

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07H 17/08 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년04월04일 10-0567149 2006년03월28일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1999-7006446	(65) 공개번호	10-2000-0070220
(22) 출원일자	1999년07월15일	(43) 공개일자	2000년11월25일
번역문 제출일자	1999년07월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/023607	(87) 국제공개번호	WO 1998/31699
국제출원일자	1997년12월19일	국제공개일자	1998년07월23일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 기니 비사우, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 08/785,623 1997년01월17일 미국(US)

(73) 특허권자 아보트 러보러터리즈
미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트 파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이
피6에이-1

(72) 발명자 스펜튼스티븐지
미국일리노이주60048그린오우크스오 반코트14191

헨리로저에프
미국일리노이주60085워케건레이크허스트드라이브1062

릴리데이비드에이
미국위스콘신주53142케노샤80번플레이스5904

리우지-화

미국일리노이주60048그린오우크스레인코트31645

(74) 대리인

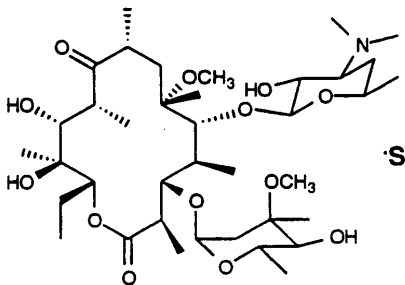
이병호
김영관
홍동오

심사관 : 조명선

(54) 클라리트로마이신의 0형 결정

요약

본 발명은 하기 화학식의 신규한 항생 물질인 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물, 이의 제조 방법, 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 치료제로서의 사용 방법에 관한 것이다.



색인어

항생 물질, 에리트로마이신, 경구 투여, 제피, 탈옥심, 탈보호, 메틸화

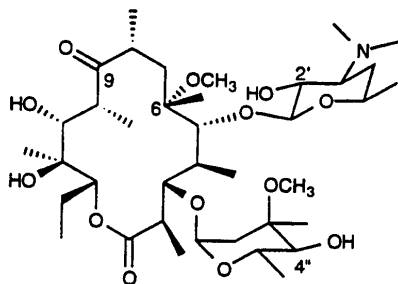
명세서

기술분야

본 발명은 치료학적으로 사용되는 화합물과 이의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 신규 화합물인 6-O-메틸에리트로마이신 A의 0형 결정 용매화합물, 이의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 치료제로서의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

6-O-메틸에리트로마이신 A(클라리트로마이신)는 하기 화학식의 반합성 마크롤라이드(macrolide) 항생 물질이다.



6-O-메틸 에리트로마이신 A

"I 형" 과 "II 형" 으로 표시되는, 6-O-메틸에리트로마이신 A의 2가지 별개의 결정형은 규명되어 있다. 이들 결정형은 이들의 단일 결정 또는 분말 회절 형태로 구별된다.

6-O-메틸에리트로마이신 A는 그람-양성 박테리아, 몇몇 그람-음성 박테리아, 혐기성 박테리아, 마이코플라스마 (Mycoplasma) 및 클라미디아(Chlamidia)에 대한 탁월한 항균 활성을 나타낸다. 당해 화합물은 산성 조건하에서 안정하며, 경구 투여시 효능이 있다. 당해 화합물은 성인과 어린이에 있어서 상부 기도 감염에 대한 유용한 치료제이다. 6-O-메틸에리트로마이신 A는 정제 및 경구용 현탁액으로서 구입 가능하다. 현재 시판 중인 약은 열역학적으로 더 안정한 II 형 6-O-메틸에리트로마이신 A를 사용하여 제형화되어 있다.

경구용 현탁액은 정제를 삼키는 데 어려움이 있는 어린이나 노인 등의 환자에게 특히 유용하다. 하지만, 6-O-메틸에리트로마이신 A는 유난히 쓴맛이어서, 이러한 맛을 차폐하려는 종전의 시도로는 맛 좋은 현탁액을 제조할 수 없었다. 결국, 6-O-메틸에리트로마이신 A-카보머(아크릴산 공중합체) 복합체가 경구용 현탁액으로 사용하기에 충분히 맛이 좋은 입자를 제공함이 밝혀졌다[참조: 미국 특허 제4,808,411호].

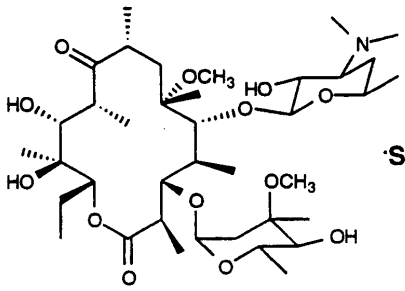
경구용 현탁액으로 사용되는 6-O-메틸에리트로마이신 A-카보머 복합체는 유기 용매, 바람직하게는 에탄올에 6-O-메틸에리트로마이신 A를 분산시키고, 카보머를 에탄올 속에 각각 분산시킨 다음, 두 용액을 혼합시켜 목적한 반응 생성물을 생성시키고, 용매를 대부분 증발시키고, 혼합물을 물로 희석시켜 0형 카보머-6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 복합체를 침전시킴으로써 제조된다.

