика. Активните съединения могат освен това да се прилагат в храната на животните или орално като съответен дозиран състав.

Активните съединения могат да се прилагат също така под формата на липозомни отдаващи системи, като малки многоламелни везикули и големи многоламелни везикули. Липозомите могат да се образуват от различни фосфолипиди като холестерол стеариламин или фосфатидилхолини.

Активните съединения могат също да се свържат с разтворими полимери като носители на лекарства с целево насочване. Такива полимери включват поливинипиролidon, пиран съполимер, полихидроксипропилметакриламид фенил, полихидроксиетил-аспартамид-фенол или полиетиленоксид-полилизин заместен с палмитинови остатъци.

Допълнителни нови и неограничаващи аспекти на съставите от изобретението са дадени в примерите.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1: Получаване на кристален безводен CP-472 295

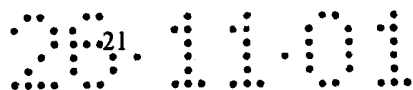
Приблизително 20 мг аморфен CP-472 295, получен съгласно метода от WO 98/56802, се поставят във флакон от 1 драхма предварително надраскан. Пробва се кристализиране като се използва диетилов етер, ацетонитрил, ацетон, метил изобутил кетон (MIBK), трет.-бутил метил етер (MTBE) и бензен.

Аморфното съединение във всеки флакон се насилва да се разтвори като се прибавят малки нагрети количества от всеки разтворител. Флаконите се оставят настрана да се охладят до стайна температура и се наблюдава образуването на кристали (бяли игли) в ацетона, ацетонитрила и MIBK системите.

Получават се също кристали като се използва дифузна кристализация при която диетиловият етер е дифузния разтворител, а етилацетат, етанол, ацетонитрил, н-пропанол и MIBK се използват като базови разтворители. Наблюдава се растежа на кристалите в системата етанол /диетилов етер.

Пример 2: Получаване на кристален CP-472 295 монохидрат

Наситен с вода диетилов етерен разтвор (0.9 обемни % вода) се получава чрез разклащане на диетилов етер и вода. Водният слой се отстранява и органичният слой се филтрува за да се получи бистър



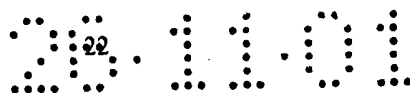
разтвор към който се прибавя CP-472 295 до получаване на насищане. Когато се поддържа при стайна температура кристалният монохидрат се утаява от разтвора за около 1 минута.

Кристалната монохидратна форма също се образува чрез разтваряне на аморфен CP-472 295 в 2 мл наситен с вода MTBE до постигане на насищане и след това разтворът се отдекантирва. Утаяването на съединението се получава след като отдекантираният разтвор престои при стайна температура приблизително 15 минути.

Пример 3: Единична кристална структура на кристален CP-472 295 монохидрат

Представителен кристал, получен при използване на метода от пример 2 (диетилов етер) се наблюдаван и 1A данните се отчитат на Siemens R3RA/v дифрактометър. Атомните фактори на разсейване се взимат от International Tables for X-ray Crystallography, том IV, стр. 55, 99, 149, (Birmingham Press, 1974). Всички кристалографски изчисления се улесняват при използване на системата SHELXTL. Виж SHELXTL, User Manuel, Nicolet Instrument Co., 1981. Всички дифрактометрични данни се събрани при стайна температура.

Опитна структура, която е получена чрез директни методи, е рутинно изгладена (рафинирана). Карта на различията открива кристална вода. Когато е възможно се изчисляват водородните позиции. Метиловите водороди и водородите при азота и кислорода се поместват чрез техниката на Fourier за различията. Водородните параметри се прибавят към изчисленията на структурния фактор, без да се изглаждат. Отместванията, изчисления в посления кръг на най-малки квадратни изглаждания са по-малки от 0.1 от тяхните съответни стандартни отклонения и крайния R индекс е 6.29 %. Крайното различие по Fourier не открива липсваща или разместена електронна плътност.



Подробности за кристалите са дадени на таблица 1 по-долу. Подбрани атомни координати и изотропни термални параметри, определени от данните са дадени в таблица 2.

