

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0122406**
(33) Země priority: **KR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/KR2002/000761**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/085898**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 3146

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 413/14
A 61 K 31/351
A 61 K 31/7028

(71) Přihlašovatel:
HANMI PHARM. CO., LTD., Kyungki-do, KR;

(72) Původce:
Suh Kwee-Hyun, Kyungki-do, KR;
Kim Gi-Jeong, Seoul, KR;
Yoon Sang-Min, Kyungki-do, KR;
Seong Mi-Ra, Kyungki-do, KR;
Lee Gwan-Sun, Seoul, KR;

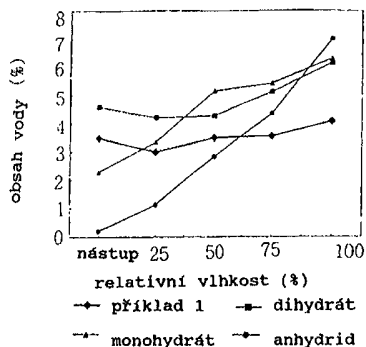
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Klathrát hydrátu azithromycinu s 1,2-
propylenglykolem, způsob jeho výroby a
farmaceutický prostředek ho obsahující**

(57) Anotace:

Je popsán klathrát hydrátu azithromycinu s 1,2-propylenglykolem, způsobu jeho výroby a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje. Klathrát, který je mnohem méně hydrofobický než hydrát arithromycinu, je užitečný pro výrobu léčiva pro léčení různých mikrobiálních infekcí.



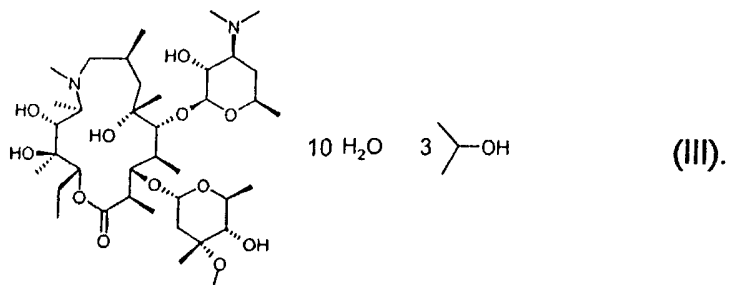
Tyto formy byly identifikovány studiiemi práškové rentgenové difrakce a diferenční skenovací kalorimetrie.

Anhydrid azithromycinu, který je popsán v USA patentu č. 4 517 359, je nekystalický produkt. Jeho vysoce hydrokopické vlastnosti nejsou tedy vhodné pro farmaceutický přípravek.

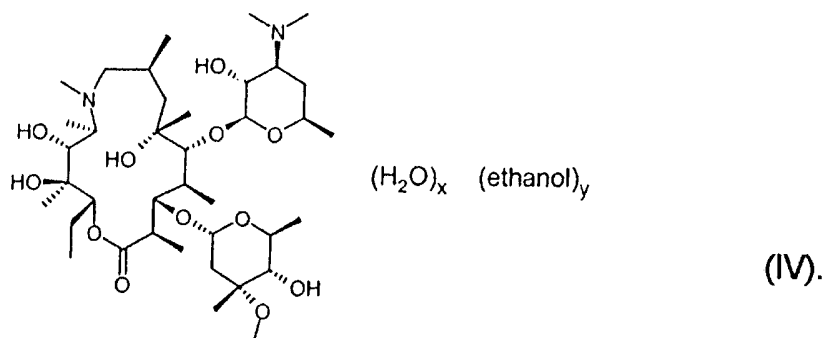
Dále pak – monohdrát azithromycinu (t.t. 136 °C), jak je popsán v USA patentu č. 4 474 768 a ve spisu WO č. 89/00576, je kystalický, ale má rovněž hydrokopické vlastnosti, což způsobuje, že je obtížné udržovat v něm obsah vody na stálé úrovni.

Spis WO č. 89/00576 popisuje způsob výroby dihydrátu azithromycinu (t.t. 126 °C) z monohdrátu azithromycinu rekrystalizací ze směsi tetrahydrofuranu, vody a alifatického uhlovodíku s 5 až 7 atomy uhlíku. I když tento dihydrát je méně hydrokopický než monohdrát, obsah vody musí být v něm během stupně sušení ve vakuu za relativně nízké teploty pečlivě udržován. Takový postup regulující obsah vody však není postačující pro odstranění toxického alifatického uhlovodíkového rozpouštědla používaného při rekrystalizaci. Na druhé straně však sušení ve vakuu při vyšší teplotě může vést k tvorbě dihydrátu azithromycinu, který má nežádoucí obsah vody.

Bylo uděláno mnoho pokusů vyvinout novou kystalovou nebo solvátovou formu azithromycinu. Například evropský spis č. 0 984 020 popisuje klathrát monohdrátu azithromycinu s isopropanolem vzorce III



Spis WO č. 00/32203 popisuje ethanolový solvát hydrátu azithromycinu obecného vzorce IV

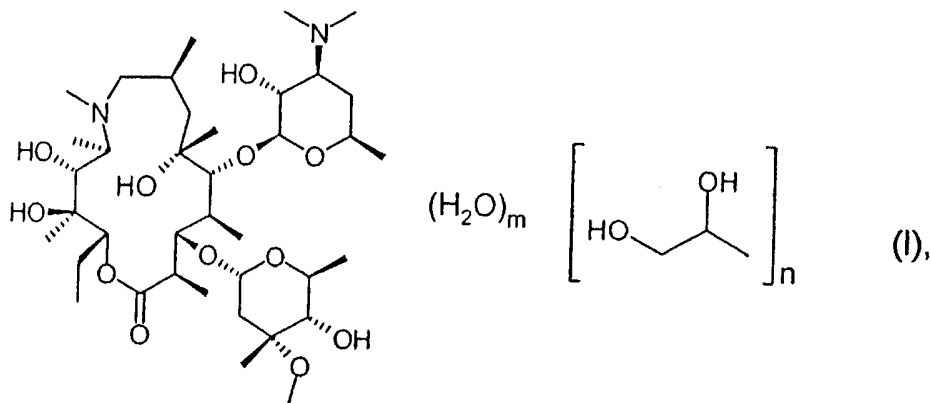


Existuje však potřeba vyvinout zlepšenou krystalovou formu krystalu azithromycinu vhodnou pro farmaceutické aplikace.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je tedy nová forma azithromycinu, která může být užitečná pro přípravu léčiva pro léčení různých mikrobiálních infekcí.

