

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

303 343

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1439**
(22) Přihlášeno: **26.11.2001**
(30) Právo přednosti: **27.11.2000 US 60/253119**
21.12.2000 GB 0031355
(40) Zveřejněno: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)
(47) Uděleno: **27.06.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.08.2012**
(Věstník č. 32/2012)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/013760**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/042315**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0 941 999 A; EP 0 298 650 A; EP 0 307 128 A; WO 00/32203 A.

(73) Majitel patentu:

SANDOZ AG, Basel, CH

(72) Původce:

Centellas Victor, Cardedeu, ES
Diago José, Granollers, ES
García Rafael, Sant Celoni, ES
Ludescher Johannes, Breitenbach, AT

(74) Zástupce:

TRAPLOVÁ HAKR KUBÁT Advokátní a patentová
kancelář, Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy azithromycinu ve formě
monohydrátu**

(57) Anotace:

Azithromycin ve formě monohydrátu obsahujícím od 4,0 % do 6,5 % vody se připraví způsobem, jehož podstata spočívá v tom, že (i) se upraví pH roztoku azithromycinu ve formě soli, přičemž rozpouštědlem je voda, (ii) azithromycin ve formě monohydrátu se izoluje a (iii) suší se za zisku azithromycinu ve formě stabilního monohydrátu obsahujícího od 4,0 % do 6,5 % vody.

CZ 303343 B6

Způsob přípravy azithromycinu ve formě monohydrátu

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy azithromycinu ve formě monohydrátu.

Dosavadní stav techniky

10

Azithromycin (9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A) je dobře známým antibakteriálním činidlem popsaným např. v The Merck Index, 12. vydání (1996), str. 157 (č. 946) a lze ho připravovat známými způsoby. Azithromycin lze získat v podobě solvátu, např. ve formě hydrátu, jako je monohydrát nebo např. ve formě dihydrátu. Je známo, že azithromycin v podobě monohydrátu může být, pokud se vystaví podmínkám běžné vzdušné vlhkosti, nestabilní a může obsahovat degradační produkty a že azithromycin v podobě monohydrátu připravený známými způsoby, např. precipitací z ethanolového roztoku pomocí vody, může kromě své nestability také zahrnovat vysoký obsah reziduálních rozpouštědel. Proto je azithromycin v současné době na trhu v podobě dihydrátu, o které je známo, že je stabilní za podmínek běžné vzdušné vlhkosti.

20

Podstata vynálezu

Nyní se překvapivě zjistilo, že lze azithromycin získat v podobě, např. krystalického, monohydrátu, který je stabilní.

25

Předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy azithromycinu ve formě monohydrátu obsahujícího od 4,0 % do 6,5 % vody, kterýžto způsob zahrnuje stupně:

30

- (i) úpravu pH roztoku azithromycinu ve formě soli, přičemž rozpouštědlem je voda
- (ii) izolaci azithromycinu ve formě monohydrátu, a
- (iii) sušení za zisku azithromycinu ve formě stabilního monohydrátu obsahujícího od 4,0 % do 6,5 % vody.

35

Azithromycin v podobě monohydrátu obsahujícího od 4,0 % do 6,5 % hmotn./hmotn. vody se dále označuje jako „azithromycin podle předkládaného vynálezu“.

40

Azithromycin podle předkládaného vynálezu obsahuje od 4,0 % do 6,5 % vody. Vypočtené množství vody v azithromycinu v podobě kompozice sestávající z 1 mol azithromycinu a 1 mol vody činí přibližně 2,35 % hmotn./hmotn., avšak kompozice azithromycin/voda s obsahem vody odlišným od 2,35 % hmotn./hmotn. nemusí nutně znamenat, že je krystalizační forma azithromycinu odlišná od krystalizační formy azithromycinu v podobě monohydrátu. Bylo zjištěno, že rentgenový práškový difrakční obrazec azithromycinu podle předkládaného vynálezu odpovídá rentgenovému práškovému difrakčnímu obrazci, který je popsán pro azithromycin v podobě monohydrátu, jak je uváděn v EP 941 999, obr. 2, a EP 984 020, obr. 2; a je podstatně odlišný od rentgenového práškového difrakčního obrazce azithromycinu v podobě dihydrátu, jak je uveden v EP 941 999, obr. 1, a EP 984 020, obr. 4.