발명의 요약

6-O-메틸에리트로마이신 A는 "0형"으로 지칭되는 제3의 결정형으로 존재할 수 있다. 0형, I 형 및 II 형 결정의 항균 활성 범위는 동일하다. 여러 가지 방법으로 제조되는 6-O-메틸에리트로마이신 A는 하기 요약된 특허 문헌에 기재되어 있는데, 여기서 당해 화합물은 에탄올로부터의 재결정화를 통해 정제되어, 0형 결정성 에탄올레이트라는 초기 구조를 갖게 된다. 0형 용매화합물은 테트라하이드로푸란, 이소프로판올 및 이소프로필 아세테이트로도 형성될 수 있다. 0형 용매화합물은, 약 0 내지 약 50℃의 온도에서 건조시킴으로써 용매를 결정 격자로부터 제거되어 용매화되지 않은 I형 결정으로 변형된다. 0형은 약 70 내지 110℃의 온도 범위에서 진공하에 가열됨으로써 용매화되지 않은 II 형 결정으로 변형된다.

상기의 6-O-메틸에리트로마이신 A-카보머 복합체는 II 형 6-O-메틸에리트로마이신 A를 사용하여 제조한다. 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물로부터 카보머 복합체를 생성시켜, II 형 결정을 생성하는 데 필요한 진공 건조 단계를 생략함으로써 에너지와 물질 처리를 상당히 절약할 수 있다. 또한, 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물은 용매화되지 않은 I형 및 II 형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조에서 유용한 중간체이다.

따라서, 주요 실시양태에서 본 발명은 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물로 지칭되는 하기 화학식의 신규한 결정성 항생 물질을 제공한다.



상기식에서,

S는 에탄올, 이소프로필 아세테이트, 이소프로판올 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매화 분자이다.

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물은 $4.581^{\circ}\pm 0.2$, $6.498^{\circ}\pm 0.2$, $7.615^{\circ}\pm 0.2$, $9.169^{\circ}\pm 0.2$, $10.154^{\circ}\pm 0.2$, $11.009^{\circ}\pm 0.2$, $11.618^{\circ}\pm 0.2$, $12.495^{\circ}\pm 0.2$, $13.772^{\circ}\pm 0.2$, $14.820^{\circ}\pm 0.2$, $16.984^{\circ}\pm 0.2$, $18.221^{\circ}\pm 0.2$, $18.914^{\circ}\pm 0.2$ 및 $19.495^{\circ}\pm 0.2$ 의 분말 X선 회절 형태에서의 2θ 각 위치를 특징으로 한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 조성물을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 세균 감염 치료가 필요한 숙주 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 세균 감염 치료 방법을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은

에리트로마이신 A를 6-O-메틸에리트로마이신 A로 변환시키는 단계(a),

6-O-메틸에리트로마이신 A를 (i) 에탄올, (ii) 이소프로필 아세테이트, (iii) 이소프로판올 및 (iv) 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매로 처리하는 단계(b) 및

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 분리시키는 단계(c)를 포함하는, 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물의 제조 방법을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 과정에 따라 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·에탄올레이트를 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 과정에 따라 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로필 아세테이트를 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 과정에 따라 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·테트라하이드로푸란을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 과정에 따라 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로판올레이트를 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 약 25 내지 약 95%와 카보머 약 5 내지 약 75%를 포함하는 조성물을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체를 세균 감염 치료가 필요한 숙주 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 세균 감염 치료 방법을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 액체 매질 속에 현탁된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체를 포함하는 경구 투여용 현탁액을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은

카보머를 유기 용매 속에 분산시키는 단계(a) 및

단계(a)의 분산액을 0형 6-O-메틸에리트로마이신과 혼합시켜 반응 생성물을 생성시키는 단계(b)를 포함하는, 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 약 25 내지 약 95%와 카보머 약 5 내지 약 75%의 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체의 제조 방법을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 방법으로 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체를 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 약 0 내지 약 50℃의 온도에서 건조시킴을 포함하는, I형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조 방법을 제공한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 약 70 내지 110℃의 온도에서 진공하에 가열시킴을 포함하는, II형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조 방법을 제공한다.

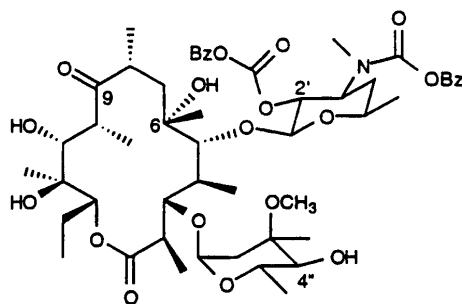
발명의 상세한 설명

6-O-메틸에리트로마이신 A는 에리트로마이신 A의 6-하이드록시 그룹을 메틸화함으로써 제조된다. 그러나, 에리트로마이신 A는 6위치 이외에 11, 12, 2' 및 4" 위치에 하이드록시 그룹을 포함하고 3' 위치에 질소를 포함하는데, 이들 모두는 알킬화제와 잠재적으로 반응할 수 있다. 그러므로, 6 하이드록시 그룹의 알킬화에 앞서 여러 가지 반응 작용기를 보호하는 것이 필요하다. 대표적인 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조 방법에 대해서는 본원에 참조로 인용되어 있는 문헌[참조: 미국 특허 제4,331,803호, 제4,670,549호, 제4,672,109호 및 제4,990,602호, 및 유럽 특허공보 제260 938 B1호]에 기재되어 있다. 보호 그룹을 최종적으로 제거한 후, 6-O-메틸에리트로마이신 A는, 탈보호 반응, 무기염 및 다른 불순물로부터의 잔류 용매를 포함하는 고체, 반고체 또는 시럽으로 존재할 수 있다. 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물은 상기 나열된 용매를 사용하여 시럽이나 반고체로부터 직접 결정화할 수 있다. 또는, 조 반응 생성물이 고체화될 경우, 고체를 상기된 용매로부터 재결정화할 수 있다. 순수한 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물은 상기 제시된 용매로부터 II형 또는 I형과 II형과의 혼합물을 재결정함으로써 수득될 수도 있다. 본원에서 사용되는 "6-O-메틸에리트로마이신 A"라는 용어는 6-O-메틸에리트로마이신 A의 결정형 또는 이들의 혼합물뿐만 아니라, 순수한 상태의 6-O-메틸에리트로마이신 A를 포함하는 무정형 고체, 시럽 또는 반고체를 포함함을 의미한다.

