

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-2426**
(22) Přihlášeno: **19.12.1997**
(30) Právo přednosti: **17.01.1997 US 1997/785623**
(40) Zveřejněno: **17.11.1999**
(Věstník č. 11/1999)
(47) Uděleno: **01.11.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.12.2006**
(Věstník č. 12/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/023607**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/031699**

(11) Číslo dokumentu:

297 433

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

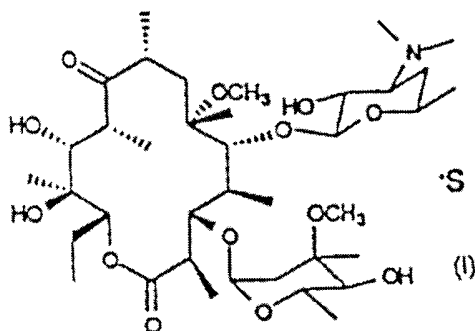
(73) Majitel patentu:
ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US

(72) Původce:
Spanton Stephen G., Green Oaks, IL, US
Henry Rodger F., Waukegan, IL, US
Riley David A., Kenosha, WI, US
Liu Jih-Hua, Green Oaks, IL, US

(74) Zástupce:
JUDr. Ing. Michal Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:
**Krystalická forma 0 klarithromycinu, její
použití a způsob její přípravy**

(57) Anotace:
Nové antibiotikum na bázi solvátu 6-O-methylerythromycinu
A formy 0 vzorce I, způsob jeho přípravy, farmaceutické
kompozice obsahující tuto sloučeninu a způsob jeho využití
jako terapeutického přípravku.



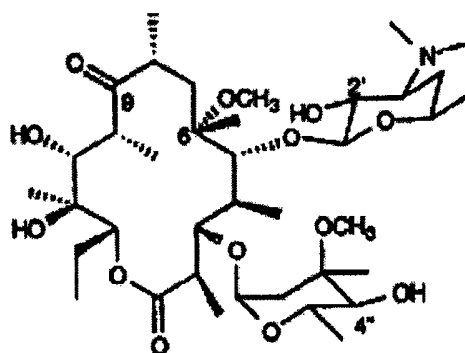
CZ 297433 B6

Krystalická forma 0 klarithromycinu, její použití a způsob její přípravyOblast techniky

Tento vynález se týká sloučeniny, jež má terapeutické použití, a způsobu její přípravy. Zejména se tento vynález týká nové sloučeniny, solvátu krystalické formy 0 6-O-methylerythromycinu A, způsobu její přípravy, farmaceutické kompozice obsahující tuto sloučeninu a způsobu jejího užití jako terapeutického činidla.

Dosavadní stav techniky

6-O-methylerythromycin A (klarithromycin) je semisyntetické makrolidové antibiotikum vzorce

**6-O-methyl erythromycin A**

Byly identifikovány dvě rozdílné krystalické formy 6-O-methylerythromycinu A, označované jako "forma I" a "forma II". Krystalické formy se určují rentgenogramy krystalové nebo práškové difrakce.

6-O-methylerythromycin A má vynikající antibakteriální aktivitu proti gram-pozitivním bakteriím a některým gram-negativním bakteriím jako jsou Mycoplasma a Chlamidie. Je stabilní v prostředí kyselin a je účinný při orálním podávání. Má značný léčivý účinek při infekcích horních dýchacích cest dětí i dospělých. 6-O-methylerythromycin je na trhu v podobě tablet a v suspenzích pro orální podávání. V současné době jsou na trhu léčiva formulovaná na základě termodynamicky stabilnější formy II 6-O-methylerythromycinu A.

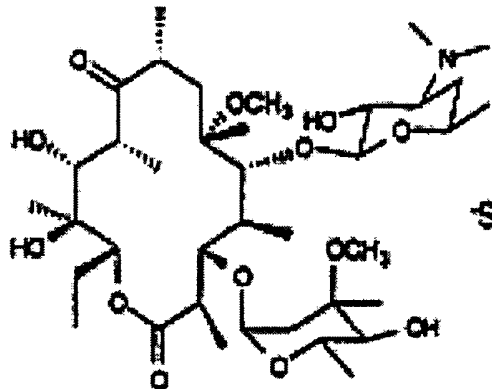
Suspenze pro orální podávání jsou obzvlášť vhodné pro dětské a starší pacienty, kteří mají potíže s polykáním. Protože však 6-O-methylerythromycin A má výrazně hořkou chuť, běžné způsoby maskování této chuti nevedly k získání suspenzí s příjemnou chutí. V poslední době bylo zjištěno, že komplexy 6-O-methylerythromycinu A-karbomer (kopolymer s akrylovou kyselinou) poskytovaly částice dostatečně příjemné chuti pro aplikaci v podobě orálních suspenzí. Viz patent US 4 808 411.

Komplexy karbomeru a 6-O-methylerythromycinu A používané v podobě orálních suspenzí se připravují dispergací 6-O-methylerythromycinu A v organickém rozpouštědle, nejraději ethanolu, a oddělenou dispergací karbomeru v ethanolu, smíšením těchto dvou roztoků za vzniku žádaného reakčního produktu, odpařením většiny rozpouštědla a zředěním směsi vodou, aby se vysrážel solvátový komplex formy 0 6-O-methylerythromycinu A.

Podstata vynálezu

Izolovaná krystalická sloučenina, kterou je methylerythromycinu A formy 0 vzorce

5



kde S je solvatační molekula vybraná ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu.