45

Azithromycin podle předkládaného vynálezu je v podstatě krystalický a zachovává svůj rentgenový práškový difrakční obrazec, tj. zachovává svou krystalickou strukturu, alespoň po dobu 2 týdnů, např. až 6 týdnů a více, jako je 2 až 6 týdnů, za podmínek běžné vzdušné vlhkosti, např. dokonce při zvýšených teplotách.

50

Azithromycin podle předkládaného vynálezu lze dále definovat pomocí jeho nízkého obsahu degradačních produktů azithromycinu. Zjistilo se například, že ve vzorku azithromycinu podle před-

kládaného vynálezu prakticky nedochází k žádné degradaci azithromycinu, pokud se tento vzorek vystaví podmínkám běžné, např. běžné vzdušné, vlhkosti, jako je 70% až 80%, např. 75% vlhkost, po dobu 2 až 6 týdnů, např. po dobu 6 týdnů, a dokonce i déle, např. při zvýšených teplotách, jako jsou teploty vyšší než pokojová teplota, např. 35 °C až 45 °C, jako je 40 °C; zjistilo se například, že degradace azithromycinu podle předkládaného vynálezu při teplotě 40 °C v prostředí o 75% vlhkosti během 6 týdnů činí méně než 2,0 %, dokonce méně než 1,0 % a dokonce i méně než 0,5 %, konkrétně (přibližně 0,1 %, zatímco azithromycin v podobě monohydrátu s obsahem vody 2,8 % až 3,6 % vykazuje degradaci činící 2,5 % již během 2 týdnů, kterážto degradace se během 4 týdnů zvyšuje a během 6 týdnů za stejných podmínek činí téměř 7 %.

Azithromycin v podobě monohydrátu se vyznačuje tím, že v jeho vzorku činí degradace azithromycinu méně než 2 %, dokonce méně než 1,5 %, jako je 0,05 až 1,0 %, např. 0,05 až 0,5 %, pokud se uvedený vzorek vystaví podmínkám běžné, např. běžné vzdušné, vlhkosti, jako je 75% vlhkost prostředí, např. při zvýšených teplotách, jako je 40 °C, po dobu alespoň 2 týdnů, např. 2, např. 4 a dokonce např. 6 týdnů.

Degradace azithromycinu, k níž dochází za výše popsaných podmínek ve vzorku azithromycinu podle předkládaného vynálezu, se pohybuje v procentuálním rozmezí degradačních produktů povoleném lékopisy v komerční formách azithromycinu.

Azithromycin podle předkládaného vynálezu lze dále charakterizovat pomocí jeho stabilního obsahu vody. Zjistilo se například, že se obsah vody ve vzorku azithromycinu podle předkládaného vynálezu prakticky nezvyšuje, např. zůstává obsah vody v podstatě stejný, pokud se uvedený vzorek vystaví podmínkám běžné, např. běžné vzdušné, vlhkosti, jako je 70% až 80%, např. 75% vlhkost, podobu 6 týdnů, např. 4 až 6 týdnů, a dokonce i déle, např. při zvýšených teplotách, jako jsou teploty vyšší než pokojová teplota, např. 35 °C až 45 °C, jako je 40 °C; zjistilo se například, že obsah vody ve vzorku azithromycinu podle předkládaného vynálezu při teplotě 40 °C, v prostředí 75% vlhkosti, zůstává během 4 týdnů, a dokonce 6 týdnů, v podstatě stejný jako v týdnů 0.

Azithromycin v podobě monohydrátu se vyznačuje tím, že v jeho vzorku zůstává obsah vody v podstatě stejný jako v týdnů 0, pokud se uvedený vzorek vystaví podmínkám běžné, např. běžné vzdušné vlhkosti, jako je 75% vlhkost prostředí, např. při zvýšených teplotách, jako jsou teploty vyšší než pokojová teplota, např. 35 °C až 45 °C, např. 40 °C, po dobu 4 týdnů, např. 4 až 6 týdnů.

