(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07H 17/08

(11) 공개번호 특2002-0071012
(43) 공개일자 2002년09월11일

(21) 출원번호 10-2002-7008908
(22) 출원일자 2002년07월10일
번역문 제출일자 2002년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/33844
(86) 국제출원출원일자 2000년12월15일
(87) 국제공개번호 WO 2001/51059
(87) 국제공개일자 2001년07월19일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 크로아티아, 인도, 유고슬라비아, 감비아, 인도네시아, 짐바브웨, 시에라리온,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/175,477 2000년01월11일 미국(US)

(71) 출원인 테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190 바젤 스트리트 5

(72) 발명자 리프쉬츠이고르
이스라엘페타크티크바스피노자9/11
아브루토브일야
이스라엘42842바트헤퍼비어리스트리트50
슈바르츠에디
이스라엘레호보트레메쯔70
마사와바셈
이스라엘40400타이베피.오.박스3857

(74) 대리인 김영희

심사청구 : 없음

(54) 클래리스로마이신 다형체의 제조 방법

요약

본 발명은 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시키는 것을 포함하는 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 II형으로 전환시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 에리스로마이신 A를 클래리스로마이신으로 전환시킨 후 클래리스로마이신 I형을 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형으로 전환시킴으로써 클래리스로마이신 II형을 제조하는 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 2000년 1월 11일에 출원된 미국 가명세서 출원 번호 제60/175,477호의 이익을 주장한다.

발명의 분야

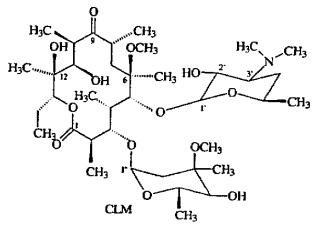
본 발명은 클래리스로마이신 다형체 I형을 물에 현탁시켜서 클래리스로마이신 다형체 II형을 제조하는 방법에 관한 것이다.

클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시키면 클래리스로마이신 II형으로 전환시킬 수 있다. 본 발명은 또한 다형체 I형을 물에 현탁시켜서 제조한 클래리스로마이신 II형과 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

6-O-메틸 에리스로마이신 A(클래리스로마이신)은 에리스로마이신 A과 관련된 반합성 매크로라이드계 항생물질이다. 클래리스로마이신은 그람 양성 박테리아, 일부 그람 음성 박테리아, 혐기성 박테리아, 미코플라스마(Mycoplasma) 및 클라미디아(Chlamydia)에 대해 탁월한 항균 활성을 나타낸다. 클래리스로마이신은 산성 조건에서 안정하고 경구 투여시에 효험이 있다. 클래리스로마이신은 아동과 성인의 상기도 감염의 치료에 유용하다. 클래리스로마이신은 산성 조건에서 안정하고 경구 투여시에 효험이 있다.

클래리스로마이신의 화학 구조는 아래와 같다:



클래리스로마이신 및/또는 이의 용매화물의 몇가지 결정형인, "O형", "I형" 및 "II형"은 미국 특허 제5,945,405호에 나타나 있는 바와 같이 동정되었다. 클래리스로마이신의 결정형은 일반적으로 분말 x-선 회절 패턴에 의해 동정된다. 상이한 결정형의 클래리스로마이신은 상이한 열 안정성, 제조 비용, 용해 특성 및 생체이용율을 보유할 수 있다.

특허 문헌에 기술된 클래리스로마이신의 각종 제조 방법은 상이한 형태의 클래리스로마이신을 산출한다고 보고되어 있다. 미정제 클래리스로마이신의 정제는 한 형태의 클래리스로마이신을 다른 형태로 전환시킨다고 보고되어 있다. 예컨대, 에탄올로부터 재결정화시켜 화합물을 정제하는 방법은 O형 용매화물의 초기 형성(미국 특허 제5,945,405호 참조) 또는 I형의 초기 형성(미국 특허 제5,858,986호 참조)을 유도한다고 보고되어 있다. O형 용매화물은 미국 특허 제5,945,405호에 기재되어 있는 바와 같이 치료제로서 사용될 수 있다. 상기 미국 특허 제5,945,405호는 약 0 약 50℃의 온도에서 건조시켜서 용매를 제거하여 O형 용매화물을 비용매화 I형으로 전환시킬 수 있다고 개시한다. 또 다른 형태인 II형은 I형에 비해 열역학적으로 비교적 안정하다고 보고되어 있다. 현재 미국에서 상표명 Biaxin 으로 시판되고 있는 클래리스로마이신은 II형을 이용하여 제제화된다.