10

Izolovaná krystalická sloučenina o názvu ethanolát 6-O-methylerythromycinu A formy 0 je charakterizovaná polohami difrakčního úhlu 2-theta rentgenogramu práškové difrakce $4,72^\circ \pm 0,2$, $6,60^\circ \pm 0,2$, $7,72^\circ \pm 0,2$, $9,30^\circ \pm 0,2$, $10,40^\circ \pm 0,2$, $11,10^\circ \pm 0,2$, $11,86^\circ \pm 0,2$, $12,72^\circ \pm 0,2$, $13,90^\circ \pm 0,2$, $15,02^\circ \pm 0,2$, $17,18^\circ \pm 0,2$, $18,50^\circ \pm 0,2$, $19,08^\circ \pm 0,2$, $19,68^\circ \pm 0,2$, $23,14^\circ \pm 0,2$ a $23,98^\circ \pm 0,2$.

15

Izolovaná krystalická sloučenina o názvu isopropylacetát 6-O-methylerythromycinu A formy 0 je charakterizovaná polohami difrakčního úhlu 2-theta rentgenogramu práškové difrakce $4,76^\circ \pm 0,2$, $6,70^\circ \pm 0,2$, $7,80^\circ \pm 0,2$, $9,128^\circ \pm 0,2$, $10,56^\circ \pm 0,2$, $11,96^\circ \pm 0,2$, $12,24^\circ \pm 0,2$, $12,36^\circ \pm 0,2$, $12,60^\circ \pm 0,2$, $12,84^\circ \pm 0,2$, $13,96^\circ \pm 0,2$, $15,16^\circ \pm 0,2$, $16,68^\circ \pm 0,2$, $17,28^\circ \pm 0,2$, $18,52^\circ \pm 0,2$, $19,18^\circ \pm 0,2$, $19,80^\circ \pm 0,2$, $20,56^\circ \pm 0,2$, $21,52^\circ \pm 0,2$ a $23,96^\circ \pm 0,2$.

20

Jedním z provedení vynálezu je tedy solvát o názvu tetrahydrofuran. 6-O-methylerythromycin A formy 0, dalším sloučenina o názvu isopropanolát. 6-O-methylerythromycinu A formy 0.

25

V jiném provedení poskytuje tento vynález kompozici obsahující terapeuticky účinné množství solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu.

30

V ještě jiném provedení poskytuje tento vynález použití izolovaného solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, pro výrobu léčiva pro léčení bakteriálních infekcí v hostitelském savci, vyžadujícího takovou léčbu.

35

V dalším provedení poskytuje tento vynález způsob přípravy solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, který spočívá v tom, že zahrnuje kroky:

- (a) konvertuje se erythromycinu A na 6-O-methylerythromycin A;
- (b) působí se na 6-O-methylerythromycin A připravený v kroku (a) rozpouštědlem vybraným ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu;
- (c) dekantuje se rozpouštědlo a
- (d) izolují se krystaly solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0.

40

Podle tohoto postupu s výhodou stupeň (a) zahrnuje kroky:

- (i) konvertuje se erythromycin A na derivát erythromycin A 9-oximu;
- (ii) chrání se hydroxyskupiny v poloze 2' a 4" derivátu erythromycinu A 9-oxim připraveného ve stupni (i);
- (iii) reaguje produkt stupně (ii) s methylačním činidlem; a
- (iv) odstraní se chránicí skupiny a deoximuje se produkt stupně (iii) za vzniku 6-O-methylerythromycinu A.

- Podle jiného provedení poskytuje vynález také komplex obsahující 25 až 95 % solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 a 5 až 75 % karbomeru, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu. Tento komplex lze použít pro výrobu léčiva pro léčení bakteriálních infekcí u hostitelského savce, vyžadujícího takovou léčbu. Podle dalšího provedení vynález poskytuje suspenzi pro orální podávání, obsahující uvedený komplex suspendovaný ve farmaceuticky přijatelném inertním ředidle.

- Podle dalšího provedení poskytuje vynález způsob přípravy komplexu karbomer-solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, obsahujícího 25 až 95 % solvátu 6-O-methyl erythromycinu A formy 0 a 5 až 75 % karbomeru, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, kde tento postup zahrnuje

- (a) disperguje se karbomer v organickém rozpouštědle; a
- (b) smíchá se disperze ze stupně (a) se solvát 6-O-methylerythromycinu A formy za vzniku reakčního produktu.

- Podle dalšího provedení poskytuje vynález i způsob přípravy 6-O-methylerythromycinu A formy I, který spočívá v tom, že se suší solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, při teplotě od 0 do 50 °C.

- V ještě jiném provedení poskytuje tento vynález způsob přípravy 6-O-methylerythromycinu A formy II, spočívající v tom, že se zahřívá solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, ve vakuu při teplotě od 70 do 110 °C.

- Podle ještě dalšího provedení solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, nebo komplex obsahující 25 až 95 % solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 a 5 až 75 % karbomeru, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu je možné použít jako léčivo.