V souladu s předloženým vynálezem se získává nový klathrát hydrátu azithromycinu s 1,2-propylenglykolem obecného vzorce I



v němž m znamená číslo od 1 do 2 a n znamená číslo od 0,20 do 0,40.

Předložený vynález dále poskytuje způsob výroby klathrátu obecného vzorce I, který obsahuje tyto stupně: a) azithromycin se rozpustí v acetonu a k tomuto roztoku se přidá 1,2-propylenglykol a voda, takže se získá krystalický produkt, a b) vytvořené krystaly se zfiltrují, promyjí se vodou a vysuší, takže se vyrobí krystaly azithromycinového klathrátu.

Předložený vynález poskytuje také farmaceutický prostředek pro léčbu mikrobiální infekce, který obsahuje klathrát obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

V následující části popisu je uveden stručný popis obrázků.

Shora uvedené a další předměty a znaky předloženého vynálezu se stanou zřejmější z následujícího popisu vynálezu, jestliže se vezmou v úvahu společně s doprovázejícími obrázky, které ukazují:

obrázek 1: práškové rentgenové difrakční spektrum sloučeniny podle předloženého vynálezu,

obrázek 2: práškové rentgenové difrakční spektrum monohydrátu azithromycinu,

obrázek 3: práškové rentgenové difrakční spektrum dihydrátu azithromycinu,

obrázek 4: sken diferenční skenovací kalorimetrie sloučeniny podle předloženého vynálezu,

obrázek 5: sken diferenční skenovací kalorimetrie monohydrátu azithromycinu,

obrázek 6: sken diferenční skenovací kalorimetrie dihydrátu azithromycinu a

obrázek 7: srovnání hydroskopických vlastností sloučeniny podle předloženého vynálezu, anhydridu, monohydrátu a dihydrátu azithromycinu.

V další části tohoto spisu bude předložený vynález podrobně popsán.

Sloučenina obecného vzorce I se může vyrobit 1) rozpuštěním azithromycinu ve vhodném množství acetonu, s výhodou ve 2 až 10 ml acetonu na gram azithromycinu. K tomuto roztoku se přidá 1,2-propylenglykol v množství 0,25 až 2,5 ml na 1 ml acetonu, při čemž se teplota udržuje na teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu acetonu. Přidá se voda v množství 1 až 3 ml na ml acetonu a směs se míchá 30 minut až 4 hodiny za teploty v rozmezí od 0 °C do teploty místnosti. Vysrážené krystaly se zfiltrují, tyto krystaly se promyjí vodou a suší se 12 až 24 hodin při teplotě v rozmezí od 40 °C do 45 °C.

1,2-Propylenglykolová část klathrátu podle vynálezu je v podstatě netoxická (LD_{50} : 20 ml/kg při orálním podávání krysám) a může existovat ve formě racemátu, S-isomeru nebo R-isomeru.

Azithromycin, který se používá při přípravě klathrátu podle vynálezu, může znamenat anhydrid, monohdrát, dihydrát, isopropanolový klathrát nebo ethanolový solvát azithromycinu známé z oblasti techniky nebo jejich směs a může se připravovat jakýmkoliv ze způsobů popsaných v USA patentech č. 4 517 359 a 4 474 768 a v korejské patentové přihlášce číslo 2001-14659.

Nová klathrátová sloučenina podle předloženého vynálezu taje přibližně při 130 °C, v DSC skenu vykazuje endothermní maximum při 150,8 °C a tepelnou kapacitu 104,42 J/g, jak je uvedeno na obrázku 4. Tyto tepelné vlastnosti jsou zcela odlišné od vlastností monohdrátové formy (endothermní maximum při 145,44 °C a tepelná kapacita 137,37 J/g) nebo dihydrátové formy (endothermní maximum při 142,72 °C a tepelná kapacita 160,15 J/g), jak je uvedeno na obrázku 5, respektive na obrázku 6.

Krystalová struktura klathrátové sloučeniny podle předloženého vynálezu se liší od struktury monohdrátové a dihydrátové formy, jako ukazuje prášková rentgenová difrakce na obr. 1, respektive na obr. 2, respektive na obr. 3.

Obsah vody klathrátu podle vynálezu, stanovený Karl-Fischerovým analyzátozem vody, je v rozmezí od 2,3 do 4,6 % hmotn., s výhodou od 3,0 do 4,0 % hmotn., výhodněji od 3,1 do 3,7 % hmotn., zatímco obsah 1,2-propylenglykolu stanovený plynovou chromatografií nebo $^1\text{H-NMR}$ spektroskopii je v rozmezí od 2,1 do 4,1 %, s výhodou od 2,4 do 3,8 % hmotn.

Klathrát podle vynálezu obecného vzorce I má hodnotu m s výhodou $1,5 \pm 0,2$ a hodnotu n $0,30 \pm 0,06$.

Klathrátová sloučenina podle vynálezu je mnohem méně hyroskopická než anhydrid azithromycinu nebo monohydrát azithromycinu a obsah vody v ní zůstává více nebo méně konstantní, jestliž se skladuje ve vlhkých podmínkách, na rozdíl od dihydrátu azithromycinu.

Klathrátová sloučenina podle předloženého vynálezu se může používat při sestavování různých farmaceutických prostředků pro léčení různých mikrobiálních infekcí. Takový prostředek obsahuje klathrát podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelnými excipients a nosiči, které se mohou podávat orálně, injekčně, rektálně, transdermálně, bukálně nebo nosem. Mezi vhodné formy pro orální podávání patří tablety, lisované nebo potahované tablety, dražé, sáčky prášku pro rekonstituci, tobolky z tvrdé nebo měkké želatiny, sirupy a emulze aj. Mezi vhodné formy pro parenterální podávání patří vodný nebo nevodný roztok a emulze, zatímco mezi vhodné formy pro rektální podávání patří čípky s hydrofilními nebo hydrofóbními ředidly. Pro místní aplikaci tento vynález poskytuje masti nebo aerosolové přípravky známé z oblasti techniky; pro transdermální podávání existují vhodné dodávací systémy, jak je známo z oblasti techniky. Pro nosní podávání existují vhodné aerosolové dodávací systémy známé v oblasti techniky.