클래리스로마이신 O형 또는 I형을 II형으로 전환시키는 몇가지 방법이 알려져 있다. 그러한 방법 중 한가지는 약 70 110℃의 온도에서 진공하에 O형을 가열하는 것으로, 이에 대해서는 미국 특허 제4,945,405호 및 미국 특허 제5,858,986호에 기술되어 있다. 상기 특허에 따르면, O형 용매화물은 먼저 I형 클래리스로마이신으로 전환된 후 II형으로 전환된다. 이 방법은 미국 특허 제4,945,405호 및 미국 특허 제5,858,986호에 기술되어 있다. 그러나, O형을 II형으로 전환시키는 이러한 진공 건조 단계는 에너지와 재료 취급면에서 비용이 많이 든다. 클래리스로마이신 II형은 I형을 다양한 용매(예, 에탄올 및 물)로부터 결정화시킬 때 형성된다고 보고되어 있다(미국 특허 제5,844,105호).

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시킴으로써 다형태의 클래리스로마이신을 제조하는 방법에 관한 것이다. 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시키면 클래리스로마이신 II형으로 전환시킬 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 현탁 과정에 의해 형성된 클래리스로마이신 II형과 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시키는 것을 포함하는 클래리스로마이신 I형을 II형으로 전환시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 에리스로마이신 A를 클래리스로마이신으로 전환시킨 후 클래리스로마이신 I형을 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형으로 전환시키는 클래리스로마이신 II형의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 클래리스로마이신 I형을 단순히 물로 현탁시키면 클래리스로마이신 I형이 II형으로 변환된다는 것을 발견하였다. 클래리스로마이신 I형을 II형으로 전환시키는 본 발명의 방법은, 예컨대 에탄올과 같은 유기 용매를 사용할 필요가 있는 I형에서 II형으로의 기존의 전환 방법보다 더 간단하고 비용이 적게 든다.

이 방법에 의해 제조된 II형은 치료적 유효량의 클래리스로마이신 II형과 1종 이상의 약학적 허용 담체를 함유하는 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 상기 약학 조성물은 치료적 유효량의 항생제로서 투여될 수 있다. 본 발명의 이러한 측면들 각각에 대해서는 아래에서 보다 상세히 설명한다.

본 명세서에서 "6-O-메틸에리스로마이신 A"와 "클래리스로마이신"은 서로 교환하여 사용될 수 있으며, 다른 명시가 없다면 임의의 결정형의 클래스로마이신 또는 이의 혼합물은 물론, 임의의 순수한 상태의 6-O-메틸에리스로마이신 A를 포함하는 비결정형 고체, 시럽 또는 반고체, 또는 문맥상 요구되는 형태를 의미한다.

" I형" 이란 클래리스로마이신의 결정형 I을 의미한다. I형은 분말 x-선 회절 패턴에서 2-θ각 위치가 5.2°±0.2, 6.7°±0.2, 10.2°±0.2, 12.3°±0.2, 14.2°±0.2, 15.4°±0.2, 15.7°±0.2 및 16.4°±0.2인 것을 특징으로 한다. I형은 또한 시차 주사 열량법에 의해 132.2℃에서의 발열 전이, 223.4℃ 및 283.3℃에서의 흡열 피크, 이어서 306.9℃에서의 발열 피크를 특징으로 한다.

" II형" 은 클래리스로마이신의 결정형 II을 의미한다. II형은 분말 x-선 회절 패턴에서 2-θ각 위치가 8.5°±0.2, 9.5°±0.2, 10.8°±0.2, 11.5°±0.2, 11.9°±0.2, 12.4°±0.2, 13.7°±0.2, 14.1°±0.2, 15.2°±0.2, 16.5°±0.2, 16.9°±0.2, 17.3°±0.2, 18.1°±0.2, 18.4°±0.2, 19.0°±0.2, 19.9°±0.2 및 20.5°±0.2인 것을 특징으로 한다. II형은 또한 시차 주사 열량법에 의해 용융점이 223.4℃이고 흡열 피크가 283.3℃인 것을 특징으로 한다.