- Podrobnější popis vynálezu

- 6-O-methylerythromycin A se připravuje methylací 6-hydroxyskupiny erythromycinu A. Erythromycin A však obsahuje hydroxyskupinu nejen v poloze 6, ale i v polohách 11, 12, 2'a 4" a dusík v poloze 3' a všechny mohou případně reagovat s alkylačními činidly. Je tedy nutno před alkylací 6-hydroxyskupiny chránit různé funkční skupiny. Typické přípravy 6-O-methylerythromycinu A popisují patenty US 4 331 803, 4 670 549, 4 672 109 a 4 990 602 a EP 260 938 B1, zde zahrnuté v podobě odkazů. Po konečném odstranění chránících skupin může 6-O-methylerythromycin A existovat jako pevná nebo polotuhá látka nebo jako syrup obsahující zbytková rozpouštědla z reakcí odstraňování chránících skupin, anorganické soli a další nečistoty. Solvát 0-formy 6-O-methylerythromycinu A může být získán krystalizací přímo ze syru nebo polotuhé látky za použití výše uvedených rozpouštědel. Alternativně když ztuhne surový reakční produkt, pevná fáze se může překrystalizovat z kteréhokoliv výše uvedeného rozpouštědla. Čistý solvát 0-formy 6-O-methylerythromycinu A se též může získat překrystalováním formy II nebo

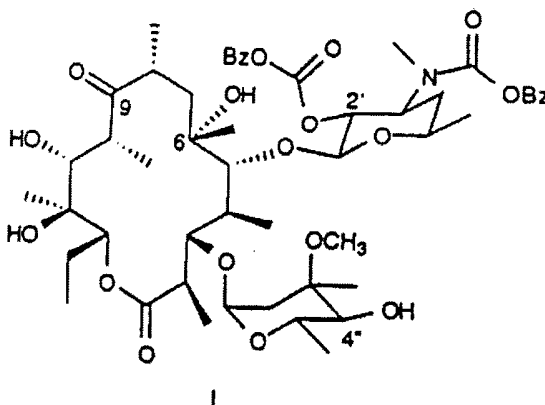
směsi formy I a formy II z kteréhokoliv z výše uvedených rozpouštědel. Zde užívaný termín "6-O-methylerythromycin A" znamená 6-O-methylerythromycin A v jakékoliv krystalické formě nebo směsi těchto forem stejně jako amorfni pevné látky, sirupy nebo polotuhé látky obsahující 6-O-methylerythromycin A v kterémkoliv stupni čistoty.

5

Termín "zpracování pomocí rozpouštědla" se týká krystalizace nebo překrystalování 6-O-methylerythromycinu A podle výše uvedené definice z kteréhokoliv z výše uvedených rozpouštědel.

10

6-O-methylerythromycin A se připravuje z erythromycinu A řadou syntéz. V jednom z těchto způsobů se erythromycin A konvertuje na 2'-O-3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethylerythromycin A (I), potom se 6-hydroxyskupina



I

15

methyluje reakcí s alkylačním činidlem jako je methylbromid nebo methyljodid a báze. Odstranění benzylových skupin katalytickou hydrogenací a redukční methylací dusíku v poloze 3' poskytuje 6-O-methylerythromycin A. (viz Patent US 4 331 803).

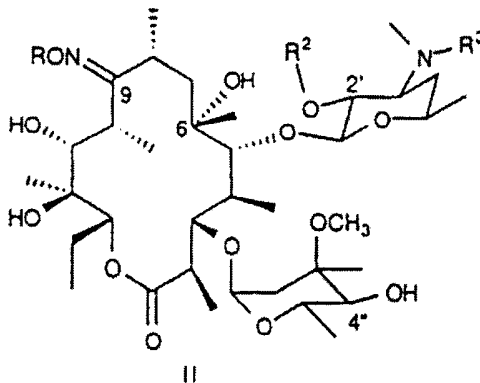
20

Alternativní syntetický přístup zahrnuje methylaci 6-O-methylerythromycin A-9-oximu. 6-O-methylerythromycin A-9-oxim se připravuje způsoby v oboru běžnými jako je reakce erythromycinu A s hydroxylaminhydrochloridem v přítomnosti báze, nebo reakce s hydroxylaminem v přítomnosti kyseliny, jak je popsáno v patentu US 5 274 085. Reakce oximu s RX, kde R je allyl nebo benzyloxy, má za následek vznik 2'-O,3'-N-diallyl- nebo dibenzylerythromycin A-9-O-allyl- nebo benzyloximhalidu. Výše popsanou methylací této kvartérní soli, po níž následuje eliminace skupin R a deoximace, se získá 6-O-methylerythromycin A. (Viz patent US 4 670 549).

25

Methylace derivátů 6-O-methylerythromycin A-oximu vzorce II,

30



II

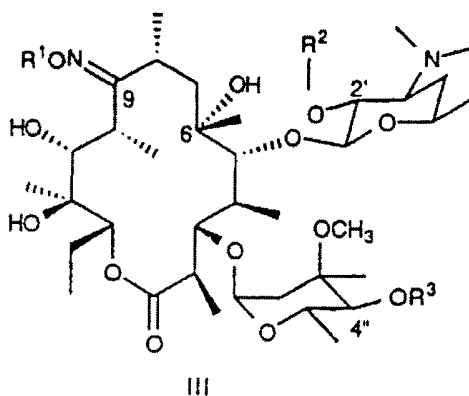
kde R je alkyl, alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, oxyalkyl nebo substituovaný fenylthioalkyl, R^2 je benzoyl a R^3 je methyl nebo benzoyl, po níž následuje odstranění chránicí skupiny, deoximace a redukční methylace když R^3 je benzoyl, dává 6-O-methylerythromycin A. (Viz patent US 4 672 109).

