



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35638 (13) C2

(51) 7 C07D471/04, A61K31/4709,
A61P31/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) МОНОГІДРАТ ГІДРОХЛОРИДУ 1-ЦИКЛОПРОПІЛ-7-([S,S]-2,8-ДІАЗАБІЦИКЛО[4.3.0]НОН-8-ІЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГІДРО-8-МЕТОКСИ-4-ОКСО-3-ХІНОЛІНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

(21) 96124628

(22) 11.12.1996

(24) 16.04.2001

(31) 19546249.1

(32) 12.12.1995

(33) DE

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

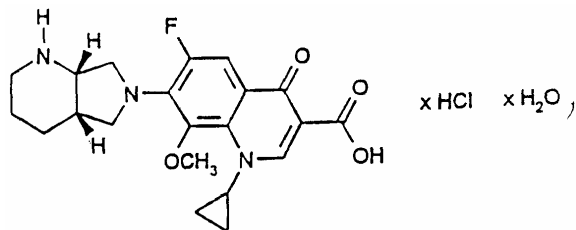
(72) Груненберг Альфонс, DE, Боше Патрік, DE

(73) Байер Акцієнгезельшафт, DE

(56) RU, 2047613 C1, 10.11.1995.

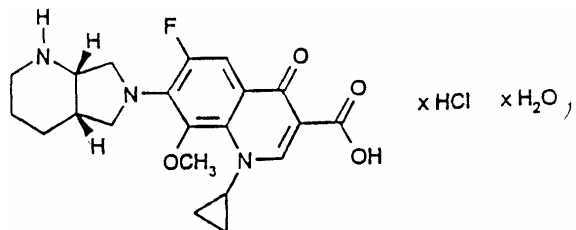
EP, 0550903 A1, 14.07.1993.

(57) 1. Моногидрат гидрохлорида 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабцикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты формулы



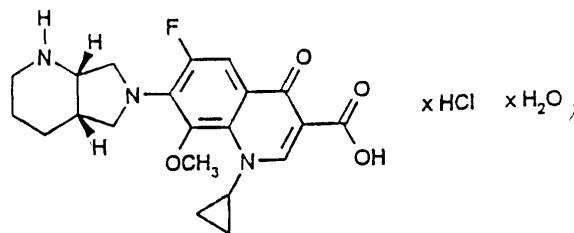
в ¹³C-ЯМР-спектре которого имеется характеристический пик при 168,1 м.д. и на рентгеновской дифрактограмме имеется линия при угле 2θ=26,7.

Изобретение относится к новому производному хинолинонкарбоновой кислоты с антибактериальной активностью, в частности, к моногидрату гидрохлорида 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабцикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты формулы



2. Моногидрат по п. 1 в кристаллической форме в виде призм.

3. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью, содержащая гидрохлорид 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабцикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в качестве действующего начала и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве действующего начала она содержит в эффективном количестве моногидрат указанного гидрохлорида формулы



в ¹³C-ЯМР-спектре которого имеется характеристический пик при 168,1 м.д. и на рентгеновской дифрактограмме имеется линия при угле 2θ=26,7.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что она содержит моногидрат в кристаллической форме в виде призм.

в ¹³C-ЯМР-спектре которого имеется характеристический пик при 168,1 м.д., и на рентгеновской дифрактограмме имеется линия при угле 2θ=26,7.

1-Циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабцикло[4.3.0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота и ее безводные соли, например, безводный гидрохлорид (в дальнейшем ЦДХГ), является химиотерапевтическим средством для людей и животных с широким спектром антибактериального действия. Биологически активные вещества могут быть использованы в качестве защитных средств. Они проявляют незначительную токсичность и особенно эффективны против кишечных бактерий, и, в особенности, против устойчивых к антибиотикам штаммов: S. aureus, Ps. aeruginosa, Enterococcus faecalis и E.

coli, их получение в виде внутренней соли четвертичного аммониевого основания описывается в заявке на европейский патент № 550 903 и в Международной заявке № 591 808.

Безводная форма ЦДХГ не может, однако, вполне удовлетворить при изготовлении различных лекарственных форм. ЦДХГ гигроскопичен и поглощает влагу при неблагоприятных условиях хранения и при галеновой обработке биологически активных веществ в лекарственные формы. Это нарушает точность дозировки и вредит качеству препаратов. Причиной физической нестабильности ЦДХГ являются дополнительные изменения в кристаллической структуре безводной формы, когда ЦДХГ хранится в водных суспензиях или при влажности окружающей среды. Поэтому имеет большое значение применение, по возможности, стабильной кристаллической формы для получения лекарственных формы ЦДХГ.

Было найдено, что ЦДХГ можно превратить в новую, содержащую воду, кристаллическую модификацию, которая отличается от известной безводной формы повышенной стабильностью, в особенности при хранении при высокой влажности, и очень хорошо подходит для приготовления устойчивых фармацевтических препаратов.

При получении моногидрата биологически активное вещество кристаллизуется из водных сред в виде сильно переплетенных игл. Неожиданным образом габитус кристалла может быть изменен при определенных условиях кристаллизации. Полученные таким образом призмы представляют предпочтительную форму выполнения настоящего изобретения, так как они не переплетаются и обладают значительно большей текучестью, чем моногидрат в виде игл. Это очень ценно при получении лекарственных форм. При применении негигроскопичного сыпучего биологически активного вещества достигается удовлетворительная точность дозировки при получении лекарственных средств, что повышает безопасность и при этом делает риск для пациентов минимальным.

