



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

af

Handwritten signature or mark.

Organizacion CSA Ltda



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

2000 - 33394

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO** NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN
ANTIBIOTICO MACROLIDO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A 61 K¹ 31 / 015

// 31/12 // 31/13 // 31/35

71. **SOLICITANTE**

PFIZER PRODUCTS INC.

EASTERN POINT ROAD, ESTADO DE CONNECTICUT.

DOMICILIO

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. **APODERADO**

CARLOS R. OLARDE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

MAYO 19, 2000

202038
2020107

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
N° Radicación	00-33394	Fecha de presentación	15.05.00
N° Prioridad	US60/134645	Fecha de Prioridad	21.05.99
Palabras clave			
Hidrocarburos			
Catalizadores			
CP 432-245			
Hidrocarburos			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A61K 31/20			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
EP 1189912			
WO 0069874			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
EPOLUS			
ESPACENT			

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS			
Oficina			

LITERATURA NO PATENTES			Relevancia	Reiv. afectadas
Documento				
Perrington, Fernando			NO	1-22
Fernandez, Carlos				
Observaciones	Hallazgo Cláusula, Det. Fraterneto			
Fecha del examen	22.04.05			

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFI



00 33394

INC

Radicacion : 6033394 00300030

Fecha (AMD): 2000-05-10 10:54:43

Tramite : 002 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 144

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

ESTADO DE CONNECTICUT

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

ROBERT JOHN RAFKA, DOUGLAS JOHN MELDRUM ALLEN,
COLMAN BRENDAN RAGAN, BARRY JAMES MORTON.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIOTICO MACROLIDO.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SÍ ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Mayo 18, 1999

(31) No. Solicitud

60/134,644

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

ASIFICACION INTERNACIONAL

AG1 K 31/015 // 31/12 // 31/13 // 31/35

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 21,347
FECHA : MARZO 31 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00033394 00000000
Fecha (AMD): 2000-05-10 10:54:43
Folios: 144
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950432	18,995,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 608,000.00
TOTAL :			\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

120/1215

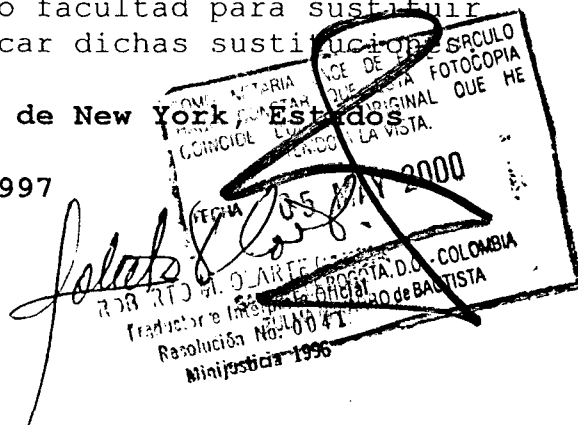
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

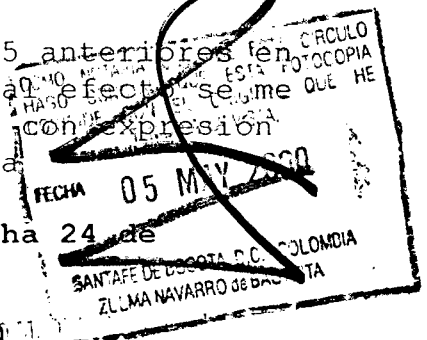
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que he efectuado y exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

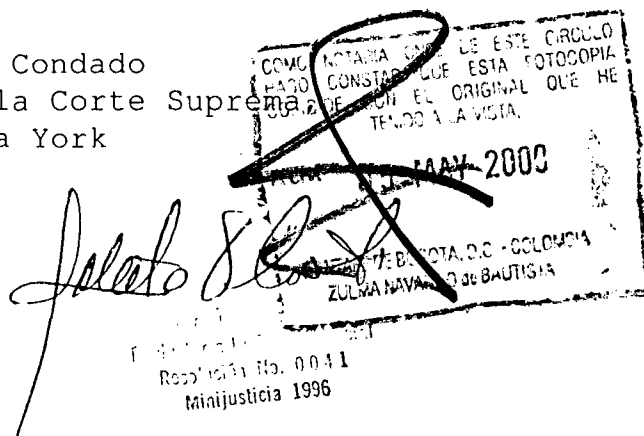
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9: 53

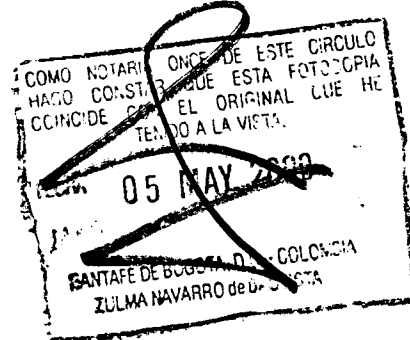
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESPESERA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

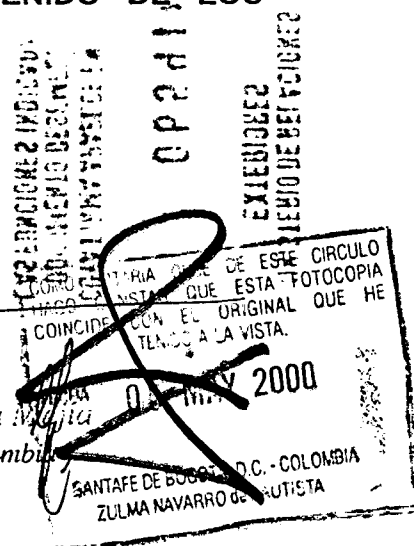
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 148281



Federico Mejia
Cónsul de Colombia



[Handwritten signature]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
065918

CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

[Handwritten signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



State of New York
County New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

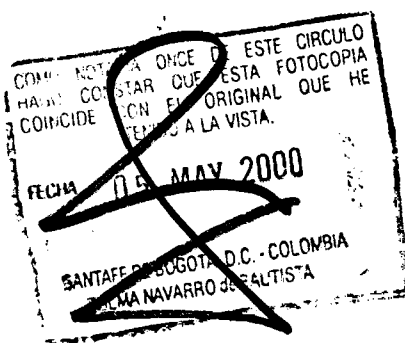
John Alphonso
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 11 1991

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

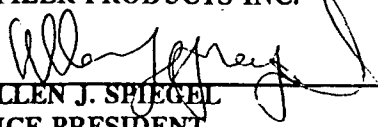
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrás a cuyo efecto los faculto para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales, para cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

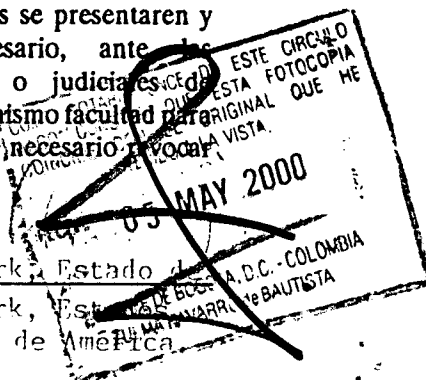
Dado y firmado en New York, Estado de
New York, Estado de
Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary Public No. 504859888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

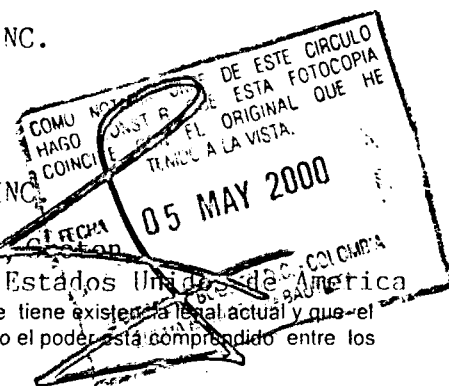
con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



13

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Castiglana, 113
Teléf. 519.19.11 - MADRID

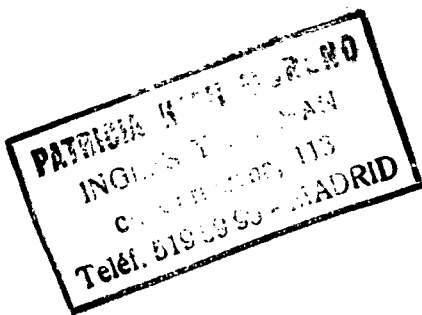
Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 2.3.2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Castiglana, 113
Teléf. 519.19.11 - MADRID

5

[Handwritten signature]



169

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

4 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/134,644

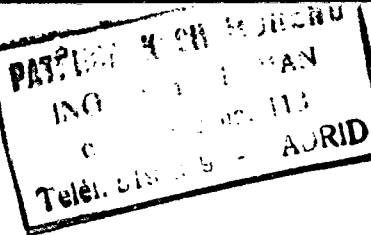
FECHA DE PRESENTACION: 18 de mayo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

L. EDELEN

Oficial de certificaciones



IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo **PC10512** Escriba una cruz (+) en esta casilla **±**

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Rafka	Robert	J.	Stonington, Connecticut USA
Allen	Douglas	J.M.	New London, Connecticut USA
Ragan	Colman	B.	Mystic, Connecticut USA
Morton	Barry	J.	Gales Ferry, Connecticut USA

TITULO DE LA INVENCIÓN (máximo 280 caracteres)

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017-5755

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción, 13
☒ Reivindicaciones, 3
☐ Dibujos Núm. hojas 8
☒ Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,

FIRMA (ilegible)

Lorraine B. Ling

FECHA 18 mayo 1999

N° DE REGISTRO 35,251
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EL162032006US

PC10512 -1-
US 60/134,644 solicitada el 18.05.99

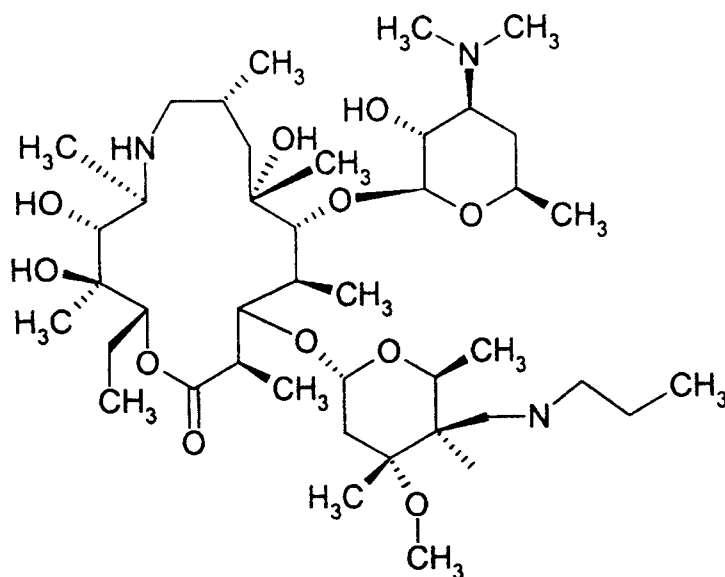
NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevas formas cristalinas de un antibiótico macrólido, a composiciones que las comprenden y a procedimientos para su preparación y uso.

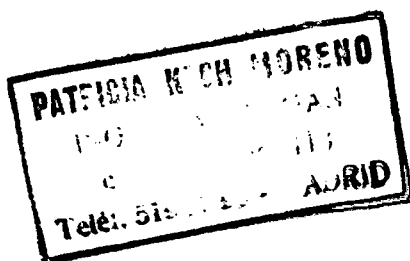
Antecedentes de la invención

El macrólido citado en la presente memoria como CP-472.295 tiene la estructura mostrada en la Fórmula



Fórmula 1

CP-472.295 posee propiedades antibióticas y es útil en el tratamiento, por ejemplo, de infecciones bacterianas y protozoarias. Como con todos los fármacos, el uso seguro y eficaz de CP-472.295 depende de la capacidad de los técnicos en la materia para administrar de forma exacta el mismo en cantidades precisas.



-2-

La liberación exacta de cantidades precisas de un fármaco se ve facilitada por la preparación de las formas de dosificación. Sin embargo, es bien conocido que la facilidad con que se preparan las formas de dosificación depende de 5 factores como, aunque sin quedar limitados a los mismos, la solubilidad, la homogeneidad, el carácter higroscópico y las características de flujo del fármaco. Con frecuencia, estas propiedades son mejoradas si se pueden producir formas cristalinas, en lugar de las amorfas, del fármaco. Existe 10 pues la necesidad de formas cristalinas bien caracterizadas de CP-472.295. Existe una necesidad particular de formas no higroscópicas de CP-472.295.

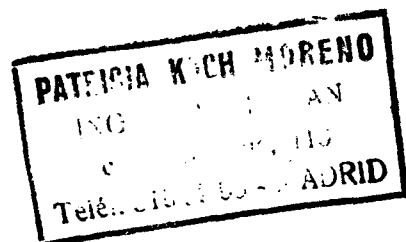
Sumario de la invención

Esta invención se refiere a formas cristalinas de CP- 15 472.295, a composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas cristalinas y a procedimientos para su preparación y uso.

Una primera realización de la invención comprende así formas cristalinas de un compuesto de Fórmula 1.

20 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es anhidra.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en unidades 2θ a 25 aproximadamente 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7



-3-

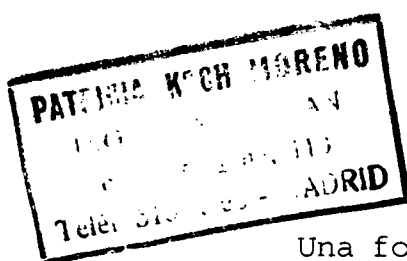
y 21. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 1.

5 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 193°C. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de
10 calorimetría de barrido diferencial que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 2.

 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es no higroscópica durante aproximadamente 72 horas cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87%
15 y 25°C.

 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es un monohidrato.

 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que
20 presenta picos característicos expresados en 2θ a aproximadamente 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 y 19,5. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente es el mismo que se
25 representa en la Figura 4.



Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene parámetros de monocristal característicos que son sustancialmente iguales a los expuestos en la Tabla 1:

Tabla 1

5		
	Parámetros cristalinicos	
10	Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 10,557(1) \text{ \AA}$ $b = 19,396(1) \text{ \AA}$ $c = 23,223(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,0^\circ$ $\beta = 90,0^\circ$ $\gamma = 90,0^\circ$
15		$V = 4755,2(6) \text{ \AA}^3$
	Grupo espacial	$P2_12_12_1$
	Moléculas por celdilla unidad	4
	Densidad (g/cm)	1,151
20		

Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 comprende átomos en posiciones atómicas relativas al origen de la celdilla unidad como se representa a continuación en la Tabla 2, las longitudes de enlace como se representan a continuación en la Tabla 3, o los ángulos de enlace como los representados más adelante en la Tabla 4. Una forma cristalina particularmente preferida

del compuesto de Fórmula 1 tiene una estructura de monocristal que sustancialmente es la misma que se representa en la Figura 5.

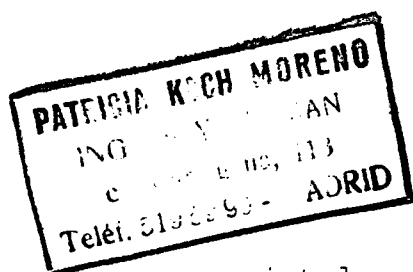
Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 75°C. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 6.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es no higroscópica durante aproximadamente 7 días cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es un sesquahidrato.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos expresados en 2θ a aproximadamente 5,2, 7,4, 11,2, 11,7, 12,3, 12,9, 14,9, 15,4, 16,7 y 17,9. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 7.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula



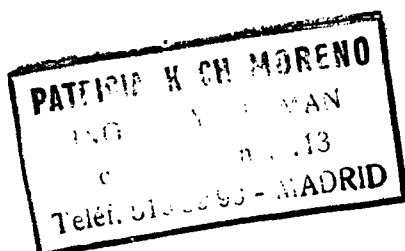
-7-

12
cristales formados. La invención incluye los productos de este procedimiento.

Un procedimiento preferido es un procedimiento para preparar una forma monohidratada cristalina de un compuesto de Fórmula 1 que comprende: disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en un disolvente no acuoso que contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 por ciento en volumen de agua; enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y aislar por filtración todos los cristales que se formen. La invención incluye los productos de este procedimiento.

Un procedimiento preferido es un procedimiento para preparar una forma de sesquahidrato cristalina de un compuesto de Fórmula 1 que comprende: disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en acetato de etilo que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en volumen de agua; enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y aislar por filtración todos los cristales que se formen. La invención incluye los productos de este procedimiento.

Una cuarta realización de la invención incluye un procedimiento para tratar una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, que comprende administrar, a un



23

mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1. La forma cristalina del compuesto de Fórmula 1 puede ser anhidra, un monohidrato o un 5 sesquahidrato.

Definiciones

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "no higroscópico", cuando se usa para describir una composición de un material, significa que la composición del material 10 absorbe humedad en una proporción inferior a aproximadamente un 0,4% durante 24 horas a una humedad relativa del 90%.

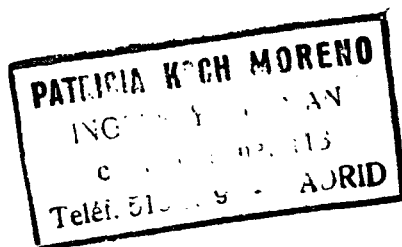
Tal y como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" incluye un ser humano, perro y gato.

Tal y como se usa en la presente memoria, las 15 expresiones "infección bacteriana" e "infección protozoaria" incluyen infecciones bacterianas e infecciones protozoarias que se presentan en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas e infecciones protozoarias que pueden tratarse o evitarse 20 administrando antibióticos tales como los compuestos de la invención. Tales infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con tales infecciones incluyen las siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis, relacionadas 25 con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*



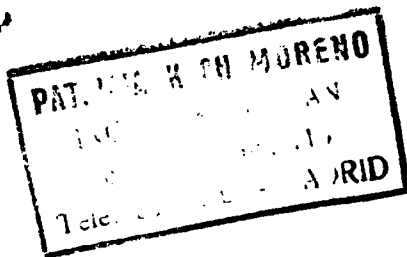
-9-

influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, 5 *Clostridium diptheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones y abscesos de la piel y del tejido 10 blando sin complicaciones y osteomielitis y fiebre puerperal relacionada con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa positivos (es decir, *S. epidermis*, *S. hemolyticus*, etc), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de 15 pequeñas colonias), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con la infección por *Staphylococcus saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; 20 enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y 25 síndrome del choque tóxico) o estreptococos de los grupos A,



-10-

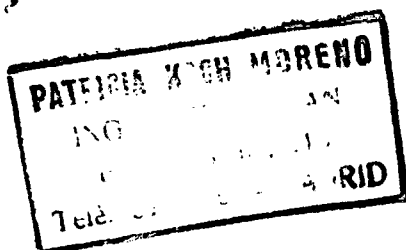
B y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*, síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*;
5 conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminado relacionado con la infección por *Mycobac-*
10 *terium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontogénica relacionada con la infección por estreptococos viridans; tos persistente
15 relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Las infecciones bacterianas y las infecciones
20 protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas en animales incluyen las siguientes: la enfermedad respiratoria bovina relacionada con la infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella* spp.; la enfermedad
25 entérica del ganado vacuno relacionada con la infección por



22

-11-

E. coli o protozoos (es decir, coccidia, criptosporidia, etc.); la mastitis de las vacas lecheras relacionada con la infección por *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* o *Enterococcus* spp.; la enfermedad respiratoria porcina relacionada con la infección por *A. pleuro.*, *P. multocida* o *Mycoplasma* spp.; la enfermedad entérica porcina relacionada con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* o *Serpulina hyodysinteriae*; la necrosis de la pezuña en vacas relacionada con la infección por *Fusobacterium* spp.; la metritis vacuna relacionada con la infección por *E. coli*; las verrugas pilosas en las vacas relacionadas con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; el ojo rojo de las vacas relacionado con la infección por *Moraxella bovis*; el aborto prematuro vacuno relacionado con infección provocada por protozoos (es decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones de la piel y de los tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con la infección por *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, *Staphylococcus coagulasa negativos* o *P. multocida*; e infecciones dentales o bucales en perros y gatos relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, o *Prevotella*.



-12-

Otras infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se citan en Sandford J. P. et al.,
5 "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 27ª Edición (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Descripción detallada de las figuras

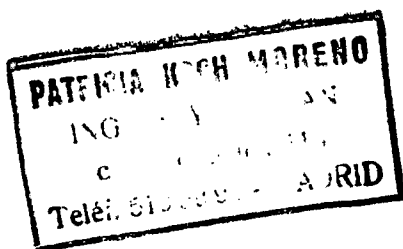
La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de CP-472.295 anhidro cristalino. El eje
10 vertical es la intensidad (CPS); el eje horizontal es dos teta (grados).

La Figura 2 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial de CP-472.295 anhidro cristalino. Este se midió en un sistema Mettler Toledo Star®. El eje vertical es mW;
15 el eje horizontal es la temperatura (°C). La temperatura se aumentó a una velocidad de aproximadamente 5°C/min.

La Figura 3 es una medida higroscópica característica de CP-472-295 anhidro cristalino. El aumento de la absorción de vapor se midió usando un analizador VTI®.

20 La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de monohidrato de CP-472.295 cristalino. El eje vertical es la intensidad (CPS); el eje horizontal es dos teta (grados).

La Figura 5 representa una configuración de monohidrato
25 de CP-472.295 cristalino.



-13-

La Figura 6 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial característico de monohidrato de CP-472.295 cristalino. Este se midió en un sistema Mettler Toledo Star®. El eje vertical es mW; el eje horizontal es la temperatura (°C). La temperatura se aumentó a una velocidad de aproximadamente 5°C/min.

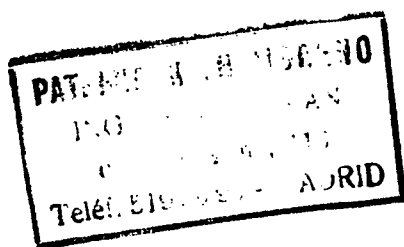
La Figura 7 es un patrón de difracción de rayos X en polvo calculado de sesquihidrato de CP-472.295 cristalino. El eje vertical es la intensidad (CPS); el eje horizontal es dos teta (grados).

La Figura 8 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial característico de sesquihidrato de CP-472.295 cristalino. Este se midió en un sistema Mettler Toledo Star®. El eje vertical es mW; el eje horizontal es la temperatura (°C). La temperatura se aumentó a una velocidad de aproximadamente 5°C/min.

Descripción detallada de la invención

Esta invención está basada en el descubrimiento de tres polimorfos distintos (es decir, estructuras cristalinas) de CP-472.295. Estos polimorfos poseen propiedades físicas inesperadas que facilitan la fabricación de formas de dosificación del compuesto.

Un polimorfo preferido del compuesto es la forma anhidra cristalina. Esta forma tiene un hábito acicular (en forma de agujas) con una birrefringencia moderada. La hemitropía



29

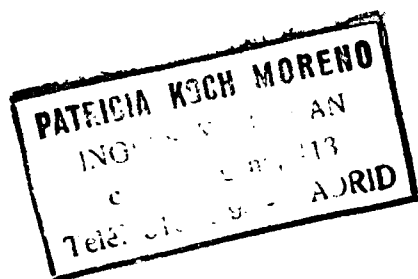
-14-

paralela puede causar que los cristales aparezcan como varillas e impidan el aislamiento de monocristales adecuados para la medida por rayos X de monocristales. La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la
5 forma anhidra cristalina.