5

Zvláště vhodná příprava 6-O-methylerythromycinu A zahrnuje metylaci oximového derivátu III, kde R^1 je alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl nebo alkoxyalkyl, R^2 je substituovaný silyl a R^3 je R^2 nebo H. Sejmutí chránicích skupin a deoximace se potom uskuteční v jediném stupni reakcí s kyselinou za vzniku 6-O-methylerythromycinu. (Viz popis

10

Výhodnou cestu k 6-O-methylerythromycinu A ukazuje

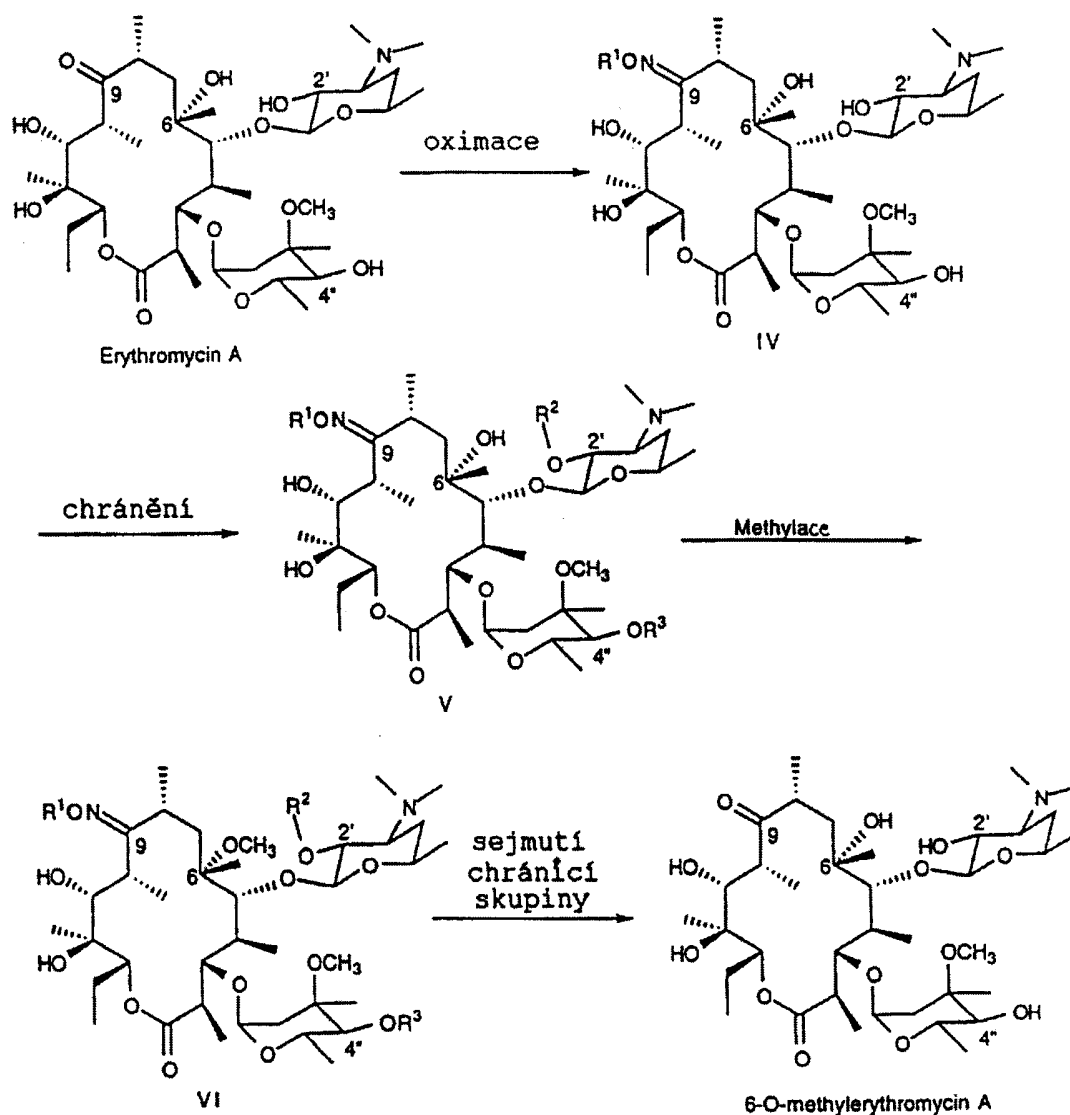


15

schéma 1. Erythromycin A připravený fermentací *Streptomyces erythreus* se oximuje za vzniku oximu, v němž R^1 je alkoxyalkyl. Skupina R^1 se může zavést reakcí erythromycinu A se substituovaným hydroxylaminem R^1ONH_2 , nebo reakcí erythromycinu A s hydroxylaminhydrochloridem v přítomnosti báze nebo hydroxylaminem v přítomnosti kyseliny, po níž následuje reakce s R^1X . Obě hydroxyskupiny jsou chráněny zároveň, když R^2 a R^3 jsou tytéž, nebo postupně, když R^2 a R^3 jsou různé. Zvláště vhodnými chránicími skupinami jsou substituované silylskupiny jako trimethylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, terc.butyldifenylylsilyl a podobně. Potom jsou chránicí skupiny sejmuty a sloučenina se deoximuje za vzniku 6-O-methylerythromycinu A. Na posloupnosti deoximace a odstranění chránicích skupin nezáleží. Pokud jsou chránicími skupinami substituované silyly, může se sejmutí chránicí skupiny a deoximace provést v jediném stupni reakcí s kyselinou, například za použití kyseliny mravenčí nebo hydrogensířičitanu sodného. (Viz patent US 4 990 602).

25

Schéma 1



5

V souladu s doporučenými způsoby přípravy podle tohoto vynálezu se 6-O-methylerythromycin A připravený kterýmkoliv z výše popsaných způsobů suspenduje ve zvoleném rozpouštědle a zahřeje se přibližně na teplotu zpětného varu rozpouštědla. Potom pokračuje zahřívání a suspenze se míchá po dobu potřebnou pro rozpuštění většiny pevné látky, obvykle od 10 minut do 2 hodin. Potom se suspenze za horka zfiltruje. V případě potřeby se filtrát může zahřát na teplotu zpětného varu rozpouštědla nebo kolem této teploty, aby vznikl čirý roztok. Potom se filtrát pomalu ochladí na teplotu místnosti a volitelně i na nižší teplotu v ledové lázni. Pro potřeby této specifikace se za teplotu místnosti počítá od asi 20 do asi 25 °C. Potom se izoluje solvát 0 formy 6-O-methylerythromycinu A, nejraději filtrací, a krystaly se za vlhka přenesou do utěsněné nádoby.

