

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

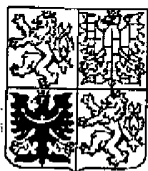
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

99-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/681723**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/13128**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/04573**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 17/08

(71) Přihlášovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL,
US;

(72) Původce:

Liu Jih-Hua, Green Oaks, IL, US;
Riley David A., Kenosha, WI, US;
Spanton Stephen G., Green Oaks, IL, US;

(74) Zástupce:

Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou
12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Krystalická forma I clarithromycinu

(57) Anotace:

Antibiotikum 6-O-methylerytromycin A forma I jakožto jedna z krystalických forem 6-O-methylerytromycinu /clarithromycinu/. Popsaná krystalická forma má vlastní rychlost rozpouštění rovnou přibližně trojnásobku rychlosti rozpouštění pro krystaly formy II, při zachování stejného spektra antibakteriální aktivity. Způsob přípravy formy I zahrnuje přeměnu erytromycinu A na 6-O-methylenerytromycin A, reakci 6-O-methylerytromycinu s rozpouštědlem, následnou izolací a sušením izolátu 6-O-methylerytromycinu A při teplotě mezi okolní teplotou a přibližně 70°C za vzniku formy I.

CZ 99-99 A3

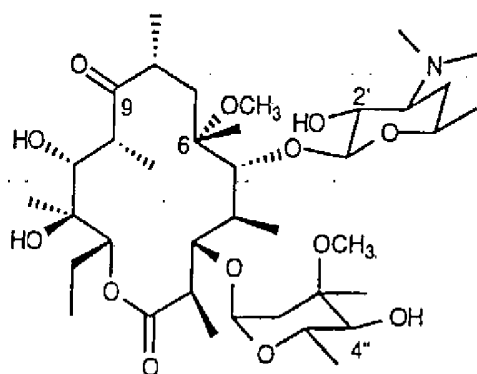
Krystalická forma I clarithromycinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučeniny mající terapeutický význam a způsobu pro její přípravu. Přesněji, předkládaný vynález se týká nové sloučeniny 6-O-methylerythromycinu A, krystalické formy I, způsobu pro její přípravu, farmaceutických přípravků obsahujících tuto sloučeninu a způsobu jejího použití jako terapeutického činidla.

Dosavadní stav techniky

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



6-O-methyl erythromycin A

které vykazuje vynikající antibakteriální aktivitu proti gram-pozitivním bakteriím, některým gram-negativním bakteriím, anaerobním bakteriím, Mycoplasma a Chlamydia. Je stabilní

za kyselých podmínek a je účinné při orálním podání.
Clarithromycin je použitelnou terapií pro infekce horního
respiračního traktu u dětí a dospělých.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1a, 1b a 1c ukazují, v příslušném pořadí, rentgenové
difrakční spektrum v prášku, infračervené spektrum a diferenční
scanning kalorimetrický (DSC) termograf formy I
6-O-methylerythromycinu A.

Obr. 2a, 2b a 2c ukazují, v příslušném pořadí, rentgenové
difrakční spektrum v prášku, infračervené spektrum a diferenční
scanning kalorimetrický (DSC) termograf formy II
6-O-methylerythromycinu A.

Podstata vynálezu

Zjistili jsme, že 6-O-methylerythromycin A může existovat v
alespoň dvou různých krystalických formách, které jsou kvůli
identifikaci označeny "forma I" a "forma II". Krystalické formy
jsou identifikovány podle charakteru jejich infračerveného
spektra, diferenčního scanning kalorimetrického termogramu a
rentgenové difrakce v prášku. Forma I a forma II mají stejné
spektrum antibakteriální aktivity, ale forma I krystalů má
neočekávaně vlastní rychlost rozpouštění rovnou přibližně
trojnásobku rychlosti pro krystaly formy II. Výzkum v naší
laboratoři ukázal, že 6-O-methylerythromycin A při
rekrytalizaci z ethanolu, tetrahydrofuranu, isopropylacetatu
a isopropanolu, nebo směsí ethanolu, tetrahydrofuranu,
isopropylacetatu a isopropanolu s běžnými organickými

rozpouštědly vede ke vzniku výlučně krystalů formy I, což doposud nebylo identifikováno.

Léky, které jsou v současnosti na trhu, jsou připraveny z termodynamicky stabilnějších krystalů formy II. Proto vyžaduje příprava současných komerčních léků přeměnu krystalů formy I na formu II. Typicky je toto provedeno zahříváním krystalů formy I ve vakuu při teplotě vyšší než 80 °C. Proto vede objev nové formy 6-O-methylerythromycinu A, která může být připravena bez zpracování při vysoké teplotě, ke značnému zlevnění zpracování. Kromě toho, lepší charakteristiky rozpustnosti formy I vzhledem k formě II zvyšují biodostupnost antibiotika a umožňují přípravu výhodnějšího přípravku.

V souladu s tím poskytuje předkládaný vynález v hlavním provedení nové krystalické antibiotikum nazvané 6-O-methylerythromycin A forma I, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Předkládaný vynález také obsahuje farmaceutické přípravky, které obsahují terapeuticky účinné množství 6-O-methylerythromycinu A formy I v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se dále týká způsobu pro léčbu bakteriálních infekcí u savců, kteří potřebují takovou léčbu, ve kterém je savcům podáno terapeuticky účinné množství formy I 6-O-methylerythromycinu A.

V jiném provedení obsahuje předkládaný vynález způsob pro přípravu formy I 6-O-methylerythromycinu A, který obsahuje:

(a) přeměnu erythromycinu A na 6-O-methylerythromycin A;

(b) reakci 6-O-methylerythromycinu A s rozpouštědlem

vybraným ze skupiny skládající se z (i) ethanolu, (ii) isopropylacetatu, (iii) isopropanolu, (iv) tetrahydrofuranu, a (v) směsí prvního rozpouštědla vybraného ze skupiny skládající se z ethanolu, isopropylacetatu, isopropanolu a tetrahydrofuranu a druhého rozpouštědla vybraného ze skupiny skládající se z uhlovodíků o 5 až 12 atomech uhlíku, ketonu o 3 až 12 atomech uhlíku, esterů karboxylové skupiny o 3 až 12 atomech uhlíku, etheru o 4 až 10 atomech uhlíku, benzenu, benzenu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z alkylu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, alkoxy o jednom až čtyřech atomech uhlíku, nitro a halogenu, a polárního rozpouštědla;

(c) izolaci krystalického 6-O-methylerythromycinu A vyrobeného v kroku (b); a

(d) sušení izolátu 6-O-methylerythromycinu A kroku (c) při teplotě mezi okolní teplotou a přibližně 70 °C za vzniku 6-O-methylerythromycinu A, formy I.

6-O-methylerythromycin A je připraven methylací 6-hydroxy skupiny erythromycinu A. Nicméně, kromě 6-pozice obsahuje erythromycin A hydroxy skupiny v pozicích 11, 12, 2' a 4'', a dusík ve 3' pozici, kde všechny tyto skupiny jsou potenciálně reaktivní s alkylačními činidly. Proto je nutné chránit různé reaktivní skupiny před alkylací 6-hydroxy skupiny. Reprezentativní přípravky 6-O-methylerythromycinu A jsou

popsány v U.S. patentech č. 4331803, 4670549, 4672109 a 4990602 a v Evropské patentové přihlášce 260938 HB, které jsou zde uvedeny jako odkaz. Po konečném odstranění chránících skupin může 6-O-methylerythromycin A existovat jako solidní, semisolidní substance nebo jako sirup obsahující zbytková rozpouštědla z reakcí odstranění ochranných skupin, anorganické soli a další nečistoty. Forma I 6-O-methylerythromycinu A může být rekrystalizována přímo ze sirupu nebo semisolidní substance za použití rozpouštědel popsaných výše. Alternativně, pokud surový reakční produkt solidifikuje, pak může být solidní substance rekrystalizována z jakéhokoliv rozpouštědla popsaného výše. Čistá forma I 6-O-methylerythromycinu A může být získána rekrystalizací formy II nebo směsí formy I a formy II z jakéhokoliv systému rozpouštědel popsaného výše. Termín "6-O-methylerythromycin A", jak je zde použit, znamená formu I nebo II 6-O-methylerythromycinu A v jakémkoliv stupni čistoty, nebo jejich směsi.