" O형" 은 6-O-메틸에리스로마이신 A의 결정형 O형 또는 O형 용매화물을 의미한다. O형 용매화물은 분말 x-선 회절 패턴에서 2-θ각 위치가 4.6°±0.2, 6.5°±0.2, 7.6°±0.2, 9.2°±0.2, 10.2°±0.2, 11.0°±0.2, 11.6°±0.2, 12.5°±0.2, 13.8°±0.2, 14.8°±0.2, 17.0°±0.2, 18.2°±0.2, 18.9°±0.2 및 19.5°±0.2인 것을 특징으로 한다. 이러한 패턴은 용매에 따라 다소 변화될 수 있다. 예컨대 O형 에탄올레이트는 2-θ각 위치가 4.7°±0.2, 6.6°±0.2, 7.7°±0.2, 9.3°±0.2, 10.4°±0.2, 11.1°±0.2, 11.9°±0.2, 12.7°±0.2, 13.9°±0.2, 15.0°±0.2, 17.2°±0.2, 18.5°±0.2, 19.1°±0.2, 19.7°±0.2, 23.1°±0.2 및 24.0°±0.2인 것으로 특징으로 할 수 있다.

클래리스로마이신 II형의 형성

본 발명은 클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시키는 것을 포함하는 클래리스로마이신 I형을 II형으로 전환시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시키는 것을 포함하는 에리스로마이신 A로부터 클래리스로마이신 II형을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구체예에서, 이 방법은 먼저 에리스로마이신 A를 클래리스로마이신으로 전환시킨 후 클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형을 형성하는 것을 포함한다. 에리스로마이신 A로부터 클래리스로마이신을 형성할 수 있는 방법은 몇가지가 있으며, 이에 대해서는 아래에서 보다 상세히 설명한다. 이들 방법 중 일부에서는 형성되는 클래리스로마이신의 초기 형태가 I형이다. 다른 방법에서는 형성되는 클래리스로마이신의 초기 형태가 I형이 아니라 다른 형태이며 이는 이후에 I형으로 전환된다.

" 현탁시키는" 및 " 현탁된" 이란 용어는 액체, 바람직하게는 물에 입자들을 교반시키는 것을 포함하는 것이다.

본 발명에서는, 예컨대 클래리스로마이신을 에탄올로 처리하고 여과한 후 침전물을 에탄올로 세척하여 클래리스로마이신의 습윤 고체를 얻는다. 습윤 고체를 바람직하게는 상온에서 약 1시간 동안 물과 현탁시킨다. 현탁 단계는 클래리스로마이신과 물을 교반하는 것을 포함할 수 있다.

클래리스로마이신 I형을 현탁시켜 클래리스로마이신 II형으로 전환시킨 후, 얻어진 결정질 클래리스로마이신 II형을 바람직하게는 여과에 의해 분리하고, 바람직하게는 진공 오븐에서 대략 상온에서 약 70℃ 사이의 온도, 바람직하게는 약 40 약 60℃, 보다 바람직하게는 약 50℃의 온도에서 건조시킬 수 있다. 건조는 진공하에서 수행되는 것이 바람직하다.

전술한 I형을 II형으로 전환시키는 것을 포함하는 임의의 구체예 중 현탁 단계에서, 클래리스로마이신 I형은 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 2 약 25 ㎖의 물에 현탁시킨다. 보다 바람직하게는 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 3 약 10 ㎖의 물에 현탁시킨다. 가장 바람직하게는 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 5 ㎖의 물에 현탁시킨다.

본 명세서의 목적상 상온은 약 20 약 25℃의 온도이다.

" 처리하는" 이란 용어는 전술한 용매 중 임의의 것에 클래리스로마이신을 현탁, 용해, 세척, 혼합, 결정화 또는 재결정화시키는 것을 의미한다.