La Figura 2 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) característico de la forma anhidra cristalina. Solo se observa un único fenómeno físico, que tiene un inicio a aproximadamente 193°C. La microscopía de
10 fusión de esta forma de CP-472.295 no revela otros fenómenos físicos aparte de la fusión.

Una ventaja particular que confiere esta forma es su ausencia de carácter higroscópico. La Figura 3 muestra una medida higroscópica característica de la forma. A partir de
15 estos y otros datos, se ha determinado que el CP-472.295 anhidro cristalino es no higroscópico a una humedad relativa de aproximadamente el 87% durante aproximadamente 72 horas a temperatura ambiente. Esta propiedad inesperada permite la manipulación y almacenamiento eficaz y con bajo coste del
20 fármaco y la fácil incorporación de cantidades exactas del fármaco en una diversidad de formas de dosificación.

Al igual que la forma anhidra, el monohidrato de CP-472.295 cristalino también es inesperadamente no higroscópico. Esta forma aparece con un hábito cristalino
25 planar o ecuante, que puede ser el resultado de la adhesión



20

-15-

y aglomeración de las placas. La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de esta forma. Se pueden obtener cristales adecuados para el análisis por rayos X de cristales aislados; los datos obtenidos de
5 dicho análisis proporcionan la representación de la estructura cristalina mostrada en la Figura 5.

La Figura 6 muestra un termograma DSC característico de monohidrato de CP-472.295 cristalino. La DSC y la microscopía de fusión muestran que esta forma comienza a perder agua y
10 se convierte en un pseudomorfo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C. Este pseudomorfo también se puede formar colocando el monohidrato cristalino a vacío a temperatura ambiente. Cuando no existe vacío, el pseudomorfo se funde a aproximadamente 165°C y se convierte rápidamente en la forma
15 cristalina anhidra que, como antes, se funde a aproximadamente 193°C.

El monohidrato de CP-472.295 cristalino, al igual que la forma anhidra cristalina descrita antes, es ventajosamente no higroscópico. La Figura 6 muestra una medida
20 característica del carácter higroscópico de la forma. A partir de estos y otros datos, se ha determinado que el monohidrato de CP-472.295 cristalino es no higroscópico a una humedad relativa de aproximadamente el 87% durante aproximadamente 7 días a temperatura ambiente. Esta propiedad
25 inesperada permite la manipulación y almacenamiento eficaz



31

-16-

y con bajo coste del fármaco y la fácil incorporación de cantidades exactas del fármaco en una diversidad de formas de dosificación.

Por el contrario, el pseudomorfo formado cuando el monohidrato pierde agua es higroscópico, y vuelve a absorber el agua de hidratación en aproximadamente 4 horas cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente el 87% a temperatura ambiente.

La forma cristalina sesquahidrato de CP-472.295 posee propiedades físicas diferentes a las de las dos formas descritas antes. Esta forma aparece con un hábito cristalino en forma de varillas con una birrefringencia moderada. La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de esta forma.

A diferencia del monohidrato, esta forma de CP-472.295 pierde rápidamente agua en condiciones de manipulación de rutina (por ejemplo, 25°C y humedad relativa del 75%). La Figura 8 muestra un termograma DSC característico del sesquahidrato de CP-472.295 cristalino. La DSC y la microscopía de fusión muestran pérdida de agua a aproximadamente 35°C, seguida por cristalización a la forma anhidra que, como antes, se funde a aproximadamente 193°C.

Cada una de las tres formas cristalinas del material descrito en la presente memoria puede prepararse a partir de CP-472.295 amorfo (es decir, no cristalino) o impuro. La



32

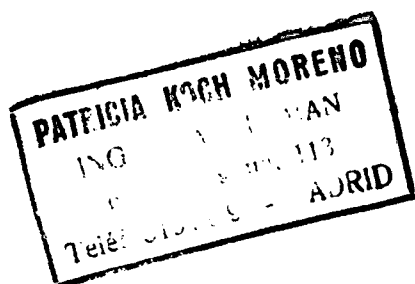
-17-

síntesis de CP-472.295 se describe en el documento WO98/56802, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

Un procedimiento preferido para formar CP-472.295
5 anhidro cristalino comprende disolver el compuesto amorfo en un disolvente seco o en una mezcla de disolventes. Los disolventes preferidos incluyen heptano, acetona y acetonitrilo. Se pueden usar otros disolventes, tales como etanol, isopropanol y tetrahidrofurano, aunque tienden a
10 producir mezclas de productos anhidro, monohidrato y sesquahidrato. De forma preferida, el disolvente se calienta, se disuelve el compuesto amorfo en el mismo hasta un punto aproximadamente igual a la saturación y se deja enfriar la solución resultante hasta una temperatura a la cual ya no es
15 soluble en el disolvente toda la cantidad del compuesto disuelto. Los cristales se aíslan por filtración y se secan al aire.

La forma anhidra cristalina también puede prepararse por cristalización por difusión. Por ejemplo, se añaden uno o más
20 disolventes miscibles en los que el CP-472.295 sea poco soluble a una solución en la que se haya disuelto el CP-472.295 amorfo.

Otro procedimiento para formar CP-472.295 anhidro cristalino comprende deshidratar la forma monohidrato
25 cristalina del compuesto. Esto se puede realizar usando

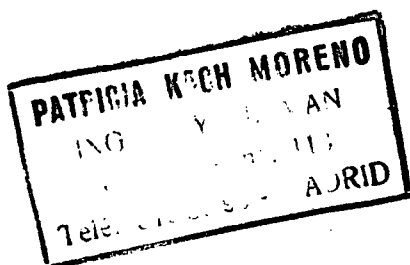


-18-

calor, opcionalmente a presión reducida.

El monohidrato de CP-472.295 cristalino se puede aislar en un disolvente o mezcla de disolventes que contenga algo de agua, con preferencia de aproximadamente 0,05 a 5 aproximadamente 15 por ciento de agua en volumen, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento de agua en volumen. Con la excepción del acetato de etilo, el aislamiento de esta forma no parece verse afectada por la polaridad del disolvente. Un procedimiento preferido de aislar el monohidrato comprende calentar una mezcla de 10 disolventes como etanol/agua al 10% o éter isopropílico/agua al 1%, disolver el CP-472.295 amorfo en la mezcla de tal modo que se obtenga la saturación o casi la saturación y seguidamente enfriar la mezcla hasta una temperatura a la que 15 ya no es soluble en la mezcla de disolventes toda la cantidad del compuesto disuelto. Los cristales se aíslan por filtración y se secan al aire.

El sesquahidrato de CP-472.295 cristalino se puede aislar también a partir de disolventes húmedos usando 20 procedimientos convencionales de cristalización. Sin embargo, se prefiere que se forme por disolución de CP-472.295 amorfo en acetato de etilo caliente que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento de agua en volumen, más preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 por 25 ciento de agua en volumen, y enfriar la mezcla resultante

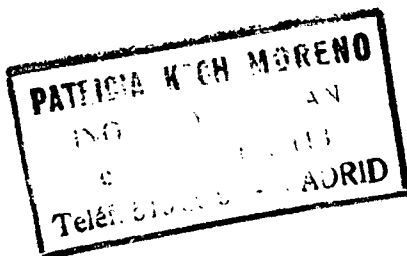


hasta una temperatura en la que ya no se disuelve en el disolvente toda la cantidad del compuesto disuelto. Los cristales se aíslan por filtración.

Formulaciones farmacéuticas y procedimientos de

5 tratamiento

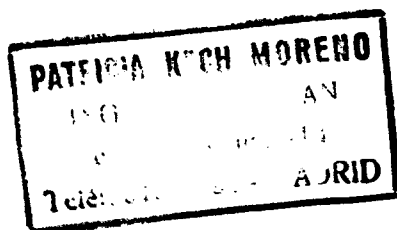
Los compuestos de esta invención (es decir, el CP-472.295 anhidro cristalino, monohidrato de CP-472.295 cristalino y sesquahidrato de CP-472.295 cristalino; en lo sucesivo denominados también los "compuesto activos") se
10 pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral (es decir, intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal, nasal, sublingual y subcutánea. En general, los compuestos activos se administran de la forma más deseable en dosis que varían de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal y
15 día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día) aunque necesariamente se producirán variaciones en función de la especie, peso y estado del sujeto que se esté tratando y la vía particular de administración elegida. Se prefiere un
20 nivel de dosis que varía en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, y el más preferido es un nivel de dosis del antibiótico macrólico que varía de aproximadamente 2 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. No obstante, pueden producirse variaciones
25 dependiendo de la especie a tratar (por ejemplo, un ser



-20-

humano que sufre una infección bacteriana o protozoaria) y su respuesta particular al antibiótico macrólido, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el período de tiempo e intervalo de tiempo con los que se lleva a cabo dicha administración. En algunos casos, serán más adecuados niveles de dosis inferiores al límite inferior de los intervalos anteriormente citados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, con tal que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

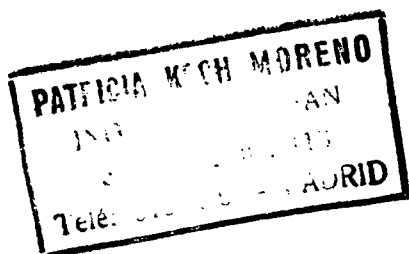
Los compuestos activos se pueden administrar solos o combinados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por las vías anteriormente indicadas. Dicha administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o divididas. Los compuestos activos se pueden administrar en una amplia gama de diferentes formas de dosificación, es decir, éstos se pueden combinar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos; o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos.



26

Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar adecuadamente. En general, los compuestos activos están presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que varían de 5 aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes como 10 almidón (y con preferencia, almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. También son útiles a efectos de la preparación de comprimidos agentes lubricantes, 15 tensioactivos y agentes de deslizamiento como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Las cargas preferidas incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de 20 alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el compuesto activo se puede combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, sí así se desea, además agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes 25 como el agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas



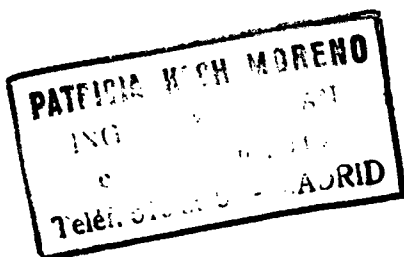
-23-

caprolactona, poli(ácido hidroxí butírico), copolímeros de poli(ácido láctico y glicólico), poliépsilon caprolactona, poli(ácido hidroxí butírico) poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros
5 reticulados de bloque o anfipáticos de hidrogeles.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto activo en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas se tamponarán de forma adecuada si fuera necesario y el
10 diluyente líquido se hará primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas a efectos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas a efectos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva
15 a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

También es posible administrar los compuestos activos de la invención por vía tópica. Esto se puede realizar por medio de cremas, jaleas, geles, pomadas, parches, ungüentos
20 y similares, conforme a la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos activos se pueden administrar además en el pienso de animales o por vía oral en forma de una composición de una pócima.

Los compuestos activos se pueden administrar además en
25 forma de sistemas de liberación con liposomas, tales como



-24-

pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden estar formados por una diversidad de fosfolípidos como el colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

- 5 Los compuestos activos también se pueden acoplar con polímeros adecuados como vehículos de fármacos diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenilo, polihidroxietilaspártamida-fenol o óxido de polietileno-
- 10 polilisina sustituido con restos palmitoílo.

Los ejemplos proporcionan otros aspectos nuevos y no limitantes de las composiciones de materiales de la invención.

Ejemplos

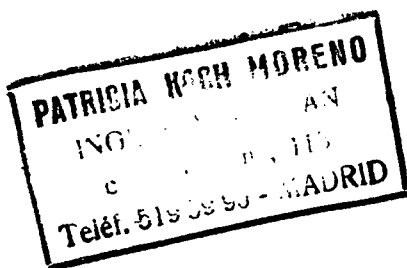
15 Ejemplo 1: Preparación de CP-472.295 anhidro cristalino

Se colocaron aproximadamente 20 mg de CP-472.295 amorfo, preparado según el procedimiento del documento WO 98/56802, en viales de 1,774 gramos previamente raspados. La cristalización se desarrolló usando éter dietílico,

20 acetonitrilo, acetona, metil isobutil cetona (MIBK), éter terc-butil metílico (MTBE) y benceno.

El compuesto amorfo de cada vial se llevó a solución añadiendo pequeñas cantidades calentadas de cada uno de los disolventes. Los viales se dejaron a temperatura ambiente;

25 y se observó formación de cristales (agujas blancas) en los



sistemas de acetona, acetonitrilo y MIBK.

También se obtuvieron cristales usando cristalización por difusión en la que el disolvente de difusión era éter dietílico, y se usaron acetato de etilo, etanol, 5 acetonitrilo, n-propanol y MIBK como disolventes base. Se observó crecimiento de cristales en el sistema etanol/éter dietílico.

Ejemplo 2: Preparación de monohidrato de CP-472.295 cristalino

10 Se formó una solución de éter dietílico saturado de agua (0,9% de agua en volumen) agitando éter dietílico con agua. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se filtró proporcionando una solución clara a la que se añadió CP-472.295 hasta que se obtuvo la saturación. Cuando se mantuvo 15 a temperatura ambiente, el monohidrato cristalino precipitó en la solución en aproximadamente 1 minuto.

La forma monohidratada cristalina también se formó disolviendo CP-472.295 amorfo en 2 ml de MTBE saturado de agua hasta que se alcanzó la saturación, y decantando 20 seguidamente la solución. La precipitación del compuesto se produjo después de que la solución decantada se asentara a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.

Ejemplo 3: Estructura de monocristal de monohidrato de CP-472.295 cristalino

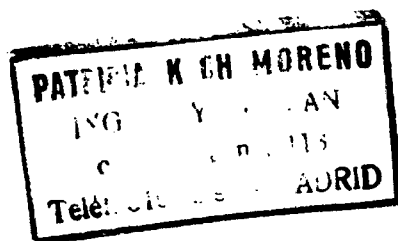
25 Se examinó un cristal representativo obtenido usando el



procedimiento del Ejemplo 2 (éter dietílico) y se obtuvo un grupo de datos 1A en un difractómetro Siemens R3Ra/v. Los factores de dispersión atómica se tomaron de International Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV, páginas 55, 99, 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974). Todos los cálculos cristalográficos se facilitaron por el sistema SHELXTL. Véase Sheldrick, G. M., *SHELXTL, User Manual*, Nicolet Instrument Co. 1981. Todos los datos del difractómetro se obtuvieron a temperatura ambiente.

Se ajustó rutinariamente una estructura de ensayo que se obtuvo por procedimientos directos. Un mapa diferencial reveló agua de cristalización. Siempre que fue posible, se calcularon las posiciones de los hidrógenos. Los hidrógenos de metilo y los hidrógenos sobre nitrógeno y oxígeno se situaron por técnicas de diferencial de Fourier. Los parámetros del hidrógeno se añadieron a los cálculos del factor estructural pero no se ajustaron. Los desplazamientos calculados en el ciclo final del ajuste por mínimos cuadrados tuvieron todos un valor menor que 0,1 del valor de sus desviaciones típicas correspondientes, y el índice R final fue del 6,29%. Una diferencial de Fourier final mostró que no había ausencia o desviación de la densidad electrónica.

Los detalles de los cristales se proporcionan en la Tabla 1 anterior. En la Tabla 2 se presentan las coordenadas atómicas y los parámetros térmicos isotrópicos determinados



-27-

a partir de los datos.

Tabla 2

Coordenadas atómicas ($\times 10$) y parámetros térmicos isotrópicos ($A \times 10^3$) de monohidrato de CP-472.295

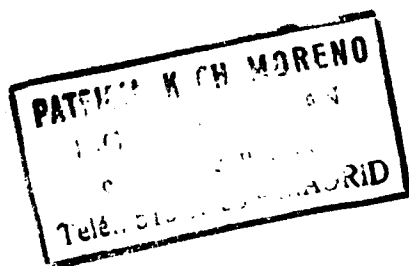
5	Átomo	x	y	z	U
	O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
	C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
	C(3)	6207(4)	4909(3)	7462(3)	38(1)
10	C(4)	7653(3)	4785(3)	7299(3)	37(1)
	C(5)	7779(4)	4493(3)	6693(3)	38(1)
	C(6)	9169(4)	4552(3)	6488(3)	40(1)
	C(7)	9473(4)	5214(3)	6143(3)	43(1)
	C(8)	8867(4)	5199(3)	5533(3)	53(1)
15	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)
20	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)
25	C(19)	8710(4)	4657(3)	8205(3)	40(1)
	O(20)	9792(3)	5060(2)	8098(2)	50(1)



-28-

Coordenadas atómicas ($\times 10$) y parámetros térmicos isotrópicos
($A \times 10^3$) de monohidrato de CP-472.295

5	Átomo	x	y	z	U
	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)
10	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)
15	C(26C)	11775 (4)	5397 (4)	9731 (3)	141 (1)
	C(26D)	11128 (4)	5662 (3)	10254 (3)	139 (1)
	C(26E)	10157 (4)	5184 (3)	10518 (3)	111 (1)
	C(27)	10373 (4)	3322 (3)	9184 (3)	76 (1)
	O(28)	10149 (3)	3265 (2)	8140 (2)	54 (1)
20	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)
25	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)

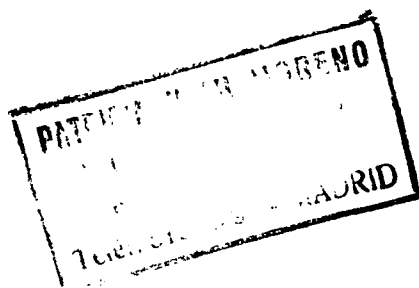


-30-

Tabla 3

Longitudes de enlace de monohidrato de CP-472.295

O(1) - C(2)	1,340 (6)	O(1) - C(15)	1,480 (6)
C(2) - C(3)	1,517 (8)	C(2) - O(16)	1,217 (7)
C(3) - C(4)	1,591 (6)	C(3) - C(17)	1,533 (8)
C(4) - C(5)	1,522 (8)	C(4) - O(18)	1,438 (7)
C(5) - C(6)	1,547 (6)	C(5) - C(29)	1,552 (8)
C(6) - C(7)	1,549 (8)	C(6) - C(30)	1,450 (7)
C(7) - C(8)	1,554 (8)	C(7) - C(42)	1,530 (6)
C(7) - O(51)	1,438 (7)	C(8) - C(9)	1,532 (9)
C(9) - C(10)	1,519 (7)	C(9) - C(43)	1,525 (9)
C(10) - N(11)	1,499 (9)	N(11) - C(12)	1,450 (6)
C(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)

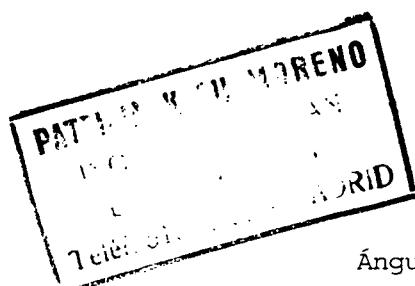


En la Tabla 4 se presentan ángulos de enlace seleccionados determinados a partir de los datos del monocristal.

Tabla 4

Ángulos de enlace de monohidrato de CP-472.295

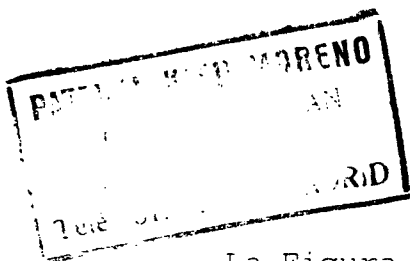
C(2)-O(1)-C(15)	119,1(4)	(1)-C(2)-C(3)	112,4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122,7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124,8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109,2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109,1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115,2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111,2(4)
C(3)-C(4)-O(18)	111,1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109,7(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109,9(4)	C(4)-C(5)-C(29)	110,9(5)
C(6)-C(5)-C(29)	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(12)-C(13)	106,6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112,9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115,4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117,4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109,1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108,5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	107,3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107,7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107,8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113,4(5)
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)



-32-

Ángulos de enlace de monohidrato de CP-472.295

O(18) - C(19) - O(20)	112,6 (5)	O(18) - C(19) - C(24)	111,2 (5)
O(20) - C(19) - C(24)	111,4 (4)	C(19) - O(20) - C(21)	114,0 (4)
O(20) - C(21) - C(22)	111,8 (5)	C(20) - C(21) - C(25)	103,9 (4)
C(22) - C(21) - C(25)	115,3 (4)	C(21) - C(22) - C(23)	107,7 (4)
C(21) - C(22) - O(26)	107,3 (5)	C(23) - C(22) - O(26)	108,9 (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)	112,2 (94)	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)



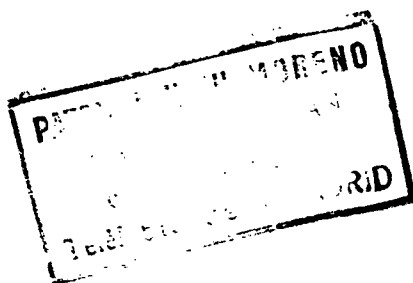
-33-

La Figura 5 muestra una representación de la estructura cristalina ajustada. La configuración absoluta no se determinó en este análisis debido a que no había presente en la estructura ningún "átomo pesado".

5 Ejemplo 4: Preparación de sesquahidrato de CP-472.295 cristalino

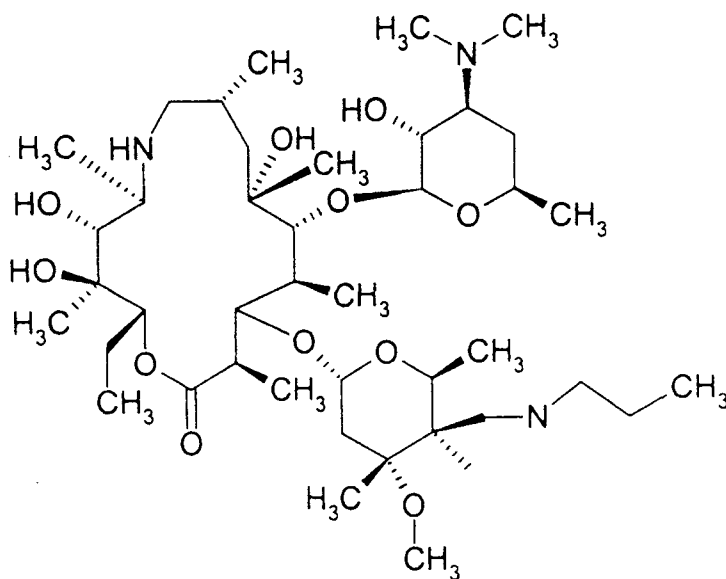
Se disolvió CP-472.295 (0,3 gramos) en 1 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se añadieron a esta solución clara 0,4 ml de agua. La solución se agitó durante toda la
10 noche, tiempo en el que el sesquahidrato se formó como un precipitado. El precipitado se separó por filtración.