Таблица 2

Атомни координати (x10) и изотропни термални параметри (Ax1 03)
на CP-472 295 монохидрат

Atom	x	y	z	U
O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
C(3)	6207(4)	4909(3)	7462(3)	38(1)
C(4)	7653(3)	4785(3)	7299(3)	37(1)
C(5)	7779(4)	4493(3)	6693(3)	38(1)
C(6)	9169(4)	4552(3)	6488(3)	40(1)
C(7)	9473(4)	5214(3)	6143(3)	43(1)
C(8)	8867(4)	5199(3)	5533(3)	53(1)
C(9)	9018(4)	5840(3)	5153(3)	56(1)
C(10)	7862(4)	6306(3)	5163(3)	65(1)
N(11)	7626(4)	6592(3)	5752(3)	58(1)
C(12)	6355(4)	6834(3)	5878(3)	62(1)
C(13)	6206(4)	6810(3)	6530(3)	56(1)
C(14)	4850(4)	6951(3)	6783(3)	65(1)
C(15)	4855(4)	6702(3)	7412(3)	57(1)
O(16)	6722(3)	5972(3)	7961(2)	72(1)
C(17)	5690(4)	4443(3)	7941(3)	51(1)
O(18)	8252(3)	4328(2)	7703(2)	35(1)
C(19)	8710(4)	4657(3)	8205(3)	40(1)
O(20)	9792(3)	5060(2)	8098(2)	50(1)
C(21)	10918(4)	4662(3)	7972(3)	50(1)
C(22)	11306(4)	4210(3)	8482(3)	52(1)
C(23)	10160(4)	3726(3)	8628(3)	54(1)
C(24)	8940(4)	4147(3)	8677(3)	44(1)
C(25)	11894(4)	5207(3)	7790(3)	63(1)
O(26)	12354(3)	3795(3)	8296(2)	68(1)
C(26A)	11874(4)	4605(3)	8987(3)	77(1)
N(26B)	11031(4)	5067(3)	9292(3)	83(1)
C(26C)	11775(4)	5397(4)	9731(3)	141(1)
C(26D)	11128(4)	5662(3)	10254(3)	139(1)

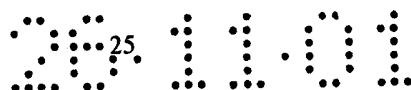
Atom	x	y	z	U
C(26E)	10157(4)	5184(3)	10518(3)	111(1)
C(27)	10373(4)	3322(3)	9184(3)	76(1)
O(28)	10149(3)	3265(2)	8140(2)	54(1)
C(28A)	9134(4)	2782(3)	8089(3)	75(1)
C(29)	7248(4)	3748(3)	6662(3)	49(1)
O(30)	9525(3)	3988(2)	6110(2)	46(1)
C(31)	10221(4)	3448(3)	6344(3)	47(1)
O(32)	11465(3)	3717(2)	6464(2)	43(1)
C(33)	12290(4)	3201(3)	6706(3)	46(1)
C(34)	12517(4)	2638(3)	6246(3)	55(1)
C(35)	11236(4)	2339(3)	6062(3)	42(1)
C(36)	10313(4)	2892(3)	5889(3)	51(1)
C(37)	13499(4)	3556(3)	6870(3)	59(1)
N(38)	11254(4)	1800(3)	5606(3)	60(1)
C(39)	11779(4)	1156(3)	5816(3)	78(1)
C(40)	11874(4)	2009(3)	5072(3)	79(1)
O(41)	9105(3)	2605(3)	5813(3)	77(1)
C(42)	10909(4)	5304(3)	6094(3)	66(1)
C(43)	9284(4)	5634(3)	4531(3)	68(1)
C(45)	6057(4)	7527(3)	5597(3)	74(1)
O(46)	7068(3)	7282(3)	6783(2)	68(1)
O(47)	4657(4)	7681(2)	6786(3)	80(1)
C(48)	3797(4)	6626(30)	6434(3)	69(1)
C(49)	3668(4)	6856(3)	7762(3)	69(1)
O(51)	8999(3)	5783(2)	6477(2)	54(1)
C(52)	3794(4)	6731(3)	8391(3)	85(1)
O(1W)	8868(4)	6632(3)	7432(2)	83(1)

Подбрани дължини на връзките, определени от данните на единичния кристал, са дадени в таблица 3.