Termín "ošetření" označuje krystalizaci nebo rekrystalizaci 6-O-methylerythromycinu A jak je definován výše z jakéhokoliv systému rozpouštědel popsaného výše.

Termín "uhlovodík", jak je zde použit, označuje alkany s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající vzorec C_nH_{2n+2} . Uhlovodíky použitelné ve směsích rozpouštědel podle předkládaného vynálezu zahrnují hexan, heptan, oktan a podobně.

Termín "alkyl" označuje monovalentní skupinu odvozenou od nasyceného uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem pomocí odstranění jednoho atomu vodíku. Příklady alkylových skupin jsou methyl, ethyl, n- a iso-propyl, n-, sec-, iso- a

terc-butyl a podobně.

Termín "keton" označuje rozpouštědlo vzorce $RC(O)R'$, kde R a R' jsou alkyl s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Ketony použitelné ve směsích rozpouštědel podle předkládaného vynálezu zahrnují aceton, methylethylketon, 2-, a 3-pentanon a podobně.

Termín "estery karboxylové skupiny" znamená rozpouštědlo vzorce RCO_2R' , kde R a R' jsou alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Estery karboxylové skupiny použitelné ve směsích rozpouštědel podle předkládaného vynálezu zahrnují methylacetat, ethylacetat, isobutylacetat a podobně.

Termín "ether" znamená rozpouštědlo vzorce ROR' , kde R a R' jsou alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Etery použitelné ve směsích rozpouštědel podle předkládaného vynálezu zahrnují ethylether, diisopropylether, methyl-terc-butylether a podobně.

Termín "polární aprotické rozpouštědlo" označuje rozpouštědla, která neobsahují hydroxy skupiny, ale mají relativně vysoký dipolový moment. Polární aprotická rozpouštědla použitelná ve směsích rozpouštědel podle předkládaného vynálezu zahrnují acetonitril, N,N-dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO), 1,1-dimethoxyethan (DME), triamid kyseliny hexamethylfosforečné (HMPA) a podobně.

Termín "farmaceuticky přijatelná sůl" označuje ty soli, které jsou, v rozsahu platných lékařských znalostí, vhodné pro použití v kontaktu se tkáněmi lidí a nižších živočichů bez

05.02.99

nežádoucí toxicity, dráždění, alergické odpovědi a podobně, a které mají výhodný poměr zisk/riziko. Farmaceuticky přijatelné soli jsou v oboru dobře známé. Například, S.M. Berge et al.,
popisují farmaceuticky přijatelné soli podrobně v J.

Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 - 19. Soli mohou být

připraveny in situ v průběhu konečné izolace a přečištění sloučenin podle předkládaného vynálezu, nebo mohou být

připraveny separátně reakcí volné báze s vhodnou organickou

kyselinou. Příklady adičních solí s kyselinou zahrnují acetat,

adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat,

kyselý síran, boritan, butyrat, sůl kyseliny kafrové,

kamfersulfonat, citrat, cyklopentanpropionat, diglukonat,

dodecylsíran, ethansulfonat, fumarat, glukohexonát,

glycerofosfat, hemisulfat, heptonat, hexanoat, hydrobromid,

hydrochlorid, hydrojodid, 2-hydroxy-ethansulfonat, laktobionat,

laktat, laurat, lauryl síran, malat, maleinan, malonat,

methansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, oleat,

oxalat, palmitat, pamoat, pektinat, peroxosíran,

3-fenylpropionat, fosforečnan, pikrat, pivalat, propionat,

stearat, sukcinat, síran, vinan, thiokyanat, toluensulfonat,

undekanoat, valerat a podobně. Příklady alkalických solí nebo

solí kovů alkalických zemin zahrnují soli sodíku, lithia,

draslíku, vápníku, hořčíku a podobně, stejně jako netoxické

amonné, kvarterní amonné a aminové kationty, včetně, ale bez

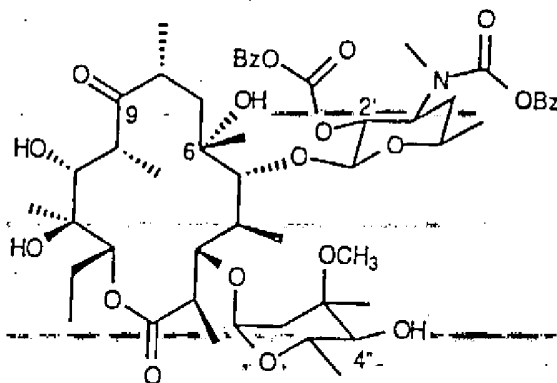
omezení, amoniové soli, tetramethylamoniové soli,

tetraethylamoniové soli, methylaminu, dimethylaminu,

trimethylaminu, triethylaminu, ethylaminu a podobně.

6-O-methylerythromycin A je připraven z erythromycinu A různými syntetickými způsoby. V jednom způsobu je erythromycin A přeměněn na 2'-O-3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-

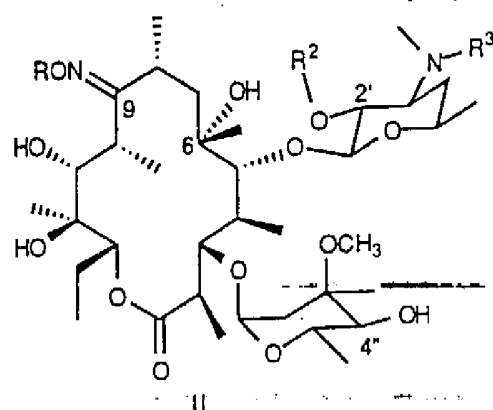
demethylerythromycin A (I).



6-hydroxy skupina je potom methylována reakcí s alkylačním činidlem jako je brommethan nebo jodmethan a bazí. Při odstranění benzoyl skupin katalytickou hydrogenací a redukční methylací 3'N vzniká 6-O-methylerythromycin A. Viz U S patent č. 4331803.

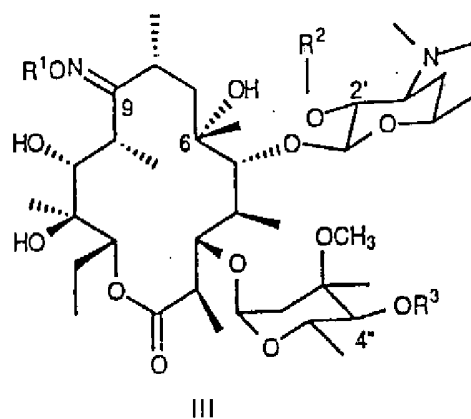
Alternativní způsob syntesy obsahuje methylaci 6-O-methylerythromycin A-9-oximu. 6-O-methylerythromycin A-9-oxim je připraven způsoby dobře známými v oboru jako je reakce erythromycinu A s hydroxylaminhydrochloridem za přítomnosti baze, nebo reakcí s hydroxylaminem za přítomnosti kyseliny jak je popsáno v U S patentu č.5274085. Reakce oximu s RX, kde R je alyl nebo benzyl a X je halogen vede ke vzniku 2'-O,3'-N-dialyl nebo dibenzylerythromycinu A-9-O-alyl nebo benzyloxim halogenidu. Methylace tyto kvarterní soli je popsána výše a je následována eliminací R skupin a deoximací za vzniku 6-O-methylerythromycinu A. Viz U S patent č. 4670549.

Při methylaci derivátů 6-O-methylerythromycin A oximu vzorce 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 které následuje odstranění ochranných skupin, deoximace a redukční methylace, kdy R^3 je benzoyl, vzniká 6-O-methylethromycin A. Viz U S patent č. 4672109.