15

Nejvýhodnějším rozpouštědlem pro izolaci solvátu 0 formy 6-O-methylerythromycinu A je ethanol.

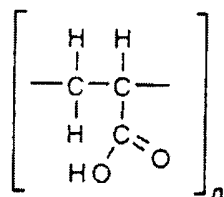
20

Komplexy karbomer-solvát 0 formy 6-O-methylerythromycinu A se připravují dispergací kolem 5 až 75 % hmotnostních karbomeru v organickém rozpouštědle a smíšením disperze s asi 95 % až asi 5 % solvátu 0 formy 6-O-methylerythromycinu A. Výhodným organickým rozpouštědlem je aceton. Potom se směs míchá po dobu potřebnou k tomu, aby se vytvořil komplex

karbomer–antibiotikum, obvykle od asi 0,5 do asi 12 hodin. Potom se pevný komplex izoluje, nejraději filtrací. V případě potřeby se přidá ke směsi voda usnadňující vysrážení komplexu. Izolovaný komplex se potom usuší a mele běžnými způsoby na potřebnou velikost částic.

- 5 Alternativně se může komplex s karbomerem připravit smíšením solvátu 0 formy 6–O–methylerythromycinu A a suchého karbomeru v omezeném množství organického rozpouštědla. Potom se rozpouštědlo odstraní odpařením a tím se vynechá stupeň filtrace.

- 10 Karbomery používané v předchozích způsobech jsou rozvětvené polymery na bázi akrylové kyseliny vykazující dobré síťovací a zahušťovací schopnosti. Mají obecný vzorec



- 15 kde n je mezi 10.000 a 60.000. Průměrný hmotnostní ekvivalent je 76 a molekulová hmotnost je asi 3 miliony. Výhodným materiálem je Carbomer 934P podle Lékopisu USA. Je zařazen jako pryskyřice rozpustná ve vodě a užívá se i v dalších farmaceutických kompozicích pro své zahušťovací a suspenzační schopnosti. Před solvatací je v podobě těsně svinuté molekuly a jeho zahušťovací schopnosti jsou omezené. Díky poměrně vysoké molekulové hmotnosti a značnému stupni zesílení pryskyřice však může karbomer vytvořit vysoce viskózní gel. Soudí se, že na počátku k
- 20 této gelaci dochází v důsledku hydratace a částečnému rozvinutí molekul. Pro další rozvinutí molekul a vznik vysoce viskózních roztoků je třeba neutralizace karboxylů karbomeru vhodnou organickou nebo anorganickou bází.

- 25 Produkt výše uvedeného způsobu označuje termín "komplex karbomer–solvát 6–O–methylerythromycinu A formy 0 nebo granule". Bez teoretického důkazu se soudí, že vnitřní soudržnost granule se zakládá jednak na elektrostatických přitažlivých silách iontů mezi aminoskupinou solvátu 6–O–methylerythromycinu A formy 0 a karbonylem karbomeru, jednak na gelovém charakteru karbomeru.

- 30 Komplexu antibiotikum–karbomer podle tohoto vynálezu lze používat v suché formě, nejraději jako částice. Takové částice lze míchat s potravinami nebo nápoji, lze je použít pro přípravu kapalných suspenzí pro orální podávání nebo je lze tvarovat jako normální nebo žvýkácké tablety pro ústní podávání.

- 35 V podobných pevných dávkovacích formách se komplex karbomer–antibiotikum smísí s nejméně jedním inertním, farmaceuticky přijatelným vehikulem nebo nosičem jako je citrát sodný nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovadly jako jsou škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, mannit a křemičitá kyselina, b) pojidly jako jsou například karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza, klovatina, c) stabilizátory vlhkosti jako je glycerin, d) desintegračními činidly jako je agar–agar, uhličitán vápenatý, bramborový nebo manihotový škrob, alginová kyselina, určité křemičitany a uhličitán sodný, e) činidly zpomalujícími rozpouštění jako je parafin, f) urychlovači absorpce jako jsou kvartérní amoniové sloučeniny, g) smáčedly jako je například cetylalkohol nebo glycerinmonostearát, h) absorbenty jako je kaolín nebo bentonit a i) mazivky jako je mastek, stearát vápenatý, stearát horečnatý, pevné polyethylen glykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi. Dávkovací forma může též obsahovat
- 45 ústojná činidla.

- Pevné kompozice podobného typu lze použít i jako náplň pro měkké a tvrdé želatinové tobolky s použitím vehikul jako je laktóza nebo mléčný cukr stejně jako vysokomolekulární polyethylen glykoly a podobně.
- 50

Pevné dávkovací formy lze připravovat s povlaky a pouzdry jako jsou enterosolventní povlaky a jiné povlaky dobře známé při formulacích léků. Podle potřeby mohou obsahovat kalící přísady a mohou mít složení, z kterého se aktivní látka uvolňuje výhradně nebo preferenčně v určité části střevního traktu a regulovanou rychlostí. Příklady použitelných implantovaných kompozic zahrnují polymery a vosky.

Vyžadují-li to okolnosti, lze formulovat aktivní sloučeniny v mikroopouzdřené podobě s jedním nebo více výše zmíněnými vehikuly.