Esta invención no está limitada a los ejemplos y detalles proporcionados antes y su alcance queda definido con detalle por las siguientes reivindicaciones adjuntas.



REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1:



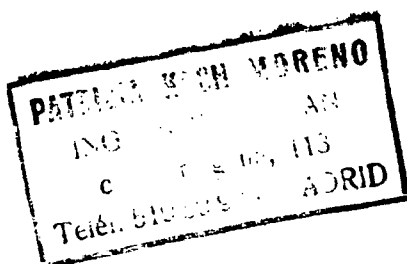
Fórmula 1

2. Forma cristalina según la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina es anhidra.

3. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en unidades 2θ , a aproximadamente 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7 y 21.

4. Forma cristalina según la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 1.

5. Forma cristalina según la reivindicación 1, que



tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 193°C.

6. Forma cristalina según la reivindicación 5, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 2.

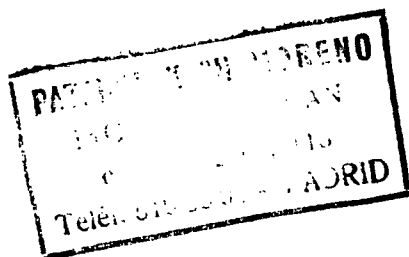
7. Forma cristalina según la reivindicación 1, que es no higroscópica durante aproximadamente 72 horas cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

8. Forma cristalina según la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina es un monohidrato.

9. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en 2θ , a aproximadamente 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 y 19,5.

10. Forma cristalina según la reivindicación 9, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 4.

11. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene unos parámetros de monocristal que son sustancialmente los mismos que los presentados en la Tabla 1.



12. Forma cristalina según la reivindicación 11, que comprende átomos en posiciones atómicas relativas al origen de la celda unidad como los presentados en la Tabla 2, longitudes de enlace como las presentadas en la Tabla 3 o 5 ángulos de enlace como los presentados en la Tabla 4.

13. Forma cristalina según la reivindicación 12, que tiene una estructura de monocristal que sustancialmente es la misma que la representada en la Figura 5.

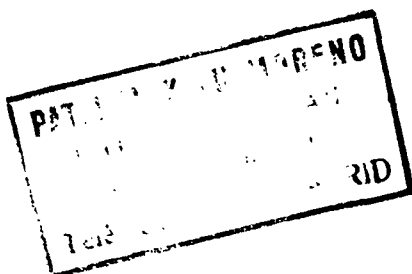
14. Forma cristalina según la reivindicación 1, que 10 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 75°C.

15. Forma cristalina según la reivindicación 14, que 15 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que sustancialmente es el mismo que se representa en la Figura 6.

16. Forma cristalina según la reivindicación 1, que es no higroscópica durante aproximadamente 7 días cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 20 25°C.

17. Forma cristalina según la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina es un sesquahidrato.

18. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que 25 presenta picos característicos, expresados en 2θ , a



22, en la que dicha composición farmacéutica es adecuada para administración oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal, nasal, sublingual o subcutánea.

5 27. Procedimiento para preparar una forma cristalina anhidra de un compuesto de Fórmula 1, que comprende:

disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en un disolvente anhidro;

enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya
10 no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y

aislar por filtración todos los cristales formados.

28. Un producto del procedimiento según la reivindicación 27.

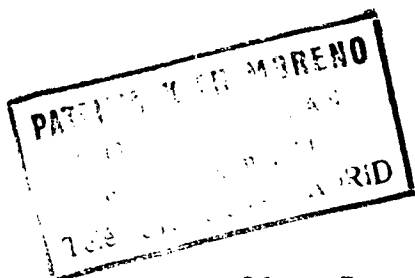
15 29. Procedimiento para preparar una forma cristalina monohidratada de un compuesto de Fórmula 1, que comprende:

disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en un disolvente no acuoso que contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15% en volumen de agua;

20 enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y

aislar por filtración todos los cristales formados.

30. Un producto del procedimiento según la
25 reivindicación 29.



31. Procedimiento para preparar una forma cristalina sesquahidratada de un compuesto de Fórmula 1, que comprende:

disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en acetato de etilo que contiene de aproximadamente 1 a 5 aproximadamente 10% en volumen de agua;

enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y

aislar por filtración todos los cristales formados.

10 32. Un producto del procedimiento según la reivindicación 31.

33. Un procedimiento para tratar una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una 15 cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1.

34. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que la forma cristalina es anhidra.

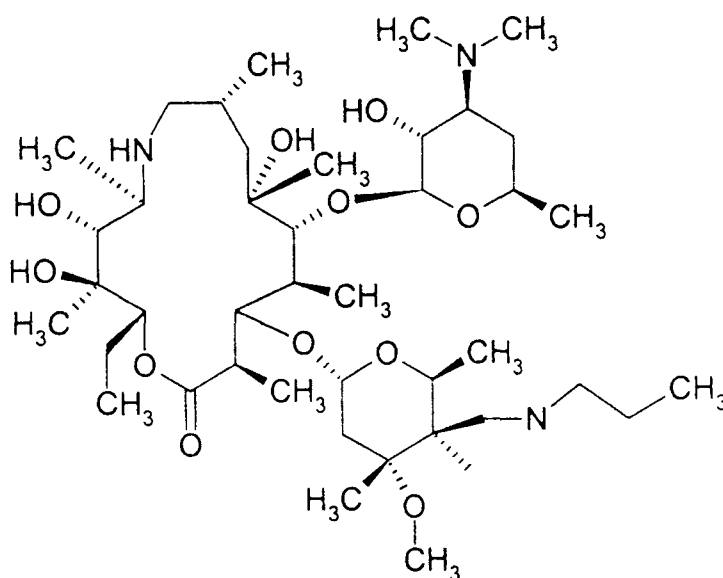
35. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que 20 la forma cristalina es un monohidrato.

36. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que la forma cristalina es un sesquahidrato.

Resumen de la invención

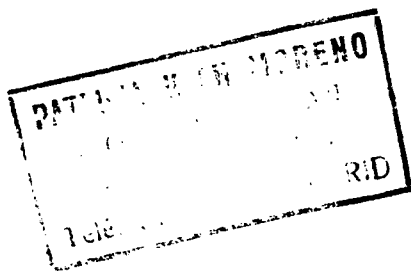
Se describen nuevas formas cristalinas de un compuesto de

Fórmula 1:

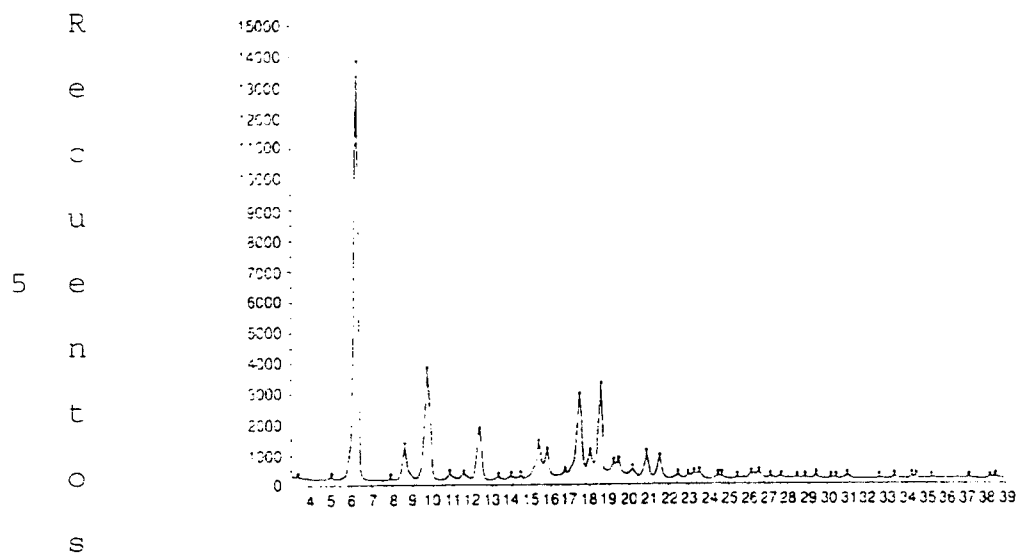


Fórmula 1

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas y procedimientos para su preparación y uso.



-41-



10

Escala 2θ

Figura 1

PATRICIO MORENO
Teléfono: 222 11 11 11

-42-

5

10

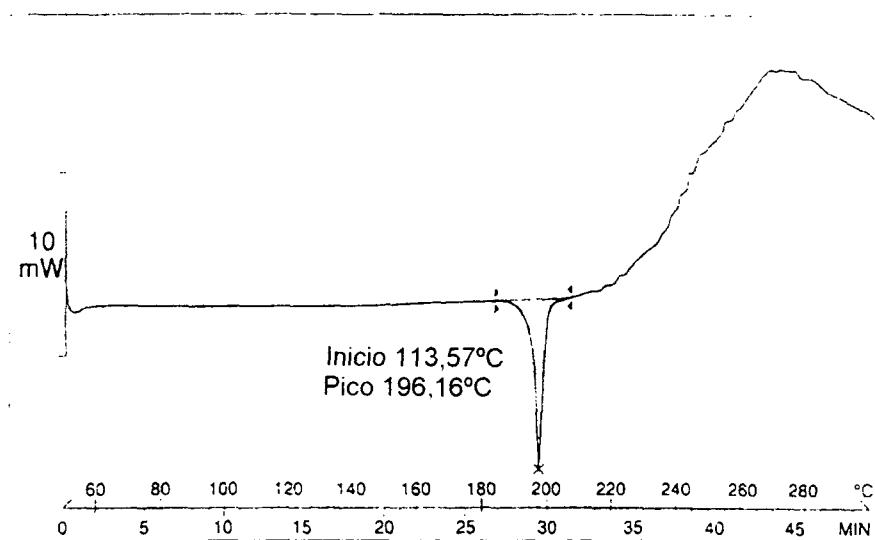


Figura 2

PATRIARCA MORENO
MAN
1000 113
A RID

- 43 -

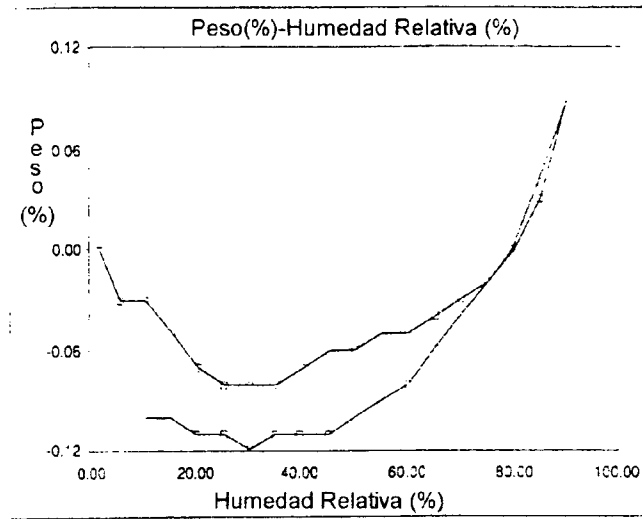
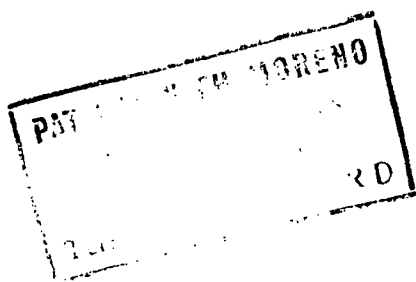
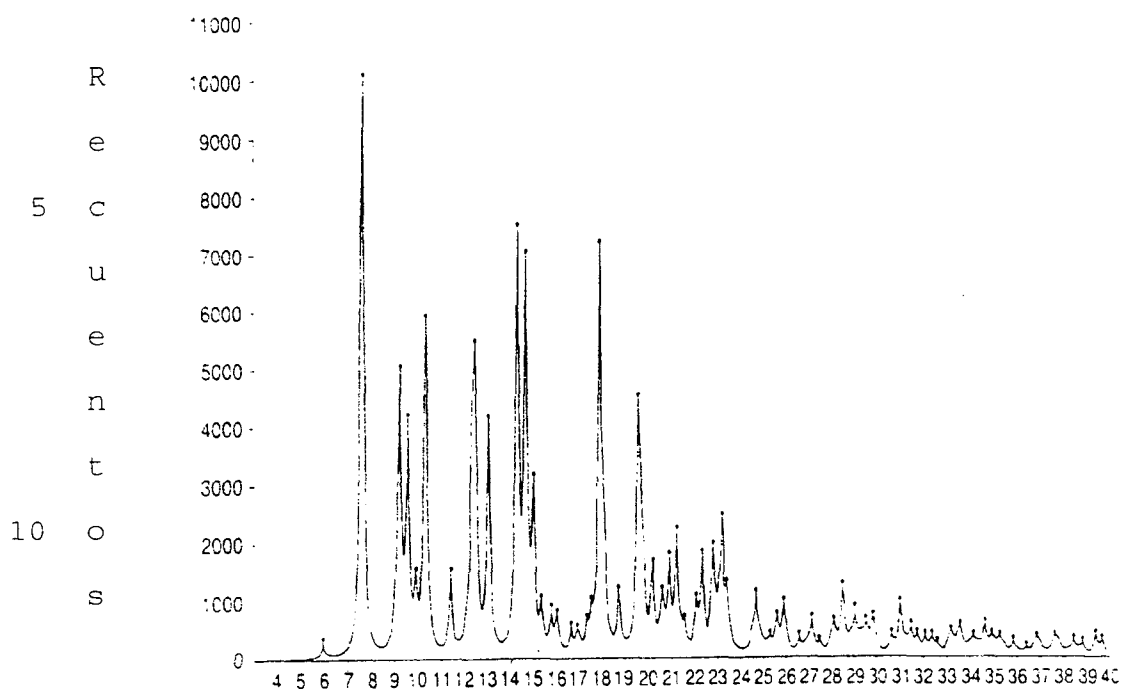


Figura 3



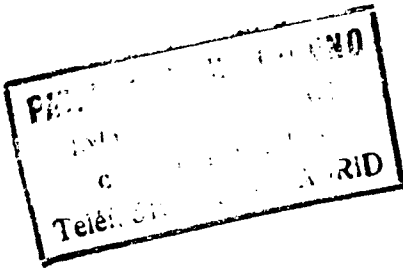
-44-



Escala 2θ

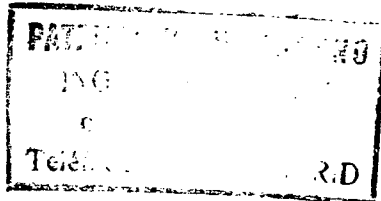
15

Figura 4

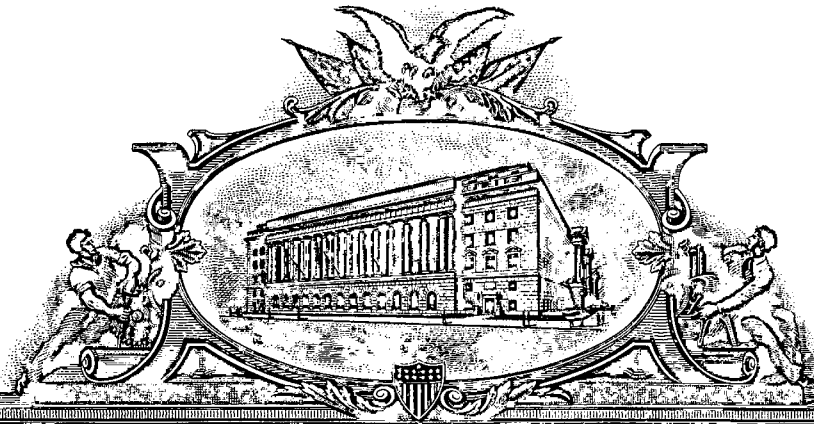


Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 23.2.50



2-106



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 04, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/134,644

FILING DATE: May 18, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

05/18/99
1c539 U.S. PTO

APR 17

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC10512	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Rafka	Robert	J.	Stonington, Connecticut USA	
Allen	Douglas	J. M.	New London, Connecticut USA	
Ragan	Colman	B.	Mystic, Connecticut USA	
Morton	Barry	J.	Gales Ferry, Connecticut USA	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF A MACROLIDE ANTIBIOTIC FIELD OF INVENTION				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 13 ☒ Claim(s) Number of Pages pages 3				
☒ Drawing(s) Number of Sheets 8 ☒ Other (specify) Abstract page 1				
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.				

1c541 U.S. PTO
60/134644
05/18/99

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Lorraine B. Ling
TYPED or PRINTED NAME Lorraine B. Ling

DATE: May 18, 1999

REGISTRATION NO: 35,251
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

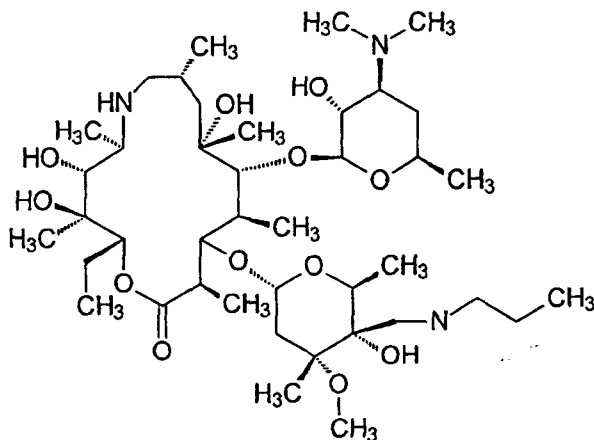
PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY EL162032006US

Novel Crystalline Forms of a Macrolide AntibioticField of Invention

This invention relates to novel crystalline forms of a macrolide antibiotic, compositions comprising them, and methods of their preparation and use.

Background of the Invention

The macrolide referred to herein as CP-472,295 has the structure shown in Formula 1:



Formula 1

CP-472,295 possesses antibiotic properties, and is useful in the treatment of, for example, bacterial and protozoal infections. As with all drugs, the safe and effective use of CP-472,295 depends on the ability of those skilled in the art to accurately administer it in precise amounts.

The accurate delivery of precise amounts of a drug is facilitated by the preparation of dosage forms. It is well known, however, that the ease with which dosage forms are prepared depends on factors such as, but not limited to, the solubility, homogeneity, hygroscopicity, and flow characteristics of the drug. Often, these properties are improved if crystalline, rather than amorphous, forms of the drug can be produced. There thus exists a need for well characterized, crystalline forms of CP-472,295. A particular need exists for non-hygroscopic forms of CP-472,295.

Summary of the Invention

This invention is directed to crystalline forms of CP-472,295, to pharmaceutical compositions comprising these crystalline forms, and to methods of their preparation and use.

A first embodiment of the invention thus encompasses crystalline forms of a compound of Formula 1.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 is anhydrous.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has an X-ray powder diffraction pattern which exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.0, 8.6, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7, and 21. A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in FIG. 1.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 193 °C. A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a differential scanning calorimetry spectrum substantially the same as that shown in FIG. 2.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 is non-hygroscopic for about 72 hours when stored at about 87% relative humidity and 25 °C.

EXPRESS MAIL NO. EL162032006US

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 is a monohydrate.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.2, 7.6, 9.2, 9.5, 12.3, 12.9, 14.2, 14.6, 17.8, and 19.5. A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has an

5 X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in FIG. 4.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has single crystal parameters which are substantially the same as those provided in Table 1:

TABLE 1

Crystal Parameters		
10	Unit Cell Dimensions	$a = 10.557(1) \text{ \AA}$
		$b = 19.396(1) \text{ \AA}$
		$c = 23.223(1) \text{ \AA}$
		$\alpha = 90.0^\circ$
		$\beta = 90.0^\circ$
15		$\gamma = 90.0^\circ$
		$V = 4755.2(6) \text{ \AA}^3$
	Space Group	$P2_12_12_1$
	Molecules per Unit Cell	4
20	Density (g/cm)	1.151

A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 comprises atoms at atomic positions relative to the origin of the unit cell as set forth below in Table 2, bond lengths as set forth below in Table 3, or bond angles as set forth below in Table 4. A more particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a single crystal structure substantially the same as that represented in FIG. 5.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 75 °C. A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a differential scanning calorimetry spectrum substantially the same as that shown in FIG. 6.

30 A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 is non-hygroscopic for about 7 days when stored at about 87% relative humidity and 25 °C.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 is a sesquahydrate.

A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 5.2, 7.4, 11.2, 11.7, 12.3, 12.9, 14.9, 15.4, 16.7, and 17.9. A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in FIG. 7.

35 A preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 101 °C. A particularly preferred crystalline form of the compound of Formula 1 has a differential scanning calorimetry spectrum substantially the same as that shown in FIG. 8.

40 A second embodiment of the invention encompasses pharmaceutical compositions comprising a crystalline form of a compound of Formula 1 and a pharmaceutically acceptable carrier. The crystalline form of the compound of Formula 1 can be anhydrous, a monohydrate, or a

70

sesquahydrate. The pharmaceutical compositions of the invention are suitable for oral, rectal, parenteral (intravenous, intramuscular), transdermal, buccal, nasal, sublingual, or subcutaneous administration.

5 A third embodiment of the invention encompasses processes of preparing crystalline forms of a compound of Formula 1.

A preferred process is a process of preparing a crystalline anhydrous form of a compound of Formula 1 which comprises: dissolving an amount of a compound of Formula 1 in an anhydrous, low polarity solvent; cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and isolating by filtration any crystals that are
10 formed. The invention encompasses products of this process.

A preferred process is a process of preparing a crystalline monohydrate form of a compound of Formula 1 which comprises: dissolving an amount of a compound of Formula 1 in a non-aqueous solvent containing between about 0.05 and about 15 percent by volume water; cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the
15 solution; and isolating by filtration any crystals that are formed. The invention encompasses products of this process.

A preferred process is a process of preparing a crystalline sesquahydrate form of a compound of Formula 1 which comprises: dissolving an amount of a compound of Formula 1 in ethyl acetate containing between about 1 and about 10 percent by volume water; cooling the solution
20 to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and isolating by filtration any crystals that are formed. The invention encompasses products of this process.

A fourth embodiment of the invention encompasses a method of treating a bacterial or protozoal infection in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a
25 therapeutically effective amount of a crystalline form of a compound of Formula 1. The crystalline form of the compound of Formula 1 can be anhydrous, a monohydrate, or a sesquahydrate.

Definitions

As used herein, the term "non-hygroscopic" when used to describe a composition of matter means that the composition of matter absorbs moisture at a rate of less than about 0.4% over 24
30 hours at 90% relative humidity.

As used herein, the term "mammal" encompasses human, dog, and cat.