Zvláště výhodný způsob přípravy 6-O-methylethromycinu A obsahuje methylaci oximového derivátu III

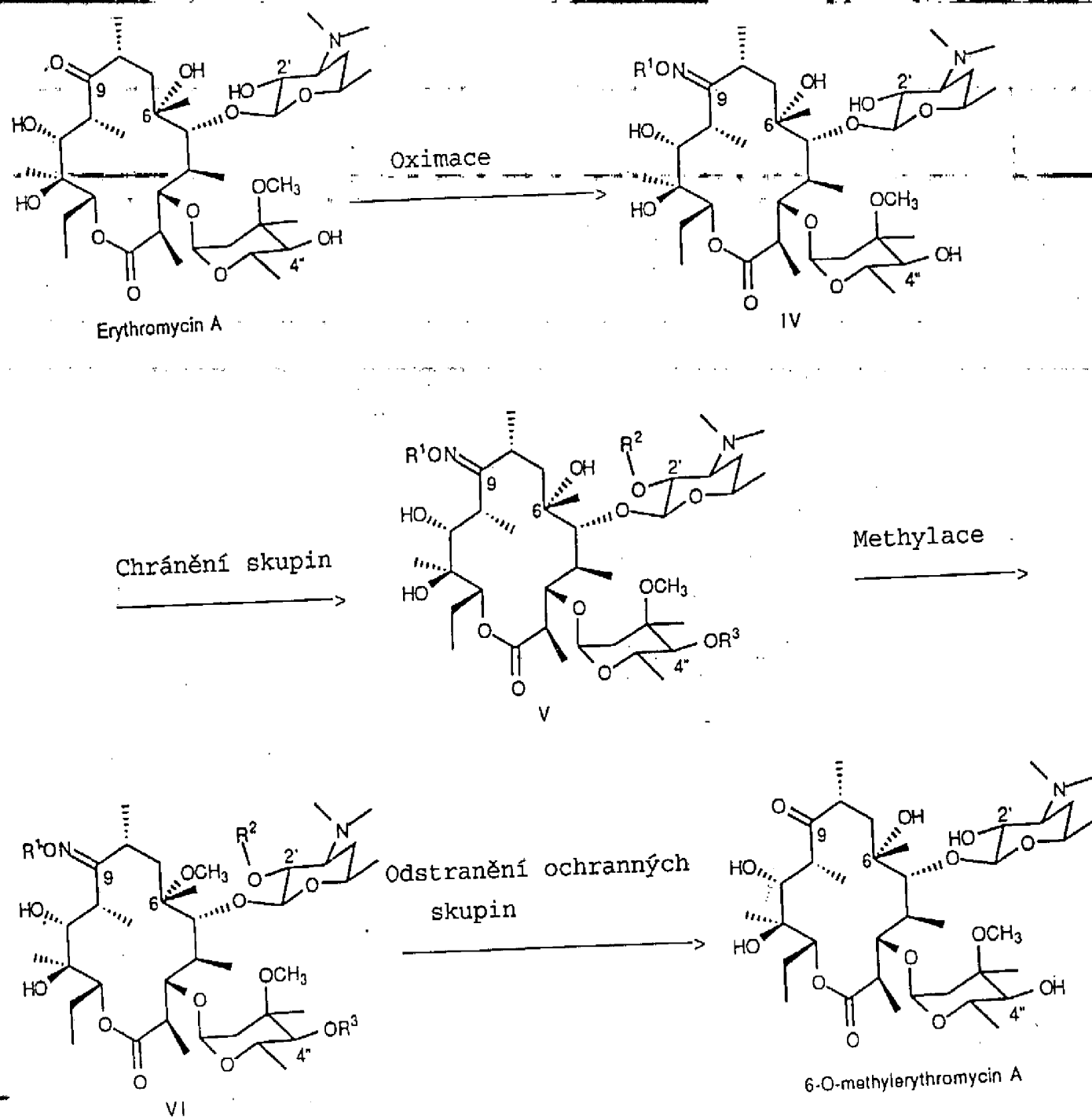


kde R^1 je alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl nebo alkoxyalkyl, R^2 je substituovaný silyl a R^3 je R^2 nebo H. Odstranění ochranných skupin a deoximace je potom provedena v jednom kroku reakcí s kyselinou za vzniku

6-O-methylerythromycinu A. Viz Evropská patentová přihláška
260938 B1 a U S patent č. 4990602.

Výhodný způsob přípravy 6-O-methylerythromycinu A je uveden ve schematu 1. Erythromycin A, připravený fermentací *Streptomyces erythreus*, je oximován za zisku oximu 4, kde R^1 je alkoxyalkyl. Skupina R^1 může být zapracována reakcí erythromycinu A se substituovaným hydroxylaminem R^1ONH_2 , nebo reakcí erythromycinu A s hydroxylaminhydrochloridem za přítomnosti base, nebo s hydroxylaminem za přítomnosti kyseliny a potom reakcí s R^1X . Dvě hydroxy skupiny jsou potom chráněny simultáně tam, kde jsou R^2 a R^3 shodné, nebo sekvenčně, tam kde jsou R^2 a R^3 odlišné. Zejména výhodnými ochrannými skupinami jsou substituované silyl skupiny, jako je trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, t-butyldifenylsilyl a podobně. Ochranné skupiny jsou potom odstraněny a sloučenina je deoximovaná za zisku 6-O-methylerythromycinu A. Pořadí odstranění ochranných skupin/deoximace není zásadní. Pokud jsou ochranné skupiny substituovaný silyl, pak může být odstranění ochranných skupin a deoximace provedena v jednom kroku reakcí s kyselinou, například za použití kyseliny mravenčí nebo kyselého siřičitanu sodného. Viz U S patent č. 4990602.

Schema 1



V souladu se způsobem podle předkládaného vynálezu je 6-O-methylerythromycin A připravený jakýmkoliv způsobem popsaným výše suspendován v požadovaném rozpouštědle a zahřát na přibližně refluxní teplotu rozpouštědla. Zahřívání potom pokračuje a suspenze se míchá po dobu dostatečnou pro rozpuštění většinu pevné hmoty, obvykle okolo 10 minut až 2 hodin. Suspenze se filtruje horká. Pokud je to nutné, může být potom filtrát zahřát na přibližně refluxní teplotu rozpouštědla pro vznik čirého roztoku. Filtrát se potom pomalu ochladí a okolní teplotu s dalším volitelným ochlazením v ledové lázni. Pro účely této přihlášky je okolní teplota od přibližně 20 °C do přibližně 25 °C. Krystalický 6-O-methylerythromycin A je potom izolován, výhodně filtrací a vlhká pevná substance je přeměněna na formu I 6-O-methylerythromycinu A sušením ve vakuu při teplotě v rozmezí okolní teploty a přibližně 70 °C, lépe mezi 40 °C a 50 °C a při tlaku mezi tlakem 2 couly rtuti a atmosferickým tlakem pro odstranění jakéhokoliv zbývajícího rozpouštědla.

Podle jednoho aspektu předkládaného vynálezu, kde je 6-O-methylerythromycin A rekrystalizován ze směsi rozpouštědel, je 6-O-methylerythromycin A suspendován v prvním rozpouštědle a zahřát na přibližně refluxní teplotu rozpouštědla. Zahřívání potom pokračuje a suspenze se míchá po dobu dostatečnou pro rozpuštění většinu pevné hmoty, obvykle okolo 10 minut až 2 hodin. Suspenze se filtruje horká. Pokud je to nutné, může být potom filtrát zahřát na přibližně refluxní teplotu rozpouštědla pro vznik čirého roztoku. Potom se do horkého filtrátu přidá druhé rozpouštědlo a směs se pomalu ochladí na okolní teplotu s dalším volitelným chlazením v ledové lázni. Příklady druhých rozpouštědel zahrnují, ale nejsou omezeny na hexan, heptan,

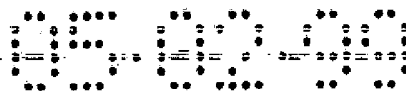
oktan, aceton, methylethylketon, 2- a 3-pentanon, methylacetat, ethylacetat, isobutylacetat, ethylether, diisopropylether, methyl t-butylether, acetonitril, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, 1,1-dimethoxyethan, triamid kyseliny hexametyfosforečné, benzen, toluen a chlorbenzen. Výhodnými druhými rozpouštědly jsou uhlovodíky o 5 až 12 atomech uhlíku. Nejvýhodnějším druhým rozpouštědlem je heptan. Po ochlazení je krystalická forma I 6-O-methylerythromycinu A izolována filtrací a sušením, jak je popsáno výše. Přidané množství druhého rozpouštědla závisí na rozpustnosti léku v prvním rozpouštědle a druhém rozpouštědle a může být odborníkem v oboru snadno určeno. Typické poměry jsou v rozmezí od přibližně 1:10 do přibližně 2:1 objemových dílů druhého rozpouštědla. Výhodný poměr prvního rozpouštědla ke druhému rozpouštědlu je 1:1 objemových dílů.