"처리"라는 용어는 상기의 용매로부터 상기 정의된 6-O-메틸에리트로마이신 A를 결정화하거나 재결정화함을 의미한다.

6-O-메틸에리트로마이신 A는 에리트로마이신 A로부터 각종 합성 경로로 제조된다. 한 방법으로서, 에리트로마이신 A를 화학식 I의 2'-O-3'-N-비스(벤질옥시카보닐)-N-데메틸에리트로마이신 A로 변형시킨다.

화학식 I

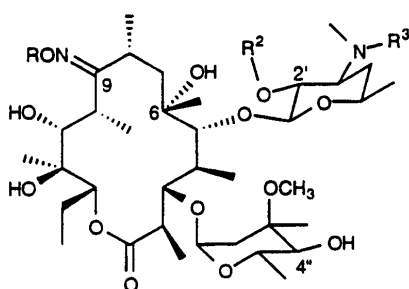


이어서, 브로모메탄 또는 요오도메탄 등의 알킬화제 및 염기와 반응시켜 6-하이드록시 그룹을 메틸화한다. 촉매 수소첨가 반응 및 3'N의 환원적 메틸화반응으로 벤조일 그룹을 제거하여 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시킨다[참조: 미국 특허 제4,331,803호].

또 다른 합성 경로로, 6-O-메틸에리트로마이신 A-9-옥심의 메틸화반응이 있다. 6-O-메틸에리트로마이신 A-9-옥심은 당해 기술분야에서 잘 알려진 방법으로 제조되는데, 예를 들면, 문헌[참조:미국 특허 제5,274,085호]에 기재된 바와 같이, 염기 존재하에 에리트로마이신 A를 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시키거나, 산 존재하에 하이드록실아민과 반응시키는 반응이다. 옥심과 RX(여기서, R은 알릴 또는 벤질이고, X는 할로젠이다)와의 반응은 2'-O,3'-N-디알릴 또는 디벤질에리트로마이신 A-9-O-알릴 또는 벤질옥심 할라이드를 생성시킨다. 상기된 바와 같은 이러한 4급 염을 메틸화한 후, R 그룹을 제거하고, 탈옥심화하여 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시킨다[참조: 미국 특허 제4,670,549호].

화학식 II의 6-O-메틸에리트로마이신 A 옥심 유도체를 메틸화한 후, 탈보호 및 탈옥심화하고, R³이 벤조일일 경우, 환원적으로 메틸화하여 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시킨다[참조: 미국 특허 제4,672,109호].

화학식 II



상기식에서,

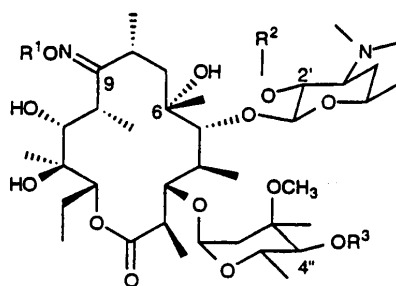
R은 알킬, 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 옥시알킬 또는 치환된 페닐티오알킬이고,

R²는 벤조일이고,

R³은 메틸 또는 벤조일이다.

특히 유용한 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조 방법에서는, 화학식 III의 옥심 유도체를 메틸화한 후, 보호 그룹의 제거 및 탈옥심화를 산 처리에 의해 한 단계로 수행하여 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시킨다[참조: 유럽 특허공보 제260 938 B1호 및 미국 특허 제4,990,602호].