As used herein the terms "bacterial infection(s)" and "protozoal infection(s)" include bacterial infections and protozoal infections that occur in mammals, fish and birds as well as disorders related to bacterial infections and protozoal infections that may be treated or prevented by administering
35 antibiotics such as the compounds of the invention. Such bacterial infections and protozoal infections, and disorders related to such infections, include the following: pneumonia, otitis media, sinusitis, bronchitis, tonsillitis and mastoiditis related to infection by *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, or *Peptostreptococcus spp.*; pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis related to infection by *Streptococcus pyogenes*.
40 Groups C and G streptococci, *Clostridium diphtheriae*, or *Actinobacillus haemolyticum*; respiratory tract infections related to infection by *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Chlamydia pneumoniae*; uncomplicated skin and soft tissue infections, abscesses and osteomyelitis, and puerperal fever related to infection by *Staphylococcus aureus*, coagulase-positive staphylococci (i.e., *S. epidermis*, *S. hemolyticus*, etc.),
45 *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Streptococcal groups C-F (minute-colony streptococci), viridans streptococci, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, or *Bartonella*

henselae; uncomplicated acute urinary tract infections related to infection by *Staphylococcus saprophyticus* or *Enterococcus* spp.; urethritis and cervicitis; and sexually transmitted diseases related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, or *Neisseria gonorrhea*; toxin diseases related to infection by *S. aureus* (food poisoning and Toxic Shock Syndrome), or Groups A, B and C streptococci; ulcers related to infection by *Helicobacter pylori*; systemic febrile syndromes related to infection by *Borrelia recurrentis*; Lyme disease related to infection by *Borrelia burgdorferi*; conjunctivitis, keratitis, and dacrocystitis related to infection by *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, or *Listeria* spp.; disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease related to infection by *Mycobacterium avium*, or *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis related to infection by *Campylobacter jejuni*; intestinal protozoa related to infection by *Cryptosporidium* spp.; odontogenic infection related to infection by viridans streptococci; persistent cough related to infection by *Bordetella pertussis*; gas gangrene related to infection by *Clostridium perfringens* or *Bacteroides* spp.; and atherosclerosis related to infection by *Helicobacter pylori* or *Chlamydia pneumoniae*. Bacterial infections and protozoal infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in animals include the following: bovine respiratory disease related to infection by *P. haem.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, or *Bordetella* spp.; cow enteric disease related to infection by *E. coli* or protozoa (i.e., coccidia, cryptosporidia, etc.); dairy cow mastitis related to infection by *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, or *Enterococcus* spp.; swine respiratory disease related to infection by *A. pleuro.*, *P. multocida* or *Mycoplasma* spp.; swine enteric disease related to infection by *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella*, or *Serpulina hyodysenteriae*; cow footrot related to infection by *Fusobacterium* spp.; cow metritis related to infection by *E. coli*; cow hairy warts related to infection by *Fusobacterium necrophorum* or *Bacteroides nodosus*; cow pink-eye related to infection by *Moraxella bovis*; cow premature abortion related to infection by protozoa (i.e., neosporium) urinary tract infection in dogs and cats related to infection by *E. coli*; skin and soft tissue infections in dogs and cats related to infection by *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, coagulase neg. *Staph.* or *P. multocida*; and dental or mouth infections in dogs and cats related to infection by *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, or *Prevotella*. Other bacterial infections and protozoal infections and disorders related to such infections that may be treated or prevented in accord with the methods of the invention are referred to in Sanford, J.P., et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 27th Edition (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Brief Description of the Figures

- FIG. 1 is a characteristic X-ray powder diffraction pattern of crystalline anhydrous CP-472,295. Vertical axis is intensity (CPS); horizontal axis is two theta (degrees).
- FIG. 2 is a characteristic differential scanning calorimetry thermogram of crystalline anhydrous CP-472,295. This was measured on a Mettler Toledo Star[®] System. Vertical axis is mW; horizontal axis is temperature (°C). The temperature was increased at a rate of about 5°C/min.
- FIG. 3 is a characteristic hygroscopic measurement of crystalline anhydrous CP-472,295. The increase in vapor absorption was measured using a VTI[®] analyzer.
- FIG. 4 is a characteristic X-ray powder diffraction pattern of crystalline CP-472,295 monohydrate. Vertical axis is intensity (CPS); horizontal axis is two theta (degrees).
- FIG. 5 depicts a configuration of crystalline CP-472,295 monohydrate.

[illegible]

5 sesquahydrate. Vertical axis is intensity (CPS); horizontal axis is two theta (degrees).

FIG. 8 is a characteristic differential scanning calorimetry thermogram of a crystalline

10 This invention is based upon the discovery of three distinct polymorphs (*i.e.*, crystalline structures) of CP-472,295. These polymorphs possess unexpected physical properties which facilitate the manufacture of dosage forms of the compound.

15 appear as laths, and hampers the isolation of single crystals suitable for single crystal X-ray

20 Fusion microscopy of this form of CP-472,295 reveals no events other than the melt.

determined that crystalline anhydrous CP-472,295 is non-hygroscopic at about 87% relative humidity for about 72 hours at ambient temperature. This unexpected property allows the low-cost, efficient handling and storage of the drug, and the facile incorporation of accurate amounts of the drug into a variety of dosage forms.

30 Crystals suitable for single crystal X-ray analysis can be obtained; data obtained from such analysis provides the representation of the crystalline structure shown in FIG. 5.

35 monohydrate under vacuum at ambient temperature. When not under vacuum, the pseudomorph melts at about 165 °C, and then rapidly converts to the crystalline anhydrous form which, as above, melts at about 193 °C.

40 form. From this and other data, it has been determined that crystalline CP-472,295 monohydrate is non-hygroscopic at about 87% relative humidity for about 7 days at ambient temperature. This unexpected property allows the low-cost, efficient handling and storage of the drug, and the facile incorporation of accurate amounts of the drug into a variety of dosage forms.

45 and reabsorbs the water of hydration within about 4 hours when stored at about 87% relative humidity at ambient temperature.

73

The crystalline sesquahydrate form of CP-472,295 possesses different physical properties than the two forms described above. This form appears in a lath habit with moderate birefringence. FIG. 7 shows a characteristic X-ray powder diffraction pattern of this form.

5 Unlike the monohydrate, this form of CP-472,295 readily loses water under routine handling conditions (e.g., 25 °C and 70% relative humidity). FIG. 8 shows a characteristic DSC thermogram of crystalline CP-472,295 sesquahydrate. DSC and fusion microscopy show water loss at about 35 °C, followed by crystallization to the anhydrous form which, as above, melts at about 193 °C.

10 Each of the three crystalline compositions of matter disclosed herein may be prepared from amorphous (i.e., non-crystalline) or impure CP-472,295. The synthesis of CP-472,295 is disclosed by WO 98/56802, which is incorporated herein by reference.

A preferred method of forming crystalline anhydrous CP-472,295 comprises dissolving the amorphous compound in a dry solvent or solvent mixture. Preferred solvents include heptane, acetone, and acetonitrile. Other solvents, such as ethanol, isopropanol, and tetrahydrofuran may be used, but tend to produce mixtures of anhydrous, monohydrate, and sesquahydrate products. 15 Preferably, the solvent is heated, the amorphous compound dissolved in it to a point approximately equal to saturation, and the resulting solution allowed to cool to a temperature at which the full amount of the compound dissolved is no longer soluble in the solvent. Crystals are isolated by filtration and air dried.

20 The crystalline anhydrous form can also be made by diffusion crystallization. For example, one or more miscible solvents in which CP-472,295 is poorly soluble are added to a solution into which amorphous CP-472,295 has been dissolved.

Another method of forming crystalline anhydrous CP-472,295 comprises dehydration of the crystalline monohydrate form of the compound. This can be done using heat, optionally under reduced pressure.

25 Crystalline CP-472,295 monohydrate can be isolated from a solvent or solvent mixture which contains some water, preferably from about 0.05 to about 15 percent water by volume, more preferably from about 1 to about 10 percent water by volume. With the exception of ethyl acetate, the isolation of this form does not appear to be affected by the polarity of the solvent. A preferred method of isolating the monohydrate comprises heating a solvent mixture such as ethanol/10% 30 water or isopropyl ether/1% water, dissolving amorphous CP-472,295 in the mixture such that saturation or near saturation is obtained, and then cooling the mixture to a temperature at which the full amount of the compound dissolved is no longer soluble in the solvent mixture. Crystals are isolated by filtration and air dried.

35 Crystalline CP-472,295 sesquahydrate can also be isolated from wet solvents using conventional crystallization methods. It is preferred, however, that it be formed by dissolving amorphous CP-472,295 in heated ethyl acetate containing from about 1 to about 10 percent water by volume, more preferably from about 2 to about 6 percent water by volume, and cooling the resulting mixture to a temperature at which the full amount of the compound dissolved is no longer soluble in the solvent. Crystals are isolated by filtration.

40 Pharmaceutical Formulations and Methods of Treatment

The compounds of this invention (i.e., crystalline anhydrous CP-472,295, crystalline CP-472,295 monohydrate, and crystalline CP-472,295 sesquahydrate; hereinafter also referred to as "the active compounds") can be administered by oral, rectal, parenteral (i.e., intravenous, intramuscular), transdermal, buccal, nasal, sublingual, and subcutaneous routes. In general, the 45 active compounds are most desirably administered in dosages ranging from about 0.2 mg per kg body weight per day (mg/kg/day) to about 200 mg/kg/day in single or divided doses (i.e., from 1 to 4

CP-472,295

741

doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight, and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. A dosage level that is in the range of about 1 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day is preferred, and a dosage level of macrolide antibiotic that is in the range of about 2 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day is most preferred. Variations may nevertheless occur depending upon the species of being treated (e.g., a human suffering from a bacterial or protozoal infection) and its individual response to the macrolide antibiotic, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid ranges may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compounds may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by the routes previously indicated. Such administration may be carried out in single or multiple doses. The active compounds may be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the active compounds are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Lubricating agents, surfactants, and glidants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, and talc are also useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred fillers include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active compound may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of the invention may be administered by controlled release means and/or delivery devices capable of releasing the active compound at the required rate to maintain constant pharmacological activity for a desirable period of time. Such dosage forms provide a supply of a drug to the body during a predetermined period of time and thus maintain drug levels in the therapeutic range for longer periods of time than conventional non-controlled formulations. Suitable controlled release pharmaceutical compositions and delivery devices that may be adapted for the administration of the active compounds of the invention are described by U.S. Patent Nos.: 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; and 5,733,566, the disclosures of which are hereby incorporated by reference. For example, the active compounds may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric

SECRET 354209

acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

For parenteral administration, solutions of an active compound in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

It is also possible to administer the active compounds of the invention topically. This may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice. The active compounds may further be administered in the feed of animals or orally as a drench composition.

The active compounds may also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

The active compounds may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide phenyl, polyhydroxyethylaspartamide-phenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues.

Additional novel and non-limiting aspects of the compositions of matter of the invention are provided by the Examples.

Examples

Example 1: Preparation of Crystalline Anhydrous CP-472,295

Approximately 20 mg of amorphous CP-472,295, prepared according to the method of WO 98/56802, were placed in pre-scratched 1 dram vials. Crystallization was attempted using diethyl ether, acetonitrile, acetone, methyl isobutyl ketone (MIBK), *tert*-butyl methyl ether (MTBE), and benzene.

The amorphous compound in each vial was forced into solution by adding small, heated quantities of each solvent. The vials were set aside to cool to room temperature; and formation of crystals (white needles) was observed in the acetone, acetonitrile, and MIBK systems.

Crystals were also obtained using diffusion crystallization wherein diethyl ether was the diffusing solvent, and ethyl acetate, ethanol, acetonitrile, *n*-propanol, and MIBK were used as base solvents. Crystal growth was observed for the ethanol/diethyl ether system.

Example 2: Preparation of Crystalline CP-472,295 Monohydrate

A water-saturated diethyl ether solution (0.9% water by volume) was formed by shaking diethyl ether against water. The aqueous layer was removed, and the organic layer filtered to provide a clear solution to which was added CP-472,295 until saturation was obtained. When kept at room temperature, the crystalline monohydrate precipitated from the solution within about 1 minute.

The crystalline monohydrate form was also formed by dissolving amorphous CP-472,295 in 2 ml of water-saturated MTBE until saturation was reached, and then decanting the solution. Precipitation of the compound occurred after the decanted solution sat at room temperature for approximately 15 minutes.

653430 "H37E03

75

Example 3: Single Crystal Structure of Crystalline CP-472,295 Monohydrate

A representative crystal obtained using the method of Example 2 (diethyl ether) was surveyed and a 1 Å data set was collected on a Siemens R3RA/v diffractometer. Atomic scattering factors were taken from the *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. IV, pp. 55, 99, 149, (Birmingham: Kynoch Press, 1974). All crystallographic calculations were facilitated by the SHELXTL system. See, Sheldrick, G.M., *SHELXTL, User Manual*, Nicolet Instrument Co., 1981. All diffractometer data was collected at room temperature.

A trial structure, which was obtained by direct methods, refined routinely. A difference map revealed a water of crystallization. Hydrogen positions were calculated wherever possible. The methyl hydrogens and the hydrogens on nitrogen and oxygen were located by difference Fourier techniques. The hydrogen parameters were added to the structure factor calculations but were not refined. The shifts calculated in the final cycle of least squares refinement were all less than 0.1 of their corresponding standard deviations, and the final R index was 6.29%. A final difference Fourier revealed no missing or misplaced electron density.

Details of the crystal are provided by Table 1 above. Selected atomic coordinates and isotropic thermal parameters determined from the data are provided in Table 2.

TABLE 2

Atomic Coordinates ($\times 10$) and Isotropic Thermal Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) of CP-472,295 Monohydrate				
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)

	Atom	x	y	z	U
5	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)
10	C(26C)	11775(4)	5397(4)	9731(3)	141(1)
	C(26D)	11128(4)	5662(3)	10254(3)	139(1)
	C(26E)	10157(4)	5184(3)	10518(3)	111(1)
	C(27)	10373(4)	3322(3)	9184(3)	76(1)
15	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)
20	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)
25	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)
30	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)
35	O(51)	8999(3)	5783(2)	6477(2)	54(1)

28

Atom	x	y	z	U
C(52)	3794(4)	6731(3)	8391(3)	85(1)
O(1W)	8868(4)	6632(3)	7432(2)	83(1)

5 Selected bond lengths determined from the single crystal data are provided in Table 3.

TABLE 3

Bond Lengths of CP-472,295 Monohydrate				
10	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)
15	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)
20	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)
25	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)
30	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)

CP-472,295

Selected bond angles determined from the single crystal data are provided in Table 4.

TABLE 4

Bond Angles of CP-472,295 Monohydrate				
5	C(2)-O(1)-C(15)	119.1(4)	O(1)-C(2)-C(3)	112.4(4)
	O(3)-C(2)-O(16)	122.7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124.8(5)
	C(2)-C(3)-C(4)	109.2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109.1(5)
	C(4)-C(3)-C(17)	115.2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111.2(4)
	C(3)-C(4)-O(18)	111.1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109.7(4)
10	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)
15	C(8)-C(7)-O(51)	111.3(4)	C(42)-C(7)-O(51)	107.3(4)
	C(7)-C(8)-C(9)	117.8(5)	C(8)-C(9)-C(10)	113.0(4)
	C(8)-C(9)-C(43)	110.7(5)	C(10)-C(9)-C(43)	108.5(5)
	C(9)-C(10)-N(11)	111.6(5)	C(10)-N(11)-C(12)	117.3(5)
	N(11)-C(12)-C(13)	106.6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112.9(5)
20	C(13)-C(12)-C(45)	115.4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117.4(4)
	C(12)-C(13)-O(46)	109.1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108.5(5)
	C(13)-C(14)-C(15)	107.3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107.7(4)
	C(15)-C(14)-O(47)	107.8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113.4(5)
	C(15)-C(14)-C(48)	112.3(5)	O(47)-C(14)-C(48)	108.1(4)
25	O(1)-C(15)-C(14)	105.6(5)	O(1)-C(15)-C(49)	108.3(4)
	C(14)-C(15)-C(49)	116.3(4)	C(4)-O(18)-C(19)	114.3(4)
	O(18)-C(19)-O(20)	112.6(5)	O(18)-C(19)-C(24)	111.2(5)
	O(20)-C(19)-C(24)	111.4(4)	C(19)-O(20)-C(21)	114.0(4)
	O(20)-C(21)-C(22)	111.8(5)	C(20)-C(21)-C(25)	103.9(4)
30	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)
35	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)

CP-472,295

29

fc

Bond Angles of CP-472,295 Monohydrate			
	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)
5	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)
10	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)

FIG. 5 shows a plot of the refined crystal structure. The absolute configuration was not determined in this analysis because no "heavy atom" was present in the structure.

15 Example 4: Preparation of Crystalline CP-472,295 Sesquahydrate

CP-472,295 (0.3 grams) was dissolved in 1 ml ethyl acetate at room temperature. To the clear solution was added 0.4 ml water. The solution was stirred overnight, during which time the sesquahydrate formed as a precipitate. The precipitate was removed by filtration.

20 This invention is not to be limited by the examples and details provided above, and its scope is further defined by the claims appended hereto.

CP-472,295 "hydrate"

The Claims

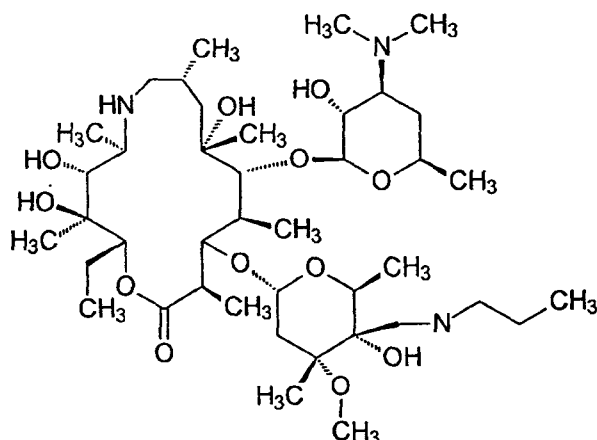
What is claimed is:

1. A crystalline form of a compound of Formula 1:

5

10

15



Formula 1

2. A crystalline form of claim 1 wherein said crystalline form is anhydrous.
3. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.0, 8.6, 9.7, 15.4, 15.9, 17.5, 18.2, 18.7, and 21.
4. The crystalline form of claim 3 which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in FIG. 1.
5. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 193 °C.
6. The crystalline form of claim 5 which has a differential scanning calorimetry spectrum substantially the same as that shown in FIG. 2.
7. A crystalline form of claim 1 which is non-hygroscopic for about 72 hours when stored at about 87% relative humidity and 25 °C.
8. A crystalline form of claim 1 wherein said crystalline form is a monohydrate.
9. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern that exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 6.2, 7.6, 9.2, 9.5, 12.3, 12.9, 14.2, 14.6, 17.8, and 19.5.
10. The crystalline form of claim 9 which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in FIG. 4.
11. A crystalline form of claim 1 which has single crystal parameters that are substantially the same as those provided in Table 1.
12. The crystalline form of claim 11 which comprises atoms at atomic positions relative to the origin of the unit cell as set forth in Table 2, bond lengths as set forth in Table 3, or bond angles as set forth in Table 4.
13. The crystalline form of claim 12 which has a single crystal structure substantially the same as that represented in FIG. 5.
14. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 75 °C.

66450-1134-03

15. The crystalline form of claim 14 which has a differential scanning calorimetry spectrum substantially the same as that shown in FIG. 6.
16. A crystalline form of claim 1 which is non-hygroscopic for about 7 days when stored at about 87% relative humidity and 25 °C.
- 5 17. A crystalline form of claim 1 wherein said crystalline form is a sesquahydrate.
18. A crystalline form of claim 1 which has an X-ray powder diffraction pattern which exhibits characteristic peaks expressed in 2θ at about 5.2, 7.4, 11.2, 11.7, 12.3, 12.9, 14.9, 15.4, 16.7, and 17.9.
19. The crystalline form of claim 18 which has an X-ray powder diffraction pattern
- 10 substantially the same as that shown in FIG. 7.
20. A crystalline form of claim 1 which has a differential scanning calorimetry spectrum comprising an event with an onset at about 101 °C.
21. The crystalline form of claim 20 which has a differential scanning calorimetry spectrum substantially the same as that shown in FIG. 8.
- 15 22. A pharmaceutical composition comprising a crystalline form of a compound of Formula 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
23. The pharmaceutical composition of claim 22 wherein the crystalline form is anhydrous.
24. The pharmaceutical composition of claim 22 wherein the crystalline form is a
- 20 monohydrate.
25. The pharmaceutical composition of claim 22 wherein the crystalline form is a sesquahydrate.
26. The pharmaceutical composition of claim 22 wherein said pharmaceutical composition is suitable for oral, rectal, parenteral (intravenous, intramuscular), transdermal, buccal, nasal, sublingual, or subcutaneous administration.
- 25 27. A process of preparing a crystalline anhydrous form of a compound of Formula 1 which comprises:
- dissolving an amount of a compound of Formula 1 in an anhydrous solvent;
- cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1
- 30 is no longer soluble in the solution; and
- isolating by filtration any crystals that are formed.
28. A product of the process of claim 27.
29. A process of preparing a crystalline monohydrate form of a compound of Formula 1 which comprises:
- 35 dissolving an amount of a compound of Formula 1 in a non-aqueous solvent containing between about 0.05 and about 15 percent by volume water;
- cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and
- isolating by filtration any crystals that are formed.
- 40 30. A product of the process of claim 29.
31. A process of preparing a crystalline sesquahydrate form of a compound of Formula 1 which comprises:
- dissolving an amount of a compound of Formula 1 in ethyl acetate containing between about 1 and about 10 percent by volume water;
- 45 cooling the solution to a temperature at which the full amount of the compound of Formula 1 is no longer soluble in the solution; and

66750" 113440

isolating by filtration any crystals that are formed.

32. A product of the process of the claim 31.

33. A method of treating a bacterial or protozoal infection in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a

5 crystalline form of a compound of Formula 1.

34. The method of claim 33 wherein the crystalline form is anhydrous.

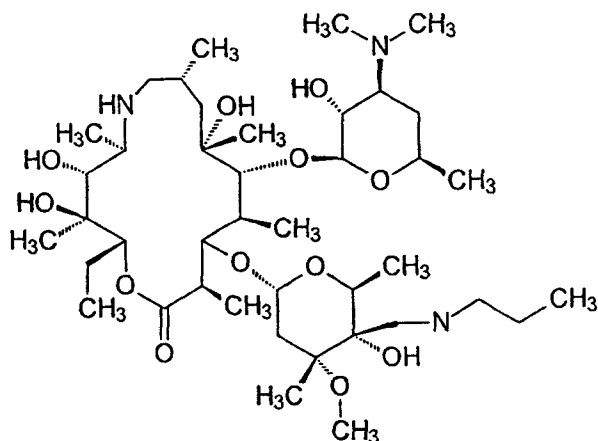
35. The method of claim 33 wherein the crystalline form is a monohydrate.

36. The method of claim 33 wherein the crystalline form is a sesquahydrate.

Novel Crystalline Forms of a Macrolide Antibiotic

ABSTRACT

Novel crystalline forms of a compound of Formula 1 are disclosed:



Formula 1

Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising these forms, and methods of their preparation and use.