Výhodnými rozpouštědly pro izolaci formy I 6-O-methylerythromycinu A jsou ethanol, isopropylacetat, tetrahydrofuran a isopropanol.

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

Farmaceutické přípravky

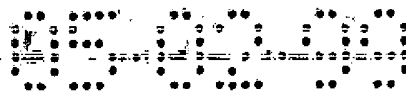
Předkládaný vynález také poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují formu I 6-O-methylerythromycinu A s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými netoxickými nosiči. Farmaceutické přípravky mohou být speciálně vyrobeny pro orální podání v pevné nebo kapalně formě, pro parenterální podání nebo pro rektální podání.



Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být podány lidem nebo jiným zvířatům orálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, lokálně (jako prášky, masti nebo kapky), bukálně nebo jako orální nebo nasální spraye. Termín "parenterální" podání, jak je zde použit, označuje způsob podání, který zahrnuje intravenosní, intramuskulární, intraperitoneální, intrasternální, subkutánní a intraartikulární injekci a infusi.

Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu pro parenterální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo nevodné roztoky, disperze, suspenze nebo emulze, stejně jako sterilní prášky pro rekonstituci na sterilní injekční roztoky nebo disperze těsně před použitím. Příklady vhodných vodných a nevodných nosičů, ředidel, rozpouštědel nebo vehikul zahrnují vodu, ethanol, polyoly (jako je glycerol, propylenglykol, polyethylenglykol a podobně) a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako je olivový olej) a injikovatelné organické estery jako je ethyloleat. Správná tekutost může být udržována, například, použitím potahových materiálů jako je lecitin, udržováním požadované velikosti částic v případě disperzí a pomocí surfaktantů.

Přípravky mohou také obsahovat pomocná činidla jako jsou konzervační činidla, zvlhčovací činidla, emulgační činidla a dispergační činidla. Ochrana před účinky mikroorganismů může být zajištěna obsazením různých antibakteriálních a antimykotických činidel, například parabenu, chlorobutanolu, kyseliny fenolsorbové a podobně. Může být také žádoucí, aby byla obsažena izotonická činidla jako jsou cukry, chlorid sodný



a podobně. Prodloužená absorpce injekčních farmaceutických forem může být dosažena za použití činidel, které zpomalují absorpci jako je monostearan hlinitý a želatina.

V některých případech, pro prodloužení účinku léčiva, je žádoucí zpomalení absorpce léčiva ze subkutánní nebo intramuskulární injekce. Tohoto může být dosaženo za použití kapalně, suspense krystalického nebo amorfního materiálu se špatnou rozpustností ve vodě. Rychlost absorpce léčiva potom závisí na jeho rychlosti rozpouštění, která nakonec závisí na velikosti krystalů a jejich formě. Alternativně, zpomalená absorpce parenterálně podané formy léčiva může být dosažena rozpouštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém vehikulu.

Injekční depotní formy jsou vyrobeny za použití mikrozapouzdřených maticí léčiva v biodegradovatelných polymerech jako je polylaktid-polyglykolid. Podle poměru léku k polymeru a charakteru použitého polymeru může být kontrolována rychlost uvolňování léčiva. Příklady jiných biodegradovatelných polymerů zahrnují poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotní injekční přípravky jsou také připraveny zapouzdřením léčiv do liposomů nebo mikroemulsí, které jsou kompatibilní s tělesnými tkáněmi.

Injekční přípravky mohou být sterilizovány například filtrací přes antibakteriální filtr nebo obsažením sterilizačních činidel v sterilním solidním přípravku, který může být rozpuštěn nebo dispergován ve sterilní vodě nebo sterilním injekčním mediu těsně před použitím.

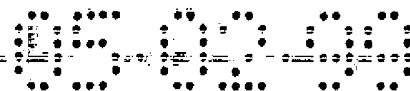
Pevné dávkové formy pro orální podání zahrnují kapsle,



tablety, pilulky, prášky a granule. V pevných dávkových formách je aktivní sloučenina smísená s alespoň jednou inertní, farmaceuticky přijatelnou přísadou nebo nosičem jako je citrat sodný nebo střední fosforečnan vápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovadly jako jsou škroby, laktosa, sacharosa, glukosa, manitol a kyselina křemičitá; b) pojivy jako je například karboxymethylcelulosa, alginaty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharosa a akacie; c) zvlhčujícími činidly jako je glycerol; d) činidly podporujícími rozpadavost jako je agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé křemičitany a uhličitan sodný; e) činidly zpomalujícími rozpouštění jako je parafin; f) činidly urychlujícími absorpci jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; g) smáčivými činidly jako je například cetylalkohol a glycerolmonostearat; h) absorbenty jako je kaolin a bentonitová klovatina; a i) kluznými činidly jako je talek, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, solidní polyethylenglykoly, lauryl síran sodný a jejich směsi. V případech kapslí, tablet a pilulek mohou dávkové formy také obsahovat pufrovací činidla.

Přípravky v pevné formě podobného typu mohou být také použity jaké náplň v kapslích z tuhé a měkké želatiny za použití takových přísad jako je laktosa nebo mléčný cukr, stejně jako polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti a podobně.

Pevné dávkové formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahem a povlakem jako jsou enterální potahy dobře známé v oboru přípravy farmaceutických přípravků. Tyto mohou volitelně obsahovat činidla nepropustná pro světlo a



mohou mít také takové složení, že budou uvolňovat aktivní složku pouze, nebo přednostně, v určitých částech střevního traktu, volitelně zpomaleným způsobem. Příklady obalových přípravků, které mohou být použity, zahrnují polymerické substance a vosky.

Aktivní sloučeniny mohou také být - pokud je to vhodné - v mikrozapouzdřené formě za použití jedné nebo více z výše uvedených přísad.

Kapalné dávkové formy pro orální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspense, sirupy a elixiry. Kromě aktivních sloučenin mohou kapalné dávkové formy obsahovat inertní ředidla běžně používaná v oboru, jako je například voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulgační činidla jako je ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonat, ethylacetat, benzylbenzoat, benzylalkohol, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména z bavlníkových semen, podzemnicový olej, kukuřičný olej, klíčkový olej, olivový olej, ricinový olej, a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfuryl alkohol, polyethylenglykoly a sorbitanové estery mastných kyselin a jejich směsi.

Kromě inertních ředidel mohou také orální přípravky obsahovat pomocná činidla jako jsou zvlhčovací činidla, emulgační a suspendační činidla, sladidla, chuťová korigens a činidla upravující zápach.

Suspense mohou kromě aktivních sloučenin obsahovat suspendační činidla jako jsou například ethoxylované isostearyl alkoholy, polyoxyethylensorbitol a sorbitanové estery,

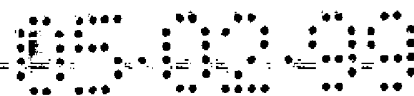
mikrokrystalická celulóza, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a tragant, a jejich směsi.