Моногидрат ЦДХГ вышеуказанной формулы, в соответствии с изобретением, получают, когда безводный кристаллический ЦДХГ обрабатывают достаточным для хорошего смешения и образования моногидрата количеством воды при температуре до 80°C до поглощения стехиометрического количества кристаллизационной воды и полного превращения кристаллов, полученные таким образом кристаллы отделяют и для удаления имеющейся поглощенной воды сушат до постоянного веса моногидрата. Чтобы избежать образования безводной формы, влажность при высушивании должна быть не менее 30% относительной влажности. Моногидрат из водных сред с содержанием воды более 10% кристаллизуется в виде игл.

Предпочтительная кристаллическая форма моногидрата в виде призм может быть получена при суспендировании безводного кристаллического ЦДХГ в смесях этанол/вода, особенно предпочтительно в этаноле/воде с максимальным содержанием воды 10%, при этом необходимо хорошее перемешивание твердой фазы с добавленным количеством воды для поглощения требуемого количества кристаллизационной воды и полного

превращения кристаллов, например, путем перемешивания суспензии или встряхивания, покачивания, вращения реакционного сосуда и т.п. Если содержание воды в смеси этанол/вода составляет максимально 10%, моногидрат кристаллизуется в виде призм.

При условии, что количество воды достаточно для образования стехиометрического моногидрата и для достижения хорошего смешивания ЦДХГ с прибавленной к нему водой, можно для образования моногидрата в виде игл использовать любое большое количество воды, так как поглощение кристаллизационной воды заканчивается вместе с происходящим при превращении кристаллов образованием моногидрата, и затем никакой другой гидрат больше не получается. Целесообразно ограничить количество воды таким образом, чтобы при наличии хорошего смешивания не происходило никакого или незначительного понижения растворимости. Получение моногидрата предпочтительно осуществлять при комнатной температуре, можно, однако, проводить реакцию при повышенной температуре, например, от 30°C до 60°C или при более низкой температуре, например, от 5°C до 20°C. Получение моногидрата удается также из безводной формы при относительной влажности более 30%. Этот способ не годится, однако, для получения предпочтительного кристаллического моногидрата в виде призм.

Отделение кристаллов моногидрата от избытка растворителей происходит с помощью обычных методов, например, при фильтрации, декантировании, центрифугировании и тому подобных методах. Целесообразно сушить отделенные кристаллы моногидрата при комнатной температуре или при более высокой температуре до 50°C при относительной влажности, по крайней мере, 30%.

Моногидрат ЦДХГ, в соответствии с данным изобретением, имеет характерный ИК-спектр (фиг. 1), в котором наблюдаются характеристические полосы поглощения кристаллизационной воды в области валентных колебаний группы ОН ($3600-3100\text{ см}^{-1}$), которые отсутствуют в случае безводной кристаллической модификации. Спектр отличается также от спектра безводного ЦДХГ и в других областях частот, что может быть связано с совершенно различным расположением молекул в кристаллических решетках обеих модификаций.

Определение содержания влаги подтверждает существование стехиометрического моногидрата ЦДХГ. Определенная в некоторых пробах моногидрата термогравиметрическая потеря массы составляет 1 моль воды (3,9%, фиг. 2). Снятая с помощью ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии) при атмосферном давлении термограмма моногидрата (фиг. 3) показывает, в соответствии с термогравиметрическими измерениями, отщепление воды, обнаруживаемое по широкому эндотермическому пику, который указывает на перестройку кристаллической решетки исследуемого моногидрата, диссоциацию ЦДХГ и воды, и энтальпию испарения свободноудаляемой кристаллизационной воды. Рентгеновские дифрактограммы, ^{13}C -ЯМР-спектры, Раман-спектры и спектры в дальней инфракрасной области безводной формы и моногидрата указывают на характерные различия (фиг. 4-7, таблицы 2-5): так, например, в

^{13}C -ЯМР-спектре обнаруживают характеристический пик при 168,1 м.д., а на рентгеновской дифрактограмме обнаруживают линию при угле $2\theta=26,7$.

Термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа были получены при использовании приборов для термоанализа (DSC 7 и TGA 7) (фирмы Перкин-Эльмер). Рентгеновские дифрактограммы регистрировались с помощью трансмиссионного дифрактометра (Stoe). ИК-спектры, спектры в дальней инфракрасной области и Раман-спектры регистрировались с помощью ИК-спектрометров с Фурье-преобразованием IFS 66 (ИК), IFS 66v (спектры в дальней инфракрасной области) и IFS 88 (Раман-спектры) (фирмы Брукер). ^{13}C -ЯМР-спектры твердого тела регистрировали с помощью прибора Bruker MSL 300. Микроскопические снимки были сделаны с помощью микроскопа Laborlux S (фирмы Ляйтц).