전술한 바와 같이 본 발명에 따라 클래리스로마이신 II형을 제조하는 방법은 먼저 에리스로마이신 A를 클래리스로마이신으로 전환시킨 후 클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 에리스로마이신 A에서 클래리스로마이신으로의 이러한 전환은 당업자들이 이용하는 임의의 방법으로 수행할 수 있다. 일반적으로 클래리스로마이신은 에리스로마이신 A의 6-히드록시기의 메틸화에 의해 제조된다. 그러나, 전환 과정에서 각종 기들, 특히 6-히드록시기의 알킬화 이전에 알킬화제와 반응할 가능성이 있는 에리스로마이신 A의 위치에 있는 히드록시기를 보호할 필요가 있다. 클래리스로마이신의 제조 방법의 예는 미국 특허 제4,331,803호, 제4,670,549호, 제4,672,109호, 제4,990,602호, 제5,858,986호, 제5,844,105호 및 제5,945,405호에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 각각 그 전체를 본 명세서에서 참고 문헌으로 포함한다. 예를 들어 미국 특허 제4,990,602호 및 제5,858,986호는 9-옥소기를 치환된 옥심기로 보호하고, C-2' 및 C-4" 히드록시기의 보호, C-6 히드록시기의 메틸화, 그리고 탈옥심화 및 보호기의 제거에 의해 에리스로마이신 A로부터 클래리스로마이신을 제조하는 방법을 기술한다. 6-O-메틸-2',4"-비스(트리메틸실릴)-에리스로마이신 A 9-O-(2-메톡시프롭-2-일)옥심(또는 기타 보호된 옥심)의 보호기를 제거하고 옥심기를 제거한 후에 산과 탈옥심화제로 처리하여 클래리스로마이신을 형성한다. 적절한 탈옥심화제의 예로는 황 산화물 화합물, 예컨대 나트륨 하이드로젠 설파이트, 나트륨 피로설페이트, 나트륨 티오설페이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 하이드로설파이트, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 비설파이트, 나트륨 디티오네이트, 칼륨 하이드로젠 설파이트, 칼륨 티오설페이트, 칼륨 메타비설파이트 등이 있다. 특히 바람직한 탈옥심화제는 나트륨 메타비설파이트 및 나트륨 비설파이트 등이다. 탈옥심화 전에 탈보호가 일어날 수 있거나, 또는 탈보호와 탈옥심화는 산(예, 포름산)과 탈옥심화제를 이용한 처리에 의해 1 단계(" 1액형" 합성)로 수행될 수 있다.

에리스로마이신 A를 클래리스로마이신으로 전환시키는 기존의 다양한 다른 방법 또는 후에 계획될 수 있는 방법들도 이용될 수 있다.

I형을 현탁시켜서 형성된 클래리스로마이신 II형

본 발명은 또한 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형을 제조하는 것에 관한 것이다.

I형을 현탁시켜서 형성된 클래리스로마이신 II형을 함유하는 약학 조성물

본 발명의 또 다른 측면은 I형을 물에 현탁시켜서 제조한 치료적 유효량의 클래리스로마이신 II형 또는 이의 약학적 허용 염과 1종 이상의 약학적 허용 담체를 함유하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 약학 조성물은 바른 의학적 판단에 속하는 임의의 적절한 경로, 예컨대 경구, 직장, 비경구, 조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 또는 점적약의 형태로), 협측, 또는 구강 스프레이 또는 비측 스프레이에 의해 사람과 기타 동물에게 투여된다. 본 발명의 약학 조성물은 경구 투여를 위해 고체 또는 액체 형태로, 비경구 주사제로, 또는 직장 투여용으로 제제화되는 것이 바람직하다.

" 비경구" 투여란 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 형태를 의미한다.

비경구 주사를 위한 본 발명의 약학 조성물은, 예컨대 약학적 허용 멸균 수용액 또는 비수성 용액, 분산물, 현탁액 또는 에멀젼뿐만 아니라, 사용하기 전에 멸균 주사 용액 또는 분산물로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 적절한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 부형제의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이의 적절한 혼합물, 식물성 기름 (예, 올리브유) 및 주사가능한 유기 에스테르(예, 에틸 올레이트)를 들 수 있다. 예컨대 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용, 분산물의 경우 소정의 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용을 통해 적절한 유동성을 유지할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 1종 이상의 보조제를 함유할 수도 있다. 각종 항생제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시켜서 미생물 작용의 예방을 확실히 할 수 있다. 약학 조성물 내에 당, 염화나트륨 등과 같은 1종 이상의 등장제를 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 물질을 포함시켜서 주사가능한 제형의 연장된 흡수를 유도할 수 있다.