Azithromycin podle předkládaného vynálezu lze získat například následovně: Jako výchozí látku lze například použít azithromycin v libovolné formě, např. ve formě volné báze; a ve formě soli, např. ve formě hydrochloridu, např. dihydrochloridu, acetátu; nebo/a ve formě solvátu, např. ve formě monohydrátu s obsahem vody, který je odlišný od 4,0 % až 6,5 % v bezvodé formě, nebo ve formě dihydrátu, výhodně ve formě soli. Roztok azithromycinu ve formě soli v rozpouštědle, lze například připravit buď rozpouštěním azithromycinu ve formě soli v rozpouštědle; nebo konverzí azithromycinu ve volné formě v rozpouštědle na azithromycin ve formě soli; např. přidáním kyseliny k azithromycinu v rozpouštědle. Termín „roztok“ zahrnuje suspenzi, ve které je alespoň část azithromycinu (např. ve formě soli) rozpouštěna. Mezi vhodné kyseliny patří organické kyseliny, např. kyselina mravenčí nebo kyselina octová, a anorganické kyseliny, např. kyselina chlorovodíková, bromovodíková, dusičná nebo sírová, výhodně kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. Termín „rozpouštědlo“ zahrnuje vodu. Jednou z výhod předkládaného vynálezu je skutečnost, že lze použít vodu za nepřítomnosti organického rozpouštědla.

Vhodné reakční podmínky pro přípravu roztoku azithromycinu ve formě soli v souladu se způsobem podle předkládaného vynálezu zahrnují např.

- (i) teplotu, při které nedochází k degradaci azithromycinu, např. zahrnující teplotní rozmezí -20 °C až 90 °C, jako je 0 °C až 70 °C,

- (ii) vhodný tlak, např. atmosférický tlak, a tlak vyšší či nižší než atmosférický tlak,
- (iii) vhodné zředění, např. zředění v rozmezí 1 g až 500 g azithromycinu ve formě použité jako výchozí materiál na litr rozpouštědla.

5 Výsledný roztok azithromycinu ve formě soli v rozpouštědle lze popřípadě, za účelem odstranění nečistot, purifikovat, jak je vhodné, např. filtrací, podrobením působení aktivního uhlí. Hodnota pH roztoku, např. purifikovaného, azithromycinu ve formě soli lze upravit na hodnotu pH, při které je azithromycin přítomen ve volné formě, zahrnující hodnotu pH ve výši např. cca 8,0 až 13,0, jako je 9,0 až 12,0, např. 10,0 až 11,0; např. přidání báze k roztoku azithromycinu ve formě soli v rozpouštědle. Termín „roztok“ azithromycinu ve volné formě zahrnuje suspenzi, ve které je alespoň část azithromycinu rozpuštěna. Mezi vhodné báze patří báze, které jsou vhodné pro úpravu hodnoty pH, např. anorganické báze, jako je amoniak nebo hydroxidy, karbonáty, hydrogenkarbonáty alkalických kovů, např. sodíku, draslíku, kovů alkalických zemin, např. vápníku, hořčíku a amoniaku; a organické báze, jako jsou aminy, např. alkylaminy, a směsi jednotlivých bází, např. jednotlivých bází uvedených výše. Báze je výhodně hydroxid, např. sodný, nebo amoniak; výhodně ve vodném roztoku.

20 Azithromycin ve volné formě a ve formě stabilního krystalického monohydrátu může z roztoku precipitovat a lze ho izolovat, např. analogicky k běžným způsobům, např. odstředováním nebo filtrací; a lze ho sušit při vhodných teplotách, zahrnujících např. teplotní rozmezí 20 °C až 80 °C, např. za atmosférického tlaku nebo za vakua; až do dosažení obsahu vody ve výši 4,0 % až 6,5 %. Krystalický azithromycin ve formě monohydrátu lze získat s obsahem od 4,0 % do 6,5 % vody.

25 Pokud se jako rozpouštědlo použije pouze voda, lze získat azithromycin podle předkládaného vynálezu, v podstatě prostý organického rozpouštědla. Termín „v podstatě prostý“ zahrnuje analyticky nedetekovatelné množství až analyticky detekovatelné množství ve výši 0,5 % hmotn./-hmotn. organického rozpouštědla, což je množství organického rozpouštědla, které spadá do rozmezí, které evropské lékopisy definují jako vhodné pro farmaceutické látky, např. pro rozpouštědla s nízkým toxickým potenciálem (rozpouštědla třídy 3).

Azithromycin podle předkládaného vynálezu lze použít při přípravě farmaceutické kompozice obsahující azithromycin jako účinnou složku.