Моногидрат ЦДХГ по изобретению проявляет при хранении, по сравнению с безводной кристаллической модификацией, более высокую физическую стабильность и поэтому более пригоден для изготовления различных лекарственных форм. Предпочитаемый кристаллизующийся в виде призм моногидрат придает ЦДХГ, кроме того, превосходную сыпучесть и текучесть, что является большим преимуществом при изготовлении фармацевтических препаратов (фиг. 8). Объектом изобретения является, поэтому, также фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью, которая наряду, по крайней мере, с одним носителем содержит моногидрат ЦДХГ в соответствии с изобретением, в эффективном количестве, например, в виде суспензии, эмульсии, таблетки, драже, драже с ядром, суппозиторииев, твердых или мягких желатиновых капсул и тому подобных форм. Водные суспензии и таблетки для перорального применения предпочтительно содержат моногидрат в соответствии с изобретением, особенно предпочтительно в кристаллической форме в виде призм.

Фармацевтическая композиция может также содержать и другие антибактериальные активные вещества.

В качестве носителей фармацевтическая композиция содержит обычные, применяемые принятым способом при изготовлении лекарств, вспомогательные средства и добавки, такие, как связующее вещество для таблеток, наполнители, консерванты, разрыхлитель для таблеток, средство для регулирования текучести, мягчитель, смачиватель, диспергатор, эмульгаторы, растворитель, вкусовые добавки и тому подобные вещества.

Получение фармацевтической композиции осуществляется известным способом, например, при смешении, перемешивании, суспендировании, диспергировании, эмульгировании и тому подобных операциях, биологически активных веществ с, например, фармацевтическими вспомогательными веществами, и в переработке в фармацевтически пригодные полезные лекарственные формы для перорального, парентерального или ректального введения.

Получение кристаллического ЦДХГ (иглы, призмы).

Пример 1 (призмы).

1 г безводного ЦДХГ растворяют в 150 мл абсолютного этанола и раствор фильтруют. Раствор нагревают при 60°C до полного испарения растворителя. Выпавшие кристаллы высушивают при комнатной температуре при влажности окружающей среды.

Пример 2 (призмы).

0,1 г безводного ЦДХГ растворяют в 10 мл этанола (10% воды). Раствор нагревают при 60°C до полного испарения растворителя. Выпавшие кристаллы высушивают при комнатной температуре при влажности окружающей среды.

Пример 3 (призмы).

4 г безводного ЦДХГ растворяют в 300 мл этанола (96%). Растворитель отгоняют на ротационном испарителе при 60°C и 120 мбар остаточного давления. Кристаллы высушивают в вакуум-сушильном шкафу 2 часа при 80 мбар остаточного давления и 105°C до достижения влажности окружающей среды.

Пример 4 (иглы).

0,3 г безводного ЦДХГ растворяют в 6 мл смеси вода: этанол (1:1). Раствор нагревают при 70°C до полного испарения растворителя. Выпавшие кристаллы сушат при комнатной температуре в вакууме и после этого оставляют на ночь при комнатной температуре при относительной влажности 85%.

Пример 5 (иглы).

0,1 г безводного ЦДХГ растворяют в 5 мл метанола. Раствор выдерживают при комнатной температуре до полного испарения растворителя. Кристаллы сушат при комнатной температуре в вакууме и затем оставляют на ночь при комнатной температуре при относительной влажности 85%.

Пример 6 (иглы).

0,1 г безводного ЦДХГ растворяют в 5 мл воды. Раствор выдерживают при комнатной температуре до полного испарения растворителя. Кристаллы сушат в вакууме при комнатной температуре, а затем оставляют стоять на ночь при комнатной температуре при относительной влажности 85%.

Пример 7.

25,1 г моногидрата ЦДХГ (призмы), 3,3 г Авицела РН 101 и 1,7 г кукурузного крахмала смешивают в грануляторе-смесителе и затем гранулируют с 13 г воды. После обработки с помощью рашпиля (4 мм) гранулят сушат в мини-сушилке в псевдоожиженном слое (температура притока воздуха 80°C) и просеивают через сито (0,8 мм). Дополнительно смешивают с 0,19 г Ac-Di-Sol (модифицированная натрий-карбоксиметилцеллюлоза с поперечной сшивкой) и 0,01 г стеарата магния. После этого осуществляют прессование на прессе с эксцентриком (размер таблетки: диаметр - 5,5 мм, радиус кривизны - 9 мм, вес таблетки - 68,5 мг).

Пример 8.

196,6 г сверхизмельченного (до микрон) моногидрата ЦДХГ (иглы) смешивают с 88 г Авицела в грануляторе-смесителе (порошкообразная смесь); 3,6 г поливинилпирролидона 25 растворяют в 97,2 г воды (жидкость для гранулирования). Порошкообразную смесь гранулируют вместе с жидкостью для гранулирования. После обработки ра-

шпилем (3 мм) гранулят сушат в экспресс-сушилке (температура приточного воздуха 90°C) и просеивают через сито (1 мм). Дополнительно смешивают с 1,8 г Ac-Di-Sol (модифицированная натрий-карбоксиметилцеллюлоза с поперечной сшивкой)

и 0,1 г стеарата магния. После этого производят прессование на ротационном прессе (размер таблетки: диаметр - 5,5 мм, радиус кривизны - 9 мм, вес таблетки - 83,4 мг).