Таблица 3

Дължини на връзките на CP-472 295 монохидрат

O(1)-C(2)	1.340(6)	O(1)-C(15)	1.480(6)
C(2)-C(3)	1.517(8)	C(2)-O(16)	1.217(7)
C(3)-C(4)	1.591(6)	C(3)-C(17)	1.533(8)
C(4)-C(5)	1.522(8)	C(4)-O(18)	1.438(7)
C(5)-C(6)	1.547(6)	C(5)-C(29)	1.552(8)
C(6)-C(7)	1.549(8)	C(6)-C(30)	1.450(7)
C(7)-C(8)	1.554(8)	C(7)-C(42)	1.530(6)
C(7)-O(51)	1.438(7)	C(8)-C(9)	1.532(9)
C(9)-C(10)	1.519(7)	C(9)-C(43)	1.525(9)
C(10)-N(11)	1.499(9)	N(11)-C(12)	1.450(6)
C(12)-C(13)	1.523(9)	C(12)-C(45)	1.529(9)
C(13)-C(14)	1.571(7)	C(13)-O(46)	1.418(7)
C(14)-C(15)	1.539(10)	C(14)-O(47)	1.431(8)
C(14)-C(48)	1.513(8)	C(15)-C(49)	1.524(7)
O(18)-C(19)	1.413(7)	C(19)-O(20)	1.405(6)
C(19)-C(24)	1.498(8)	O(20)-C(21)	1.446(6)
C(21)-C(22)	1.528(9)	C(21)-C(25)	1.535(8)
C(22)-C(23)	1.568(7)	C(22)-O(26)	1.434(6)
C(22)-C(26A)	1.525(9)	C(23)-C(24)	1.530(7)
C(23)-C(27)	1.528(9)	C(23)-O(28)	1.444(8)
C(26A)-N(26B)	1.448(8)	N(26B)-C(26C)	1.437(8)
C(26C)-C(26D)	1.485(9)	C(26D)-C(26E)	1.512(8)
O(28)-C(28A)	1.428(7)	O(30)-C(31)	1.391(7)
C(31)-O(32)	1.441(6)	C(31)-C(36)	1.512(9)
O(32)-C(33)	1.441(7)	C(33)-C(34)	1.547(9)
C(33)-C(37)	1.499(7)	C(34)-C(35)	1.532(6)
C(35)-C(36)	1.503(7)	C(35)-N(38)	1.489(8)
C(36)-O(41)	1.403(6)	N(38)-C(39)	1.450(8)
N(38)-C(40)	1.461(8)	C(49)-C(52)	1.486(10)



Подбрани ъгли на връзките, определени от данните на единичния кристал са дадени на таблица 4.