화학식 III



상기식에서,

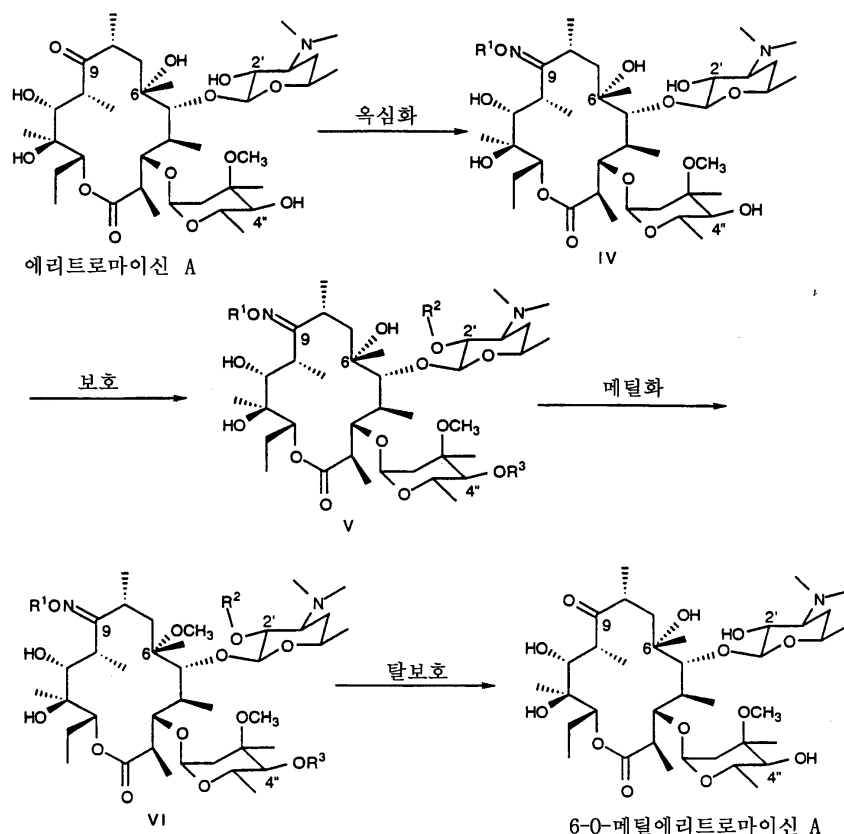
R¹은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤질 또는 알콕시알킬이고,

R²는 치환된 실릴이고,

R³은 R² 또는 H이다.

6-O-메틸에리트로마이신 A의 바람직한 제조 경로는 반응식 1에 개략되어 있다. 스트렙토마이세스 에리트레우스 (*Streptomyces erythreus*)를 발효시켜 제조된 에리트로마이신 A를 옥심화하여 옥심(IV)(여기서, R^1 은 알콕시알킬이다)을 생성시킨다. 그룹 R^1 은, 에리트로마이신 A를 치환된 하이드록실아민(R^1ONH_2)과 반응시키거나, 에리트로마이신 A를 염기 존재하에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시키거나, 산 존재하에서 하이드록실아민과 반응시킨 후, R^1X 와 반응시킴으로써 도입될 수 있다. 이어서, 2개의 하이드록시 그룹은 동일한 R^2 또는 R^3 으로 동시에 보호되거나, 상이한 R^2 및 R^3 으로 순차적으로 보호된다. 특히 유용한 보호 그룹은 트리메틸실릴, 3급-부틸디메틸실릴, 3급-부틸디페닐실릴 등의 치환된 실릴 그룹이다. 이어서, 보호 그룹을 제거하고 화합물을 탈옥심화하여 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시킨다. 탈보호/탈옥심의 순서는 중요하지 않다. 보호 그룹이 치환된 실릴일 경우, 탈보호와 탈옥심은 산, 예를 들면, 포름산 또는 아황산수소나트륨을 사용하여 처리하여 한 단계로 수행될 수 있다[참조: 미국 특허 제4,990,602호].

반응식 1



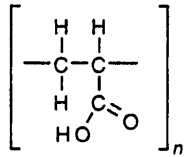
본 발명의 방법에 따라서, 상기의 방법들 중의 하나로 제조된 6-O-메틸에리트로마이신 A를 원하는 용매 속에 현탁시키고, 대략 용매의 환류 온도로 가열시킨다. 이어서, 계속 가열시키고 현탁액을 대부분의 고체가 용해되기에 충분한 시간, 일반적으로 약 10분 내지 2시간 동안 교반한다. 그런 다음, 현탁액을 뜨거운 상태로 여과시킨다. 경우에 따라, 여액을 용매의 환류 온도 또는 대략 그 온도로 가열시켜 투명한 용액을 형성시킬 수 있다. 이어서, 여액을 주위 온도로 서서히 냉각시키고 얼음-물 욕에서 임의로 추가 냉각시킨다. 본 명세서의 목적에 따라, 주위 온도는 약 20 내지 약 25℃이다. 그런 다음, 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을, 바람직하게는 여과로 분리시키고, 습윤 결정을 밀폐 용기로 이동시킨다.

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 분리시키는 데 가장 바람직한 용매는 에탄올이다.

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체는 약 5 내지 75중량%의 카보머를 유기 용매 속에 분산시키고, 이 분산액을 약 95 내지 약 5%의 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물과 혼합시킴으로써 제조된다. 바람직한 유기 용매는 아세톤이다. 이어서, 혼합물을 항생 물질-카보머 복합체가 생성되기에 충분한 시간, 일반적으로 약 0.5 내지 약 12시간 동안 교반한다. 이어서, 고체 복합체를 바람직하게는 여과로 분리시킨다. 경우에 따라, 복합체의 침전을 촉진시키기 위해 혼합물에 물을 첨가할 수 있다. 그런 다음, 수집된 침전물을 건조시키고 통상의 방법으로 원하는 입자 크기로 분쇄시킨다.

또는, 카보머 복합체는 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물과 무수 카보머를 제한된 양의 유기 용매 속에서 혼합 시킴으로써 제조된다. 그런 다음, 용매를 증발 제거하여, 여과 단계를 생략한다.

상기의 방법에 사용된 카보머는 가교 결합도와 농축 용량(thickening capacity)이 높은 측쇄 아크릴산 고분자이다. 이들은 하기 화학식을 갖는다.



상기식에서,

n은 약 10,000 내지 약 60,000이다.