Suspenze pro orální podávání mohou obsahovat vedle komplexu antibiotikum–karbomer i v oboru používaná inertní ředidla jako například vodu nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulgátory jako je ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3–butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zvláště bavlníkový, podzemnicový, olej z kukuřičných klíčků, olivový, ricinový a sezamový), dále glycerin, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi.

Kromě inertních rozpouštědel mohou orální kompozice obsahovat i pomocná činidla jako jsou smáčedla, emulgátory, suspenzační činidla, sladidla, aromatizační a parfumační činidla.

Kromě aktivních sloučenin mohou suspenze obsahovat suspenzační činidla jako například ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbit a estery sorbitanu, mikrokrytalickou celulózu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar–agar, tragakant a jejich směsi.

Je výhodné používat částice se středním průměrem menším než 40 mesh (420 mikronů). V suspenzích pro děti jsou vhodnější částice se středním průměrem pod 50 mesh (297 mikronů). V případě některých produktů jsou částice větší, to znamená se středním průměrem pod 10 mesh (2000 mikronů) a ještě lépe pod 1000 mikronů (asi 16 mesh).

Ještě více lze zpomalit rozpouštění aktivního léku v ústech povlečením komplexů připravených podle tohoto vynálezu polymery. Lze použít různých polymerů. Příklady takových materiálů – které však nepředstavují úplný výčet jsou ethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylacetátftalát, acetátftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a šelak stejně jako řada dalších polymerů známých odborníkům. Tyto další polymery obvykle označované obchodními názvy zahrnují Eudragit® E–100, S–100 a L–100 od firmy Rohm and Haas Comp. Nejvýhodnější je ftalát hydroxypropylmethylcelulózy.

Použití povlaků citlivých na pH umožňuje potlačení nepříjemných chuťových vjemů a další výhody. Povlak nerozpustný v neutrálním pH, ale rozpustný v kyselině (například Eudragit® E–100) může zabránit nepříjemné chuti v neutrálním prostředí úst, ale po spolknutí může umožnit rychlé rozpuštění v silně kyselém prostředí žaludku. Naopak enterosolventní povlak může být nerozpustný v kyselině nebo ve vodě, ale rychle se rozpustí v neutrálním ústoji nad pH 5 nebo 6. To dává možnost připravit suspenzi komplexu karbomer–antibiotikum, jejíž formulace zůstává zprvu nedotčena, ale rychle uvolňuje antibiotikum ve střevu. Tím zůstává lék chráněn proti nepřátelskému prostředí žaludku, ale rychle se rozpustí při vyšším pH ve střevním traktu.

Reálné dávky aktivních přísad ve farmaceutických kompozicích podle tohoto vynálezu lze měnit tak, aby se získalo takové množství aktivní složky nebo složek, které je schopno dosáhnout požadovaného léčebného účinku pro daného pacienta, konkrétní kompozici a způsob podávání. Zvolená dávka bude záviset na aktivitě dané sloučeniny, způsobu podávání, vážnosti léčeného onemocnění, dosavadního průběhu a aktuálního stavu nemoci léčeného pacienta. Je praxí zkušeného lékaře začít sloučeninu dávkovat nižšími dávkami než je potřeba pro dosažení požadovaného terapeutického účinku a postupně dávky zvyšovat, až se dostaví očekávaný efekt.

Obvykle se podávají léčeným savcům dávky asi 1 až asi 1000 mg, raději 5 až asi 200 mg solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 na kilogram tělesné hmotnosti denně. Podle přání lze rozdělit účinnou denní dávku na více podávaných dávek, například dvě až čtyři oddělené dávky denně.

Následující příklady mají za účel umožnit odborníkovi aplikovat tento vynález a mají jen ilustrativní význam. Nemají být považovány za omezení rozsahu popisovaného vynálezu definovaného patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava ethanolátu 6-O-methylerythromycinu formy A

6-O-Methylerythromycin A se připravil z erythromycinu A oximací karbonylu na C-9, ochranou hydroxyskupin na C-2' a C-4", methylací hydroxyskupiny na C-6, deoximací, odstraněním ochranných skupin a rekrystalizací z ethanolu způsobem podle patentu US 4 990 602.

Směs 6-O-methylerythromycinu A (20 g) připravená jak výše uvedeno a ethanolu (200 ml) se ohřála k teplotě zpětného varu a nerozpustný materiál (11,2 g) se odstranil filtrací. Filtrát se přenesl do čisté baňky a zahřál k varu pod zpětným chladičem. Čirý roztok se ochladil na teplotu prostředí a pak se dále chladil v ledové lázni. Ethanolát 6-O-erythromycinu A formy 0 se potom izoloval dekantací kapaliny a uzavřel v utěsněné nádobě bez dalšího sušení. Polohy difrakčního úhlu 2-theta v rentgenogramu krystalové difrakce ethanolátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 jsou $4,72^{\circ}\pm 0,2$, $6,60^{\circ}\pm 0,2$, $7,72^{\circ}\pm 0,2$, $9,30^{\circ}\pm 0,2$, $10,40^{\circ}\pm 0,2$, $11,10^{\circ}\pm 0,2$, $11,86^{\circ}\pm 0,2$, $12,72^{\circ}\pm 0,2$, $13,90^{\circ}\pm 0,2$, $15,02^{\circ}\pm 0,2$, $17,18^{\circ}\pm 0,2$, $18,50^{\circ}\pm 0,2$, $19,08^{\circ}\pm 0,2$, $19,68^{\circ}\pm 0,2$, $23,14^{\circ}\pm 0,2$ a $23,98^{\circ}\pm 0,2$.