Таблица 4

Ъгли на връзките на CP-472 295 монохидрат

C(2)-O(1)-C(1 5)	119.1(4)	(1)-C(2)-C(3)	112.4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122.7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109.2(4)	C(2)-C(3)-C(1 7)	109.1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115.2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111.2(4)
C(3)-C(4)-O(18)	111.1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109.9(4)	C(4)-C(5)-C(29)	110.9(5)
C(6)-C(5)-C(29)	113.3(4)	C(5)-C(6)-C(7)	114.6(4)
C(5)-C(6)-O(30)	112.3(4)	C(7)-C(6)-O(30)	105.0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	111.7(4)	C(6)-C(7)-C(42)	109.7(4)
C(8)-C(7)-C(42)	110.1(5)	C(6)-C(7)-O(51)	106.6(4)
C(8)-C(7)-O(51)	111.3(4)	C(42)-C(7)-O(51)	107.3(4)
C(7)-C(8)-C(9)	117.8(5)	C(8)-C(9)-C(10)	113.0(4)
C(8)-C(9)-C(43)	110.7(5)	C(10)-C(9)-C(43)	108.5(5)
C(9)-C(10)-N(11)	111.6(5)	C(10)-N(11)-C(12)	117.3(5)
N(11)-C(1 2)-C(13)	106.6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112.9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115.4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117.4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109.1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108.5(5)
C(13)-C(14)-C(1 5)	107.3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107.7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107.8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113.4(5)
C(15)-C(14)-C(48)	112.3(5)	O(47)-C(14)-C(48)	108.1(4)
O(1)-C(15)-C(14)	105.6(5)	O(1)-C(15)-C(49)	108.3(4)
O(14)-C(15)-C(49)	116.3(4)	C(4)-O(18)-C(19)	114.3(4)
O(18)-C(19)-O(20)	112.6(5)	O(18)-C(19)-C(24)	111.2(5)
O(20)-C(1 9)-C(24)	111.4(4)	C(19)-O(20)-C(21)	114.0(4)
O(20)-C(21)-C(22)	111.8(5)	C(20)-C(21)-C(25)	103.9(4)
C(22)-C(21)-C(25)	115.3(4)	C(21)-C(22)-C(23)	107.7(4)
C(21)-C(22)-O(26)	107.3(5)	C(23)-C(22)-O(26)	108.9(5)
C(21)-C(22)-C(26A)	114.4(5)	C(23)-C(22)-C(26A)	115.9(5)
O(26)-C(22)-C(26A)	102.1(4)	C(22)-C(23)-C(24)	110.2(5)
C(22)-C(23)-C(27)	112.294	C(24)-C(23)-C(27)	109.5(5)
C(22)-C(23)-O(28)	101.9(4)	C(24)-C(23)-O(28)	112.5(4)

C(27)-C(23)-O(28)	110.4(5)	C(19)-C(24)-C(23)	115.7(5)
C(22)-C(26A)-N(26B)	116.5(4)	C(26A)-N(26B)-C(26C)	106.6(4)
N(26B)-C(26C)-C(26D)	118.8(4)	C(26C)-C(26D)-C(26E)	115.6(6)
C(23)-O(28)-C(28A)	118.5(4)	C(6)-O(30)-C(31)	118.0(5)
O(30)-C(31)-O(32)	106.5(4)	O(30)-C(31)-C(36)	107.5(5)
O(32)-C(31)-C(36)	109.6(4)	C(31)-O(32)-C(33)	112.0(4)
O(32)-C(33)-C(34)	108.3(5)	O(32)-C(33)-C(37)	107.2(5)
C(34)-C(33)-C(37)	111.6(4)	C(33)-C(34)-C(35)	108.9(4)
C(34)-C(35)-C(36)	112.2(5)	C(34)-C(35)-N(38)	116.9(4)
C(36)-C(35)-N(38)	108.7(5)	C(31)-C(36)-C(35)	111.3(5)
C(31)-C(36)-O(41)	108.2(4)	C(35)-C(36)-O(41)	109.9(5)
C(35)-N(38)-C(39)	111.8(5)	C(35)-N(38)-C(40)	114.5(5)
C(39)-N(38)-C(40)	110.7(5)	C(15)-C(49)-C(52)	114.8(4)

Горната трипространствена структура показва графиката на загладената (рафинираната) кристална структура. При този анализ не се определя абсолютната конфигурация, тъй като в структурата не присъства „тежък атом“.