몇몇 경우에는 클래리스로마이신 II형의 효과를 연장시키기 위해 피하 또는 근육내 주사로부터 클래리스로마이신 II형의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이는 예컨대 수용해도가 낮은 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 그 후 클래리스로마이신 II형의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하며, 용해 속도는 결정의 크기와 결정형에 따라 달라질 수 있다. 대안으로, 비경구 투여된 클래리스로마이신 II형의 지연 흡수는 클래리스로마이신 II형을 오일 부형제에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성할 수 있다.

폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에 클래리스로마이신 II형의 미소캡슐 매트릭스를 형성함으로써 주사가능한 저장부 형태를 제조한다. 약물 대 중합체의 비와 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라 클래리스로마이신 II형의 방출 속도를 제어할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수물)이 있다. 저장부 주사 제제는 클래리스로마이신 II형을 신체 조직과 화합성인 리포좀이나 마이크로에멀젼에 포집시켜서 제조하기도 한다.

주사가능한 제제는, 예컨대 박테리아-보유 필터에 통과시켜 여과하거나, 또는 사용하기 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사용 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입시켜서 멸균시킬 수 있다.

경구 투여용 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제형에서 클래리스로마이신 II형은 적어도 1종 이상의 불활성의 약학적 허용 부형제 또는 담체와 혼합되며, 그러한 약학적 허용 부형제 또는 담체는 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, (c) 보습제, 예컨대 글리세롤, (d) 붕괴제, 예컨대 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨, (e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, (f) 흡수 가속화제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이의 혼합물을 포함한다. 캡슐, 정제, 환제의 경우 제형은 완충제를 포함할 수도 있다.

유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등의 부형제를 이용하여 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수도 있다.

정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 제형은 제약 업계에 잘 알려진 장용외피 및 기타 코팅 등의 코팅 또는 외피로 제조할 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 장관의 특정 부분에 클래리스로마이신 II형만을, 또는 이를 우선적으로, 경우에 따라서는 지연된 방식으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

활성 화합물은 적절하다면 1종 이상의 부형제, 예컨대 전술한 부형제와 함께 미소캡슐 형태로 존재할 수도 있다.

경구 투여용 액체 제형은 약학적 허용 에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 액체 제형은 클래리스로마이신 II형 외에도, 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 기타 용매, 용매화제 및 유화제, 예

컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 경구 조성물은 1종 이상의 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제 및 방향제를 포함할 수도 있다.

현탁액은 활성 화합물 외에도 현탁화제, 예컨대 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미소결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거캔스 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.

직장 또는 질 투여용 조성물은, 본 발명의 화합물과 적절한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌약인 것이 바람직하며, 이 좌약은 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장이나 질강에서 용해되어 클래리스로마이신 II형을 방출한다.

본 발명의 화합물은 리포좀 형태로 투여할 수도 있다. 당업계에 알려진 바와 같이, 리포좀은 일반적으로 인지질 또는 기타 지질 성분으로부터 유도된다. 리포좀은 수성 매질에 분산된 단독 또는 다중 라멜라 형태의 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포좀을 형성할 수 있는 임의의 비독성의 생리적으로 허용가능하고 대사가능한 지질을 사용할 수 있다. 본 발명의 리포좀 형태의 조성물은 본 발명의 화합물 외에도 안정화제, 방부제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 천연 및 합성의 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)이다. 리포좀 형성 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예컨대 문헌[Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y.(1976), p. 33](이하 참조)을 참조하라.

본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 제형은 분말, 분무액, 연고 및 흡입제를 포함한다. 클래리스로마이신 II형은 멸균 조건하에 약학적 허용 담체 및 임의의 필요한 방부제, 완충제, 또는 필요할 수 있는 추진체와 혼합한다. 안과용 제제, 연고, 분말 및 액제 역시 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주된다.

본 발명의 약학 조성물 내의 클래리스로마이신 II형의 실제 투여량 수준은 특정 환자, 조성 및 투여 방법에 대해 원하는 치료 반응을 얻기에 효과적인 클래리스로마이신 II형의 양을 얻도록 변화시킬 수 있다. 선택되는 투여량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 치료할 상태의 경중, 환자의 체구 및 치료할 환자의 상태와 병력 등의 여러 인자에 따라 달라진다. 그러나, 원하는 치료 효과를 얻기 위한 것보다 적은 수준의 투여량의 클래리스로마이신 II형으로 시작하여 원하는 효과가 얻어질 때까지 투여량을 점차 늘리는 것은 당업계의 기술에 속한다. 따라서, 치료를 위한 적절한 투여량을 결정하는 데 있어서 경험이 있는 의사, 수의사 또는 기타 건강 관리 전문가가 적절한 치료적 유효량을 결정할 수 있다.