Таблица 1

ИК-спектроскопия

Безводная форма, [см ⁻¹]	Гидрат, [см ⁻¹]
722	722
804	804
834	835
938	875
957	938
994	994
1048	1045
1186	1082
1319	1163
1354	1184
1372	1319
1453	1352
1513	1372
1622	1394
1709	1432
2427	1456
2524	1517
2700	1624
2929	1709
3469	2427
3527	2456
	2524
	2634
	2925
	2698
	2745
	2893
	2925
	3472
	3530

Таблица 2

Рентгеновская дифрактометрия

Безводная форма, [2θ]	Гидрат, [2θ]
5,8	5,8
8,6	8,5
10,3	10,1
11,6	11,6
13,6	13,4
14,5	14,5
15,0	14,8
15,8	15,6
17,3	17,0
17,5	17,2
18,3	17,4
18,9	17,5
19,3	17,9
19,6	18,6
20,6	19,1
21,5	19,6
22,5	20,4

Продолжение таблицы 2

Безводная форма, [2Θ]	Гидрат, [2Θ]
22,8	21,1
23,0	21,8
23,8	22,7
24,2	23,0
24,7	23,6
25,0	24,1
26,3	24,5
27,0	26,5
27,4	26,7
27,8	27,0
28,2	27,3
29,4	27,5
29,7	27,8
30,0	28,5
30,3	28,9
31,3	29,2
31,8	29,7
34,5	31,4
35,3	31,9
37,1	32,3
	32,6
	34,2
	35,1
	35,5
	36,8
	37,5

Таблица 3

¹³C-ЯМР-спектроскопия твердого тела

Безводная форма, [м.д.]	Гидрат, [м.д.]
8,5	7,7
12,3	8,3
14,1	9,0
18,2	10,8
20,0	12,1
22,8	18,2
35,2	19,8
39,7	22,9
46,5	34,9
49,5	40,2
52,3	47,0
55,9	49,5
59,2	50,1
62,6	52,6
65,8	55,9
105,4	56,8
108,1	59,4
116,9	64,1
117,5	66,8
134,7	105,0
136,0	107,1
137,3	116,3
140,1	117,4
142,6	135,2
150,1	136,1
152,6	137,4
165,3	140,8
166,0	143,5
175,5	149,3