Пример 4: Получаване на кристален CP-472 295 сескихидрат

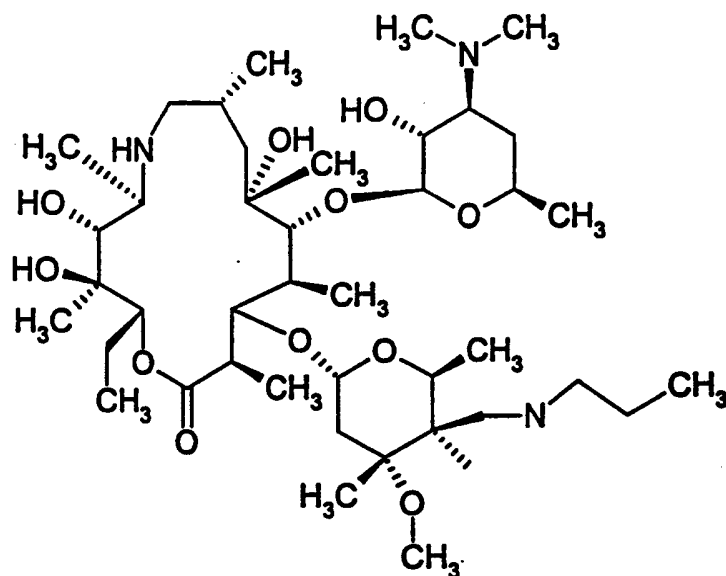
CP-472 295 (0.3 г) се разтваря в 1 мл етилацетат при стайна температура. Към бистрият разтвор се прибавя 0.4 мл вода. Разтворът се бърка една нощ през което време сескихидрата се получава като утайка. Утайката се отделя чрез филтруване.

Изобретението не се ограничава от дадените примери и подробности. Обхвата му се определя от приложените тук претенции.

25.11.01

Патентни претенции

1. Кристална форма на съединение с формула 1:

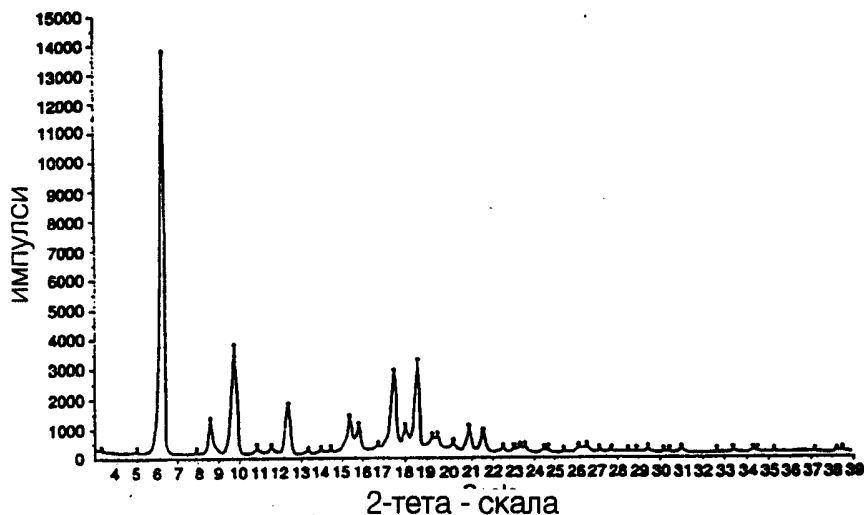


формула 1

2. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това че е безводна, монохидратна и сескихидратна.

3. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има рентгенова прахова дифрактограма, която проявява характерни пикове изразени в 2θ при около 6.0, 8.6, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7 и 21.

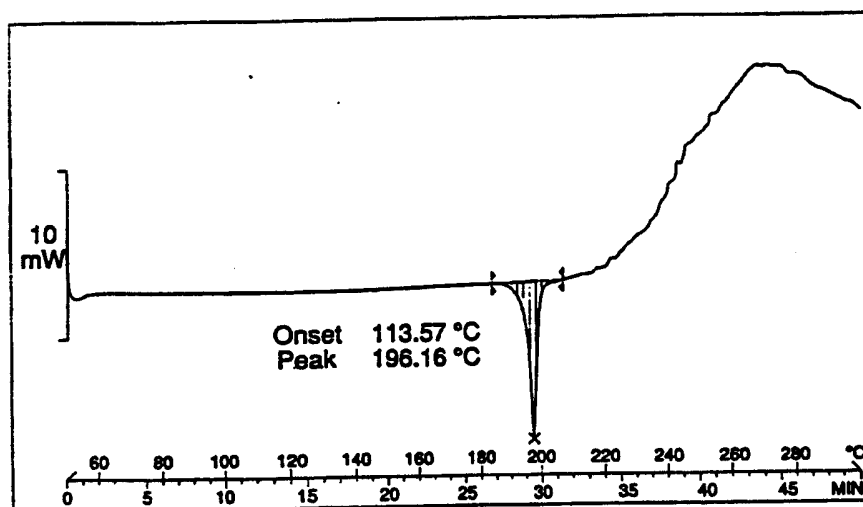
4. Кристална форма съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че има рентгенова прахова дифрактограма



28.11.01

5. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има диференциален сканиращ калориметричен спектър включващ явление, което настъпва при около 75°C или около 193°C .