Příklad 2

Příprava isopropylacetátu 6-O-methyl erythromycinu A formy 0

Směs 6-O-methylerythromycinu A (10 g), připravená jak je popsáno v příkladu 1, a isopropylacetátu (100 ml) se zahřála na 73°C . Horký roztok se zfiltraval pro oddělení stop nerozpustného materiálu. Potom se čirý roztok pomalu ochladil na teplotu prostředí. Kapalina se dekantovala a pevná složka se uzavřela v utěsněné nádobě bez dalšího sušení. Polohy difrakčního úhlu 2-theta v rentgenogramu krystalové difrakce isopropylacetátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 jsou $4,76^{\circ}\pm 0,2$, $6,70^{\circ}\pm 0,2$, $7,80^{\circ}\pm 0,2$, $9,128^{\circ}\pm 0,2$, $10,56^{\circ}\pm 0,2$, $11,96^{\circ}\pm 0,2$, $12,24^{\circ}\pm 0,2$, $12,36^{\circ}\pm 0,2$, $12,60^{\circ}\pm 0,2$, $12,84^{\circ}\pm 0,2$, $13,96^{\circ}\pm 0,2$, $15,16^{\circ}\pm 0,2$, $16,68^{\circ}\pm 0,2$, $17,28^{\circ}\pm 0,2$, $18,52^{\circ}\pm 0,2$, $19,18^{\circ}\pm 0,2$, $19,80^{\circ}\pm 0,2$, $20,56^{\circ}\pm 0,2$, $21,52^{\circ}\pm 0,2$ a $23,96^{\circ}\pm 0,2$.

Příklad 3

Příprava tetrahydrofuran.6-O-methylerythromycinu formy 0

Směs 6-O-methylerythromycinu A (10 g), připraveného jak popsáno v příkladu 1, a tetrahydrofuranu (20 ml) se zahřála na 50°C . Horký roztok se zfiltraval a filtrát se pomalu ochladil na teplotu okolí. Kapalina se dekantovala a vlhký pevný produkt se bez dalšího sušení uzavřel v utěsněné nádobě.

Příklad 4

Příprava isopropanolátu 6-O-methyl erythromycinu A formy 0

Směs 6-O-methylerythromycinu A (5 g), připraveného jak popsáno v příkladu 1, a isopropanolu (20 ml) se zahřála na 60 °C. Horký roztok se zfiltraval gravitací a filtrát se pomalu ochladil na teplotu okolí. Kapalina se dekantovala a vlhký pevný produkt se bez dalšího sušení uzavřel v utěsněné nádobě.

Příklad 5

Konverze solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 na 6-O-methylerythromycin A formy I

Solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0 připravený jak je uvedeno v příkladech 1 až 4 se suší ve vakuové pídce (teplota 40 až 45 °C, tlak 4–8 palce Hg) za vzniku 6-O-methylerythromycinu A formy I. Polohy difrakčního úhlu 2-theta v rentgenogramu práškové difrakce 6-O-methylerythromycinu A formy I jsou $5,16^{\circ} \pm 0,2$, $6,68^{\circ} \pm 0,2$, $10,20^{\circ} \pm 0,2$, $12,28^{\circ} \pm 0,2$, $14,20^{\circ} \pm 0,2$, $15,40^{\circ} \pm 0,2$, $15,72^{\circ} \pm 0,2$ a $16,36^{\circ} \pm 0,2$.

Příklad 6

Konverze solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 na 6-O-methylerythromycin A formy II

Solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, připravený jak je uvedeno v příkladech 1 až 4, se umístí v ampulce a zahřívá ve vakuové pídce (teplota 100 až 110 °C, tlak 4–9 palce Hg) po dobu 18 hodin za vzniku krystalů 6-O-methylerythromycinu A formy II. 6-O-methylerythromycin A formy II taje při 223,4 °C. Polohy difrakčního úhlu 2-theta v rentgenogramu práškové difrakce 6-O-methylerythromycinu A formy II jsou $8,52^{\circ} \pm 0,2$, $9,48^{\circ} \pm 0,2$, $10,84^{\circ} \pm 0,2$, $11,48^{\circ} \pm 0,2$, $11,88^{\circ} \pm 0,2$, $12,36^{\circ} \pm 0,2$, $13,72^{\circ} \pm 0,2$, $14,12^{\circ} \pm 0,2$, $15,16^{\circ} \pm 0,2$, $16,48^{\circ} \pm 0,2$, $16,92^{\circ} \pm 0,2$, $17,32^{\circ} \pm 0,2$, $18,08^{\circ} \pm 0,2$, $18,40^{\circ} \pm 0,2$, $19,04^{\circ} \pm 0,2$, $19,88^{\circ} \pm 0,2$, $20,48^{\circ} \pm 0,2$.

Příklad 7

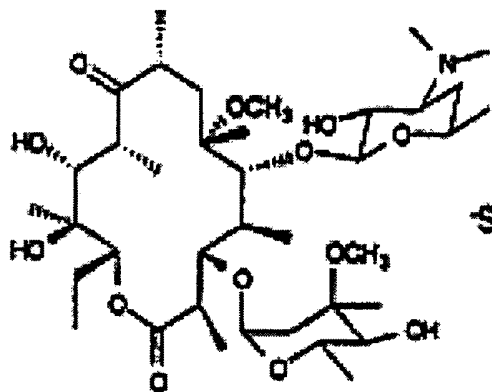
Příprava komplexu 6-O-methylerythromycin A formy 0 –karbomer

Tento komplex se připraví tak, že se mícháním zhomogenizuje směs asi 1,5 dílů hmotnostních ethanolátu 6-O-methylerythromycinu formy 0 a 1 dílu hmotnostního karbomeru Carbomer 934P v acetonu. Pak se za míchání přidá voda a vzniklá sraženina se asi 30 minut míchá. Pevný produkt se oddělí vakuovou filtrací a promyje vodou. Vlhký filtrační koláč se potom protlačí přes síto s velikostí oka 30 mesh a suší ve vakuové pídce při asi 40 °C. Účinnost komplexu se stanoví kolorimetricky.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Izolovaná krystalická sloučenina, kterou je solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0 vzorce



10

kde S je solvatační molekula vybraná ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu.