35 Příklady provedení vynálezu

40 V následujících příkladech jsou všechny teploty uvedeny ve stupních Celsia a jsou nekorigované. Rentgenový práškový difrakční obrazec azithromycinu ve formě monohydrátu získaného podle následujícího příkladu odpovídá rentgenovému práškovému difrakčnímu obrazci azithromycinu ve formě monohydrátu. Azithromycin ve formě monohydrátu získaný podle následujícího příkladu si zachovává svoji krystaličnost a svůj rentgenový práškový difrakční obrazec, a neobsahuje v podstatě žádné degradační produkty, pokud se ponechá po dobu 6 týdnů v podmínkách běžné vzdušné vlhkosti při zvýšených teplotách.

45 Obsah vody (% hmotn./hmotn.) se stanovují pomocí K. Fischer.

50 Příklad

K suspenzi 20 g azithromycinu v 83 ml vody se přidává HCl dokud nenastane rozpuštění. Získaný roztok se filtruje za účelem odstranění nerozpuštěných částic a získaný filtrát se po kapkách přidá ke 103 ml vody za úpravy pH na 10 až 11 přidáváním 20% NaOH při teplotě cca 55 °C. Pevné precipitáty se vyfiltrují, promyjí a suší do dosažení obsahu vody ve výši 4,0 % až 6,5 %.

55 Získá se 18,4 g azithromycinu ve formě monohydrátu v krystalické podobě.

Obsah vody: 6,0 %

Obsah vody po 2 dnech při pokojové teplotě za podmínek běžné vzdušné vlhkosti: 6,3 %

Obsah vody po 13 dnech při pokojové teplotě za podmínek běžné vzdušné vlhkosti: 6,3 %

- 5 Rentgenový práškový difrakční obrazec získaného azithromycinu odpovídá rentgenovému práškovému difrakčnímu obrazci azithromycinu ve formě monohydrátu, jak je uveden v EP 941 999, obr. 2, a EP 984 020, obr. 2, v den 1, v den 2 a v den 13.

Stabilita a srovnávací příklad

10

Vzorky azithromycinu ve formě monohydrátu obsahujícího

– 5,3 % vody a

– 2,8 % vody

- 15 se vystaví na dobu 6 týdnů prostředí s relativní vlhkostí 75 % při teplotě 40 °C. V týdnu 0, týdnu 2, týdnu 4 a týdnu 6 se stanovuje potence (obsah) azithromycinu, degradace azithromycinu a obsah vody ve vzorcích. Potence a degradace se stanovují pomocí HPLC na základě bezvodého azithromycinu. Obsah vody se stanovuje metodou Karla Fischera.

Získají se výsledky

- 20 – pro azithromycin obsahující 5,3 % vody uvedené v tabulce 1 níže,
– pro azithromycin obsahující 2,8 % vody uvedené v tabulce 2 níže.

Tabulka 1

25

Týden	Potence (%)	Degradace (%)	voda (%)
0	99,8	–	5,3
2	98,9	0,1	5,3
4	99,5	0,1	5,3
6	99,5	0,1	5,3

Tabulka 2

30

Týden	Potence (%)	Degradace (%)	voda (%)
0	99,7	–	2,8
2	nestanoveno	2,5	2,8
4	nestanoveno	6,1	3,3
6	91,6	6,6	3,6

K tabulce 1 a tabulce 2

- 35 Krystalický azithromycin vykazuje u obou vzorků v týdnu 0 a v týdnu 6 rentgenový práškový difrakční obrazec odpovídající rentgenovému práškovému difrakčnímu obrazci azithromycinu ve formě monohydrátu podle EP 941 999, obr. 2, a EP 984 020, obr. 2.

- 40 Potence azithromycinu v % každého vzorku v rámci odpovídajícího období je uvedena v tabulce 1 a tabulce 2 ve sloupci „Potence (%)“.

Degradace azithromycinu v % každého vzorku v rámci odpovídajícího období je uvedena v tabulce 1 a tabulce 2 ve sloupci „Degradace“ (%).

- 5 Obsah vody v % každého vzorku v rámci odpovídajícího období je uvedena v tabulce 1 a tabulce 2 ve sloupci „Voda (%)“.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy azithromycinu ve formě monohydrátu obsahujícího od 4,0 % do 6,5 %
15 vody, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se
 (i) upraví pH roztoku azithromycinu ve formě soli, přičemž rozpouštědlem je voda,
 (ii) izoluje azithromycin ve formě monohydrátu, a
 (iii) suší za zisku azithromycinu ve formě stabilního monohydrátu obsahujícího od 4,0 % do
20 6,5 % vody.

20

25

Konec dokumentu