6. Кристална форма съгласно претенция 5, характеризираща се с това, че има диференциален сканиращ калориметричен спектър:

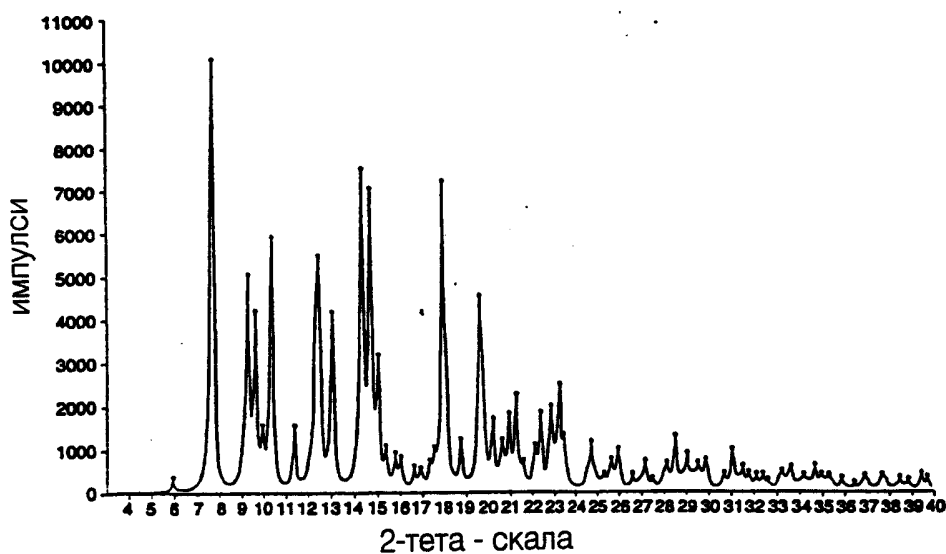


7. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това че не е хигроскопична за около 72 часа или около 7 дни, когато се съхранява при около 87 % относителна влажност и 25°C .

8. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има рентгенова прахова дифрактограма, която проявява характерни пикове изразени в 2θ при около 6.2, 7.6, 9.2, 9.5, 12.3, 12.9, 14.2, 14.6, 17.8 и 19.5.

9. Кристална форма съгласно претенция 8, характеризираща се с това, че има рентгенова прахова дифрактограма