663750" H454E139

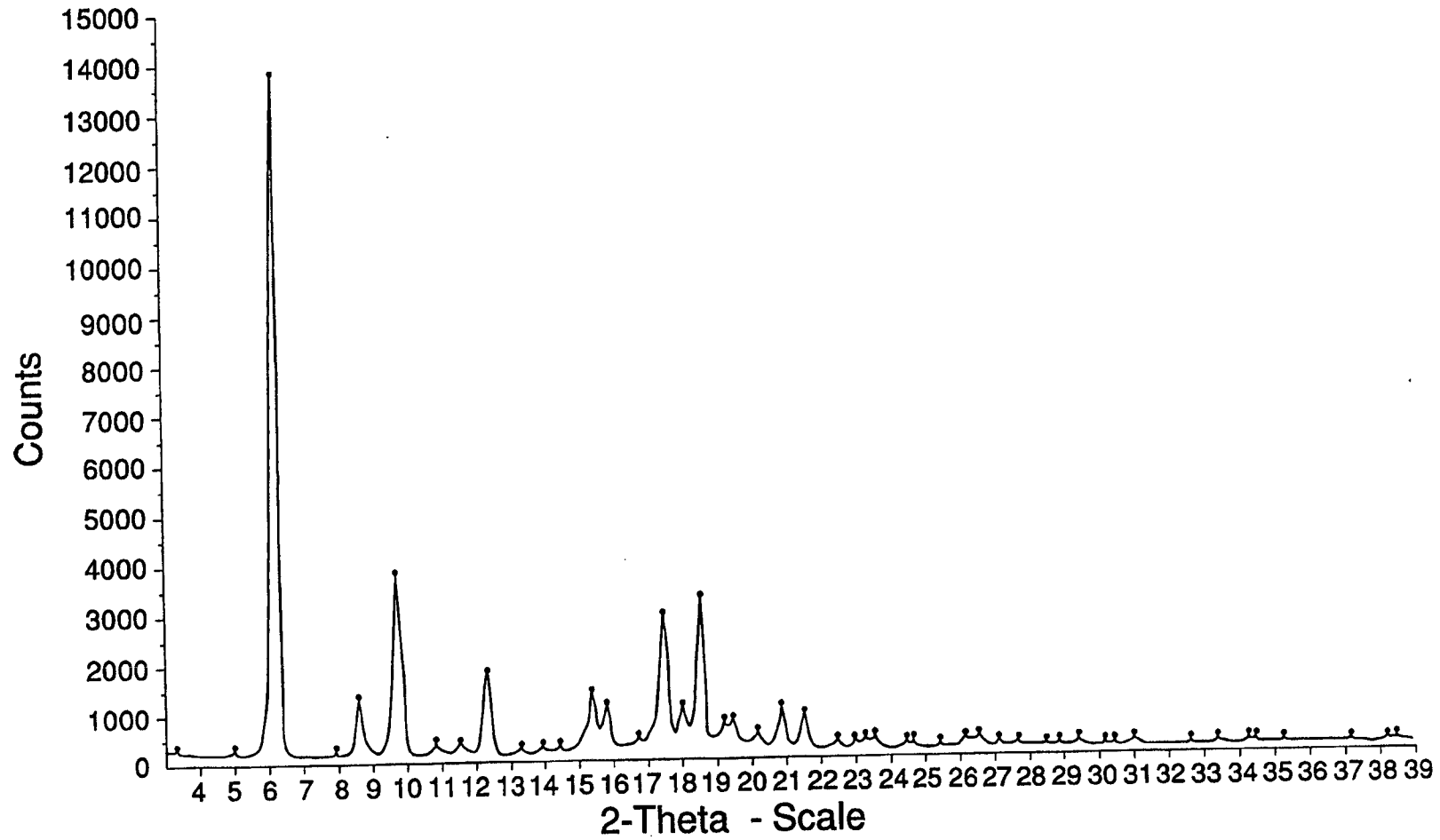


FIG. 1

85

666750" HHSHEFOS

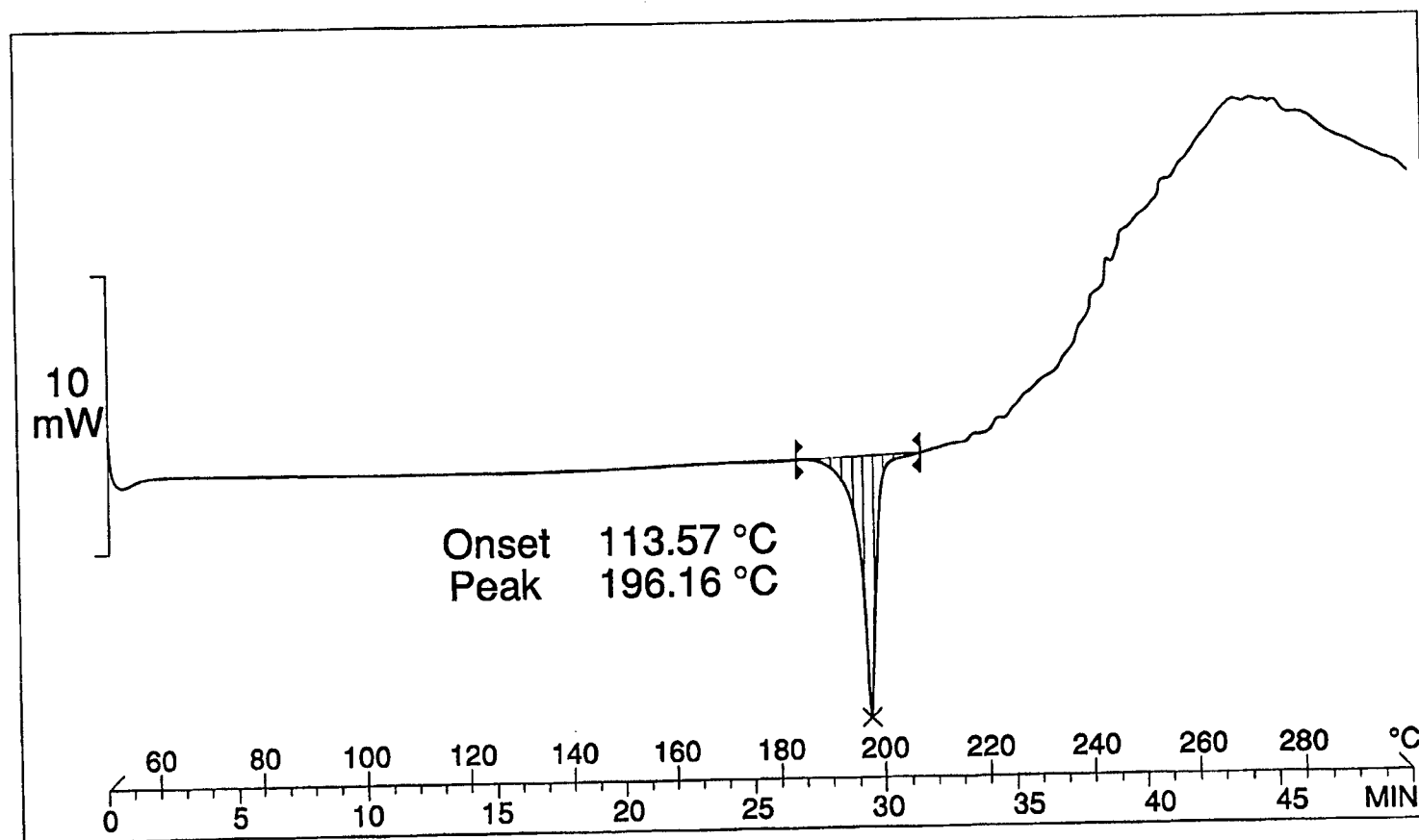


FIG. 2

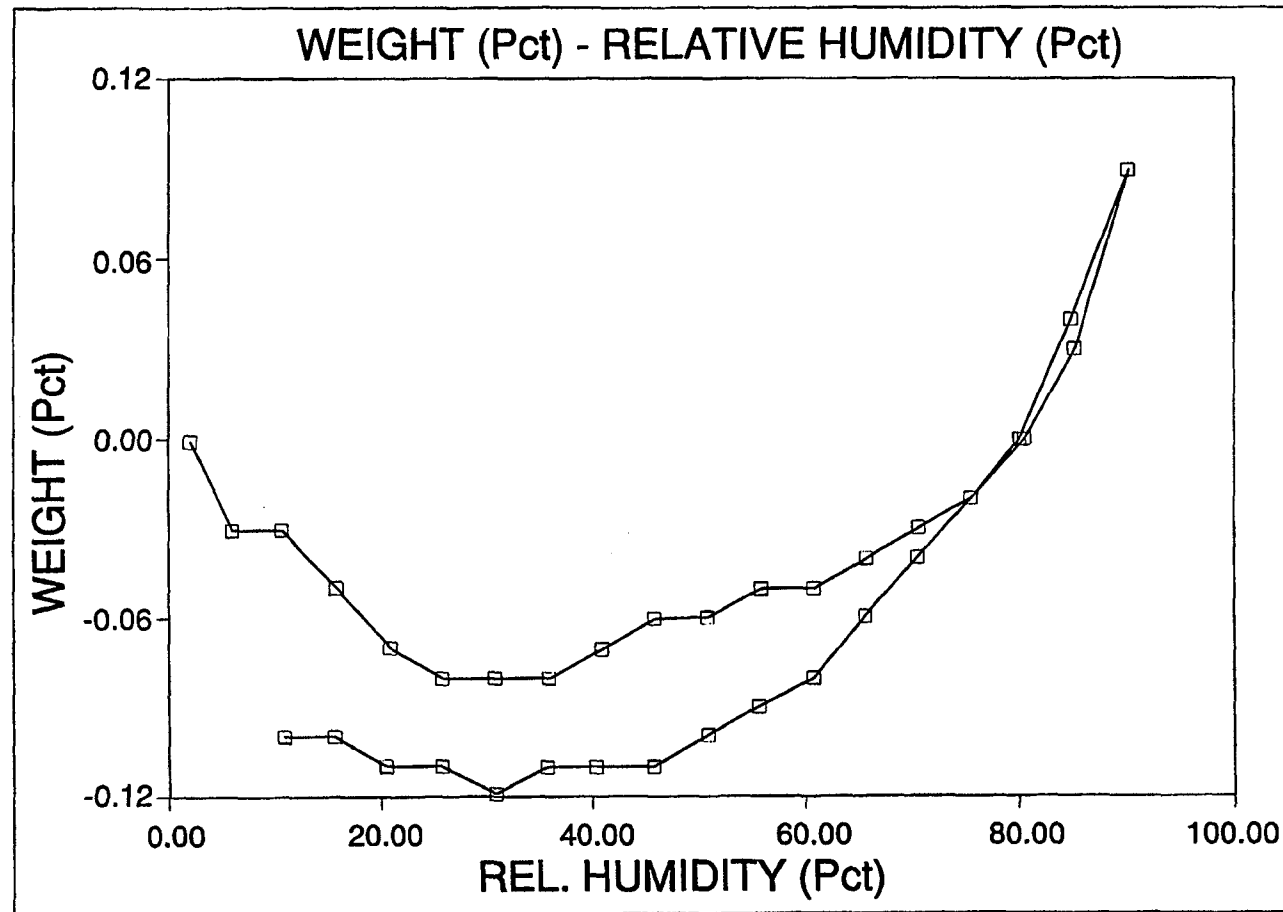


FIG. 3

668750" 1154E709

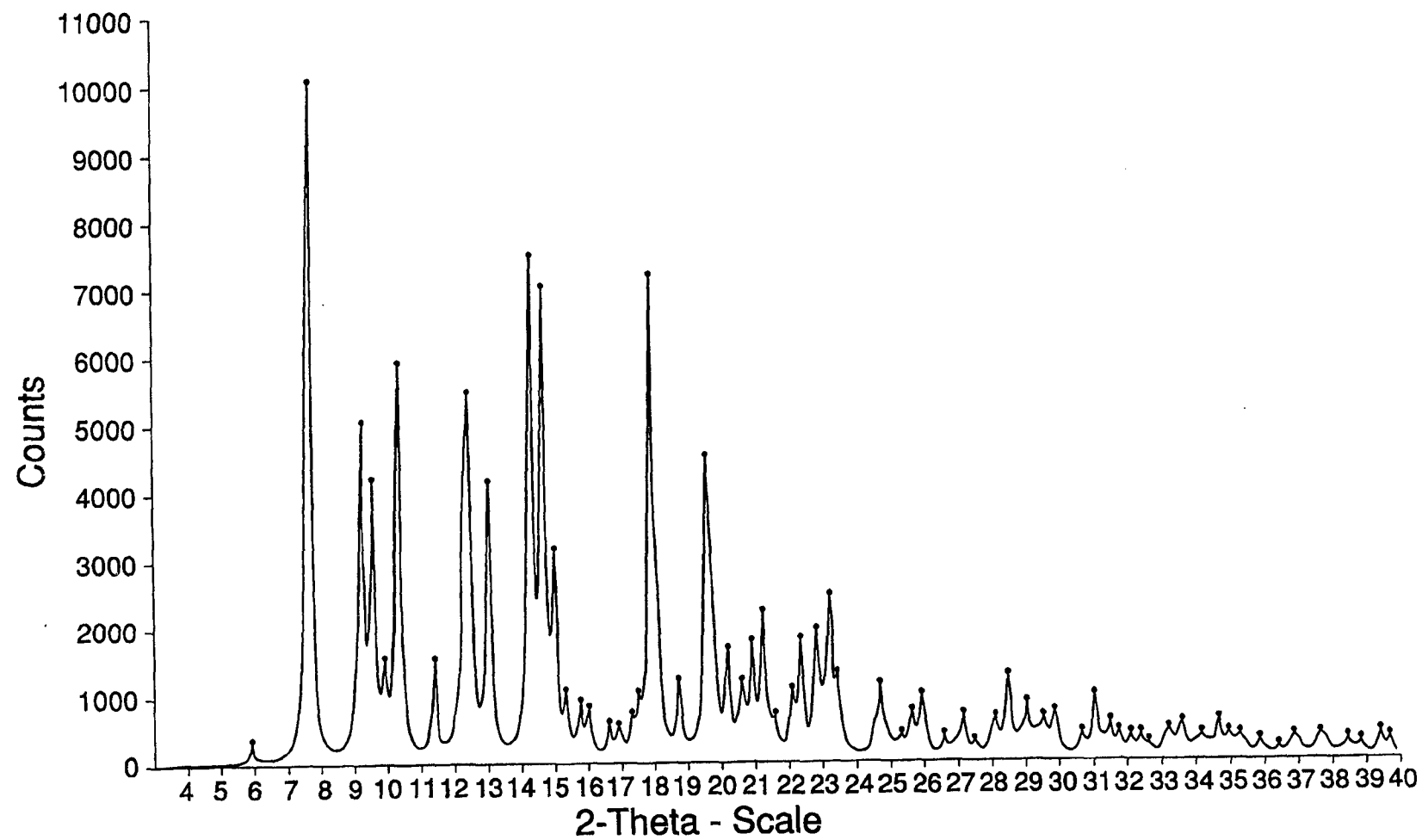


FIG. 4

CCDC 1434267

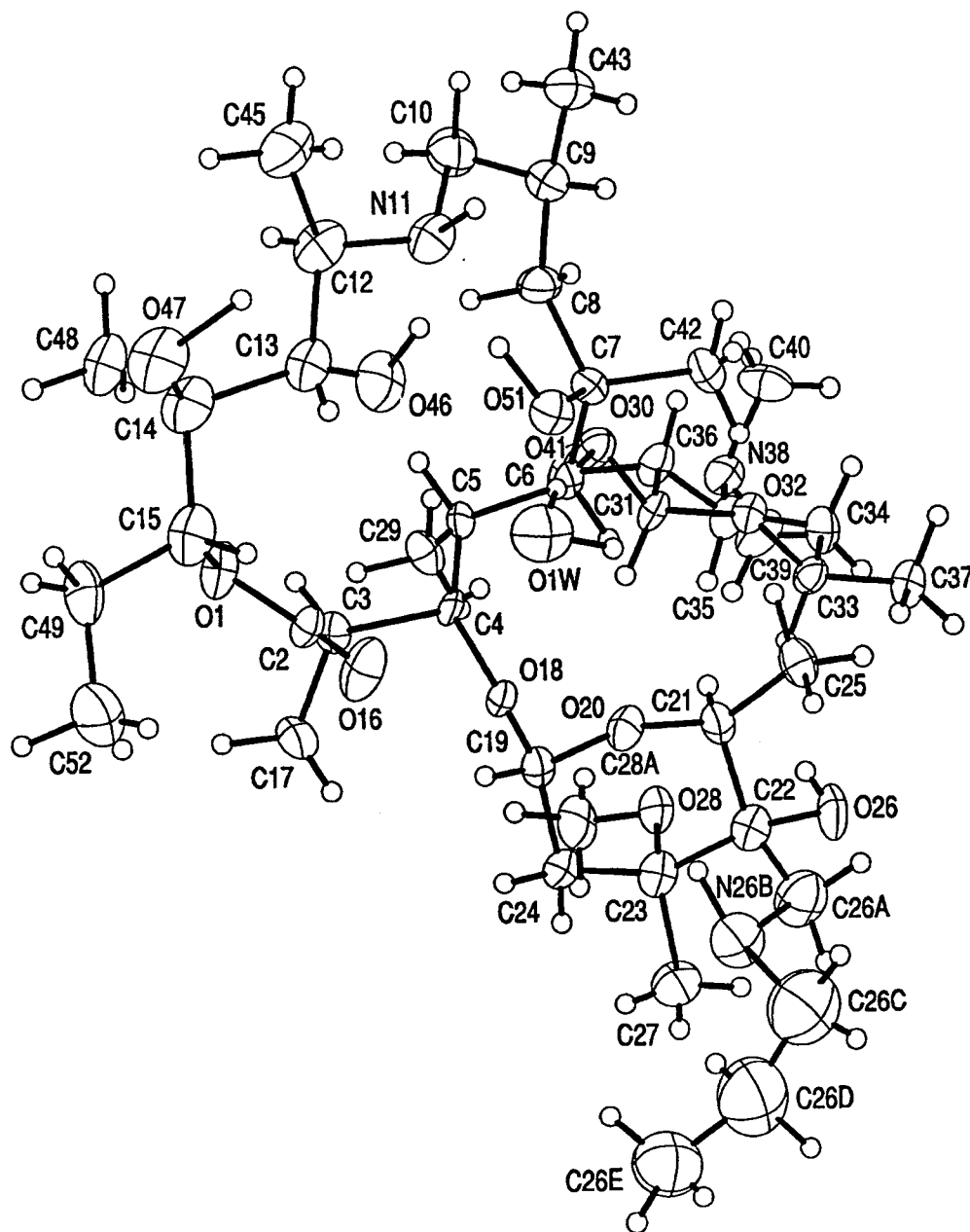


FIG. 5

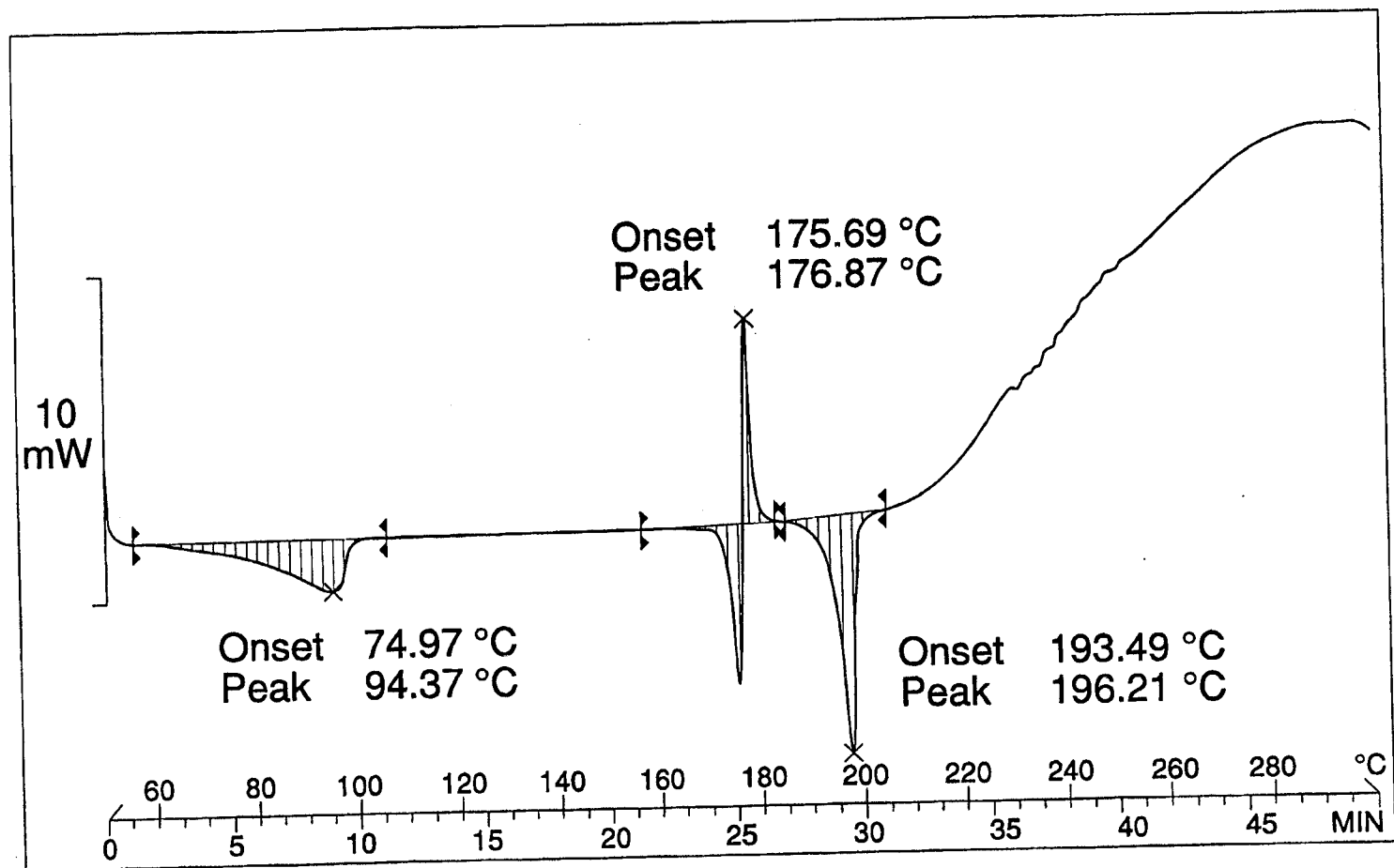


FIG. 6

663750" 4. 912709

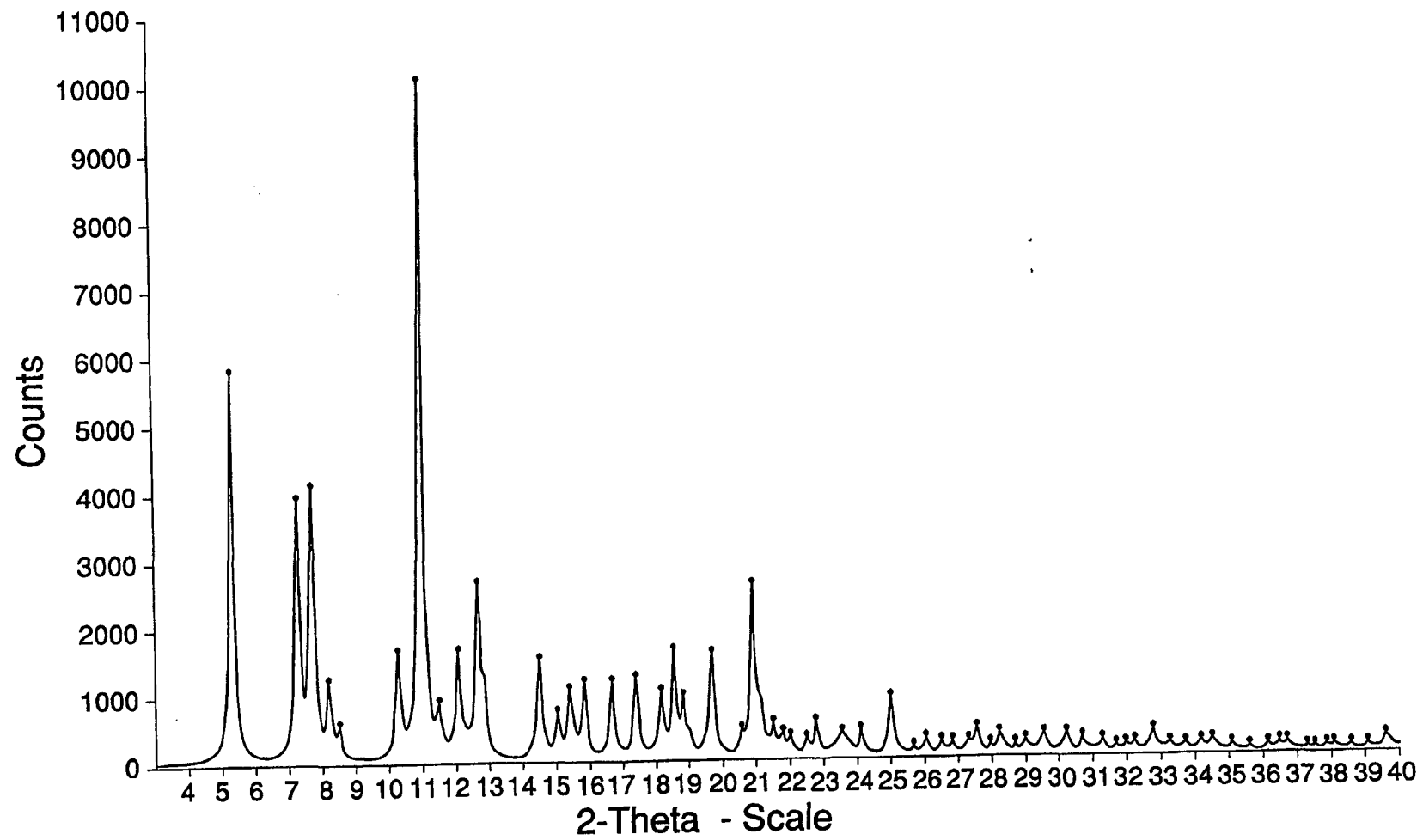


FIG. 7

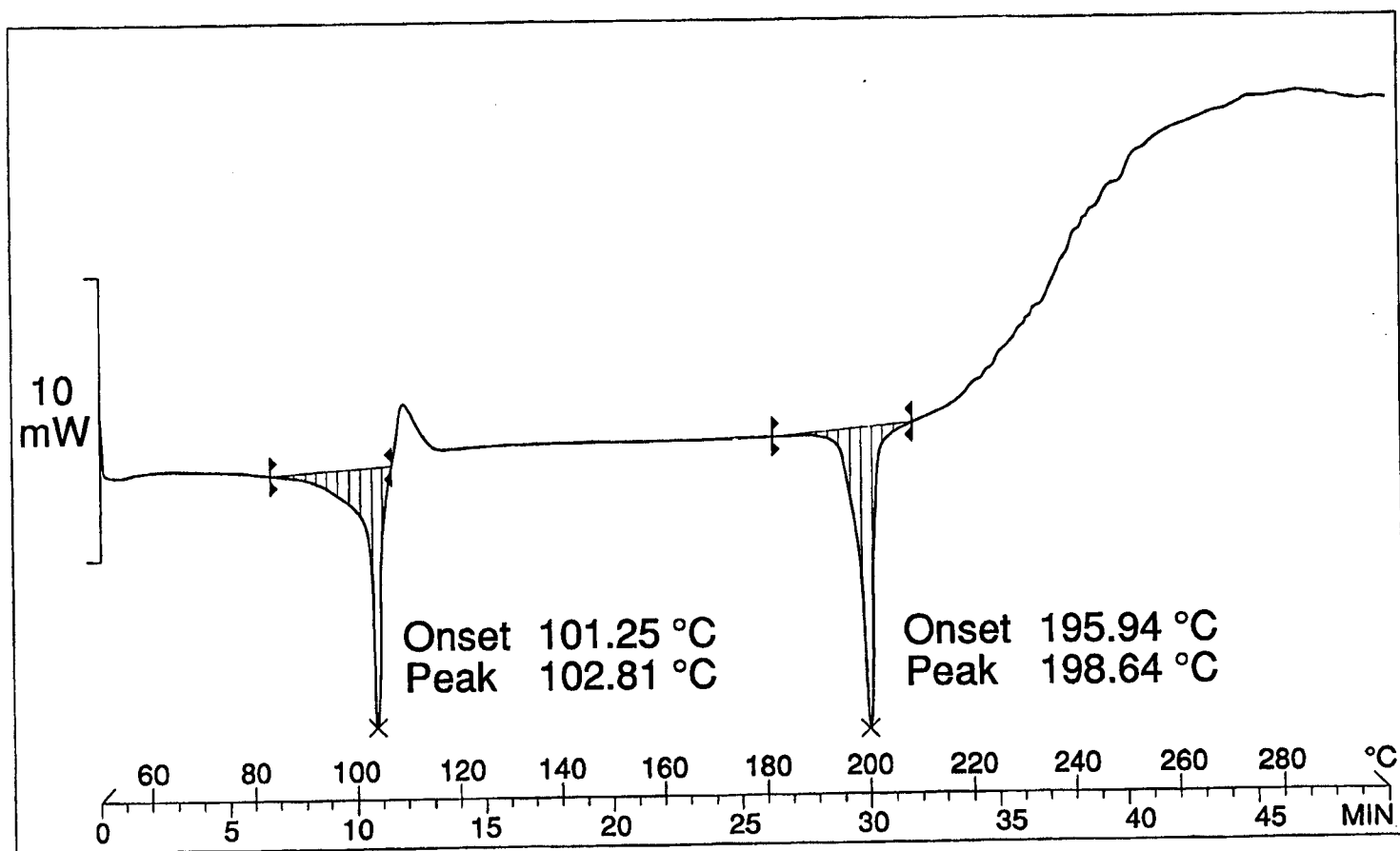


FIG. 8

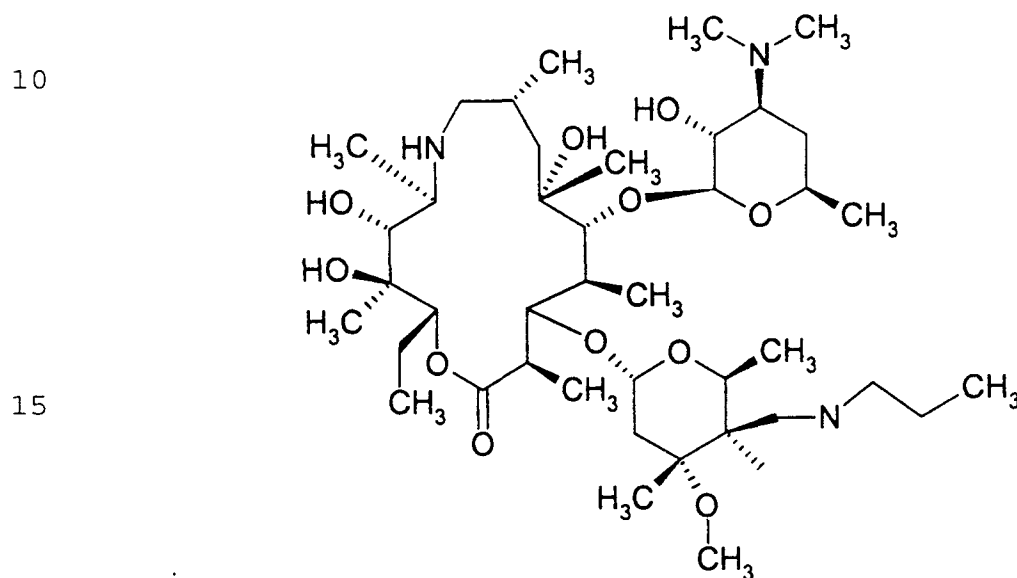
A COVERBIND® COVER 1-800-366-6060
1/8" Classic PTO 1680-2 for 16" sheets

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDOCampo de la invención

Esta invención se refiere a nuevas formas cristalinas de un antibiótico macrólido, a composiciones que las comprenden y a procedimientos para su preparación y uso.

Antecedentes de la invención

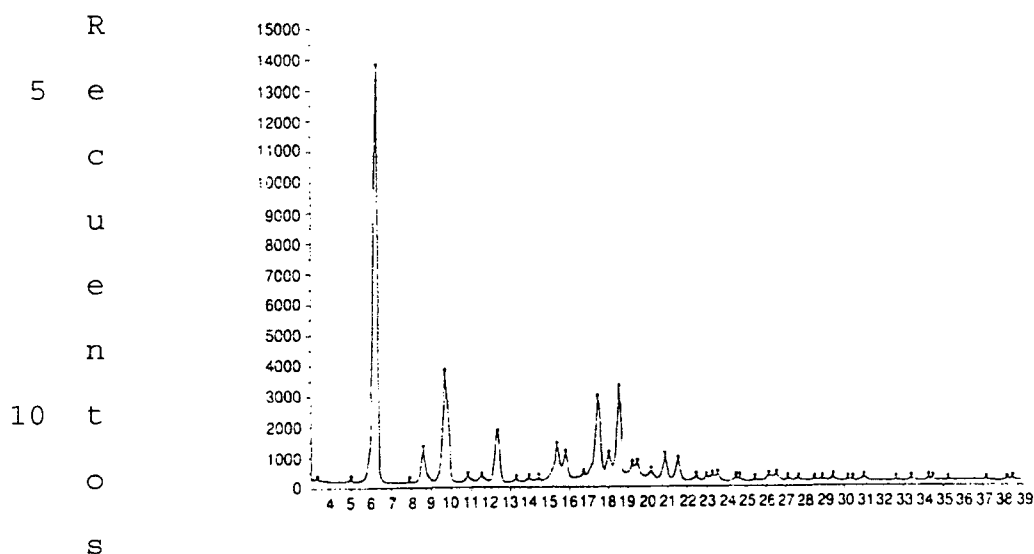
El macrólido citado en la presente memoria como CP-472.295 tiene la estructura mostrada en la Fórmula



Fórmula 1

20 CP-472.295 posee propiedades antibióticas y es útil en el tratamiento, por ejemplo, de infecciones bacterianas y protozoarias. Como con todos los fármacos, el uso seguro y eficaz de CP-472.295 depende de la capacidad de los técnicos en la materia para administrar de forma exacta el mismo en 25 cantidades precisas.

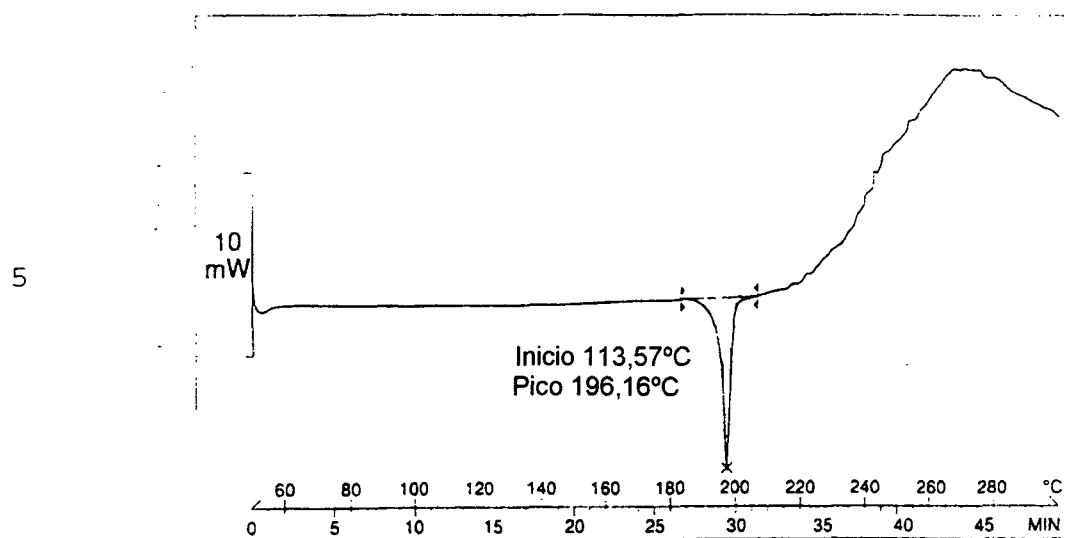
y 21. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:



Escala 2θ

El Gráfico 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo
15 característico de CP-472.295 anhidro cristalino. El eje
vertical es la intensidad (CPS); el eje horizontal es dos
teta (grados)

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula
1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial
20 que comprende un fenómeno físico que se inicia a
aproximadamente 193°C. Una forma cristalina particularmente
preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de
calorimetría de barrido diferencial:



10

El Gráfico 2 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial de CP-472.295 anhidro cristalino medido en un sistema Mettler Toledo Star®. El eje vertical es mW; el eje horizontal es la temperatura (°C). La temperatura se aumentó a una velocidad de aproximadamente 5°C/min.

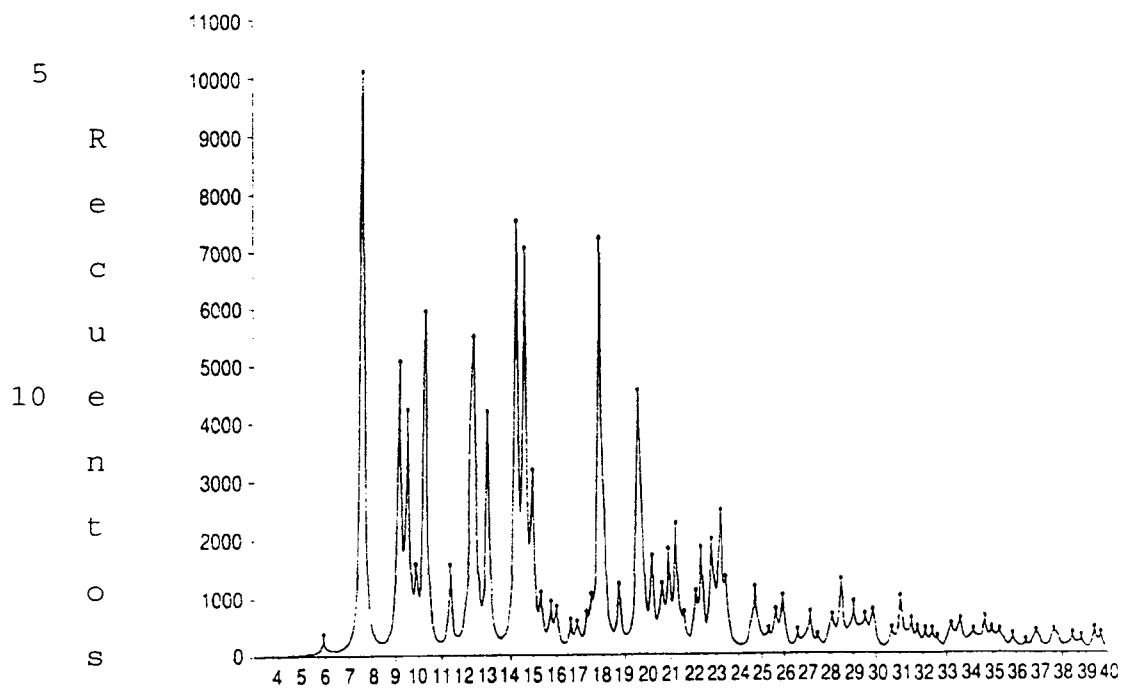
Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es no higroscópica durante aproximadamente 72 horas cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

20 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es un monohidrato.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos expresados en 2θ a aproximadamente 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6,

25

17,8 y 19,5. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:



Escala 2θ

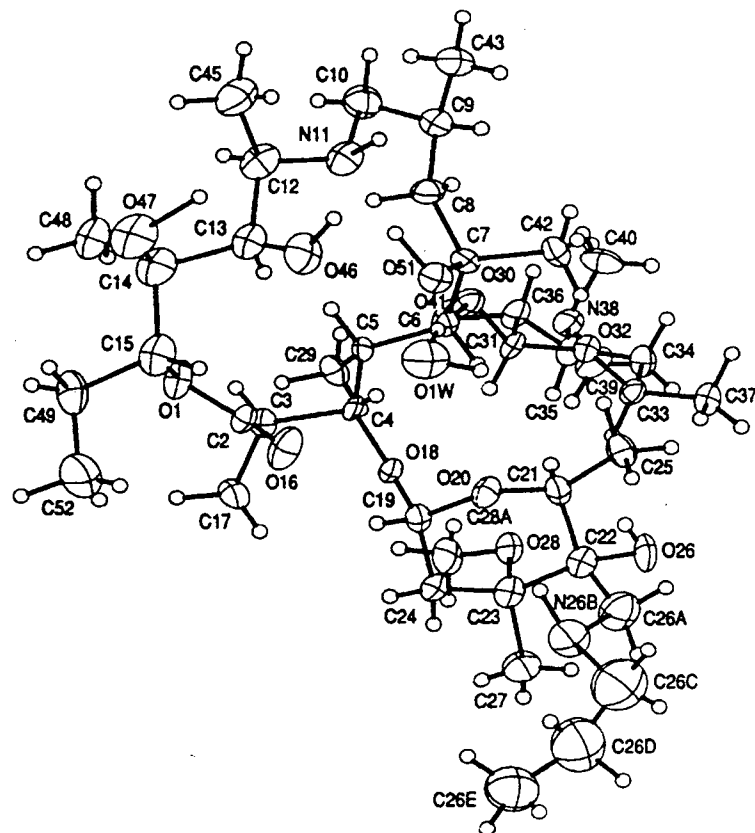
El Gráfico 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de monohidrato de CP-472.295 cristalino. El eje vertical es la intensidad (CPS); el eje horizontal es dos teta (grados)

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene parámetros de monocristal característicos que son sustancialmente iguales a los expuestos en la Tabla 1:

Tabla 1

Parámetros cristalinos		
5		
	Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 10,557(1) \text{ \AA}$ $b = 19,396(1) \text{ \AA}$ $c = 23,223(1) \text{ \AA}$
10		$\alpha = 90,0^\circ$ $\beta = 90,0^\circ$ $\gamma = 90,0^\circ$ $V = 4755,2(6) \text{ \AA}^3$
	Grupo espacial	$P2_12_12_1$
15	Moléculas por celdilla unidad	4
	Densidad (g/cm)	1,151

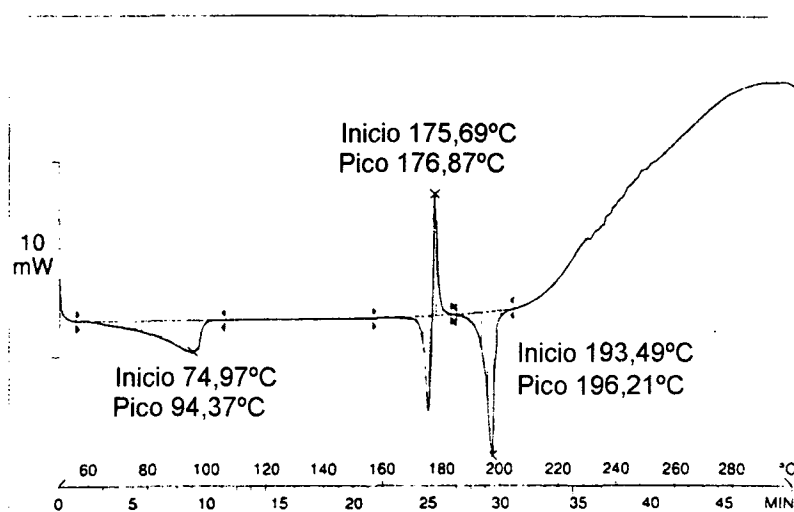
Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 comprende átomos en posiciones atómicas relativas al origen de la celdilla unidad como se representa a continuación en la Tabla 2, las longitudes de enlace como se representan a continuación en la Tabla 3, o los ángulos de enlace como los representados más adelante en la Tabla 4. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene una estructura de monocristal:



15 Configuración de monohidrato de CP-472.295 cristalino

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 75°C. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

5



- 10 El Gráfico 4 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial característico de monohidrato de CP-472.295 cristalino medido en un sistema Mettler Toledo Star®. El eje vertical es mW; el eje horizontal es la temperatura (°C). La temperatura se aumentó a una velocidad de aproximadamente
- 15 5°C/min.

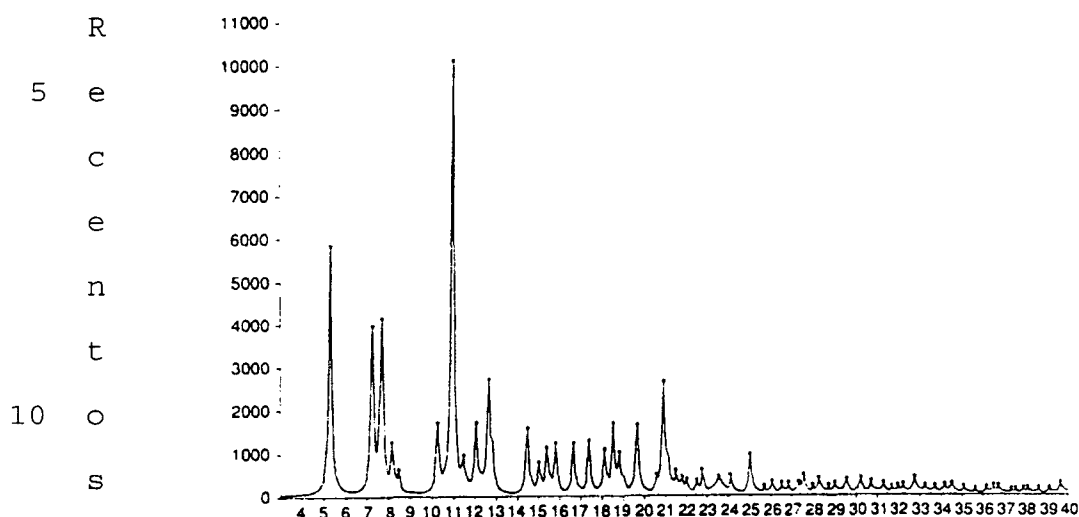
Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es no higroscópica durante aproximadamente 7 días cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

- 20 Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 es un sesquahidrato.