Tento vynález bude lépe pochopen z následujících příkladů. Tyto příklady však ilustrují, ale neomezují tento vynález. Odborníci z oblasti techniky okamžitě ocení, že diskutované specifické způsoby a výsledky jsou pro tento vynález pouze ilustrativní, jak je úplněji popsáno v nárocích, které dále následují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

100 g anhydridu azithromycinu se rozpustí ve 300 ml acetonu a k tomuto roztoku se přidá 100 ml 1,2-propylenglykolu. Tento roztok se míchá 10 minut za teploty místnosti. Pro iniciaci srážení azithromycinových krystalů se přikape 500 ml vody. Tento roztok se míchá 2 hodiny za teploty místnosti, sraženina se odfiltruje, promyje se intenzivně vodou a potom se suší 20 hodin při 40 °C. Získá se tak 96 g klathrátu hydrátu azithromycinu s 1,2-propylenglykolem. T.t. 129 až 131 °C. Obsah vody stanovený Karl Fischerovým analyzátozem vody byl 3,5 % hmotn. Obsah 1,2-propylenglykolu stanovený plynovou chromatografií byl 3,3 % hmotn.

Příklad 2

20 g monohdrátu azithromycinu se rozpustí ve 100 ml acetonu a k tomuto roztoku se přidá 15 ml 1,2-propylenglykolu. Tento roztok se míchá 10 minut za teploty místnosti. Pro iniciaci srážení azithromycinových krystalů se přikape 200 ml vody. Tento roztok se míchá 2 hodiny za teploty 0 až 5 °C. Sraženina se odfiltruje, promyje se intenzivně vodou a potom se suší 20 hodin při 40 °C. Získá se tak 18,2 g klathrátu hydrátu azithromycinu s 1,2-propylenglykolem. T.t. 130 až 132 °C. Obsah vody byl 3,4 % hmotn. Obsah 1,2-propylenglykolu byl 3,2 % hmotn.

Příklad 3

20 g monohdrátu azithromycinu se rozpustí ve 120 ml acetonu a k tomuto roztoku se přidá 15 ml 1,2-propylenglykolu. Tento roztok se míchá 10 minut za teploty místnosti. Pro iniciaci srážení azithromycinových krystalů se

přikape 180 ml vody. Tento roztok se míchá 3 hodiny za teploty 0 až 5 °C. Sraženina se odfiltruje, promyje se intenzivně vodou a potom se suší 20 hodin při 40 °C. Získá se tak 17,6 g klathrátu hydrátu azithromycinu s 1,2-propylenglykolem. T.t. 130 až 132 °C. Obsah vody byl 3,4 % hmotn. Obsah 1,2-propylenglykolu byl 3,5 % hmotn.

Testovací příklad 1

Sloučenina získaná v příkladu 1, monohydrát azithromycinu a dihydrát azithromycinu získané způsoby podle USA patentu č. 5 869 629, se podrobí měření diferenční skenovací kalorimetrií (tepelná rychlost 10 °C/minutu). Sloučenina podle vynálezu z příkladu 1 vykazovala endothermní maximum při 150,8 °C a tepelnou kapacitu 104,42 J/g, jak je uvedeno na obrázku 4. Naopak monohydrát azithromycinu vykazoval endothermní maximum při 145,44 °C a tepelnou kapacitu 137,37 J/g (obrázek 5), zatímco dihydrát azithromycinu vykazoval endothermní maximum při 142,72 °C a tepelnou kapacitu 160,15 J/g (obrázek 6).

Rentgenová difrakční spektra shora uvedených tří sloučenin jsou ilustrována na obrázcích 1, 2 a 3. Rentgenové výsledky jsou shrnuty v tabulce 1 a ukazují, že sloučenina podle předloženého vynálezu má krystalovou strukturu, která je zcela odlišná od struktur známých sloučenin.

Hydroskopické vlastnosti každé sloučeniny, získané v příkladu 1 (1), dihydrátu azithromycinu (2), monohydrátu (3) a anhydridu (4), byly stanoveny tak, že vzorky byly vystaveny působení relativní vlhkosti 25 %, 50 %, 75 % nebo 100 % hmotn. po dobu 7 dnů. Obsah vody byl měřen způsobem podle Karl Fischera. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 7.

Tabulka 1

ozařování: Cu-Ka1		podmínky: 20 kV/126 mA
divergence: 1 °		způsob skenování: kontinuální
scattering slit: 1 °		rychlost skenování: 5 °/minutu
receiving slit: 0,15 mm		stupně skenování: 0,02 °
2 theta (° 2 ϕ)	hodnota d (10 ⁻¹ nm)	I/I ₀ (≥ 2)
6,200	14,2437	3
7,300	12,0996	5
7,820	11,2962	32
8,220	10,7474	2
9,740	9,0733	100
10,220	8,6482	2
11,140	7,9360	29
11,900	7,4308	7
12,220	7,2369	6
12,500	7,0754	22
13,880	6,3749	12
14,640	6,0456	16
15,220	5,8165	12
15,400	5,7490	12
15,700	5,6398	6
15,940	5,5554	6
16,620	5,3296	6
16,960	5,2235	10
17,220	5,1452	9
17,460	5,0750	11
18,060	4,9078	2

18,300	4,8439	3
18,500	4,7920	5
19,040	4,6573	12
19,660	4,5118	9
19,980	4,4403	12
20,400	4,4398	10
20,860	4,2549	8
21,740	4,0846	4
22,320	3,9798	3
22,640	3,9242	5
23,220	3,8275	2
23,540	3,7762	3
23,960	3,7109	3
24,520	3,6274	4
24,720	3,5985	3
25,260	3,5228	2
25,500	3,4902	3
26,200	3,3985	4
28,440	3,1357	2
31,080	2,8751	2
33,600	2,6650	2