Přípravky pro rektální nebo vaginální-podání jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny smísením sloučenin podle předkládaného vynálezu s vhodnými nedráždivými přísadami nebo nosiči jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk pro čípky, které jsou v pevném stavu při pokojové teplotě, ale v kapalném stavu při tělesné teplotě, a proto tají v rektu nebo ve vagině a uvolňují aktivní sloučeninu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také podány ve formě liposomů. Jak je v oboru známo, liposomy jsou obecně odvozeny od fosfolipidů nebo jiných lipidových substancí. Liposomy jsou tvořeny mono- nebo multi-lamelárními hydratovanými kapalnými krystaly, které jsou dispergovány ve vodném mediu. Může být použit jakýkoliv netoxický, fyziologicky přijatelný a metabolizovatelný lipid schopný tvorby liposomů. Přípravky podle předkládaného vynálezu ve formě liposomů mohou obsahovat, kromě sloučeniny podle předkládaného vynálezu, stabilizační činidla, konzervační činidla, přísady a podobně. Výhodnými lipidy jsou fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecitiny), jak přirozené, tak syntetické.

Způsoby pro výrobu liposomů jsou v oboru známé. Viz například Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, svazek XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), str. 33 a dále.

Dávkové formy pro lokální podání sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují prášky, spraye, masti a inhalační prostředky. Aktivní sloučenina je smísena za



sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným konzervačním činidlem, pufrem nebo pohonným činidlem. Předkládaný vynález také obsahuje oční přípravky, oční masti, prášky a roztoky:

Aktuální koncentrace aktivních složek ve farmaceutických přípravcích podle předkládaného vynálezu se mohou lišit tak, aby bylo získáno množství aktivní sloučeniny, které je účinné pro dosažení požadované terapeutické odpovědi pro určitého pacienta, přípravek a způsob podání. Vybrané koncentrace budou záviset na aktivitě určité sloučeniny, způsobu podání, závažnosti léčeného stavu a celkového stavu a jiných onemocnění pacienta, který je léčen. Nicméně, do znalostí v oboru patří začít s dávkami, které jsou nižší, než jsou dávky nutné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku a tyto dávky postupně zvyšovat, dokud není dosažen požadovaný efekt.

Obecně jsou savcům podány dávky v rozmezí od přibližně 1 do přibližně 1000, lépe od přibližně 5 do přibližně 200 mg formy I 6-O-methylerythromycinu A na kilogram tělesné hmotnosti a den. Pokud je to žádoucí, může být účinná denní dávka rozdělena do více dávek za podání například dvou až čtyř jednotlivých dávek za den.

Následující příklady jsou uvedeny pro umožnění provedení předkládaného vynálezu a jsou pouze ilustrací předkládaného vynálezu. Neměly by být považovány za omezení rozsahu předkládaného vynálezu, jak jej definují připojené patentové nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 - Příprava formy I 6-O-methylerythromycinu

6-O-methylerythromycin A se připraví z erythromycinu A oximací C-9 karbonylu, chráněním C-2' a C-4' hydroxy skupin, methylovací C-6 hydroxy skupiny, deoximací a odstraněním ochranných skupin a rekrystalizací z ethanolu podle způsobu popsaného v U.S. patentu č. 4990602. Materiál získaný z rekrystalizace se suší ve vakuové píci (40 - 45 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A.

Forma I 6-O-methylerythromycinu A je charakterizována svým infračerveným spektrem, diferenčním scanning kalorimetrickým (DSC) termogramem a charakterem rentgenové difrakce v prášku. Diferenční scanning kalorimetrický termogram je získán způsobem v oboru známými a je ilustrován na obrázku 1c. Na obrázku 1c je možno pozorovat exotermický přechod při 132,2 °C o kterém se soudí, že je způsoben fázovým přechodem. Endotermický pík při 223,4 °C, který může být způsoben táním, je také pozorovatelný. Jiný endotermický pík při 283,3 °C následovaný exotermickým píkem při 306,9 °C může být způsoben dekompozicí. Po DSC scanu byla barva vzorku černá.

Charakter rentgenové difrakce v prášku je získán způsobem v oboru známými. Obrázek 1a ilustruje charakter rentgenové difrakce v prášku. 2-theta úhlové pozice při rentgenové difrakci v prášku formy I 6-O-methylerythromycinu A 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 2 - Přeměna krystalů formy I 6-O-methylerythromycinu
A na krystaly formy II

Krystaly formy I 6-O-methylerythromycinu A (0,40 g) připravené způsobem podle příkladu 1 se umístily do zkumavky a zahřívaly se ve vakuové pídce (4 - 9 coulů Hg, 100 - 110 °C) po dobu 18 hodin za zisku krystalů formy II

6-O-methylerythromycinu A. Forma II 6-O-methylerythromycinu A taje při 223,4 °C. V diferenčním scanning kalorimetrickém termogramu formy II 6-O-methylerythromycinu A je možno pozorovat endotermický pík při 283,3 °C, který může být způsoben rozkladem. Po DSC pokusu byla barva vzorku černá. 2-theta úhlové pozice při rentgenové difrakci v prášku formy I 6-O-methylerythromycinu A jsou $8,52^{\circ} \pm 0,2$, $9,48^{\circ} \pm 0,2$, $10,84^{\circ} \pm 0,2$, $11,48^{\circ} \pm 0,2$, $11,88^{\circ} \pm 0,2$, $12,36^{\circ} \pm 0,2$, $13,72^{\circ} \pm 0,2$, $14,12^{\circ} \pm 0,2$, $15,16^{\circ} \pm 0,2$, $16,48^{\circ} \pm 0,2$, $16,92^{\circ} \pm 0,2$, $17,32^{\circ} \pm 0,2$, $18,08^{\circ} \pm 0,2$, $18,40^{\circ} \pm 0,2$, $19,04^{\circ} \pm 0,2$, $19,88^{\circ} \pm 0,2$ a $20,48^{\circ} \pm 0,2$.

Příklad 3 - Izolace formy I 6-O-methylerythromycinu A pomocí
rekrytalizace

Rekrytalizace z tetrahydrofuranu

Směs 6-O-methylerythromycinu A (20 g), připravená podle příkladu 1, v tetrahydrofuranu (100 ml) se zahřívá do refluxu a míchá se po dobu 15 minut. Horký roztok se filtruje pro odstranění stop nerozpustného materiálu a ochladí se na teplotu okolí. Neprobíhá žádná krystalizace, proto se do roztoku přidá 10 g 6-O-methylerythromycinu A a suspence se znovu zahřeje do refluxu, horká se filtruje a ochladí se v ledové lázni. Vzniklá solidní hmota se odebere filtrací a suší se ve vakuové pídce

(40 - 45 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I
6-O-methylerythromycinu A (16,74 g).

Rekrystalizace z isopropylalkoholu

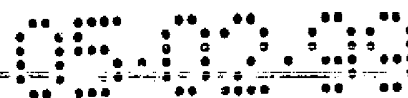
Směs 6-O-methylerythromycinu A (15 g), připravená podle příkladu 1, a isopropylalkoholu (100 ml) se ohřeje do refluxu a zahřívá se po dobu 20 minut. Horký roztok se filtruje pro odstranění stop nerozpustného materiálu. Filtrát se přenesse do jiné nádoby spolu s 50 ml isopropanolového výplachu a roztok se znovu zahřívá do refluxu. Čirý roztok se potom pomalu ochladí na okolní teplotu a nechá se stát po dobu sedmi hodin. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (40 - 45 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (13,3 g).

Rekrystalizace z isopropylacetatu

Směs 6-O-methylerythromycinu A (10 g), připravená podle příkladu 1, a isopropylacetatu (100 ml) se ohřeje na 73 °C. Horký roztok se filtruje pro odstranění stop nerozpustného materiálu. Čirý roztok se potom pomalu ochladí na okolní teplotu. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (40 - 45 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (3,6 g).

Rekrystalizace z isopropylacetat-heptanu

Směs 6-O-methylerythromycinu A (10 g), připravená podle příkladu 1, a isopropylacetatu (100 ml) se zahřívá do refluxu. Malé množství nerozpustného materiálu se odstraní filtrací



a filtrát se přenese do jiné nádoby. Filtrační nádoba se promyje isopropylacetatem (5 ml) a filtrát a výplach se kombinují a zahřejí se do refluxu. Do výsledného čirého roztoku se přidá heptan (100 ml) a čirý roztok se ochladí na okolní teplotu v průběhu 1,5 hodiny, během níž se vytvoří sraženina. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (45 - 50 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (7,0 g).