15

2. Izolovaná krystalická sloučenina podle nároku 1 o názvu ethanolát 6-O-methylerythromycinu A formy 0 a charakterizovaná polohami difrakčního úhlu 2-theta rentgenogramu práškové difrakce $4,72^{\circ} \pm 0,2$, $6,60^{\circ} \pm 0,2$, $7,72^{\circ} \pm 0,2$, $9,30^{\circ} \pm 0,2$, $10,40^{\circ} \pm 0,2$, $11,10^{\circ} \pm 0,2$, $11,86^{\circ} \pm 0,2$, $12,72^{\circ} \pm 0,2$, $13,90^{\circ} \pm 0,2$, $15,02^{\circ} \pm 0,2$, $17,18^{\circ} \pm 0,2$, $18,50^{\circ} \pm 0,2$, $19,08^{\circ} \pm 0,2$, $19,68^{\circ} \pm 0,2$, $23,14^{\circ} \pm 0,2$ a $23,98^{\circ} \pm 0,2$.

20

3. Izolovaná krystalická sloučenina podle nároku 1 o názvu isopropylacetát 6-O-methylerythromycinu A formy 0 a charakterizovaná polohami difrakčního úhlu 2-theta rentgenogramu práškové difrakce $4,76^{\circ} \pm 0,2$, $6,70^{\circ} \pm 0,2$, $7,80^{\circ} \pm 0,2$, $9,128^{\circ} \pm 0,2$, $10,56^{\circ} \pm 0,2$, $11,96^{\circ} \pm 0,2$, $12,24^{\circ} \pm 0,2$, $12,36^{\circ} \pm 0,2$, $12,60^{\circ} \pm 0,2$, $12,84^{\circ} \pm 0,2$, $13,96^{\circ} \pm 0,2$, $15,16^{\circ} \pm 0,2$, $16,68^{\circ} \pm 0,2$, $17,28^{\circ} \pm 0,2$, $18,52^{\circ} \pm 0,2$, $19,18^{\circ} \pm 0,2$, $19,80^{\circ} \pm 0,2$, $20,56^{\circ} \pm 0,2$, $21,52^{\circ} \pm 0,2$ a $23,96^{\circ} \pm 0,2$.

25

4. Izolovaná, krystalická sloučenina podle nároku 1 o názvu tetrahydrofuran.6-O-methylerythromycin A formy 0.

30

5. Izolovaná, krystalická sloučenina podle nároku 1 o názvu isopropanolát.6-O-methylerythromycinu A formy 0.

35

6. Kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje terapeuticky účinné množství solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu.

40

7. Použití izolovaného solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, pro výrobu léčiva pro léčení bakteriálních infekcí v hostitelském savci, vyžadujícího takovou léčbu.

8. Způsob přípravy solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje

- (a) konvertuje se erythromycin A na 6-O-methylerythromycin A;
- (b) působí se na 6-O-methylerythromycin A připravený v kroku (a) rozpouštědlem vybraným ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu;
- (c) dekantuje se rozpouštědlo a
- (d) izolují se krystaly solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0.

9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že stupeň (a) zahrnuje

- (i) konvertuje se erythromycin A na derivát erythromycin A 9-oximu;
- (ii) chrání se hydroxyskupiny v poloze 2' a 4" derivátu erythromycinu A 9-oxim připraveného ve stupni (i);
- (iii) reaguje produkt stupně (ii) s methylačním činidlem; a
- (iv) odstraní se chránicí skupiny a deoximuje se produkt stupně (iii) za vzniku 6-O-methylerythromycinu A.

10. Komplex obsahující 25 až 95 % solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 a 5 až 75 % karbomeru, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu.

11. Použití komplexu podle nároku 10 pro výrobu léčiva pro léčení bakteriálních infekcí u hostitelského savce, vyžadujícího takovou léčbu.

12. Suspenze pro orální podávání, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje komplex podle nároku 10 suspendovaný ve farmaceuticky přijatelném inertním ředidle.

13. Způsob přípravy komplexu karbomer-solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, obsahujícího 25 až 95 % solvátu 6-O-methylerythromycinu A formy 0 a 5 až 75 % karbomeru, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje

- (a) disperguje se karbomer v organickém rozpouštědle; a
- (b) smíchá se disperze ze stupně (a) se solvát 6-O-methylerythromycinu A formy za vzniku reakčního produktu.

14. Způsob přípravy 6-O-methylerythromycinu A formy I, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se suší solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, při teplotě od 0 do 50 °C.

15. Způsob přípravy 6-O-methylerythromycinu A formy II, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se zahřívá solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, ve vakuu při teplotě od 70 do 110 °C.

16. Solvát 6-O-methylerythromycinu A formy 0, kde solvatační molekula je vybrána ze skupiny sestávající z ethanolu, isopropylacetátu, isopropanolu a tetrahydrofuranu, nebo komplex podle nároku 10 pro použití jako léčivo.