Продолжение таблицы 3

Безводная форма, [м.д.]	Гидрат, [м.д.]
	150,9
	168,1
	175,5

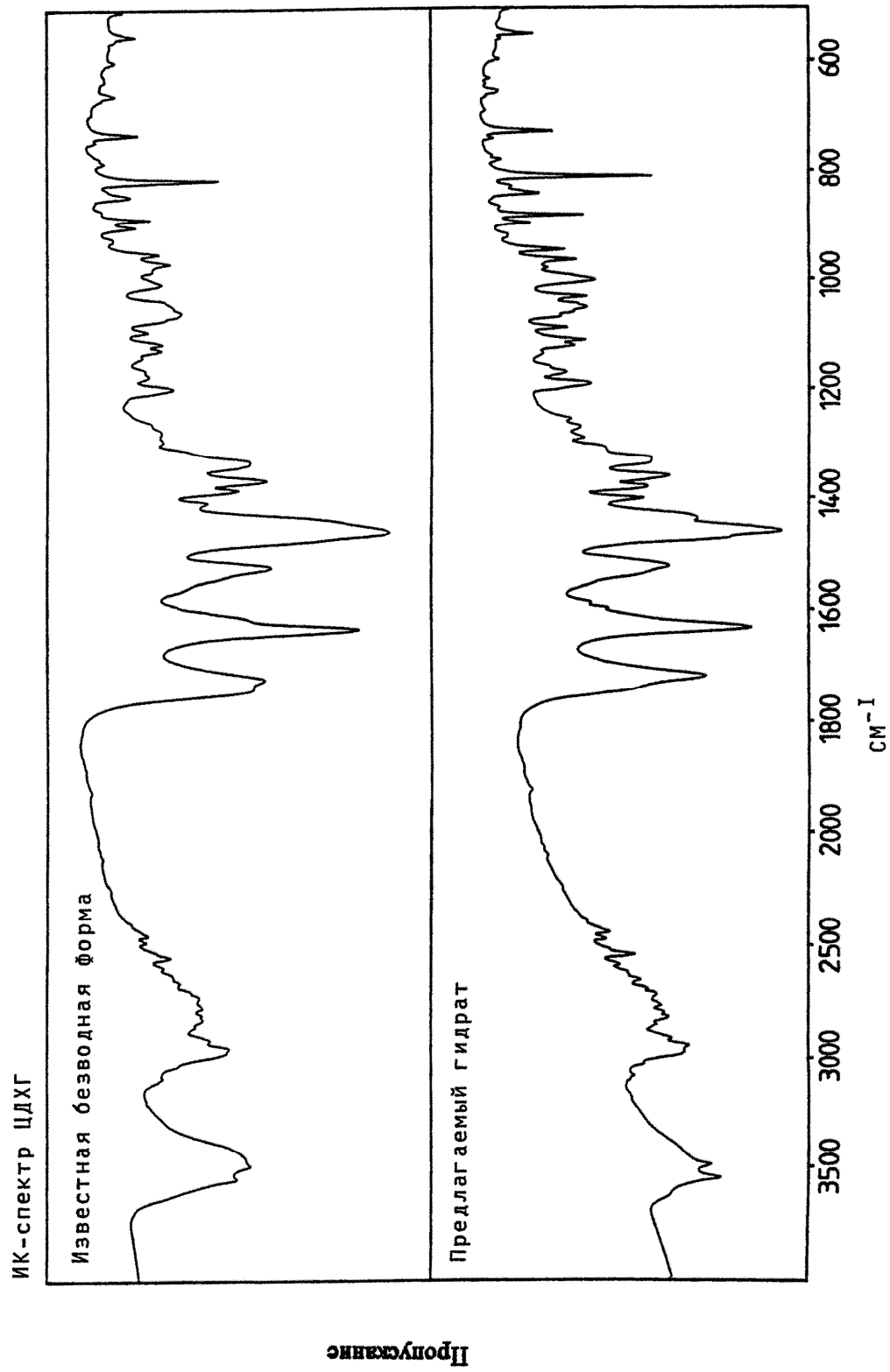
Таблица 4

Раман-спектроскопия

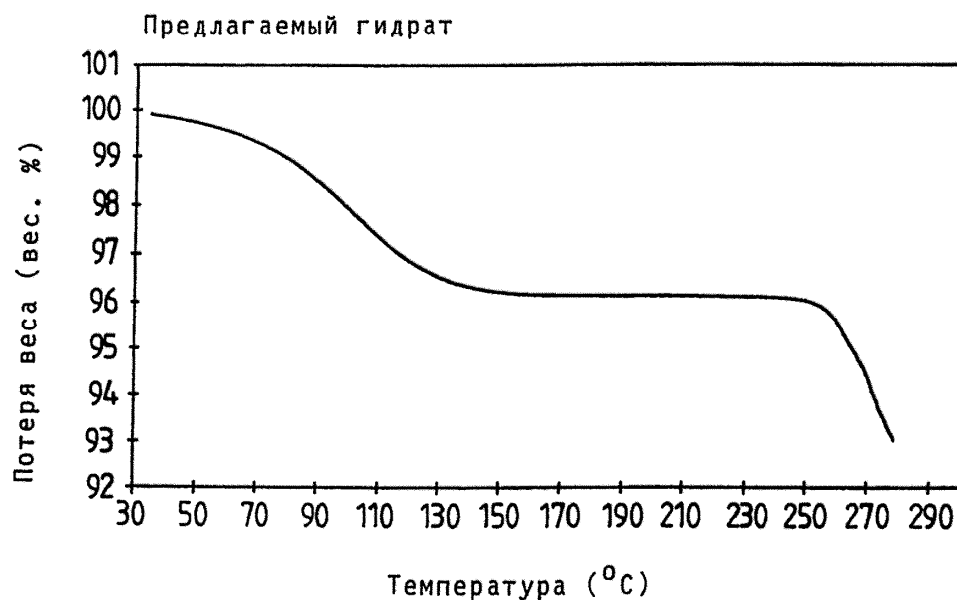
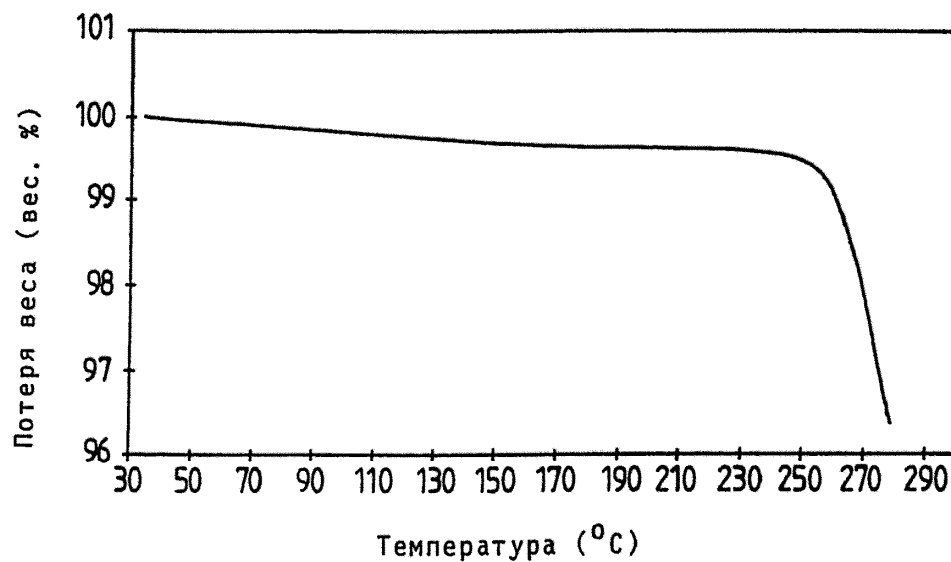
Безводная форма, [см ⁻¹]	Гидрат, [см ⁻¹]
110	109
147	148
243	243
278	278
388	309
425	425
496	496
543	543
723	724
833	833
964	962
1031	1031
1191	1191
1267	1305
1305	1321
1320	1352
1354	1376
1376	1433
1433	1490
1491	1554
2891	1619
2922	1711
2957	2835
2991	2888
3020	2923
3054	2942
3069	2958
3082	2977
3088	2990
3110	3019
	3056
	3069
	3089
	3106