당해 카보머의 평균 당량은 76이고, 분자량은 약 3백만이다. 바람직한 물질은 문헌[참조: U.S. Pharmacopoeia as Carbomer 934P]에 기재되어 있다. 당해 카보머는 수용성 수지로 분류되고, 이의 농축성 및 현탁성으로 인해 다른 약제학적 조성물에 사용되어 왔다. 용매화되기 이전 상태에서, 카보머는 조밀하게 감긴 분자이고 농축성이 제한된다. 그러나, 상대적으로 높은 분자량과 확장적인 수지 가교 결합도로 인해, 카보머는 고점도 겔을 형성할 수 있다. 겔화(gelation)는 수화 작용과 부분적 풀림(uncoiling)의 결과로 발생한다고 초기에는 생각되었다. 카보머의 산 그룹을 적당한 유기 또는 무기 염 기로 중화시키기 위해서는 분자를 더 풀리게 하고 고점도 용액을 발생시킬 것이 요구된다.

"0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체 또는 입상"이라는 용어는 상기 방법으로 수득된 생성물을 의미한다. 이론으로 한정하려는 것은 아니지만, 입상이란 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물의 아미노 그룹과 카보머의 카보닐 그룹 사이의 이온성 구인력과 카보머의 겔 성질, 둘 다에 의해 서로 지탱되는 것으로 여겨진다.

본 발명의 항생 물질-카보머 복합체는 무수형, 바람직하게는 입자형으로 사용될 수 있다. 이런 입자들은 식품 또는 음료에 혼합될 수 있고, 경구 투여용 액체 현탁액의 제조에 사용될 수 있거나, 통상의 삼킬 수 있거나 씹을 수 있는 경구 투여용 정제로 생성될 수도 있다.

이러한 고체 투여형에서, 항생 물질-카보머 복합체는 하나 이상의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들어, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 실리칸, b) 결합제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 붕해제, 예를 들어, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 아르긴산, 특정한 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 파라핀과 같은 용해 지연제(retarding agent), f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제 및 i) 윤활제, 예를 들어, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다.

또한, 비슷한 형태의 고체 조성물이 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 뿐만 아니라 락토오스 또는 밀크 슈가와 같은 부형제를 사용하여 부드럽게 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

고체 투여형은 약제 제형화 분야에서 잘 알려진 장용성 제피 및 다른 제피 등의 제피 및 외피(shell)로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 유백제(opacifying agent)를 포함할 수 있고, 임의의 지연된 방식으로, 장관의 특정 부위에 선택적으로 활성 성분(들)만을 방출하는 조성물일 수 있다. 이용 가능한 매봉(embedding) 조성물의 예로는, 중합 물질 및 왁스가 있다.

활성 화합물은 마이크로캡슐 형태일 수 있고, 경우에 따라서는 상기의 하나 이상의 부형제와 함께 제조될 수 있다.

경구 투여용 현탁액은 항생 물질-카보머 복합체 이외에, 이 분야에서 흔히 사용되는, 물 또는 다른 용매와 같은 불활성 희석제, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤

조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수 기름, 배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

경구 투여용 조성물은 불활성 희석제 이외에, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미료 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

현탁액은 활성 화합물 이외에, 현탁제, 예를 들어, 에톡실레이트화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

바람직하게는, 평균 직경이 40메쉬(420 μ) 미만인 미세 입자가 사용될 것이다. 소아용 현탁액에 사용하기 위해서는, 평균 입자 직경이 50메쉬(297 μ) 미만인 것이 바람직할 것이다. 일부 제품에서는, 입자의 평균 직경이 10메쉬(2000 μ) 미만이거나, 더 바람직하게는 1000 μ (약 16메쉬) 미만일 것이다.

입 안에서의 활성 약품의 분해를 추가로 감소시키기 위해, 본 발명에 따라 제공된 복합체를 고분자 제피할 수 있다. 각종 중합 물질이 사용될 수 있다. 이러한 물질의 비제한적인 예로는, 약제학적 분야의 당업자에게 익숙한 많은 다른 고분자 뿐만 아니라, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트 및 셀락이 있다. 상품명으로 잘 알려진 이러한 기타 중합체로는, 롬 앤 하스 컴퍼니(Rohm and Haas Company)에서 제조된 유드라기트(Eudragit[®]) E-100, S-100 및 L-100 고분자가 있다. 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트가 가장 바람직하다.

pH 민감성 제피의 사용은 맛 은폐(coverage) 이외의 장점을 제공한다. 중성 pH에는 불용성이나 산에는 가용성인 제피(예를 들면, 유드라기트 E-100)는 입 안의 중성 pH에서 완벽한 맛 은폐를 제공하면서, 삼킨 후 강한 산성의 위 내용물에서는 빠르게 용해된다. 반대로, 장용성 제피는 산 또는 물에서는 불용성이고, pH 5 또는 6 이상의 중성 완충액에서는 빠르게 용해될 수 있다. 이것은 제형내에서 변형되지 않은 채로 유지되다가 장내에서 항생 물질을 빠르게 방출하는 항생 물질-카보머 복합체의 현탁액을 제조할 기회를 제공한다. 이 때문에, 약품은 위의 부적당한 환경으로부터 보호된 채 유지되지만, 장내의 높은 pH에서는 빠르게 용해된다.