Tabulka 2

	(1)	(2)	(3)	(4)
nástup	3,50	4,58(4,1)	2,30(3,2)	0,22
relativní vlhkost 100 %	4,06	6,11(5,2)	6,29(7,2)	7,00
relativní vlhkost 75 %	3,55	5,10(4,6)	5,41(6,6)	4,33
relativní vlhkost 50 %	3,50	4,25(4,6)	5,13(5,6)	2,85
relativní vlhkost 25 % (33 %)	3,01	4,20(2,5)	3,35(2,3)	1,11
vypočtený obsah vody (%)	3,38 ¹⁾	4,60	2,35	0,00
nalezeno-vypočteno (rozdíl, %)	-0,37	-0,4	+1	+1,11
	+0,68	+1,51	+3,94	+7,00
		(-2,1-+0,6)	(-0,05-+4,84)	
rozsah rozdílu (%)	1,05	1,91(2,7)	3,94(4,9)	7,00

Poznámka:

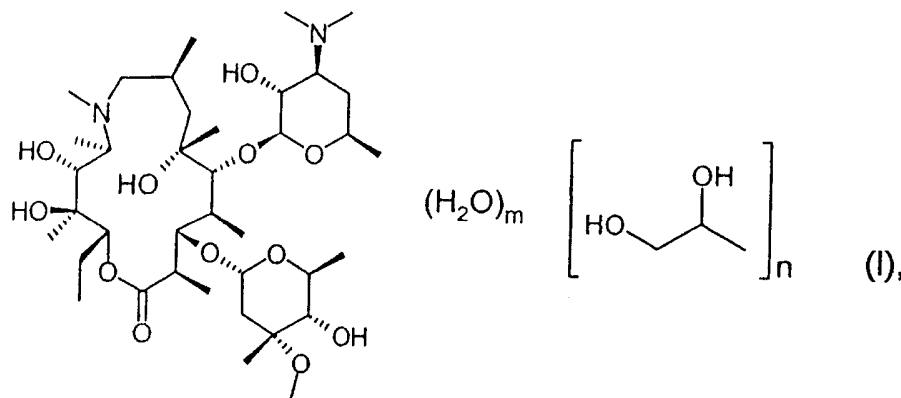
- 1) Vypočteno na základě $m = 1,5$ a $n = 0,30$ v obecném vzorci I.
- 2) Čísla v závorkách jsou hodnoty získané po 3 dnech při odpovídající relativní vlhkosti.

Tabulka 2 jasně ukazuje, že nová klathrátová sloučenina podle předloženého vynálezu je mnohem méně hydrofobická než ostatní sloučeniny.

I když jsou zde popsána a ilustrována provedení předmětného vynálezu, je zřejmé, že mohou existovat různé změny a modifikace, aniž by tím došlo k odchýlení se od ducha a rozsahu předloženého vynálezu, který by měl být omezen pouze rozsahem připojených nároků.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Klathrátová sloučenina hydrátu azithromycinu s 1,2-propylenglykolem obecného vzorce I



- v němž m znamená číslo od 1 do 2 a n znamená číslo od 0,20 do 0,40.
2. Klathrátová sloučenina podle nároku 1, v němž obsah vody je v rozmezí od 2,3 do 4,6 % hmotn. a obsah 1,2-propylenglykolu je mezi 1,9 a 3,8 % hmotn.
3. Způsob výroby azithromyciové klathrátové sloučeniny obecného vzorce I, vyznačující se tím, že a) azithromycin se rozpustí v acetonu a k tomuto roztoku se přidá 1,2-propylenglykol, takže se získá krystalický produkt, a b) vytvořené krystaly se zfiltrují, promyjí se vodou a vysuší, takže se vyrobí krystaly azithromycinového klathrátu.
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se použijí 2 až 10 ml acetonu na gram azithromycinu.

5. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije 0,25 až 2,5 ml 1,2-propylenglykolu na mililitr acetonu.
6. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije 1 až 3 ml vody na ml acetonu.
7. Farmaceutický prostředek pro léčení mikrobiální infekce, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že obsahuje klathrátovou sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

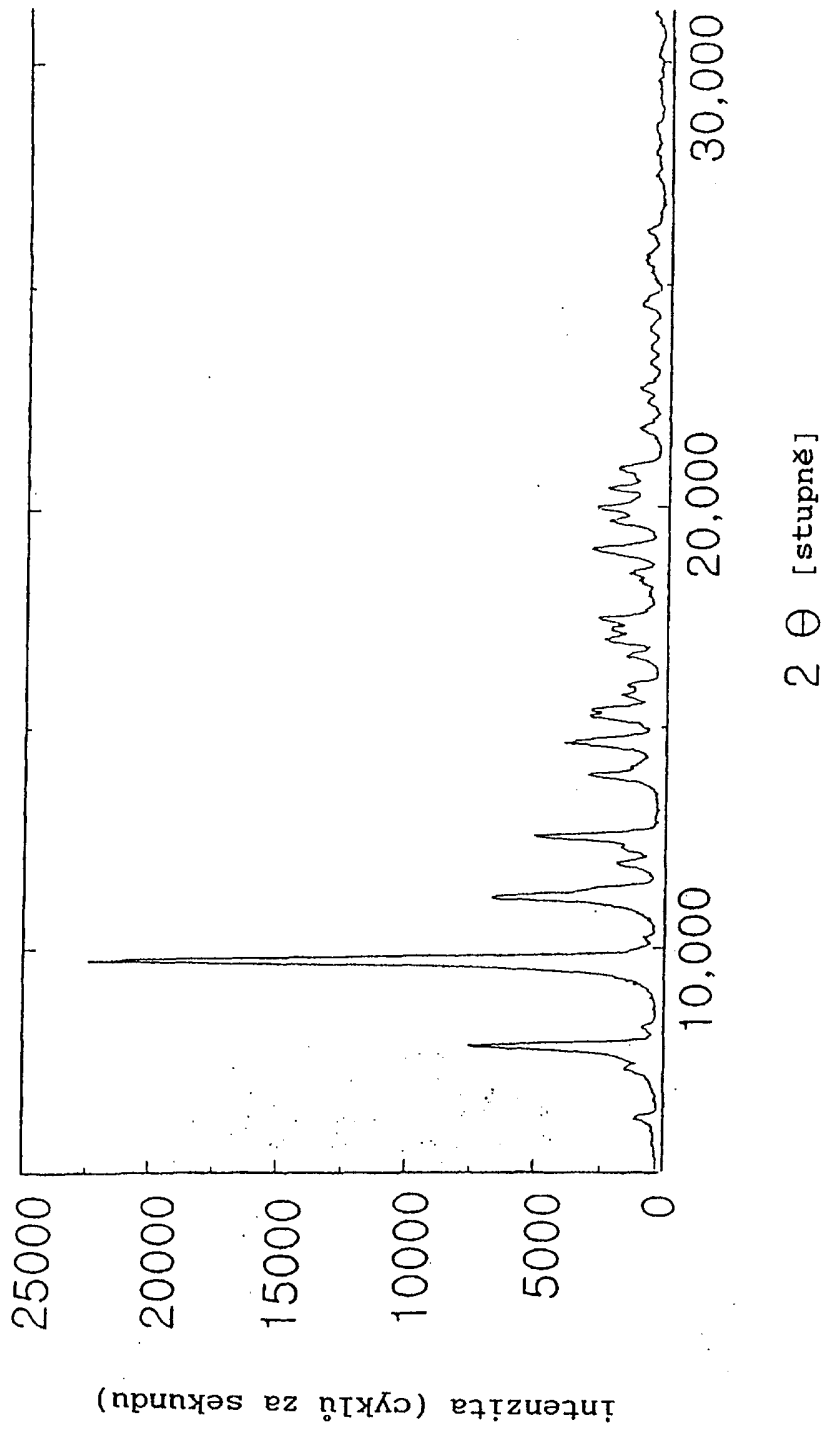
Zastupuje:

19.11.03

PV 2003-3146

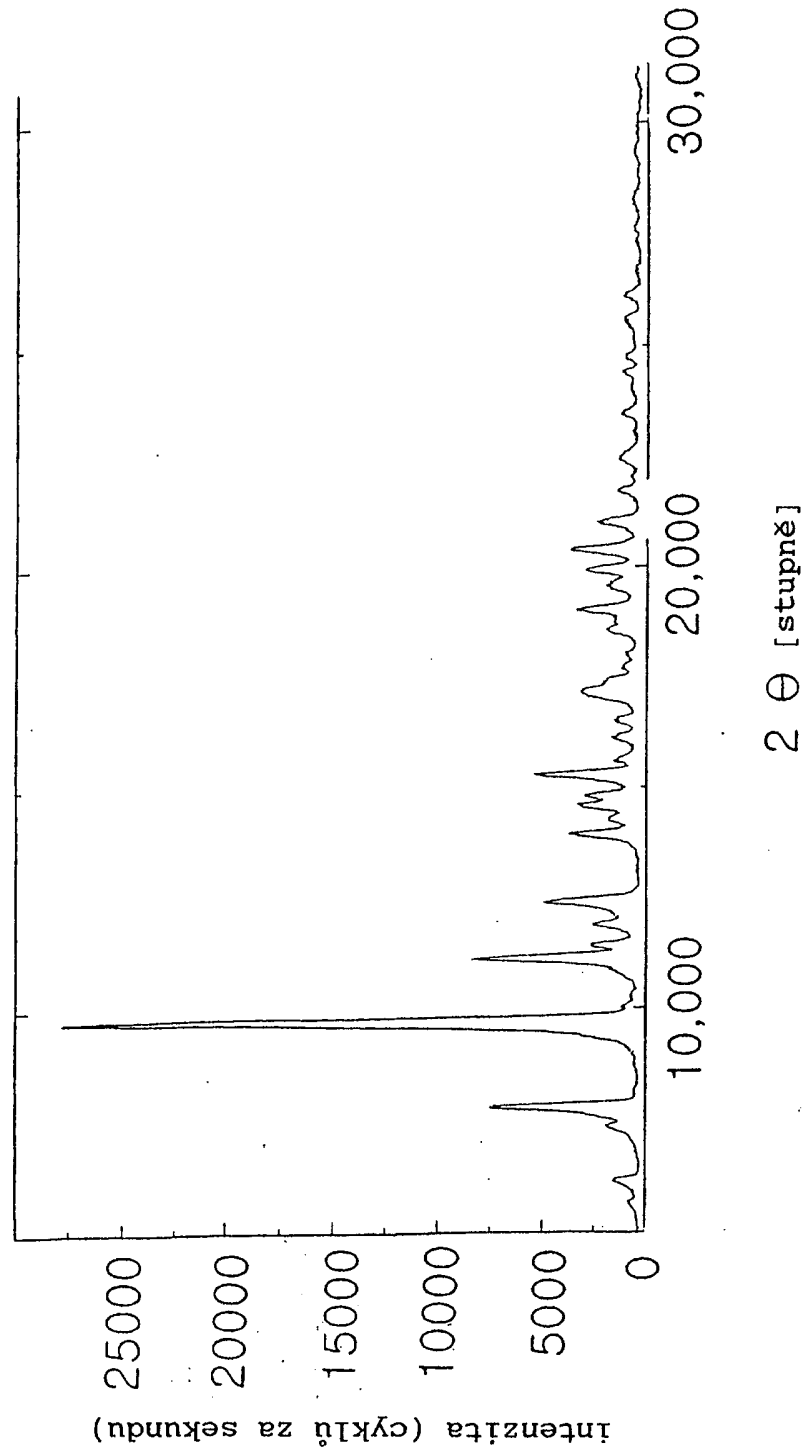
1/7

Obr. 1



num.