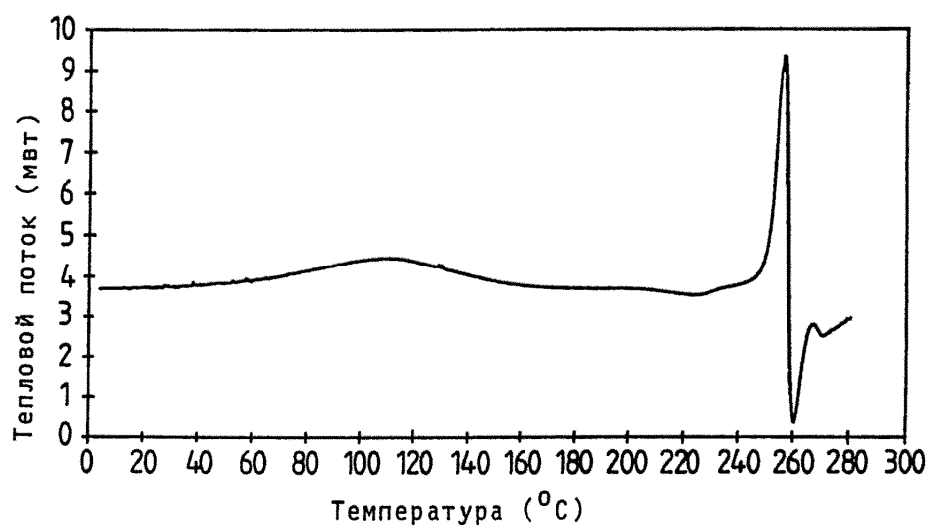
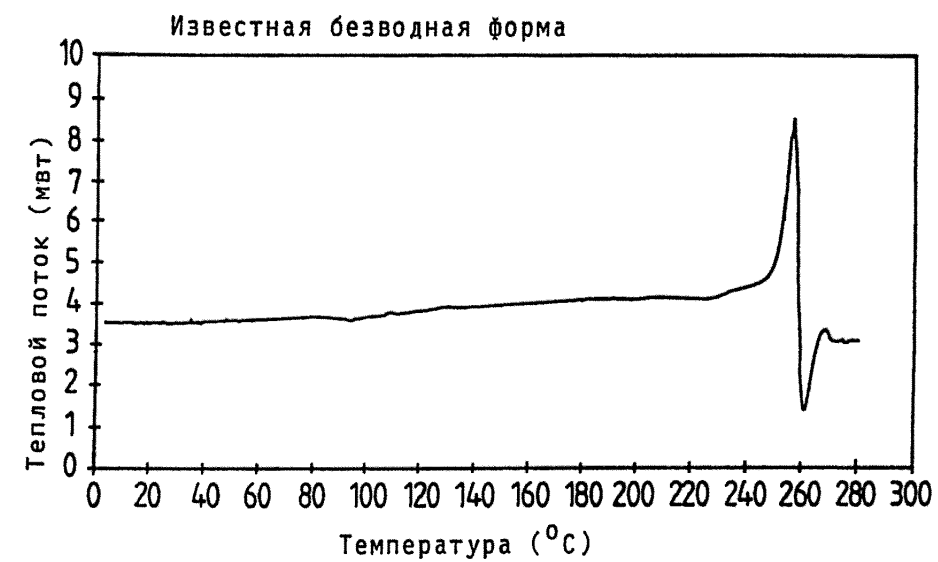
Спектроскопия в дальней инфракрасной области

