

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/08

A61K 9/16 A61K 9/50

A61P 31/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00812094.3

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1183151C

[22] 申请日 2000.8.28 [21] 申请号 00812094.3

[30] 优先权

[32] 1999. 8. 26 [33] FR [31] 99/10810

[86] 国际申请 PCT/FR2000/002393 2000.8.28

[87] 国际公布 WO2001/014393 法 2001.3.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.26

[71] 专利权人 艾文蒂斯药品公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 J·-Y·戈达 V·罗尼翁

审查员 谢 蓉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

[54] 发明名称 替利霉素的球状附聚物、其制备方法及其在制备药剂中的用途

[57] 摘要

本发明涉及球状替利霉素附聚物, 并且涉及其制备方法, 包括制备替利霉素晶体的悬浮液, 所述晶体随后用不溶于逐渐结晶的替利霉素的相进行包衣。 本发明球状替利霉素附聚物用于制备微胶囊。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备替利霉素球状附聚物的方法，其特征在于制备替利霉素晶体的悬浮液，这些晶体随后用不溶于逐渐结晶的替利霉素的相进行包衣。

2. 根据权利要求 1 的制备方法，其特征在于使用替利霉素在丙酮中的溶液。

3. 根据权利要求 1 的制备方法，其特征在于在丙酮/异丙醚混合物中进行结晶。

4. 根据权利要求 2 的制备方法，其特征在于在丙酮/异丙醚混合物中进行结晶。

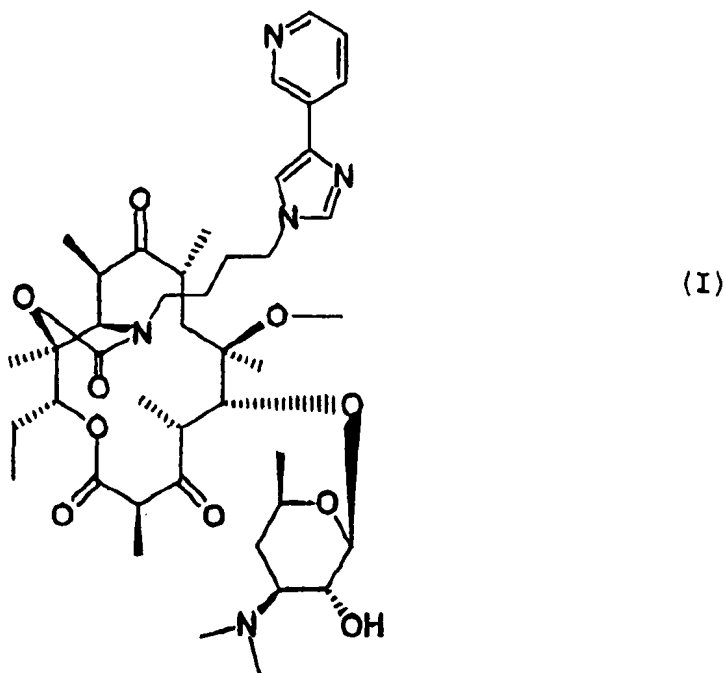
5. 根据权利要求 1-4 任一项的制备方法，其特征在于结晶在-5 至-15°C 进行。

6. 替利霉素的球状附聚物用于制备微胶囊化形式的用途，其特征在于球状附聚物被一层聚合物包围以得到所需的盖仑制剂形式。

替利霉素的球状附聚物、 其制备方法及其在制备药剂中的用途

本发明涉及替利霉素 (telithromycin) 的球状附聚物、其制备方法及其在制备药剂中的用途。

替利霉素或 11, 12-二脱氧-3-脱((2, 6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核吡喃己糖基)氧)-6-O-甲基-3-氧代-12, 11-(氧羰基((4-(4-(3-吡啶基)-1H-咪唑-1-基)丁基)亚氨基))-红霉素是具有下述结构的有抗生素性质的产物:



其在欧洲专利 680967 中描述并要求保护。

对于该产物, 口服途径是优选的给药形式。一些患者, 特别是儿童, 吞咽片剂和胶囊有困难, 因此理想的是得到给药的其它有效形式, 诸如例如口服悬浮剂, 易于使用或在使用时临时配制。

替利霉素是有效的成分, 其具有令人不愉快的味道。因此, 必须制备盖仑制剂, 其掩盖了产物的味道, 但是提供好的生物可利用率。

替利霉素的物化特性使其可微胶囊化, 即, 用聚合物或聚合物的

混合物包衣活性成分。

微胶囊化可通过喷涂聚合物或通过界面聚合或通过凝聚进行。为得到好的微胶囊化，必须得到活性成分的球状颗粒，颗粒不能太小，以防止其彼此附聚，也不能太大，从而溶解不致太慢，并且颗粒必须是球状的，从而用聚合物包覆活性成分是合适的，并且是为了得到良好的活性成分释放动力学。

本发明涉及替利霉素的附聚物。

如下所述，通过将晶体直接转变成球型物质得到球状附聚物。

关于通常意义的球状附聚物，可参考 Frederica Guillaume 和 Anne-Marie Guyot-Hermann 在 *Il Farmaco* XLVIII 1993 第 473 页以及其后各页的文章报导。