Obr. 2

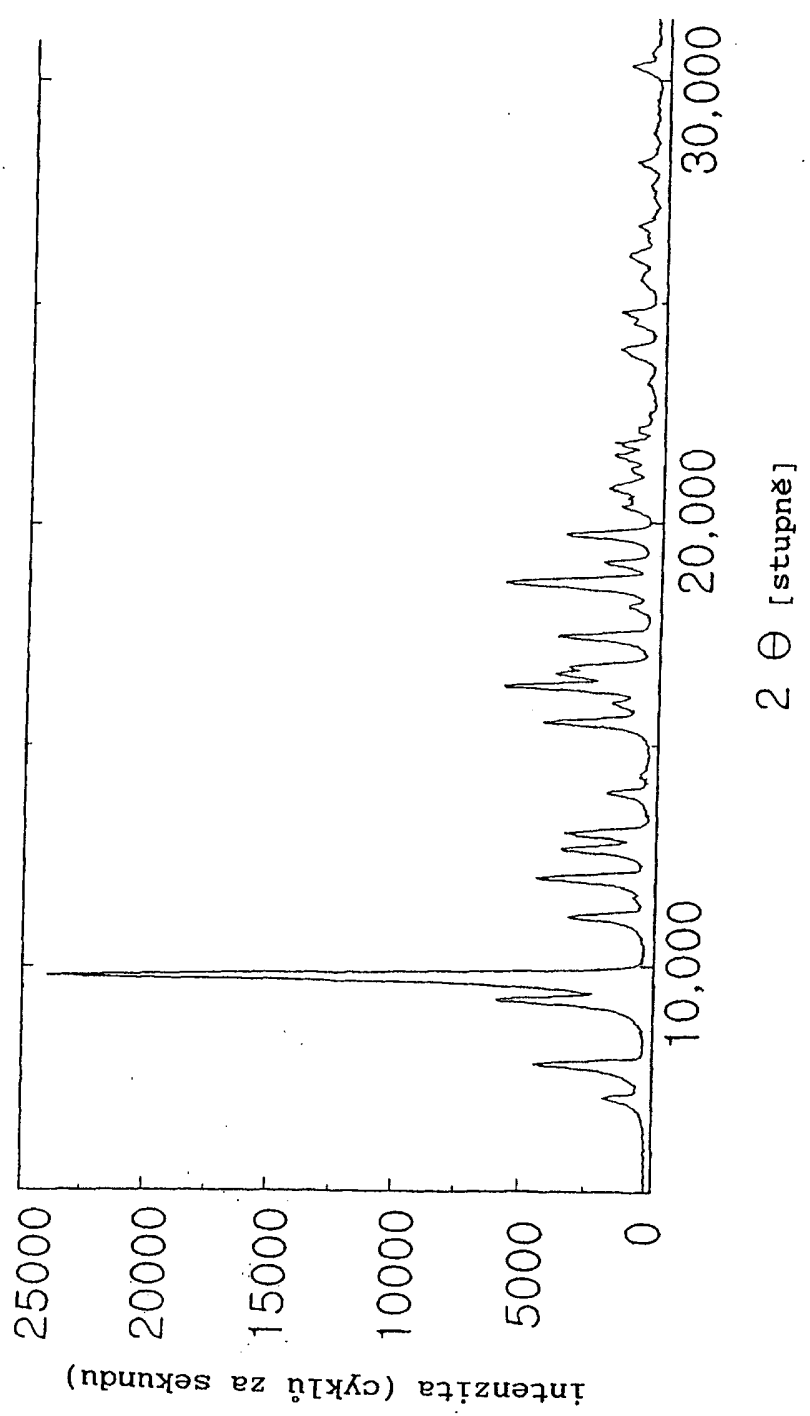


Mem.