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos expresados en 2θ a

25 aproximadamente 5,2, 7,4, 11,2, 11,7, 12,3, 12,9, 14,9, 15,4,

16,7 y 17,9. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:

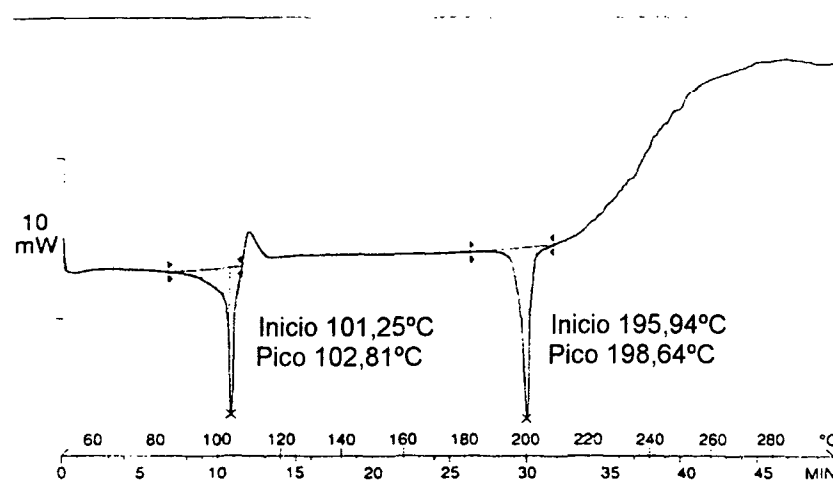


Escala 2θ

El Gráfico 5 es un patrón de difracción de rayos X en polvo calculado de sesquihidrato de CP-472.295 cristalino. El eje vertical es la intensidad (CPS); el eje horizontal es dos teta (grados)

Una forma cristalina preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 101°C. Una forma cristalina particularmente preferida del compuesto de Fórmula 1 tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

5



10 El Gráfico 6 es un termograma de calorimetría de barrido
diferencial característico de sesquahidrato de CP-472.295
cristalino medido en un sistema Mettler Toledo Star®. El eje
vertical es mW; el eje horizontal es la temperatura (°C). La
temperatura se aumentó a una velocidad de aproximadamente
15 5°C/min.

Una segunda realización de la invención incluye
composiciones farmacéuticas que comprenden una forma
cristalina de un compuesto de Fórmula 1 y un vehículo
farmacéuticamente aceptable. La forma cristalina del
20 compuesto de Fórmula 1 puede ser anhidra, un monohidrato o
un sesquahidrato. Las composiciones farmacéuticas de la
invención son adecuadas para la administración oral, rectal,
parenteral (intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal,
nasal, sublingual o subcutánea.

25 Una tercera realización de la invención incluye

procedimientos para preparar las formas cristalinas de un compuesto de Fórmula 1.

Un procedimiento preferido es un procedimiento para preparar una forma anhidra cristalina de un compuesto de Fórmula 1 que comprende: disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en un disolvente anhidro de baja polaridad; enfriar la solución hasta una temperatura a la que ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y aislar por filtración todos los cristales formados. La invención incluye los productos de este procedimiento.

Un procedimiento preferido es un procedimiento para preparar una forma monohidratada cristalina de un compuesto de Fórmula 1 que comprende: disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en un disolvente no acuoso que contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 por ciento en volumen de agua; enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y aislar por filtración todos los cristales que se formen. La invención incluye los productos de este procedimiento.

Un procedimiento preferido es un procedimiento para preparar una forma de sesquihidrato cristalina de un compuesto de Fórmula 1 que comprende: disolver una cantidad de un compuesto de Fórmula 1 en acetato de etilo que contiene

106

-12-

de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en volumen de agua; enfriar la solución hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en la solución toda la cantidad del compuesto de Fórmula 1; y aislar por filtración todos los
5 cristales que se formen. La invención incluye los productos de este procedimiento.

Una cuarta realización de la invención incluye un procedimiento para tratar una infección bacteriana o protozoaria en un mamífero, que comprende administrar, a un
10 mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1. La forma cristalina del compuesto de Fórmula 1 puede ser anhidra, un monohidrato o un sesquahidrato.

15 Definiciones

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "no higroscópico", cuando se usa para describir una composición de un material, significa que la composición del material absorbe humedad en una proporción inferior a aproximadamente
20 un 0,4% durante 24 horas a una humedad relativa del 90%.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" incluye un ser humano, perro y gato.

Tal y como se usa en la presente memoria, las expresiones "infección bacteriana" e "infección protozoaria"
25 incluyen infecciones bacterianas e infecciones protozoarias

que se presentan en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas e infecciones protozoarias que pueden tratarse o evitarse por medio de antibióticos tales como los compuestos de la invención. Tales infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con tales infecciones incluyen las siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis, relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Clostridium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones y abscesos de la piel y del tejido blando sin complicaciones y osteomielitis y fiebre puerperal relacionada con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa positivos (es decir, *S. epidermis*, *S. hemolyticus*, etc), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de pequeñas colonias), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*;

infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con la infección por *Staphylococcus saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la
5 infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome del choque tóxico) o estreptococos de los grupos A,
10 B y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*, síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con
15 la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminado relacionado con la infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis
20 relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontogénica relacionada con la infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*;
25 gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium*

perfringens o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*. Las infecciones bacterianas y las infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas

5 infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas en animales incluyen las siguientes: la enfermedad respiratoria bovina relacionada con la infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella* spp.; la enfermedad entérica del ganado vacuno relacionada con la infección por

10 *E. coli* o protozoos (es decir, coccidia, criptosporidia, etc.); la mastitis de las vacas lecheras relacionada con la infección por *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* o *Enterococcus* spp.; la enfermedad respiratoria

15 porcina relacionada con la infección por *A. pleuro.*, *P. multocida* o *Mycoplasma* spp.; la enfermedad entérica porcina relacionada con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* o *Serpulina hyodysintariae*; la necrosis de la pezuña en vacas relacionada con la infección por

20 *Fusobacterium* spp.; la metritis vacuna relacionada con la infección por *E. coli*; las verrugas pilosas en las vacas relacionadas con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; el ojo rojo de las vacas relacionado con la infección por *Moraxella bovis*; el aborto prematuro

25 vacuno relacionado con infección provocada por protozoos (es

- decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones de la piel y de los tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con la infección por *Staph. epidermidis*, *Staph. intermedius*, *Staphylococcus coagulasa* negativos o *P. multocida*; e infecciones dentales o bucales en perros y gatos relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, o *Prevotella*.
- 10 Otras infecciones bacterianas e infecciones protozoarias y los trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratadas o prevenidas de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se citan en Sandford J. P. et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 27ª Edición
- 15 (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Descripción detallada de la invención

Esta invención está basada en el descubrimiento de tres polimorfos distintos (es decir, estructuras cristalinas) de CP-472.295. Estos polimorfos poseen propiedades físicas

20 inesperadas que facilitan la fabricación de formas de dosificación del compuesto.

Un polimorfo preferido del compuesto es la forma anhidra cristalina. Esta forma tiene un hábito acicular (en forma de agujas) con una birrefringencia moderada. La hemitropía

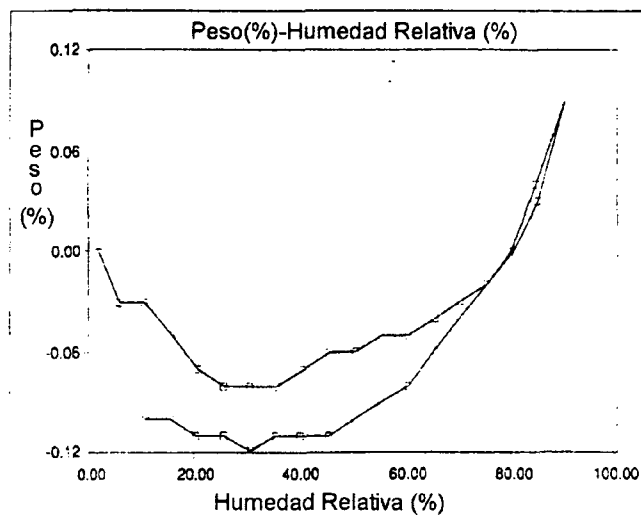
25 paralela puede causar que los cristales aparezcan como

varillas e impidan el aislamiento de cristales individuales adecuados para la medida por rayos X de cristales individuales. El Gráfico 1 anterior muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma anhidra cristalina.

El Gráfico 2 anterior muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) característico de la forma anhidra cristalina. Solo se observa un único fenómeno físico, que tiene un inicio a aproximadamente 193°C.

La microscopía de fusión de esta forma de CP-472.295 no revela otros fenómenos físicos aparte de la fusión.

Una ventaja particular que confiere esta forma es su ausencia de carácter higroscópico. El Gráfico 7 siguiente muestra una medida higroscópica característica de la forma:



El Gráfico 7 es una medida higroscópica característica de CP-472.295 anhidro cristalino. El aumento en la absorción de

vapor se midió usando un analizador VTI®.

A partir de estos y otros datos, se ha determinado que el CP-472.295 anhidro cristalino es no higroscópico a una humedad relativa de aproximadamente el 87% durante 5 aproximadamente 72 horas a temperatura ambiente. Esta propiedad inesperada permite la manipulación y almacenamiento eficaz y con bajo coste del fármaco y la fácil incorporación de cantidades exactas del fármaco en una diversidad de formas de dosificación.

10 Al igual que la forma anhidra, el monohidrato de CP-472.295 cristalino también es inesperadamente no higroscópico. Esta forma aparece con un hábito cristalino planar o ecuanter, que puede ser el resultado de la adhesión y aglomeración de las placas. El gráfico 3 muestra un patrón 15 de difracción de rayos X en polvo característico de esta forma. Se pueden obtener cristales adecuados para el análisis por rayos X de cristales aislados; los datos obtenidos de dicho análisis proporcionan la representación de la estructura cristalina mostrada antes.

20 El gráfico 4 muestra un termograma DSC característico de monohidrato de CP-472.295 cristalino. La DSC y la microscopía de fusión muestran que esta forma comienza a perder agua y se convierte en un pseudomorfo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C. Este pseudomorfo 25 también se puede formar colocando el monohidrato cristalino

a vacío a temperatura ambiente. Cuando no existe vacío, el seudomorfo se funde a aproximadamente 165°C y se convierte rápidamente en la forma cristalina anhidra que, como antes, se funde a aproximadamente 193°C.

5 El monohidrato de CP-472.295 cristalino, al igual que la forma anhidra cristalina descrita antes, es ventajosamente no higroscópico. El gráfico 4 muestra una medida característica del carácter higroscópico de la forma. A partir de estos y otros datos, se ha determinado que el
10 monohidrato de CP-472.295 cristalino es no higroscópico a una humedad relativa de aproximadamente el 87% durante aproximadamente 7 días a temperatura ambiente. Esta propiedad inesperada permite la manipulación y almacenamiento eficaz y con bajo coste del fármaco y la fácil incorporación de
15 cantidades exactas del fármaco en una diversidad de formas de dosificación.

Por el contrario, el seudomorfo formado cuando el monohidrato pierde agua es higroscópico, y vuelve a absorber el agua de hidratación en aproximadamente 4 horas cuando se
20 almacena a una humedad relativa de aproximadamente el 87% a temperatura ambiente.

La forma cristalina sesquahidrato de CP-472.295 posee propiedades físicas diferentes a las de las dos formas descritas antes. Esta forma aparece con un hábito cristalino
25 en forma de varillas con una birrefringencia moderada. El

gráfico 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo característico de esta forma.

A diferencia del monohidrato, esta forma de CP-472.295 pierde rápidamente agua en condiciones de manipulación de rutina (por ejemplo, 25°C y humedad relativa del 75%). El gráfico 6 muestra un termograma DSC característico del sesquahidrato de CP-472.295 cristalino. La DSC y la microscopía de fusión muestran pérdida de agua a aproximadamente 35°C, seguida por cristalización a la forma anhidra que, como antes, se funde a aproximadamente 193°C.

Cada una de las tres formas cristalinas del material descrito en la presente memoria puede prepararse a partir de CP-472.295 amorfo (es decir, no cristalino) o impuro. La síntesis de CP-472.295 se describe en el documento WO98/56802, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

Un procedimiento preferido para formar CP-472.295 anhidro cristalino comprende disolver el compuesto amorfo en un disolvente seco o en una mezcla de disolventes. Los disolventes preferidos incluyen heptano, acetona y acetonitrilo. Se pueden usar otros disolventes, tales como etanol, isopropanol y tetrahidrofurano, aunque tienden a producir mezclas de productos anhidro, monohidrato y sesquahidrato. De forma preferida, el disolvente se calienta, se disuelve el compuesto amorfo en el mismo hasta un punto

aproximadamente igual a la saturación y se deja enfriar la solución resultante hasta una temperatura a la cual ya no es soluble en el disolvente toda la cantidad del compuesto disuelto. Los cristales se aíslan por filtración y se secan
5 al aire.

La forma anhidra cristalina también puede prepararse por cristalización por difusión. Por ejemplo, se añaden uno o más disolventes miscibles en los que el CP-472.295 sea poco soluble a una solución en la que se haya disuelto el CP-
10 472.295 amorfo.

Otro procedimiento para formar CP-472.295 anhidro cristalino comprende deshidratar la forma monohidrato cristalina del compuesto. Esto se puede realizar usando calor, opcionalmente a presión reducida.

15 El monohidrato de CP-472.295 cristalino se puede aislar en un disolvente o mezcla de disolventes que contenga algo de agua, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 por ciento de agua en volumen, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por
20 ciento de agua en volumen. Con la excepción del acetato de etilo, el aislamiento de esta forma no parece verse afectada por la polaridad del disolvente. Un procedimiento preferido de aislar el monohidrato comprende calentar una mezcla de disolventes como etanol/agua al 10% o éter isopropílico/agua
25 al 1%, disolver el CP-472.295 amorfo en la mezcla de tal modo

que se obtenga la saturación o casi la saturación y seguidamente enfriar la mezcla hasta una temperatura a la que ya no es soluble en la mezcla de disolventes toda la cantidad del compuesto disuelto. Los cristales se aíslan por
5 filtración y se secan al aire.

El sesquahidrato de CP-472.295 cristalino se puede aislar también a partir de disolventes húmedos usando procedimientos convencionales de cristalización. Sin embargo, se prefiere que se forme por disolución de CP-472.295 amorfo
10 en acetato de etilo caliente que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento de agua en volumen, más preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 por ciento de agua en volumen, y enfriar la mezcla resultante hasta una temperatura en la que ya no se disuelve en el
15 disolvente toda la cantidad del compuesto disuelto. Los cristales se aíslan por filtración.

Formulaciones farmacéuticas y procedimientos de
tratamiento

Los compuestos de esta invención (es decir, el CP-
20 472.295 anhidro cristalino, monohidrato de CP-472.295 cristalino y sesquahidrato de CP-472.295 cristalino; en lo sucesivo denominados también los "compuesto activos") se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral (es decir, intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal,
25 nasal, sublingual y subcutánea. En general, los compuestos

activos se administran de la forma más deseable en dosis que varían de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal y día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día) aunque
5 necesariamente se producirán variaciones en función de la especie, peso y estado del sujeto que se esté tratando y la vía particular de administración elegida. Se prefiere un nivel de dosis que varía en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, y el más
10 preferido es un nivel de dosis del antibiótico macrólico que varía de aproximadamente 2 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo de la especie a tratar (por ejemplo, un ser humano que sufre una infección bacteriana o protozoaria) y
15 su respuesta particular al antibiótico macrólido, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el período de tiempo e intervalo de tiempo con los que se lleva a cabo dicha administración. En algunos casos, serán más adecuados niveles de dosis inferiores al límite inferior de los
20 intervalos anteriormente citados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, con tal que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

25 Los compuestos activos se pueden administrar solos o

118

-24-

combinados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por las vías anteriormente indicadas. Dicha administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o divididas. Los compuestos activos se pueden administrar en
5 una amplia gama de diferentes formas de dosificación, es decir, éstos se pueden combinar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles,
10 pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos; o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden
15 edulcorar y/o aromatizar adecuadamente. En general, los compuestos activos están presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que varían de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, se pueden emplear comprimidos
20 que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes como almidón (y con preferencia, almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto
25 con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona,

119

sacarosa, gelatina y goma arábica. También son útiles a efectos de la preparación de comprimidos agentes lubricantes, tensioactivos y agentes de deslizamiento como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. También se pueden
5 emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Las cargas preferidas incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el compuesto activo
10 se puede combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, sí así se desea, además agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes como el agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones de los mismos.

15 Además de las formas de dosificación comunes expuestas antes, los compuestos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de liberación capaces de liberar el compuesto activo a la velocidad deseada para mantener la actividad farmacológica
20 constante durante un período deseable de tiempo. Dichas formas de dosificación proporcionan un suministro de un fármaco al cuerpo durante un período predeterminado de tiempo y mantienen así los niveles de fármaco en el intervalo terapéutico durante períodos de tiempo mayores que las
25 formulaciones convencionales no controladas. Composiciones

farmacéuticas de liberación controlada y dispositivos de liberación adecuados que se pueden adaptar para la administración de los compuestos activos de la invención se describen en las patentes de los Estados Unidos números:

5 2.847.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200; 4.008.7189; 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; y 5.733.566, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria como referencia. Por ejemplo, los compuestos activos

10 se pueden unir a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico y glicólico), poliépsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres,

15 poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros reticulados de bloque o anfipáticos de hidrogeles.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto activo en aceite de sésamo o de

20 cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas se tamponarán de forma adecuada si fuera necesario y el diluyente líquido se hará primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas a efectos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas a efectos de inyección

25 intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación

de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

También es posible administrar los compuestos activos de la invención por vía tópica. Esto se puede realizar por medio de cremas, jaleas, geles, pomadas, parches, ungüentos y similares, conforme a la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos activos se pueden administrar además en el pienso de animales o por vía oral en forma de una composición de una pócima.

Los compuestos activos se pueden administrar además en forma de sistemas de liberación con liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden estar formados por una diversidad de fosfolípidos como el colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

Los compuestos activos también se pueden acoplar con polímeros adecuados como vehículos de fármacos diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenilo, polihidroxietilaspartamida-fenol o óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo.

Los ejemplos proporcionan otros aspectos nuevos y no limitantes de las composiciones de materiales de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de CP-472.295 anhidro cristalino

Se colocaron aproximadamente 20 mg de CP-472.295 amorfo, preparado según el procedimiento del documento WO 98/56802, en viales de 1,774 gramos previamente raspados. La cristalización se desarrolló usando éter dietílico, acetonitrilo, acetona, metil isobutil cetona (MIBK), éter terc-butil metílico (MTBE) y benceno.

El compuesto amorfo de cada vial se llevó a solución añadiendo pequeñas cantidades calentadas de cada uno de los disolventes. Los viales se dejaron a temperatura ambiente; y se observó formación de cristales (agujas blancas) en los sistemas de acetona, acetonitrilo y MIBK.

También se obtuvieron cristales usando cristalización por difusión en la que el disolvente de difusión era éter dietílico, y se usaron acetato de etilo, etanol, acetonitrilo, n-propanol y MIBK como disolventes base. Se observó crecimiento de cristales en el sistema etanol/éter dietílico.

Ejemplo 2: Preparación de monohidrato de CP-472.295 cristalino

Se formó una solución de éter dietílico saturado de agua (0,9% de agua en volumen) agitando éter dietílico con agua. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se filtró proporcionando una solución clara a la que se añadió CP-

472.295 hasta que se obtuvo la saturación. Cuando se mantuvo a temperatura ambiente, el monohidrato cristalino precipitó en la solución en aproximadamente 1 minuto.

La forma monohidratada cristalina también se formó
5 disolviendo CP-472.295 amorfo en 2 ml de MTBE saturado de agua hasta que se alcanzó la saturación, y decantando seguidamente la solución. La precipitación del compuesto se produjo después de que la solución decantada se asentara a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.

10 Ejemplo 3: Estructura de monocristal de monohidrato de CP-472.295 cristalino

Se examinó un cristal representativo obtenido usando el procedimiento del Ejemplo 2 (éter dietílico) y se obtuvo un grupo de datos 1A en un difractómetro Siemens R3Ra/v. Los
15 factores de dispersión atómica se tomaron de International Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV, páginas 55, 99, 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974). Todos los cálculos cristalográficos se facilitaron por el sistema SHELXTL. Véase Sheldrick, G. M., *SHELXTL, User Manual*, Nicolet Instrument
20 Co. 1981. Todos los datos del difractómetro se obtuvieron a temperatura ambiente.

Se ajustó rutinariamente una estructura de ensayo que se obtuvo por procedimientos directos. Un mapa diferencial reveló agua de cristalización. Siempre que fue posible, se
25 calcularon las posiciones de los hidrógenos. Los hidrógenos

de metilo y los hidrógenos sobre nitrógeno y oxígeno se situaron por técnicas de diferencial de Fourier. Los parámetros del hidrógeno se añadieron a los cálculos del factor estructural pero no se ajustaron. Los desplazamientos
5 calculados en el ciclo final del ajuste por mínimos cuadrados tuvieron todos un valor menor que 0,1 del valor de sus desviaciones típicas correspondientes, y el índice R final fue del 6,29%. Una diferencial de Fourier final mostró que no había ausencia o desviación de la densidad electrónica.

10 Los detalles de los cristales se proporcionan en la Tabla 1 anterior. En la Tabla 2 se presentan las coordenadas atómicas y los parámetros térmicos isotrópicos determinados a partir de los datos.

Tabla 2

Coordenadas atómicas (x10) y parámetros térmicos isotrópicos
(Axi 03) de monohidrato de CP-472.295

5					
	Átomo	x	y	z	U
	O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
	C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
10	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)
15	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)
20	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)
25	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)

125

-32-

Coordenadas atómicas (x10) y parámetros térmicos isotrópicos
(Axi 03) de monohidrato de CP-472.295

5	Átomo	x	y	z	U
	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)
10	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)
15	C(26C)	11775 (4)	5397 (4)	9731 (3)	141 (1)
	C(26D)	11128 (4)	5662 (3)	10254 (3)	139 (1)
	C(26E)	10157 (4)	5184 (3)	10518 (3)	111 (1)
	C(27)	10373 (4)	3322 (3)	9184 (3)	76 (1)
	O(28)	10149 (3)	3265 (2)	8140 (2)	54 (1)
20	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)
25	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)

127

-33-

Coordenadas atómicas (x10) y parámetros térmicos isotrópicos
(Axi 03) de monohidrato de CP-472.295

5	Átomo	x	y	z	U
	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)
10	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)
15	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)
20	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)

En la tabla 3 se presentan las longitudes de
25 enlace seleccionadas a partir de los datos del monocristal.