本发明的附聚物可很好地微胶囊化，本发明特别涉及其用途，其特征在于球状附聚物被一层聚合物包围以得到所需的盖仑制剂药剂形式，例如微胶囊。

本发明涉及替利霉素球状附聚物，其特征不在于颗粒的尺寸在 30 - 400 微米之间。

本发明尤其涉及替利霉素球状附聚物，其特征不在于颗粒的中值尺寸位于 80 - 150 微米之间，特别是替利霉素球状附聚物，其特征不在于颗粒的中值尺寸位于趋近 100 微米处，即，其特征不在于半数附聚物尺寸小于 100 微米。

本发明还涉及制备球状附聚物的方法，其特征不在于制备替利霉素的悬浮液，这些晶体随后用不溶于逐渐结晶的替利霉素的相进行包衣。

本发明特别涉及一种制备方法，其特征不在于使用替利霉素在丙酮中的溶液。

本发明更特别涉及一种制备方法，其特征不在于在丙酮 / 异丙醚混合物中进行结晶。

在一个优选的实施方案中，结晶在 -5 - -15°C 进行。通过调节搅拌速度控制球状附聚物的尺寸。

最后，本发明涉及通过上述制备方法得到的替利霉素的球状附聚物。

下述实施例非限制性地说明本发明。

实施例:a) 丙酮溶液的制备

在氮气气氛下引入下列物质:

- 替利霉素 64g
- 无水纯丙酮 128ml

在轻微的氮气过压下、在 19-21°C 之间进行搅拌, 进行检查以确保溶解完全。

如果需要, 加入水以得到 2.9% 产物, 加入:

- 去离子水 0.26ml

b) 结晶

在氮气气氛下将下列物质引入装配了机械搅拌器、测温探针和氮气入口的双夹套反应器中:

- 异丙醚 640ml
- 无水纯丙酮 12.8ml

温度稳定在 19-21°C.

加入 5 重量% 的丙酮溶液, 同时以 350rpm 搅拌。

然后, 以 350rpm 搅拌的同时, 通过在

- 异丙醚 3.2ml

中用声处理悬浮 0.96g 微粒化的替利霉素来引发结晶。

引发后立即发生结晶。

在 $20\pm1^{\circ}\text{C}$ 进行搅拌 15 分钟, 然后在 30 分钟将悬浮液冷却到 $-10\pm1^{\circ}\text{C}$ 。

加入剩余的丙酮溶液:

- 替利霉素丙酮溶液 157.2g

在 -10°C 再搅拌 1 小时。

c) 分离

彻底干燥并用澄清法洗涤, 进行 2 次, 每次使用

- 异丙醚 64ml

在真空下 40°C 炉中进行干燥, 然后在 $500\mu\text{m}$ 网栅筛分。

得到 50.4g 替利霉素球状附聚物。

颗粒测定法

用 HELOS SYMPATEC® 型粒度计通过激光衍射测定颗粒尺寸。

得到的结果如下：

10% 的颗粒直径 < 77 微米

50% 的颗粒直径 < 107 微米

90% 的颗粒直径 < 166 微米

图 1 表示上述操作得到的附聚物，标度为：

1cm = 150 微米

用途

实施例的产品用于通过简单的凝聚或通过直接喷涂适宜聚合物制备微胶囊，微胶囊用于制备临时制备的口服悬浮液。

制备的悬浮液可被儿童接受，并且保持良好的释放动力学。

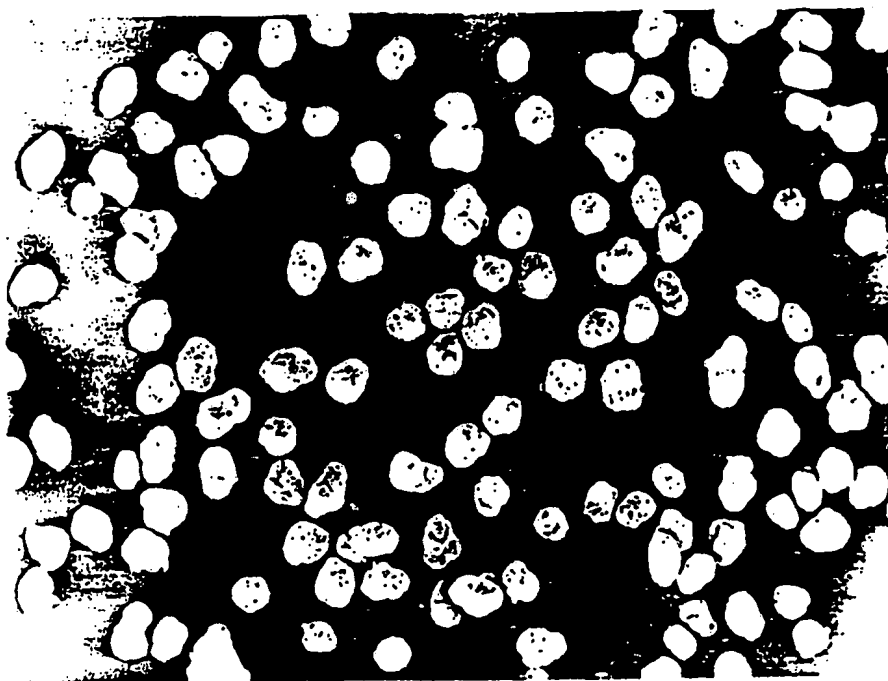


图 1