본 발명의 약제학적 조성물에서의 활성 성분의 실제 투여량은 특정한 환자, 조성물, 투여 방법에 따라 목적인 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 화합물(들)의 양을 수득하도록 조정될 수 있다. 선택되는 투여량은 특정 화합물의 활성도, 투여 방법, 치료될 상태의 중증도, 치료될 환자의 상태 및 이전 병력에 좌우될 것이다. 그러나, 이 분야의 기술에서는, 화합물의 투여량을 목적인 치료 효과를 달성하는 데 요구되는 것보다 낮은 수준에서 시작하여 목적인 효과가 얻어질 때까지 투여량을 점차로 증가시키는 것이 일반적이다.

일반적으로는, 1일 체중 1kg당 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 약 1 내지 약 1000mg, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 200mg을 포유동물 환자에게 투여한다. 경우에 따라, 효과적인 1일 투여량을 다수의 투여량, 예를 들면, 1일 2 내지 4회 분량으로 나누어 투여할 수 있다.

다음의 실시예는 당업자로 하여금 본 발명을 실시할 수 있도록 제공되는 것이며, 본 발명의 예시에 불과하다. 본 실시예가 청구의 범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예 1

0형 6-O-메틸에리트로마이신·에탄올레이트의 제조

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A를 문헌[참조: 미국 특허 제4,990,602호]에 따라서, C-9 카보닐의 옥심화, C-2' 및 C-4" 하이드록시 그룹의 보호, C-6 하이드록시 그룹의 메틸화, 보호 그룹의 탈옥심화 및 제거, 및 에탄올로부터의 재결정화에 의해 에리트로마이신 A로부터 제조한다.

상기와 같이 제조된 6-O-메틸에리트로마이신 A(20g)와 에탄올(200mL)과의 혼합물을 환류 온도로 승온시키고 불용성 물질(11.2g)을 여과로 제거한다. 여액을 깨끗한 플라스크에 옮기고 환류 온도까지 가열시킨다. 맑은 용액을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 빙욕에서 추가로 냉각시킨다. 액체를 경사분리시켜 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 에탄올레이트를 수

득하고, 이를 추가의 건조 없이 용기 속에 밀폐시킨다. 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·에탄올레이트의 단일 결정 X선 회절 형태에서의 2 θ 각 위치는 $4.72^{\circ}\pm 0.2$, $6.60^{\circ}\pm 0.2$, $7.72^{\circ}\pm 0.2$, $9.30^{\circ}\pm 0.2$, $10.40^{\circ}\pm 0.2$, $11.10^{\circ}\pm 0.2$, $11.86^{\circ}\pm 0.2$, $12.72^{\circ}\pm 0.2$, $13.90^{\circ}\pm 0.2$, $15.02^{\circ}\pm 0.2$, $17.18^{\circ}\pm 0.2$, $18.50^{\circ}\pm 0.2$, $19.08^{\circ}\pm 0.2$, $19.68^{\circ}\pm 0.2$, $23.14^{\circ}\pm 0.2$ 및 $23.98^{\circ}\pm 0.2$ 이다.

실시예 2

0형 6-O-메틸에리트로마이신·이소프로필 아세테이트의 제조

실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A(10g)와 이소프로필 아세테이트(100mL)와의 혼합물을 73℃로 승온시킨다. 뜨거운 용액을 여과시켜 불용성 물질의 잔량을 제거한다. 이어서, 맑은 용액을 주위 온도로 서서히 냉각시킨다. 이 액체를 경사분리시키고 습식 고체를 추가의 건조 없이 용기 속에 밀폐시킨다.

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로필 아세테이트의 단일 결정 X선 회절 형태에서의 2 θ 각 위치는 $4.76^{\circ}\pm 0.2$, $6.70^{\circ}\pm 0.2$, $7.80^{\circ}\pm 0.2$, $9.128^{\circ}\pm 0.2$, $10.56^{\circ}\pm 0.2$, $11.96^{\circ}\pm 0.2$, $12.24^{\circ}\pm 0.2$, $12.36^{\circ}\pm 0.2$, $12.60^{\circ}\pm 0.2$, $12.84^{\circ}\pm 0.2$, $13.96^{\circ}\pm 0.2$, $15.16^{\circ}\pm 0.2$, $16.68^{\circ}\pm 0.2$, $17.28^{\circ}\pm 0.2$, $18.52^{\circ}\pm 0.2$, $19.18^{\circ}\pm 0.2$, $19.80^{\circ}\pm 0.2$, $20.56^{\circ}\pm 0.2$, $21.52^{\circ}\pm 0.2$ 및 $23.96^{\circ}\pm 0.2$ 이다.

실시예 3

0형 6-O-메틸에리트로마이신·테트라하이드로푸란의 제조

실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A(10g)와 테트라하이드로푸란(20mL)과의 혼합물을 50℃로 승온시킨다. 뜨거운 용액을 여과시키고 여액을 주위 온도로 서서히 냉각시킨다. 액체를 경사분리시키고 습식 고체를 추가의 건조 없이 용기 속에 밀폐시킨다.

실시예 4

0형 6-O-메틸에리트로마이신·이소프로판올레이트의 제조

실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A(5g)와 이소프로판올(20mL)과의 혼합물을 60℃로 승온시킨다. 뜨거운 용액을 중력 여과시켜 맑은 여액을 10mL 수득하고 주위 온도로 서서히 냉각시킨다. 액체를 경사분리시키고 습식 고체를 추가의 건조 없이 용기 속에 밀폐시킨다.