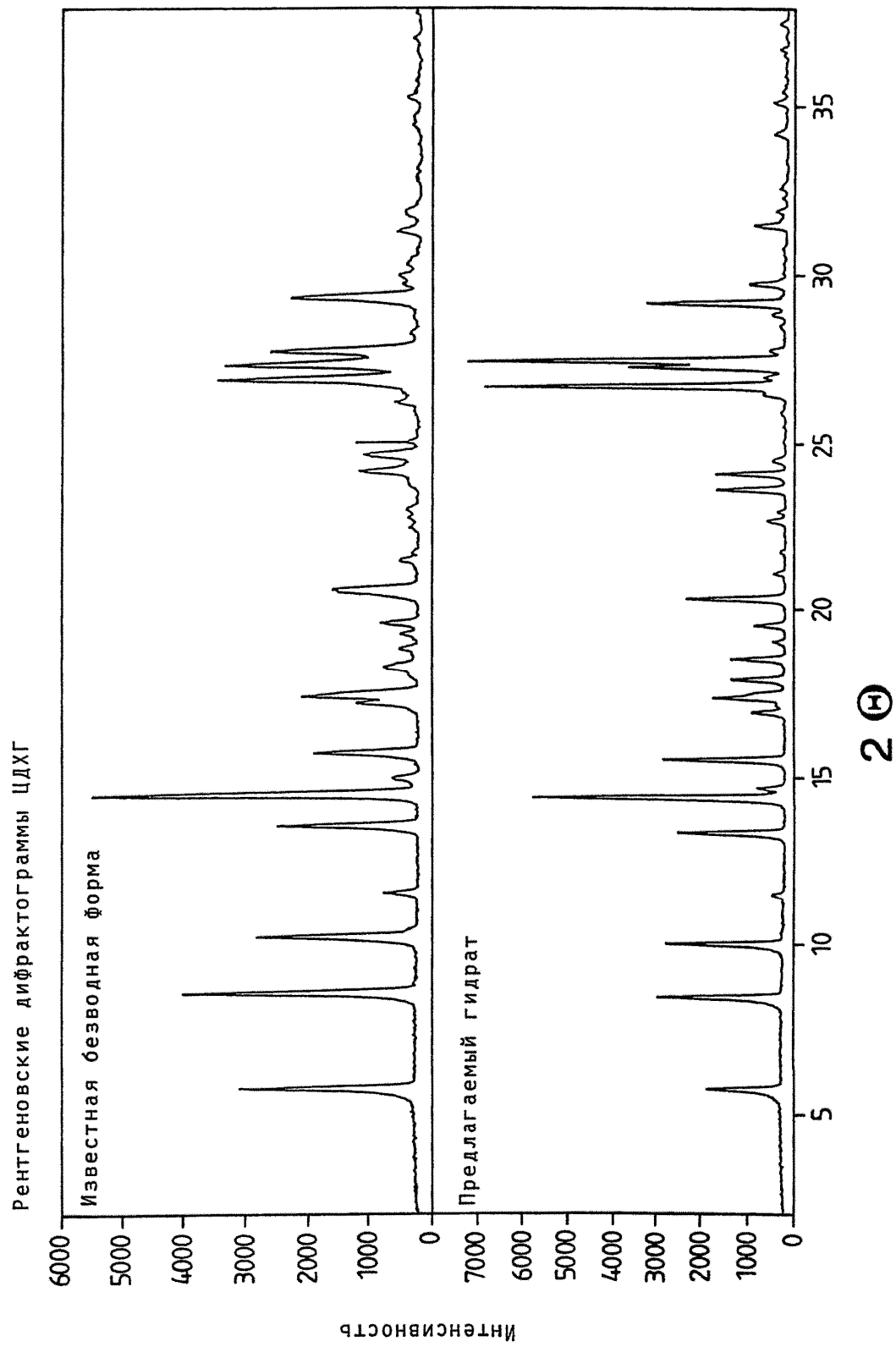
Безводная форма, [см ⁻¹]	Гидрат, [см ⁻¹]
137	95
165	111
187	139
219	145
230	163
248	185
279	220
289	230
311	277
342	313
370	340
386	369
396	388
412	399
423	412
436	423
456	436
474	459
494	476
	494