Rekrystalizace z isopropylacetat-N,N-dimethylformamidu

Směs 6-O-methylerythromycinu A (12 g), připravená podle příkladu 1, a isopropylacetatu (100 ml) se zahřívá do refluxu. Malé množství nerozpustného materiálu se odstraní filtrací a filtrát se přenese do jiné nádoby. Filtrát se zahřeje do refluxu a přidá se N,N-dimethylformamid (30 ml). Čirý roztok se ochladí na okolní teplotu v průběhu 1,5 hodiny, během níž se vytvoří sraženina. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (49 - 50 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (6,4 g).

Rekrystalizace z tetrahydrofuran-heptanu

Do čirého roztoku 6-O-methylerythromycinu A (10 g), připraveného podle příkladu 1, v tetrahydrofuranu (75 ml) se přidá heptan (150 ml). Vzniklý kalný roztok se zahřeje na 71,5 °C, kdy se projasní. Směs se ochladí na okolní teplotu v průběhu 2 hodin a potom se chladí v ledové lázni po dobu 0,5 hodiny. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (45 - 50 °C, 3 - 4 coulů Hg) po dobu čtyř dní za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (0,50 g).



Rekrystalizace z ethanol-heptanu

Směs 6-O-methylerythromycinu A (10 g), připravená podle příkladu 1, a ethanolu (100 ml) se zahřívá do refluxu. Malé množství nerozpustného materiálu se odstraní filtrací a filtrát se přenese do jiné nádoby. Filtrační nádoba se promyje ethanolem (20 ml) a filtrát a výplach se kombinují a zahřívají se při 78 °C, dokud se nezíská čirý roztok. Do čirého roztoku se přidá heptan (100 ml) a čirý roztok se pomalu ochladí na okolní teplotu a míchá se po dobu čtyř dní. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (45 - 50 °C, 4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (4,5 g).

Rekrystalizace z isopropanol-heptanu

Směs 6-O-methylerythromycinu A (4,0 g), připraveného podle příkladu 1, a isopropanolu (50 ml) se zahřeje do refluxu. Přidá se heptan (50 ml) a roztok se ochladí na okolní teplotu a potom se chladí v ledové lázni. Vzniklá solidní substance se získá filtrací a suší se ve vakuové pícce (4 - 8 coulů Hg) za zisku formy I 6-O-methylerythromycinu A (3,6 g).

Příklad 4 - Rychlosti rozpouštění forem I a II 6-O-methylerythromycinu A

Studie rozpustnosti byly provedeny při 60 rpm ve 300 ml 0,05 M fosfatového pufru při 37 °C za použití konstantní povrchové plochy (13/32" průměr) léku. Aliquoty byly odebírány periodicky a byly přímo testovány HPLC (5cm x 4,6 mm 3μ ODS-2 "Little Champ" (Regis) kolona; mobilní fáze 50:50 acetonitril

- 0,05 M fosfatový pufr, pH 4,0; průtok 1,0 ml/min). Jak je ukázáno v tabulce 1, forma I 6-O-methylerythromycinu A má vlastní rychlost rozpouštění přibližně třikrát vyšší než forma

II.

Tabulka 1

Vlastní rychlosti rozpouštění forem I a II
6-O-methylerythromycinu A

Krystalická forma	Rychlost rozpouštění $\pm$ S.D. ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)
I	636 $\pm$ 2,5
II	203 $\pm$ 14

Popsané příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nejsou míněny jako omezení rozsahu vynálezu. Variace a změny v provedení, které jsou odborníkům v oboru jasné, spadají do rozsahu předkládaného vynálezu jak je definován připojenými patentovými nároky.



Patentové nároky

1. Sloučenina 6-O-methylerythromycin A, forma I,

~~charakterizovaná vrcholy v rentgenové difrakci v prášku při~~
hodnotách dvou theta $5,16^0 \pm 0,2$, $6,68^0 \pm 0,2$, $10,20^0 \pm 0,2$,
 $12,28^0 \pm 0,2$, $14,20^0 \pm 0,2$, $15,40^0 \pm 0,2$, $15,72^0 \pm 0,2$ a $16,36^0 \pm 0,2$,
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
terapeuticky účinné množství 6-O-methylerythromycinu A, formy
I, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

3. Způsob léčby bakteriální infekce u savce ~~potřebujícího~~
~~takovou léčbu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že savci je~~
podáno terapeuticky účinné množství 6-O-methylerythromycinu A,
~~formy I.~~

4. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) přeměnu erythromycinu A na 6-O-methylerythromycin A;

(b) podrobení 6-O-methylerythromycinu A působení
rozpouštědla vybraným ze skupiny skládající se z

(i) ethanolu,

(ii) isopropylacetatu,

(iii) isopropanolu,

(iv) tetrahydrofuranu, a

(v) směsi prvního rozpouštědla vybraného ze
skupiny skládající se z ethanolu, isopropylacetatu,
isopropanolu a tetrahydrofuranu a druhého rozpouštědla



vybraného ze skupiny skládající se z

uhlovodíku o 5 až 12 atomech uhlíku,

ketonu o 3 až 12 atomech uhlíku,

esteru karboxylové skupiny o 3 až 12 atomech uhlíku, _____

etheru o 4 až 10 atomech uhlíku,

benzenu,

benzenu substituovaného jedním nebo více substituenty

vybranými ze skupiny skládající se z _____

alkylu o jednom až čtyřech atomech uhlíku,

alkoxy skupiny o jednom až čtyřech atomech uhlíku,

nitro a

halogenu, -

polárního aprotického rozpouštědla;

(c) izolaci krystalického 6-O-methylerythromycinu A
přípraveného v kroku (b); a

(d) sušení izolátu 6-O-methylerythromycinu A kroku (c) při
teplotě mezi okolní teplotou a přibližně 70 °C za vzniku
6-O-methylerythromycinu A, formy I.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že 6-O-methylerythromycin A je sušen při teplotě od přibližně
40 °C do přibližně 50 °C.

6. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že krok (a) obsahuje:

(i) přeměnu erythromycinu A na erythromycin A 9-oximový
derivát;

(ii) chránění 2' a 4'' hydroxy skupin erythromycin A



9-oximového derivátu připraveného v kroku a;

(iii) reakci produktu kroku (b) s methylačním činidlem;

(iv) odstranění chránících skupin a deoximaci produktu kroku (c) za vzniku 6-O-methylerythromycinu A.

7. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že 6-O-methylerythromycin A je sušen při teplotě od přibližně 40 °C do přibližně 50 °C.

8. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I, podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny skládající se z

- (a) ethanolu,
- (b) isopropylacetatu,
- (c) isopropanolu,
- (d) tetrahydrofuranu.

9. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I, podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo je ethanol.

10. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I, podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo obsahuje směs prvního rozpouštědla vybraného ze skupiny skládající se z ethanolu, isopropylacetatu, isopropanolu a tetrahydrofuranu a druhého rozpouštědla vybraného ze skupiny skládající se z

uhlovodíku o 5 až 12 atomech uhlíku,

ketonu o 3 až 12 atomech uhlíku,

esteru karboxylové skupiny o 3 až 12 atomech uhlíku,

etheru o 4 až 10 atomech uhlíku,
benzenu,
benzenu substituovaného jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny skládající se z
alkylu o jednom až čtyřech atomech uhlíku,
alkoxy skupiny o jednom až čtyřech atomech uhlíku,
nitro a
halogenu,
polárního aprotického rozpouštědla.

11. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I,
podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhé
rozpouštědlo je uhlovodík o 5 až 10 atomech uhlíku.

12. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I,
podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhé
rozpouštědlo je heptan.