128

-34-

Tabla 3

Longitudes de enlace de monohidrato de CP-472.295

O(1) -C(2)	1,340(6)	O(1) -C(15)	1,480(6)
C(2) -C(3)	1,517(8)	C(2) -O(16)	1,217(7)
C(3) -C(4)	1,591(6)	C(3) -C(17)	1,533(8)
C(4) -C(5)	1,522(8)	C(4) -O(18)	1,438(7)
C(5) -C(6)	1,547(6)	C(5) -C(29)	1,552(8)
C(6) -C(7)	1,549(8)	C(6) -C(30)	1,450(7)
C(7) -C(8)	1,554(8)	C(7) -C(42)	1,530(6)
C(7) -O(51)	1,438(7)	C(8) -C(9)	1,532(9)
C(9) -C(10)	1,519(7)	C(9) -C(43)	1,525(9)
C(10) -N(11)	1,499(9)	N(11) -C(12)	1,450(6)
C(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)

129

En la Tabla 4 se presentan ángulos de enlace seleccionados determinados a partir de los datos del monocristal.

Tabla 4
Ángulos de enlace de monohidrato de CP-472.295

C(2)-O(1)-C(15)	119,1(4)	(1)-C(2)-C(3)	112,4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122,7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124,8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109,2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109,1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115,2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111,2(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(12)-C(13)	106,6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112,9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115,4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117,4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109,1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108,5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	107,3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107,7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107,8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113,4(5)
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)

130

-36-

Ángulos de enlace de monohidrato de CP-472.295

O(18) - C(19) - O(20)	112,6 (5)	O(18) - C(19) - C(24)	111,2 (5)
O(20) - C(19) - C(24)	111,4 (4)	C(19) - O(20) - C(21)	114,0 (4)
O(20) - C(21) - C(22)	111,8 (5)	C(20) - C(21) - C(25)	103,9 (4)
C(22) - C(21) - C(25)	115,3 (4)	C(21) - C(22) - C(23)	107,7 (4)
C(21) - C(22) - O(26)	107,3 (5)	C(23) - C(22) - O(26)	108,9 (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)	112,2 (94)	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)

La estructura tridimensional anterior muestra una representación de la estructura cristalina ajustada. La configuración absoluta no se determinó en este análisis debido a que no había presente en la estructura ningún "átomo
5 pesado".

Ejemplo 4: Preparación de sesquahidrato de CP-472.295
cristalino

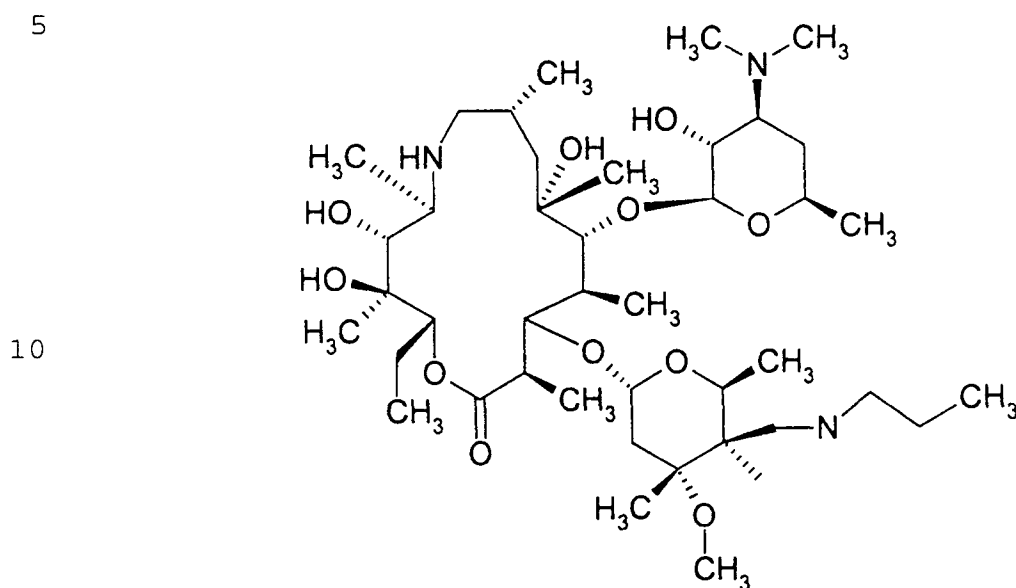
Se disolvió CP-472.295 (0,3 gramos) en 1 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se añadieron a esta solución
10 clara 0,4 ml de agua. La solución se agitó durante toda la noche, tiempo en el que el sesquahidrato se formó como un precipitado. El precipitado se separó por filtración.

Esta invención no está limitada a los ejemplos y detalles proporcionados antes y su alcance queda definido con
15 detalle por las siguientes reivindicaciones adjuntas.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1:



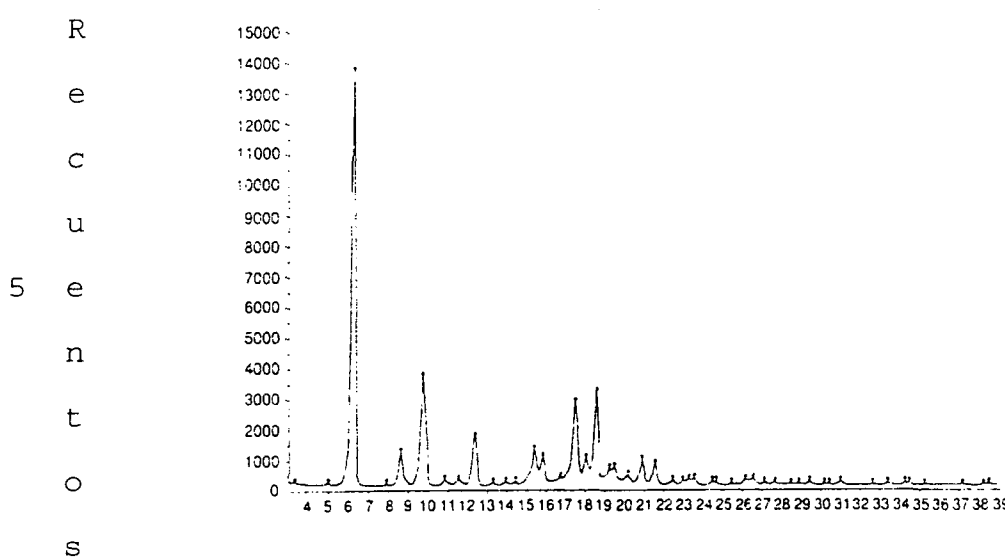
15 **Fórmula 1**

2. Forma cristalina según la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina es una de las siguientes, anhidra, monohidrato y sesquahidrato.

3. Forma cristalina según la reivindicación 1, que
20 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en unidades 2θ , a aproximadamente 6,0, 8,6, 9,7, 15,4, 15,9, 17,5, 18,2, 18,7 y 21.

4. Forma cristalina según la reivindicación 3, que
25 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:

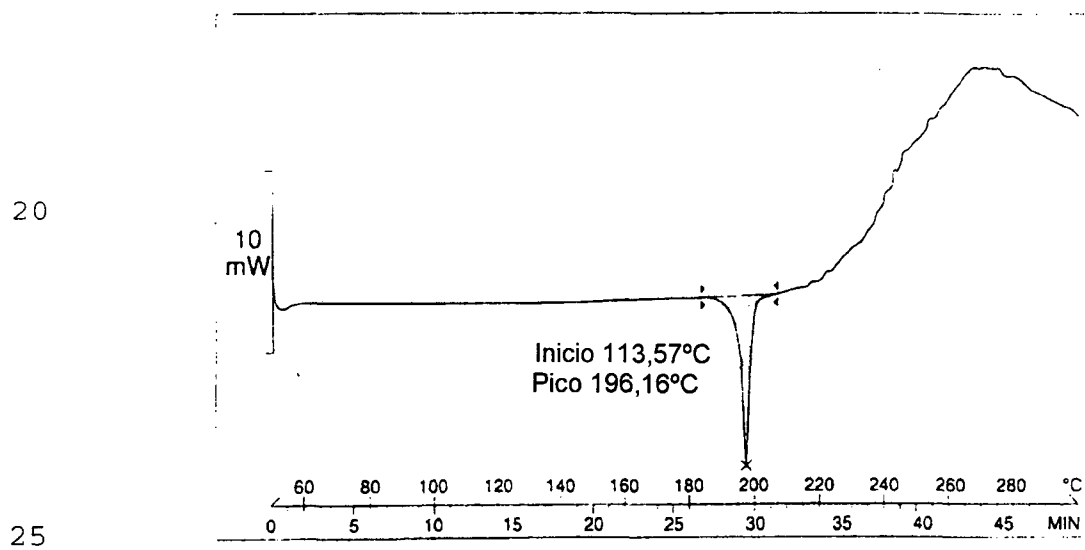
733



10 Escala 2θ

5. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 75°C o a aproximadamente 193°C.

15 6. Forma cristalina según la reivindicación 5, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

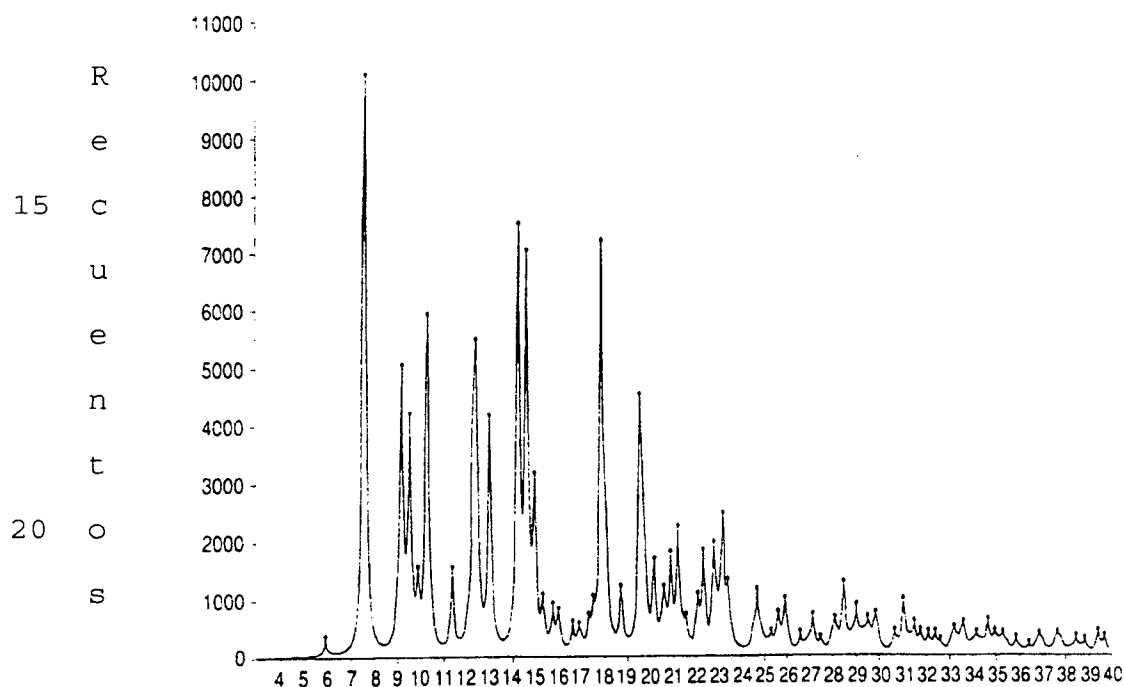


1324

7. Forma cristalina según la reivindicación 1, que es no higroscópica durante aproximadamente 72 horas a aproximadamente 7 días cuando se almacena a una humedad relativa de aproximadamente un 87% y 25°C.

5 8. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que presenta picos característicos, expresados en 2θ , a aproximadamente 6,2, 7,6, 9,2, 9,5, 12,3, 12,9, 14,2, 14,6, 17,8 y 19,5.

10 9. Forma cristalina según la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:



Escala 2θ

25 10. Forma cristalina según la reivindicación 1, que

tiene unos parámetros de monocristal que son sustancialmente los mismos que los presentados en la Tabla 1.

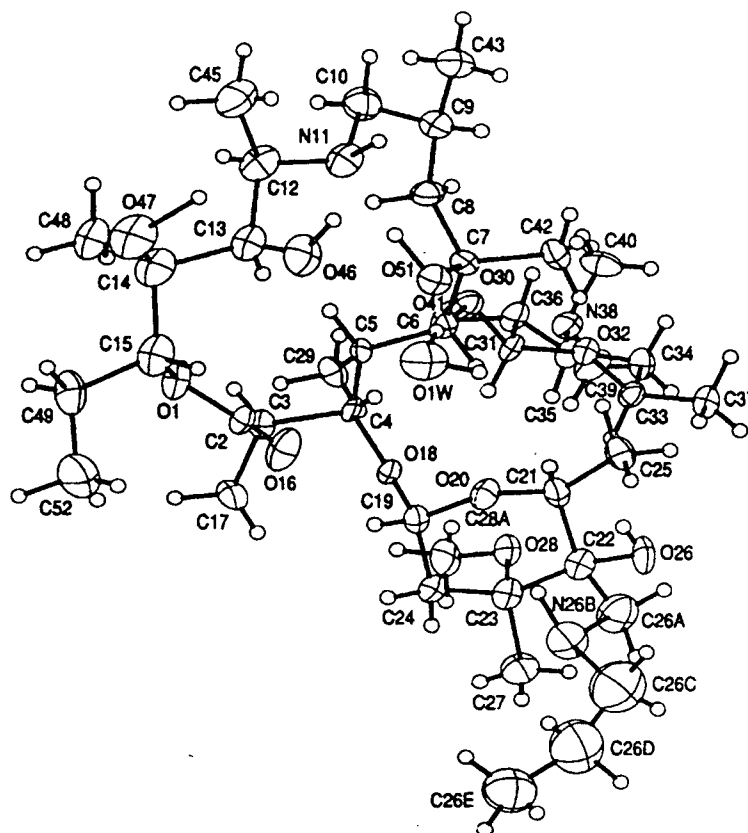
11. Forma cristalina según la reivindicación 10, que comprende átomos en posiciones atómicas relativas al origen de la celda unidad como los presentados en la Tabla 2, longitudes de enlace como las presentadas en la Tabla 3 o ángulos de enlace como los presentados en la Tabla 4.

12. Forma cristalina según la reivindicación 11, que tiene una estructura de monocristal:

10

15

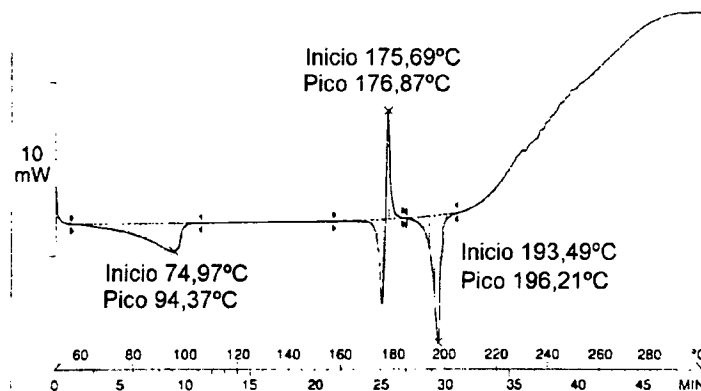
20



13. Forma cristalina según la reivindicación 12, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:

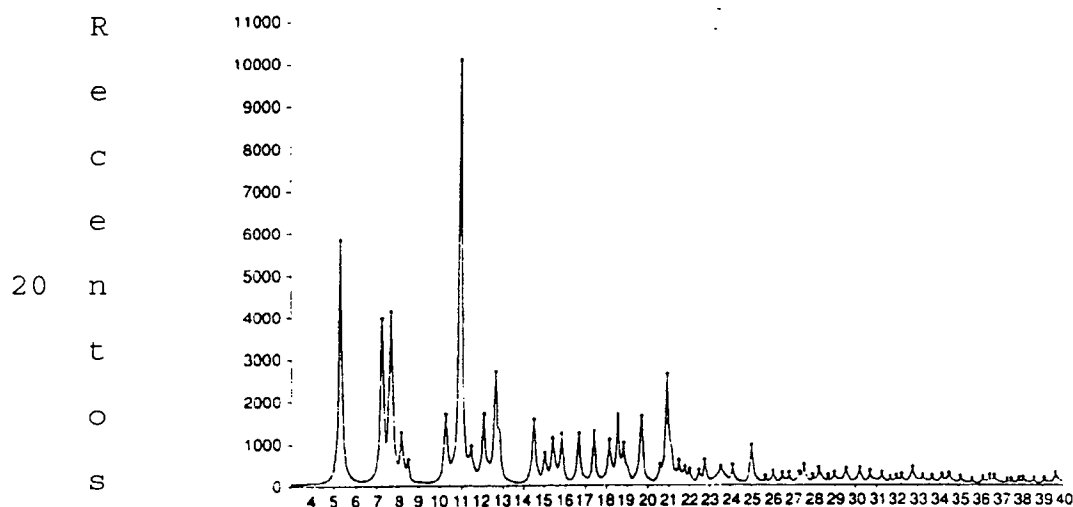
136

5



14. Forma cristalina según la reivindicación 1, que
 10 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que
 presenta picos característicos, expresados en 2θ , a
 aproximadamente 5,2, 7,4, 11,2, 11,7, 12,3, 12,9, 14,9, 15,4,
 16,7 y 17,9.

15. Forma cristalina según la reivindicación 14, que
 15 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo:

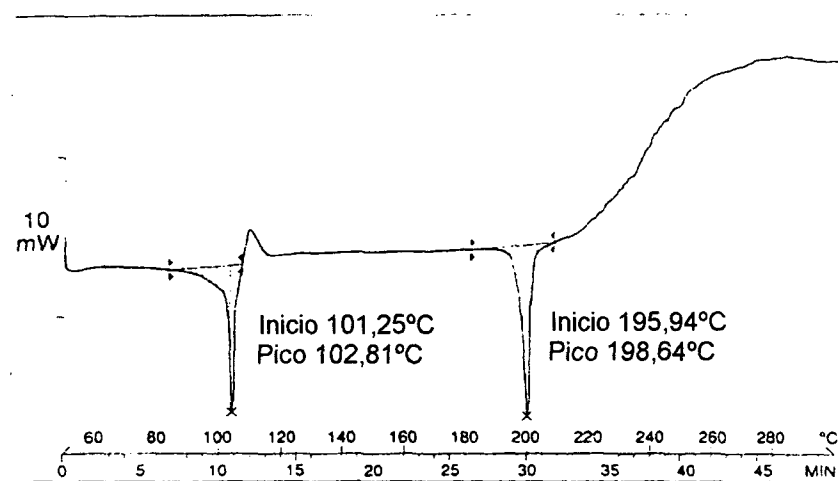


25

Escala 2θ

16. Forma cristalina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial que comprende un fenómeno físico que se inicia a aproximadamente 101°C.

5 17. Forma cristalina según la reivindicación 16, que tiene un espectro de calorimetría de barrido diferencial:



15

18. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

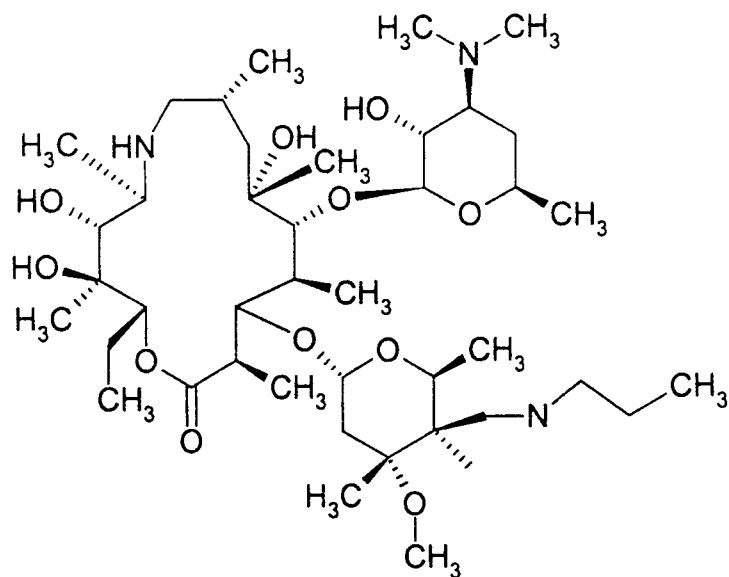
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la forma cristalina es una de las siguientes, anhidra, monohidrato y sesquahidrato.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que dicha composición farmacéutica es adecuada para administración oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal, nasal, sublingual o

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Resumen de la invención

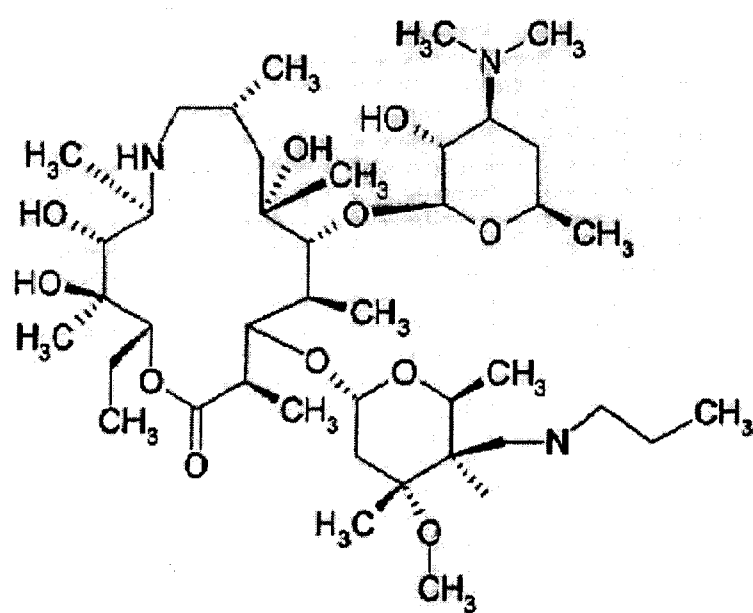
Se describen nuevas formas cristalinas de un compuesto de
Fórmula 1:



Fórmula 1

También se describen composiciones farmacéuticas que
comprenden estas formas y procedimientos para su preparación
y uso.

140



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 28 []
- Reivindicaciones 132 []
- Resumen 139 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA [X]

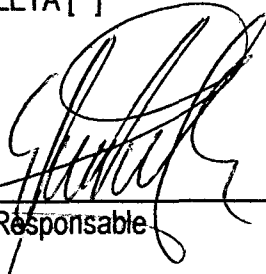
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00033394 00000000 Folios: 144
Fecha (AMD): 2000-05-10 10:54:43
Fecha Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-05-11
730

EXPEDIENTE 2000-33394

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|-------------------------------|--|
| SI ☒] | NO ☐] | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒] | NO ☐] | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒] | NO ☐] | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999). |
| SI ☒] | NO ☐] | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☒] | NO ☐] | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☒] | NO ☐] | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☒] | NO ☐] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

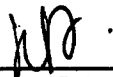
OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒] NO ☐] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☒] NO ☐] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 11 de Mayo del 2000


EXAMINADOR JURIDICO.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1026
00 032.394
A61K 31/015 // 31/12 // 31/13 // 31/35

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 7, 2000.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

147

Expediente 00-33394

Auto 1488

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 18 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 10 de Noviembre del 2001.

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., 28-03-02 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 514 (de fecha 22-03-02) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 27-06-02 y SI NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.