28²⁹ 11.01

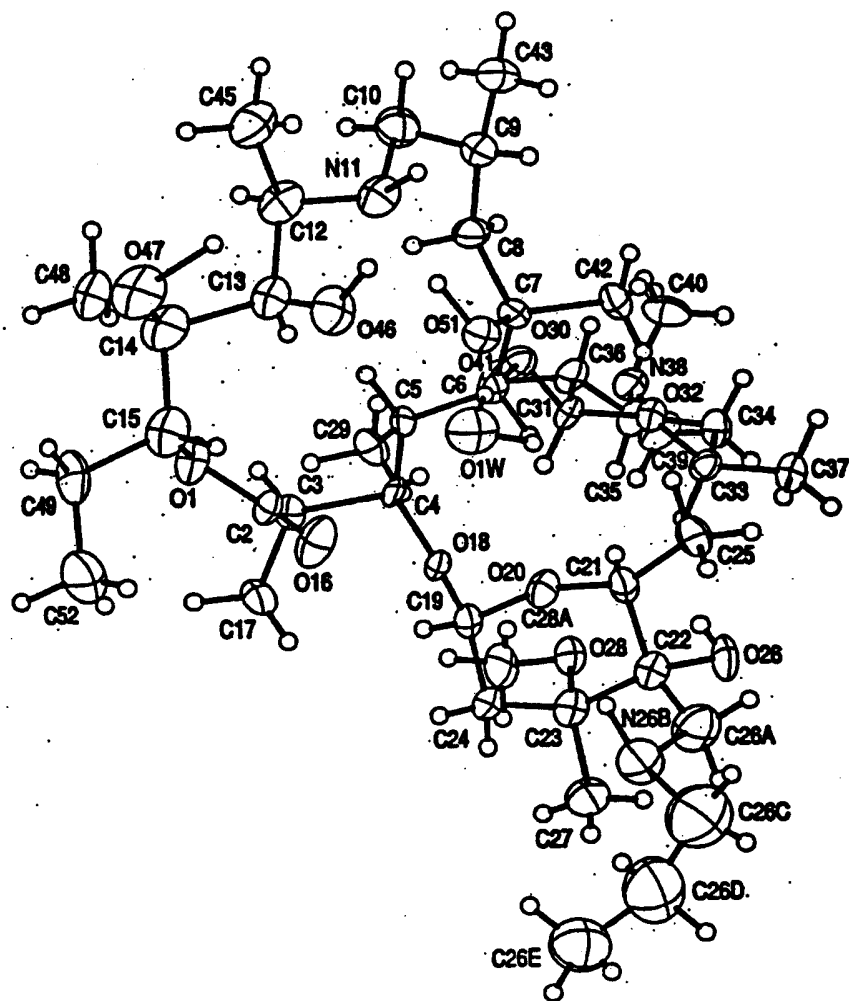


10. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има единични кристални параметри, които са значително еднакви с тези дадени на таблица 1.

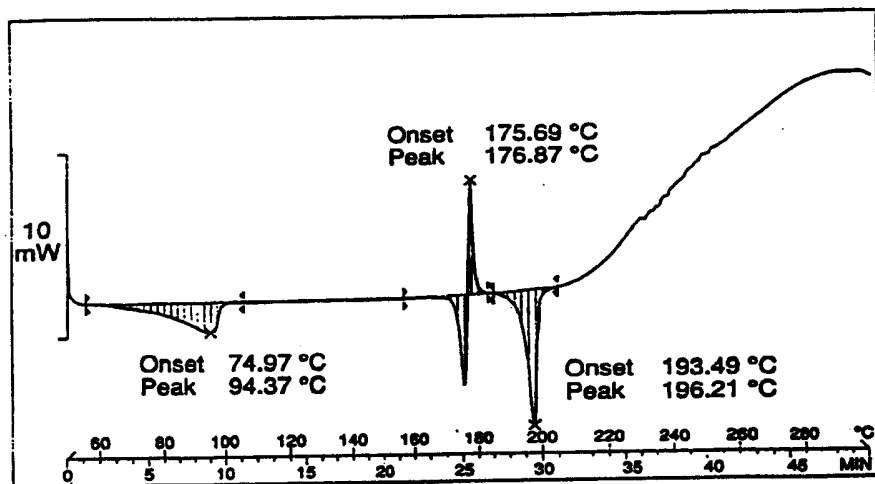
11. Кристална форма съгласно претенция 10, която включва атоми и атомни позиции по отношение на произхода на единичната клетка както е дадено на таблица 2, дължини на връзките, както са дадени на таблица 3 и ъгли на връзките, както са дадени на таблица 4.

12. Кристална форма съгласно претенция 11, характеризираща се с това, че има единична кристална структура:

26³⁰. 1101



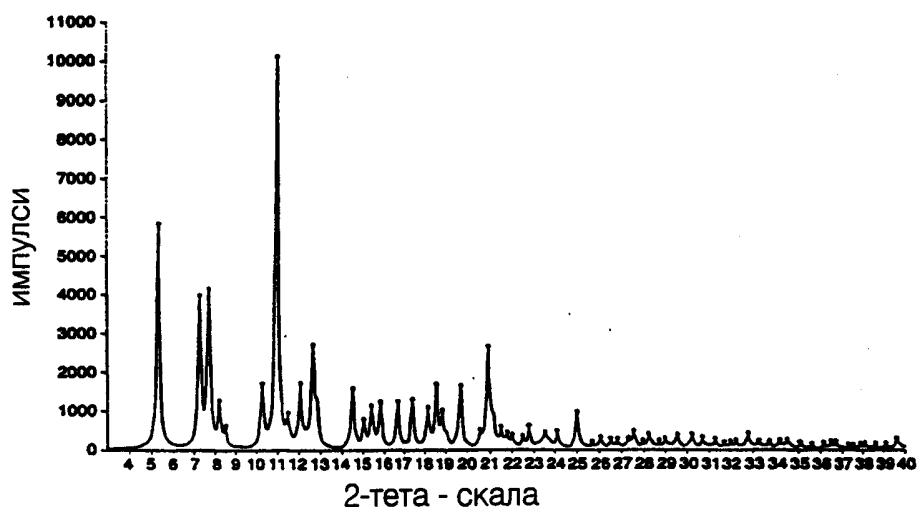
13. Кристална форма съгласно претенция 12, характеризираща се с това, че има диференциален сканиращ калориметричен спектър:



25.11.01

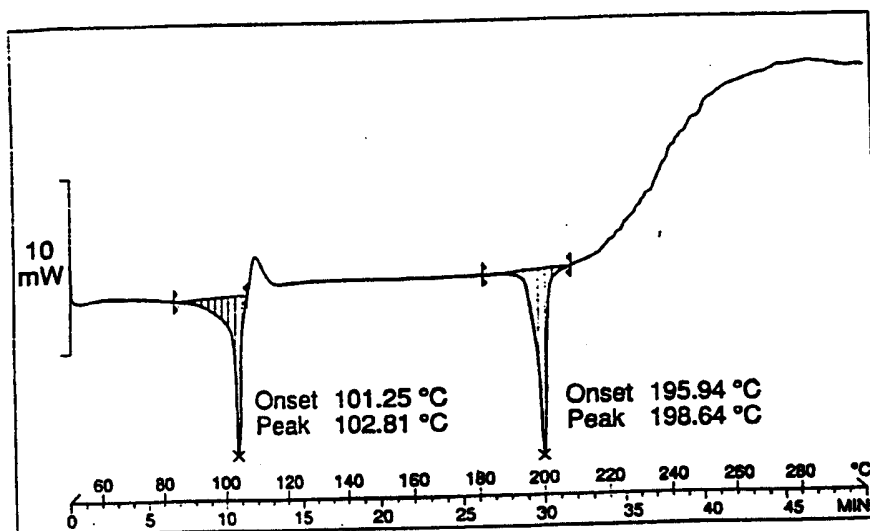
14. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има рентгенова прахова дифрактограма, която проявява характерни пикове изразени в 2θ при около 5.2, 7.4, 11.2, 11.7, 12.3, 12.9, 14.9, 15.4, 16.7 и 17.9.

15. Кристална форма съгласно претенция 14, характеризираща се с това, че има рентгенова прахова дифрактограма:



16. Кристална форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има диференциален сканиращ калориметричен спектър включващ явление, което настъпва при около 101°C .

17. Кристална форма съгласно претенция 16, характеризираща се с това, че има диференциален сканиращ калориметричен спектър:



18. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва кристална форма на съединение с формула 1 и фармацевтично приемлив носител.

19. Фармацевтичен състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че кристалната форма е безводна, монохидратна и сескихидратна.

20. Фармацевтичен състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че е подходящ за прилагане орално, ректално, парентерално (венозно, мускулно), трансдермално, букално, назално, под езика или подкожно.

21. Метод за получаване на кристална безводна, монохидратна и съответно сескихидратна форма на съединение с формула 1, характеризиращ се с това че включва:

разтваряне на количество от съединение с формула 1 в един безводен, наводен и етилацетатен разтворител;

охлаждане на разтвора до температура при която цялото количество от съединението с формула 1 повече не се разтваря в разтвора и

изолиране чрез филтруване на образуваните кристали.

22. Продукт от метода съгласно претенция 21.

23. Метод за лечение на бактериална или протозойна инфекция в бозайник, характеризиращ се с това, че се прилага към нуждаещия се от лечение бозайник на лечебноефективно количество кристална форма на съединение с формула 1.

24. Метод съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че кристалната форма е безводна, монохидратна или сескихидратна.