19.11.03

PV 2003-3146

Obr. 3



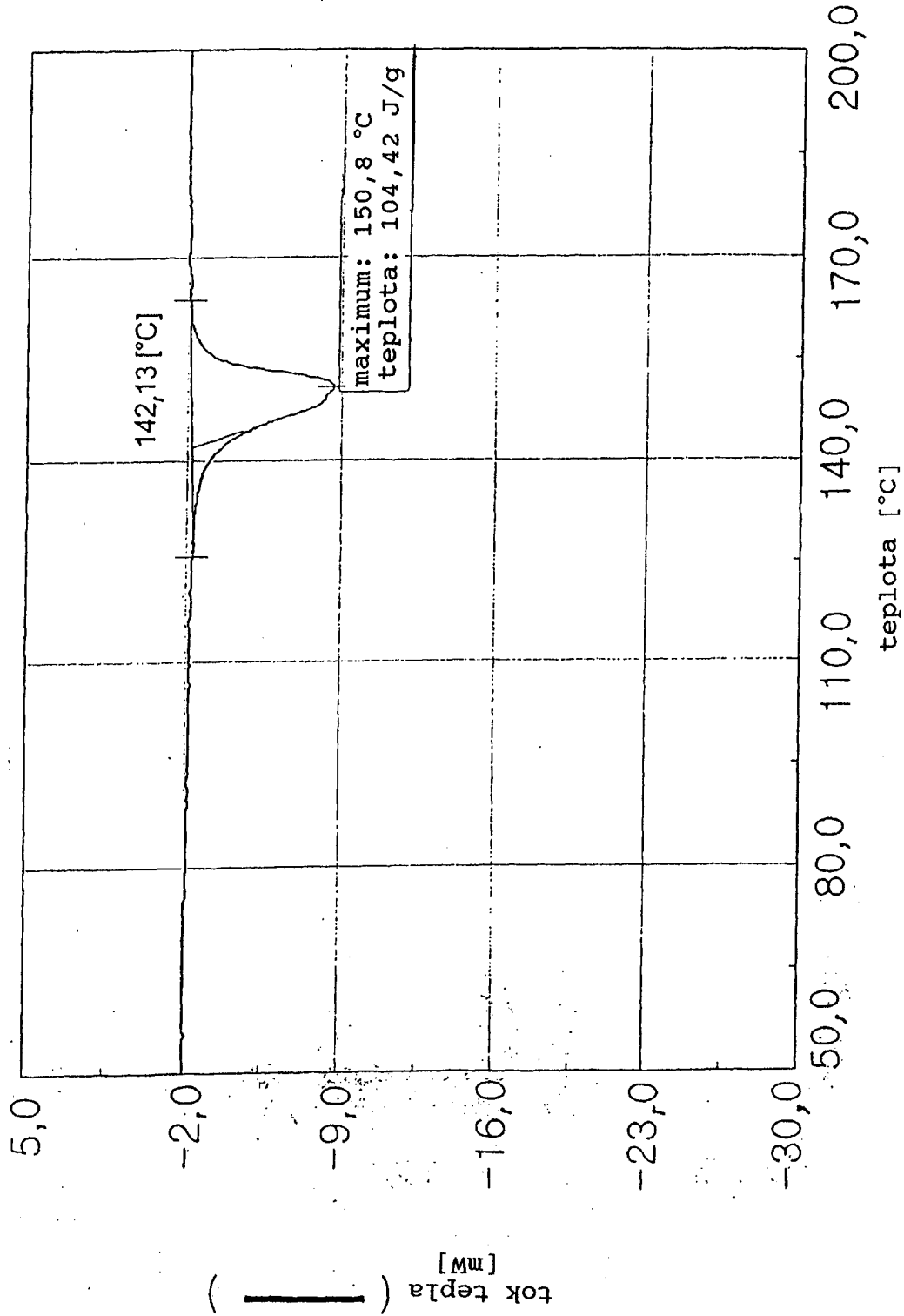
Atom

19.11.03

PV 2003-3146

4/7

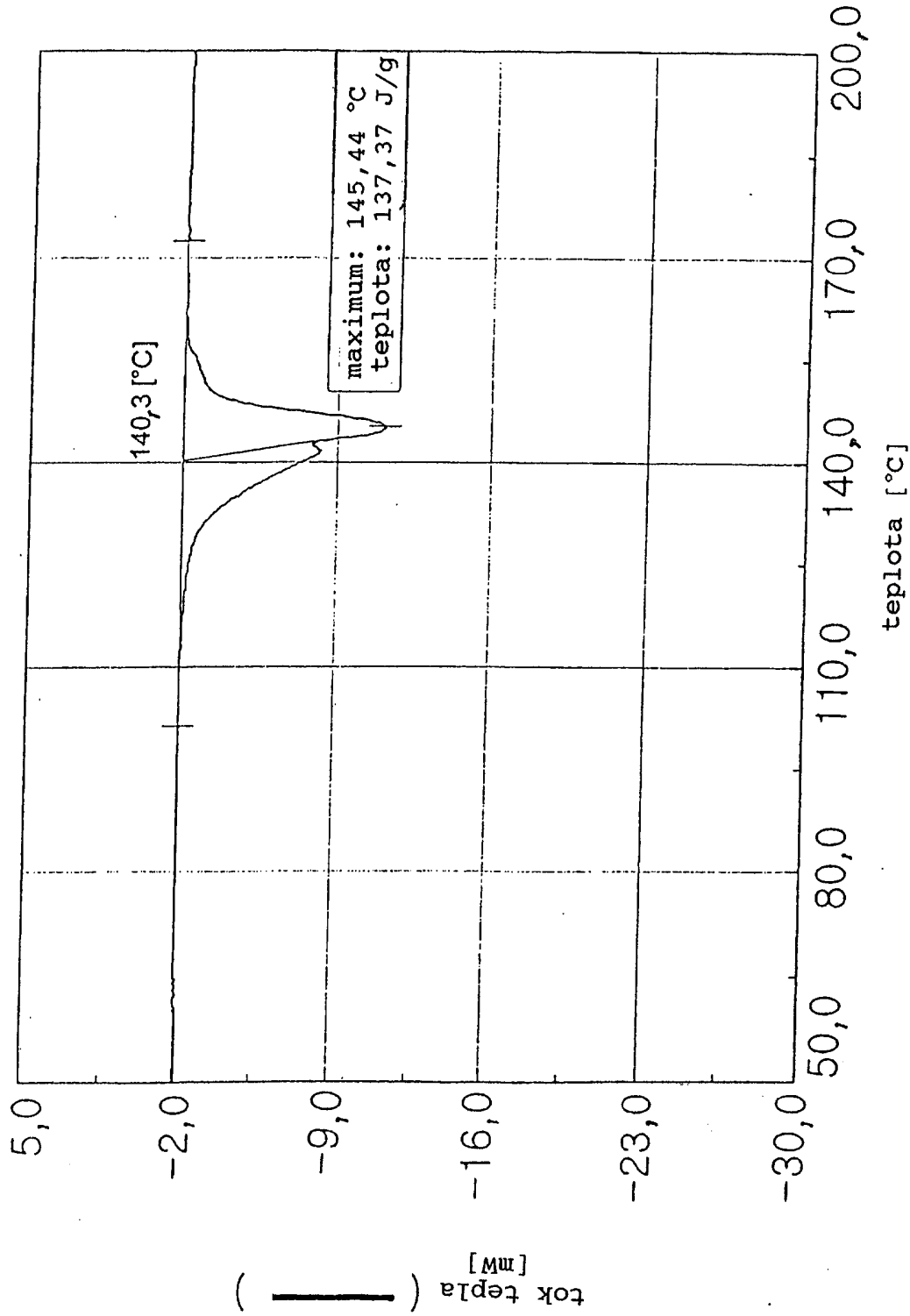
Obr. 4



Mem.