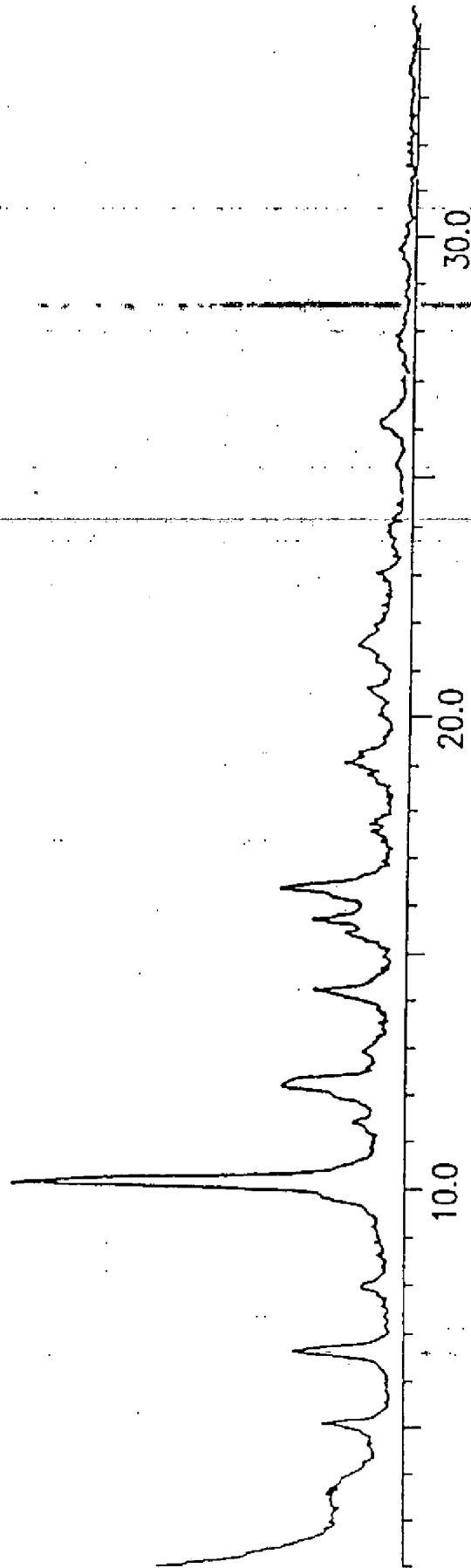
13. Způsob pro přípravu 6-O-methylerythromycinu A, formy I,
podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo
je vybráno ze skupiny skládající se z:

- (a) ethanolu,
- (b) isopropylacetatu,
- (c) isopropanolu,
- (d) tetrahydrofuranu,
- (e) isopropylacetat-heptanu,
- (f) isopropylacetat-N,N-dimethylformamidu,
- (g) tetrahydrofuran-heptanu,
- (h) ethanol-heptanu, a
- (i) isopropanol-heptanu.

14. 6-O-methylerythromycin, forma I připravený způsobem
podle nároku 7.