하기 실시예는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 제공된 것이며, 단지 본 발명을 예시화한 것이다. 하기 실시예는 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.

실시예

실시예 1

클래리스로마이신(5 g, 분석 95%)을 환류시키면서 60 ㎖의 에탄올에 용해시켰다. 그 후 용액을 약 10℃로 냉각시키고, 침전물을 여과하고 차가운 에탄올 5 ㎖로 세척하였다. 습윤 고체 6 g을 얻은 후 진공하 50℃에서 건조시켜서 건

조 생성물을 얻었으며, 이것의 분말 x-선 회절 분석(PXRD) 결과 클래리스로마이신 결정형 I인 것으로 나타났다. 이렇게 얻은 생성물을 상온에서 물 25 ㎖와 약 1시간 동안 교반하여 현탁시킨 후 고체 성분을 여과하였다. 분말 x-선 회절 분석은 습윤 생성물에서 수행하였고, 이 생성물은 다형체 II형인 것으로 확인되었다. 생성물을 진공하 약 50℃의 온도에서 건조시켰다. 최종 생성물은 순수한 클래리스로마이신(분석 98% 이상) 다형체 II형 4.5 g이었다.

실시예 1은 클래리스로마이신 I형을 현탁시켜서 II형으로 전환시키는 것을 포함하는 본 발명의 특정 구체예를 보여준다. 당업자라면 본 명세서를 기초로 하여, 산출된 생성물이 클래리스로마이신 II형이기만 하다면 공정 매개변수를 상기 실시예의 것에서 변화시킨 공정, 예컨대 상이한 양, 온도, 분리 기법 등을 이용한 유사 공정을 사용할 수 있음을 분명히 알 것이다.

본 발명은 클래리스로마이신 I형을 물에 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형으로 전환시키는 방법, 이러한 방법에 의해 제조된 클래리스로마이신 II형, 그리고 I형을 현탁시켜서 제조한 클래리스로마이신 II형을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 특정 예시적 양태에 대하여 기술하였지만, 전술한 구체예의 많은 다른 변형이 존재하며, 이는 그 구성요소 또는 단계를 예로서 설명하지 않더라도 당업자라면 명백히 알 수 있는 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 교시에 속하는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

클래리스로마이신 I형을 포함하는 고체를 물에 현탁시키는 것을 포함하는 클래리스로마이신 다형체 I형을 클래리스로마이신의 다형체 II형으로 전환시키는 방법.

청구항 2.

클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시키는 것을 포함하는 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 II형으로 전환시키는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 2 약 25 ㎖의 물에 현탁시키는 것이 특징인 방법.

청구항 4.

제2항에 있어서, 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 3 약 10 ㎖의 물에 현탁시키는 것이 특징인 방법.

청구항 5.

제2항에 있어서, 현탁은 대략 상온에서 수행되는 것이 특징인 방법.

청구항 6.

제2항에 있어서, 클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 얻은 클래리스로마이신 II형을 건조시키는 것을 더 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 건조는 진공하에서 수행되는 것이 특징인 방법.

청구항 8.

에리스로마이신 A를 클래리스로마이신 I형으로 전환시키는 단계; 및

클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 클래리스로마이신 II형을 형성하는 단계를 포함하는 클래리스로마이신 II형의 제조 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 2 약 25 ㎖의 물에 현탁시키는 것이 특징인 방법.

청구항 10.

제8항에 있어서, 클래리스로마이신 I형을 클래리스로마이신 I형 1 g당 약 3 약 10 ㎖의 물에 현탁시키는 것이 특징인 방법.

청구항 11.

제8항에 있어서, 현탁은 대략 상온에서 수행되는 것이 특징인 방법.

청구항 12.

제8항에 있어서, 클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 얻은 클래리스로마이신 II형을 건조시키는 것을 더 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 13.

제12항에 있어서, 건조는 진공하에서 수행되는 것이 특징인 방법.

청구항 14.

클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 형성한 클래리스로마이신 II형.

청구항 15.

클래리스로마이신 I형을 물로 현탁시켜서 형성한 클래리스로마이신 II형의 치료적 유효량, 및 1종 이상의 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물.