5/7

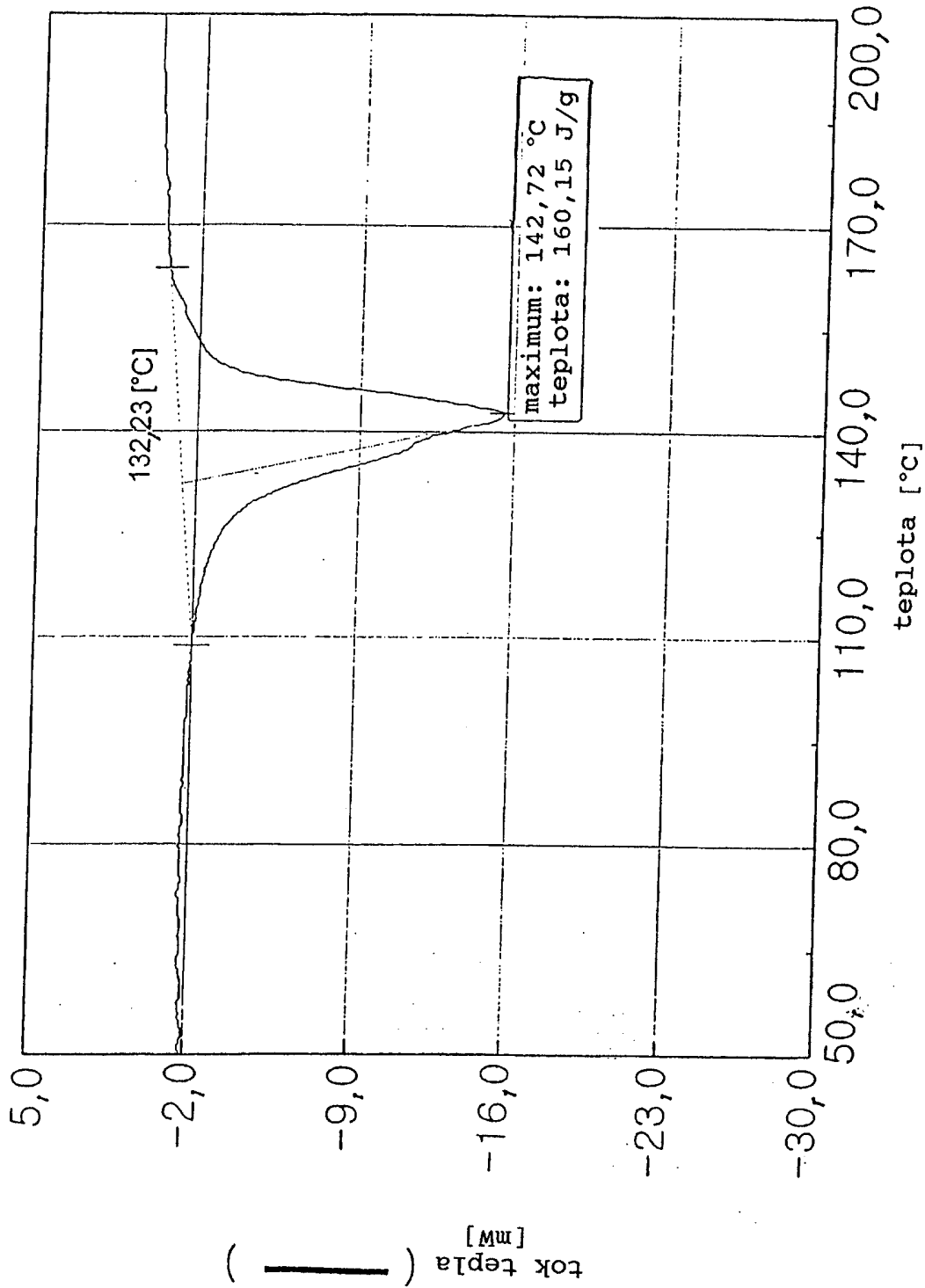
Obr. 5



mom

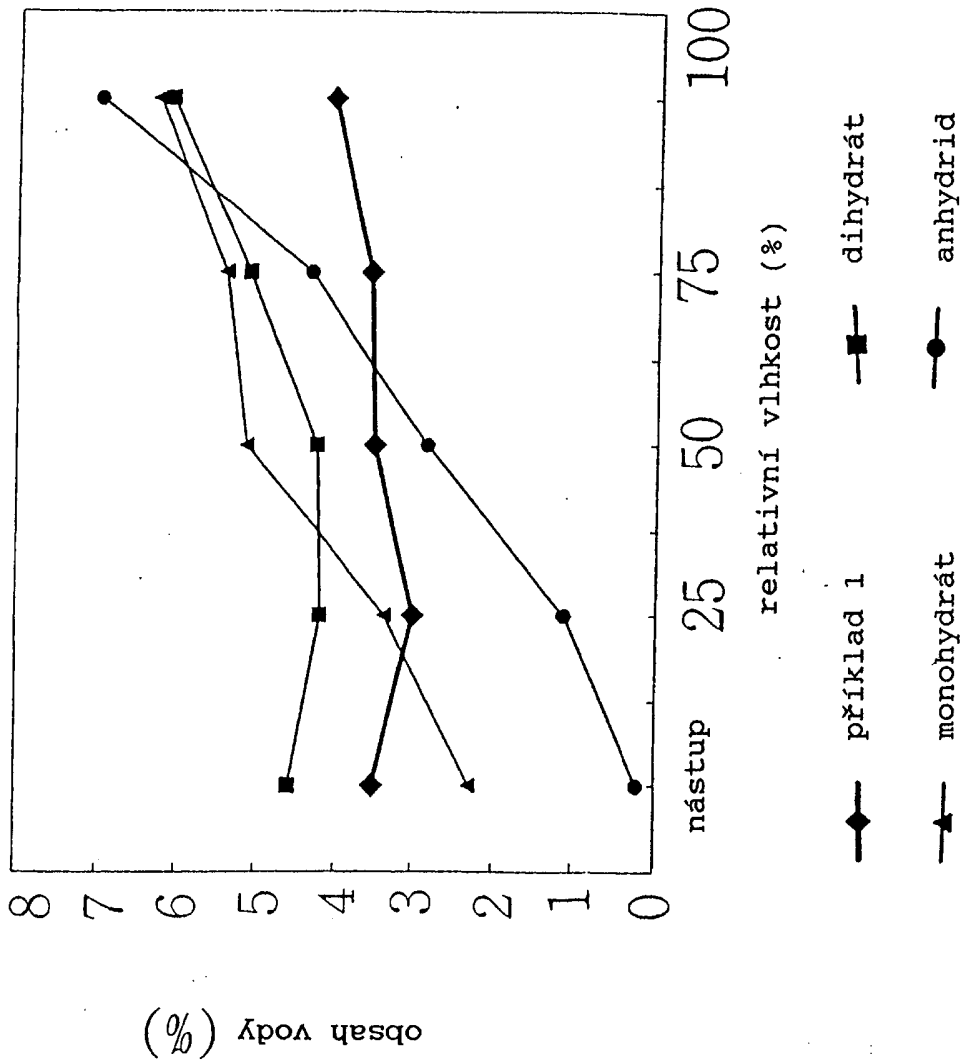
6/7

Obr. 6



Mim.

Obr. 7



Mem.