실시예 5

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물의 I형 6-O-메틸에리트로마이신 A로의 변환

실시예 1 내지 실시예 4에서와 같이 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 진공 오븐(40 내지 45℃, 4 내지 8in.Hg)으로 건조시켜 I형 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시킨다. I형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 분말 X선 회절 형태에서의 2 θ 각 위치는 $5.16^{\circ}\pm 0.2$, $6.68^{\circ}\pm 0.2$, $10.20^{\circ}\pm 0.2$, $12.28^{\circ}\pm 0.2$, $14.20^{\circ}\pm 0.2$, $15.40^{\circ}\pm 0.2$, $15.72^{\circ}\pm 0.2$ 및 $16.36^{\circ}\pm 0.2$ 이다.

실시예 6

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물의 II형 6-O-메틸에리트로마이신 A로의 변환

실시예 1 내지 실시예 4에서와 같이 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 유리병 속에 넣고 진공 오븐(100 내지 110℃, 4 내지 9in.Hg)으로 18시간 동안 건조시켜 II형 6-O-메틸에리트로마이신 A 결정을 수득한다. II형 6-O-메틸에리트로마이신 A를 223.4℃에서 녹인다. II형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 분말 X선 회절 형태에서의 2 θ 각 위치는 $8.52^{\circ}\pm 0.2$, $9.48^{\circ}\pm 0.2$, $10.84^{\circ}\pm 0.2$, $11.48^{\circ}\pm 0.2$, $11.88^{\circ}\pm 0.2$, $12.36^{\circ}\pm 0.2$, $13.72^{\circ}\pm 0.2$, $14.12^{\circ}\pm 0.2$, $15.16^{\circ}\pm 0.2$, $16.48^{\circ}\pm 0.2$, $16.92^{\circ}\pm 0.2$, $17.32^{\circ}\pm 0.2$, $18.08^{\circ}\pm 0.2$, $18.40^{\circ}\pm 0.2$, $19.04^{\circ}\pm 0.2$, $19.88^{\circ}\pm 0.2$ 및 $20.48^{\circ}\pm 0.2$ 이다.

실시예 7

0형 6-O-메틸에리트로마이신 A-카보머 복합체의 제조

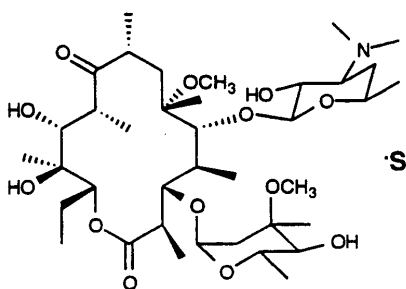
아세트론내 0형 6-O-메틸에리트로마이신·에탄올레이트 약 1.5중량부와 카보머 934P 1중량부와의 혼합물을 균일해질 때까지 교반하여 목적한 복합체를 제조한다. 이어서, 교반하면서 물을 가하고, 생성된 침전물을 약 30분 동안 교반한다. 진공 여과로 고체를 분리하고 물로 세척한다. 젖은 필터 케이크를 30메쉬 스크린을 통과시키고 약 40℃의 진공 오븐에서 건조시킨다. 복합체의 효능을 비색 분석으로 측정한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식을 가지며, 분말 X선 회절 형태에서의 2 θ 각 위치가 $4.581^{\circ}\pm 0.2$, $6.498^{\circ}\pm 0.2$, $7.615^{\circ}\pm 0.2$, $9.169^{\circ}\pm 0.2$, $10.154^{\circ}\pm 0.2$, $11.009^{\circ}\pm 0.2$, $11.618^{\circ}\pm 0.2$, $12.495^{\circ}\pm 0.2$, $13.772^{\circ}\pm 0.2$, $14.820^{\circ}\pm 0.2$, $16.984^{\circ}\pm 0.2$, $18.221^{\circ}\pm 0.2$, $18.914^{\circ}\pm 0.2$ 및 $19.495^{\circ}\pm 0.2$ 임을 특징으로 하는,

분리된 결정성 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물.



상기식에서,

S는 에탄올, 이소프로필 아세테이트, 이소프로판올 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매화 분자이다.

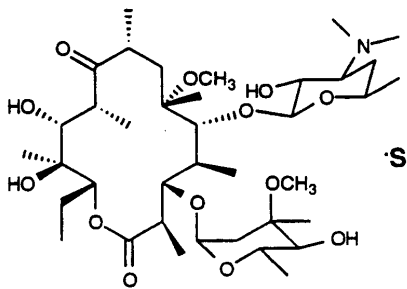
청구항 2.

삭제

청구항 3.

하기 화학식을 가지며, 분말 X선 회절 형태에서의 2 θ 각 위치가 $4.72^{\circ}\pm 0.2$, $6.60^{\circ}\pm 0.2$, $7.72^{\circ}\pm 0.2$, $9.30^{\circ}\pm 0.2$, $10.40^{\circ}\pm 0.2$, $11.10^{\circ}\pm 0.2$, $11.86^{\circ}\pm 0.2$, $12.72^{\circ}\pm 0.2$, $13.90^{\circ}\pm 0.2$, $15.02^{\circ}\pm 0.2$, $17.18^{\circ}\pm 0.2$, $18.50^{\circ}\pm 0.2$, $19.08^{\circ}\pm 0.2$, $19.68^{\circ}\pm 0.2$, $23.14^{\circ}\pm 0.2$ 및 $23.98^{\circ}\pm 0.2$ 임을 특징으로 하는,

분리된 결정성 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·에탄올레이트.