05.02.99

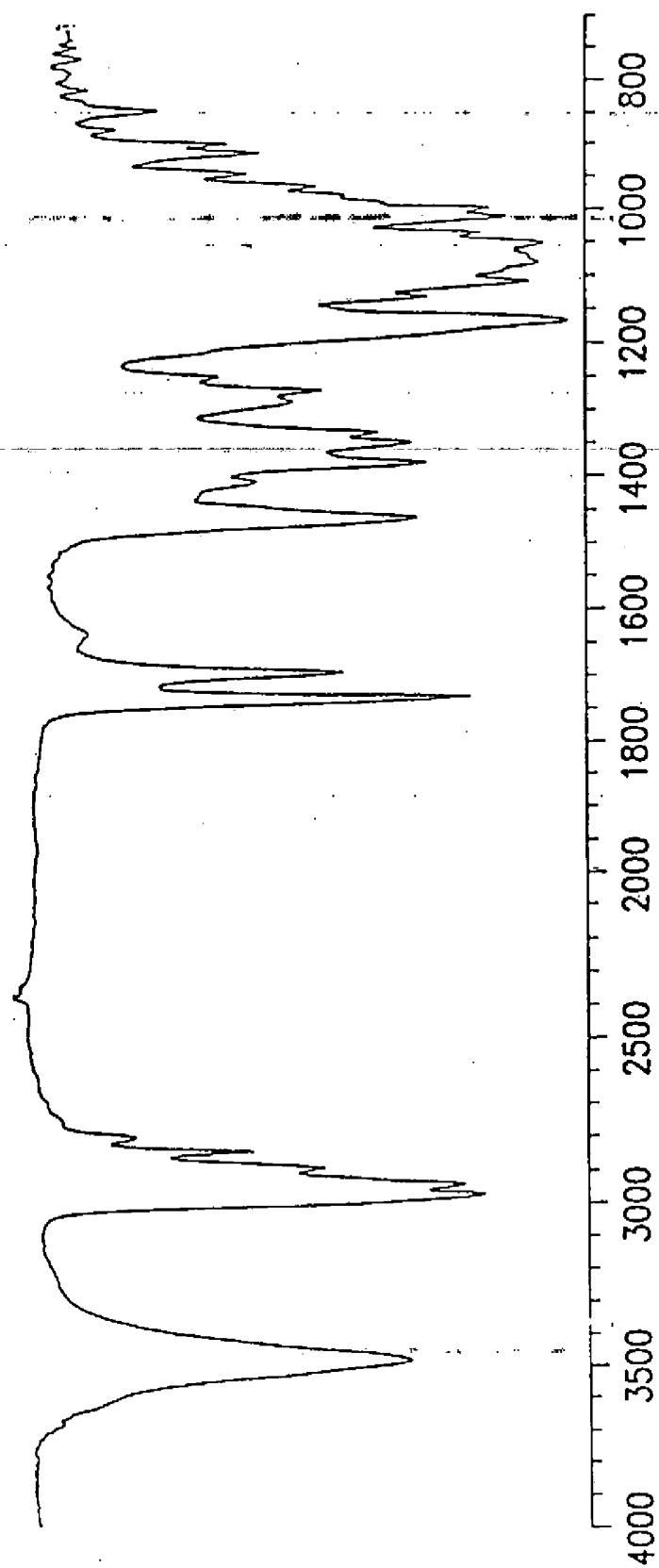
1/6



2-theta

Obr. 1a

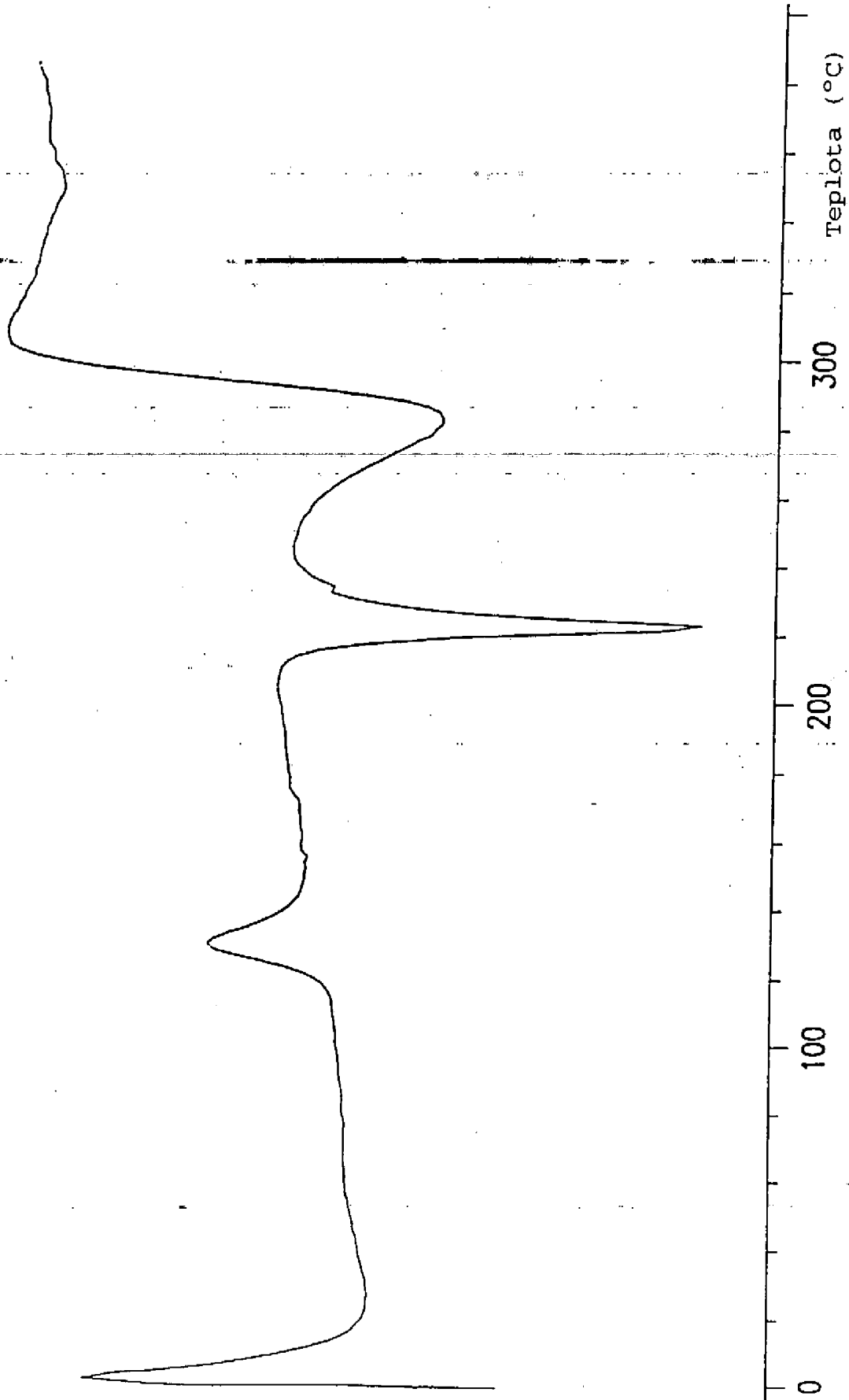
2/6



vlnová délka

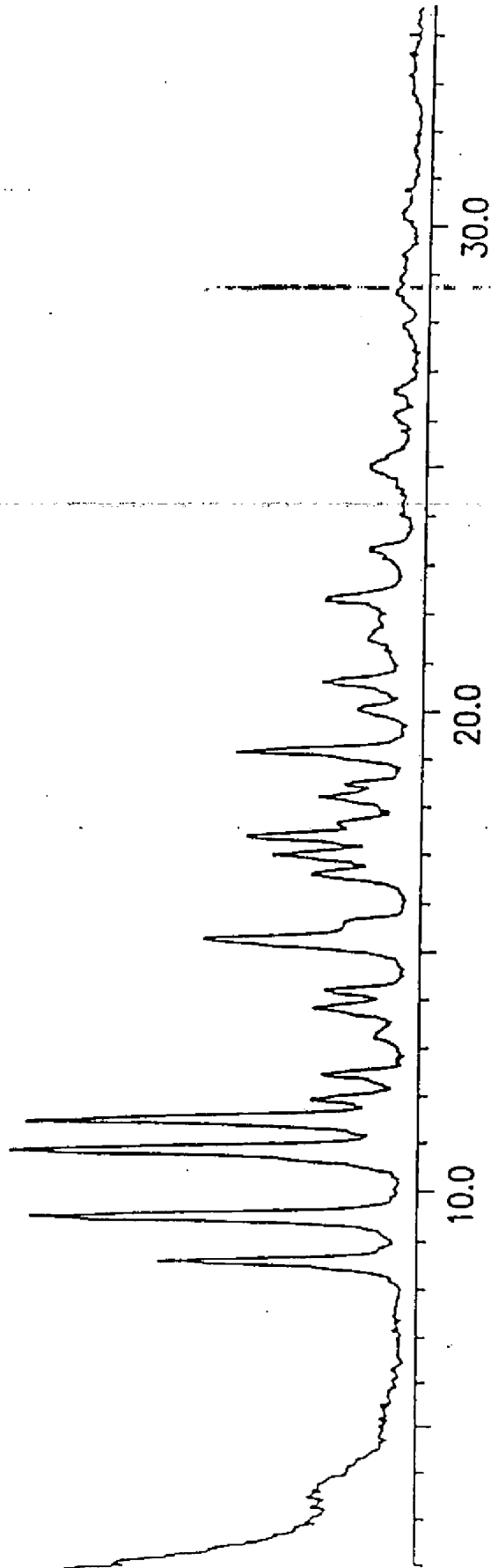
Obr. 1b

3/6



Obr. 1c

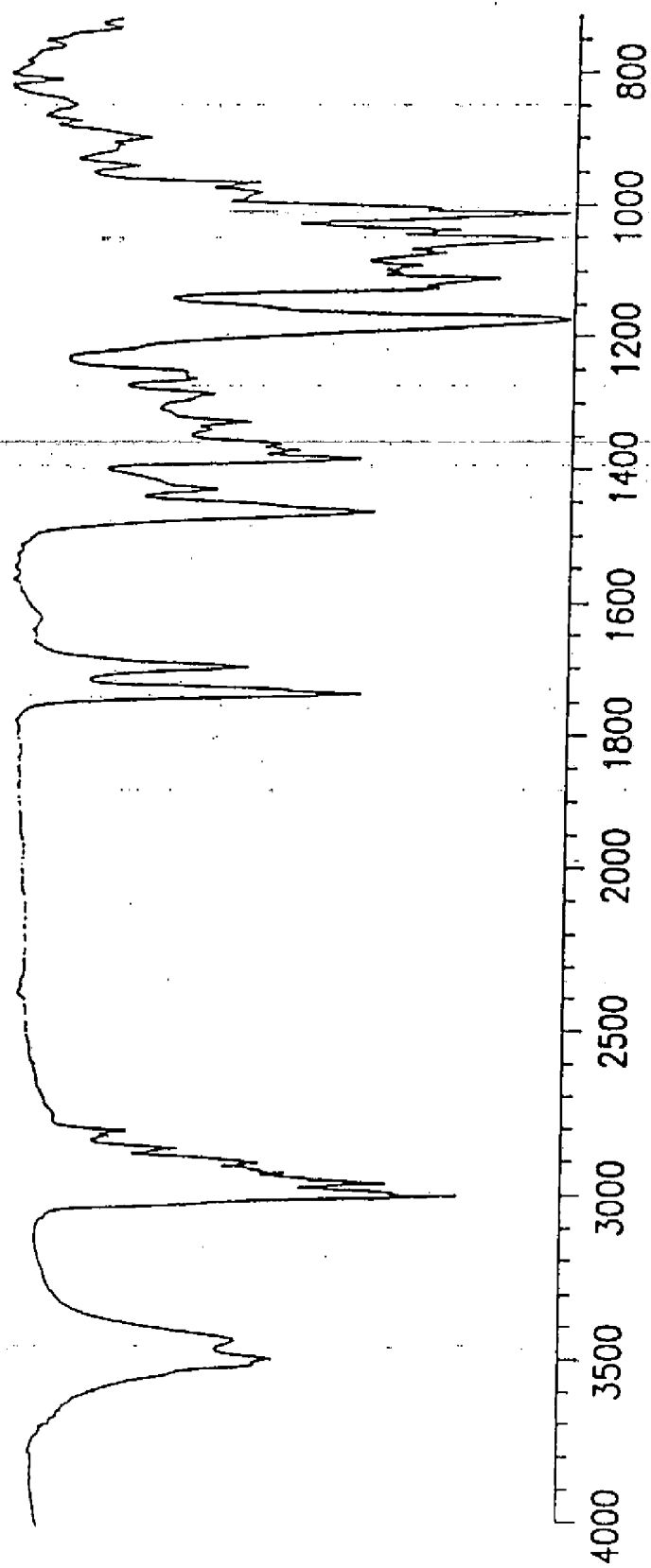
4/6



2-theta

Obr. 2a

5/6



Vlnová délka

Obr. 2b

6/6