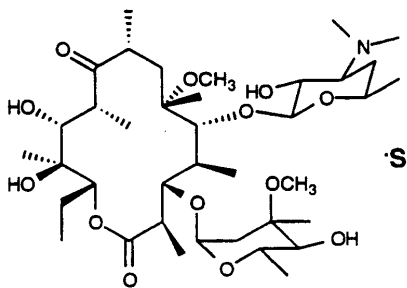
상기식에서,

S는 에탄올이다.

청구항 4.

하기 화학식을 가지며, 분말 X선 회절 형태에서의 2θ 각 위치가 $4.76^\circ \pm 0.2$, $6.70^\circ \pm 0.2$, $7.80^\circ \pm 0.2$, $9.128^\circ \pm 0.2$, $10.56^\circ \pm 0.2$, $11.96^\circ \pm 0.2$, $12.24^\circ \pm 0.2$, $12.36^\circ \pm 0.2$, $12.60^\circ \pm 0.2$, $12.84^\circ \pm 0.2$, $13.96^\circ \pm 0.2$, $15.16^\circ \pm 0.2$, $16.68^\circ \pm 0.2$, $17.28^\circ \pm 0.2$, $18.52^\circ \pm 0.2$, $19.18^\circ \pm 0.2$, $19.80^\circ \pm 0.2$, $20.56^\circ \pm 0.2$, $21.52^\circ \pm 0.2$ 및 $23.96^\circ \pm 0.2$ 임을 특징으로 하는,

분리된 결정성 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로필 아세테이트.



상기식에서,

S는 이소프로필 아세테이트이다.

청구항 5.

제1항에 있어서, 결정성 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·테트라하이드로푸란.

청구항 6.

제1항에 있어서, 결정성 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로판올레이트.

청구항 7.

제1항에 따른 치료학적 유효량의 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 항생제용 조성물.

청구항 8.

제1항에 따른 치료학적 유효량의 O형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 세균 감염 치료가 필요한 숙주 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 제외한 포유동물의 세균 감염 치료 방법.

청구항 9.

(a) 에리트로마이신 A를 6-O-메틸에리트로마이신 A로 변환시키는 단계;

(b) 단계 (a) 에서 제조된 6-O-메틸에리트로마이신 A를 에탄올, 이소프로필 아세테이트, 이소프로판올 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매로 처리하는 단계; 및

(c) O형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 결정을 분리시키는 단계를 포함하는, 제1항에서 정의한 O형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물의 제조 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 단계 (a)가

(i) 에리트로마이신 A를 에리트로마이신 A 9-옥심 유도체로 변환시키는 단계;

(ii) 단계 (i)에서 제조된 에리트로마이신 A 9-옥심 유도체의 2' 및 4"의 하이드록시 그룹을 보호하는 단계;

(iii) 단계 (ii)의 생성물을 메틸화제와 반응시키는 단계; 및

(iv) 단계 (iii)의 생성물을 탈보호 및 탈옥심화시켜 6-O-메틸에리트로마이신 A를 생성시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 11.

제10항에 있어서, 용매가 에탄올인 제조 방법.

청구항 12.

제11항에 따른 방법으로 제조된 O형 6-O-메틸에리트로마이신 A·에탄올레이트.

청구항 13.

제10항에 있어서, 용매가 이소프로필 아세테이트인 제조 방법.

청구항 14.

제13항에 따른 방법으로 제조된 O형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로필 아세테이트.

청구항 15.

제10항에 있어서, 용매가 이소프로판올인 제조 방법.

청구항 16.

제15항에 따른 방법으로 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·이소프로판올레이트.

청구항 17.

제10항에 있어서, 용매가 테트라하이드로푸란인 제조 방법.

청구항 18.

제17항에 따른 방법으로 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A·테트라하이드로푸란.

청구항 19.

제1항에 따른 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 약 25 내지 약 95%; 및 카보머 약 5 내지 약 75%를 포함하는 복합체.

청구항 20.

제19항에 따른 치료학적 유효량의 복합체를 세균 감염 치료가 필요한 숙주 포유동물에게 투여함을 포함하는, 인간을 제외한 포유동물의 세균 감염 치료 방법.

청구항 21.

제19항에 따른 복합체가 약제학적으로 허용되는 불활성 희석제 중에 현탁되어 있는, 항생제용 경구투여 현탁액.

청구항 22.

(a) 카보머를 유기 용매 속에 분산시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)의 분산액을 제1항에 따른 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물과 혼합시켜 반응 생성물을 생성시키는 단계를 포함하는,

제1항에 따른 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물 약 25 내지 약 95%와 카보머 약 5 내지 약 75%로 이루어진 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체의 제조 방법.

청구항 23.

제22항에 따른 방법으로 제조된 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물-카보머 복합체.

청구항 24.

제1항에 따른 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 약 0 내지 약 50℃의 온도에서 건조시키는 것을 포함하는, I형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조 방법.

청구항 25.

제1항에 따른 0형 6-O-메틸에리트로마이신 A 용매화합물을 약 70 내지 110℃의 온도에서 진공하에 가열시키는 것을 포함하는, II형 6-O-메틸에리트로마이신 A의 제조 방법.