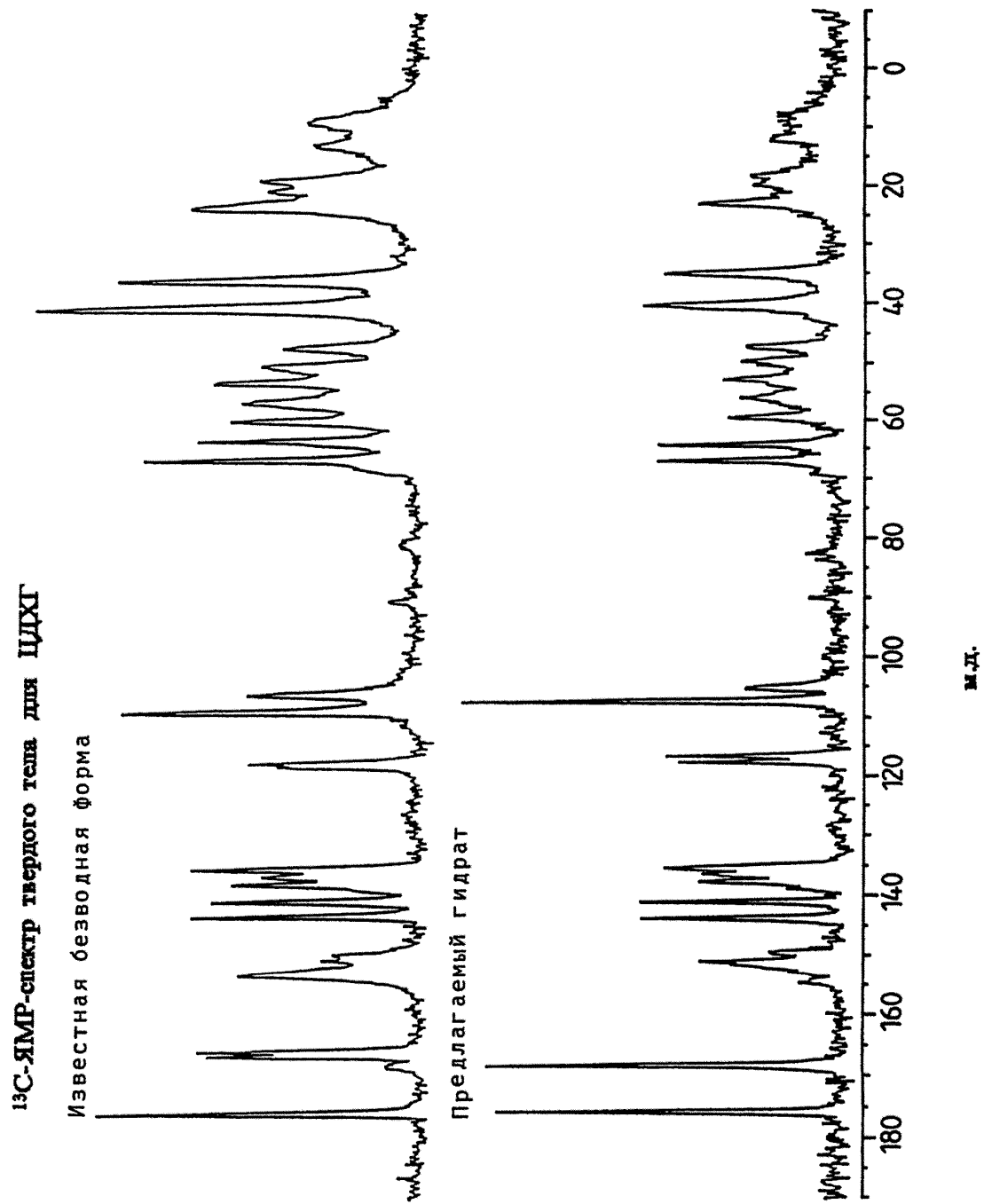
Фиг. 1

Термограмма термогравиметрического анализа ЦДХГ**Известная безводная форма****Фиг. 2**

Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии**Фиг. 3**

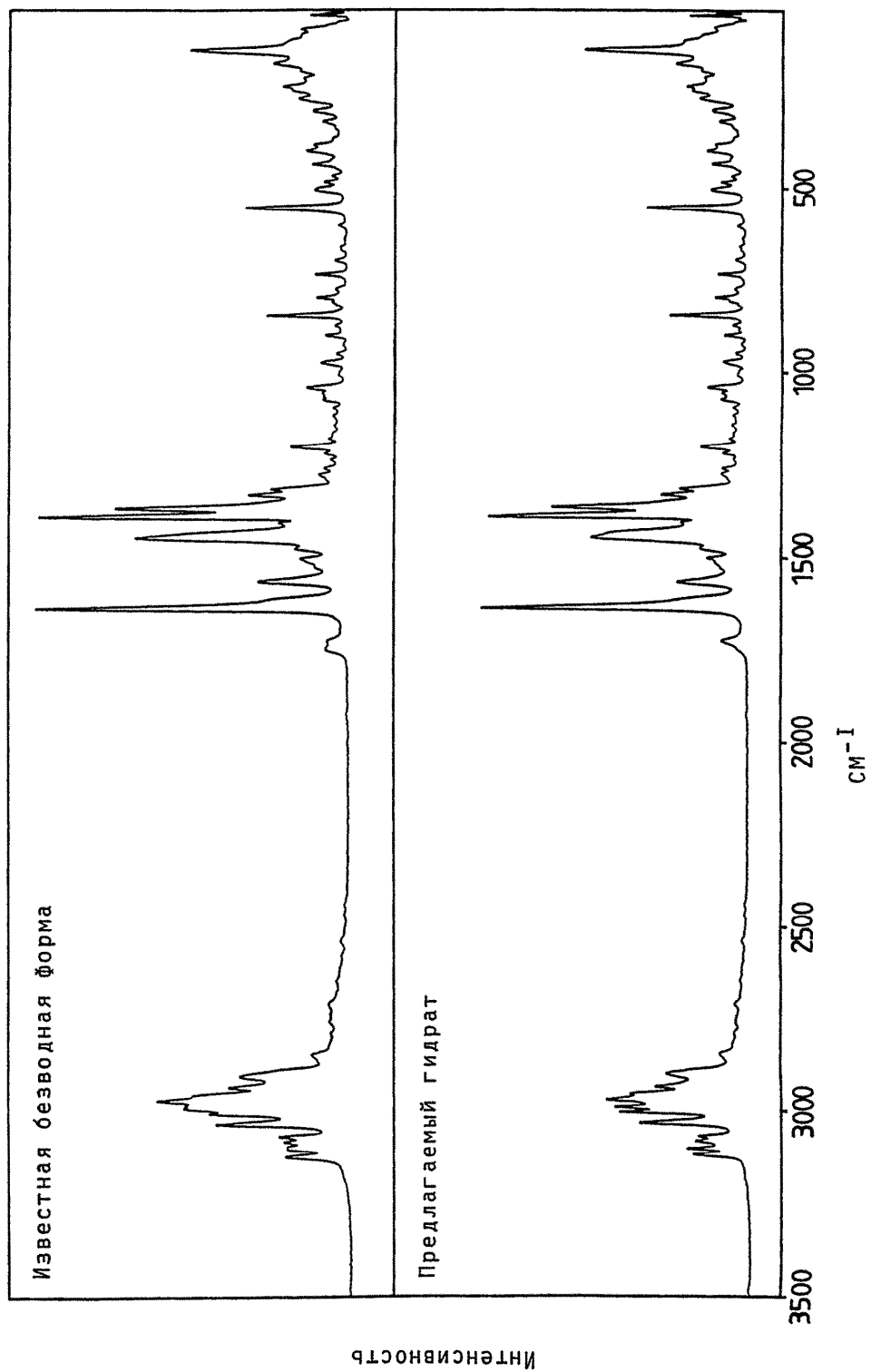


Фиг. 4



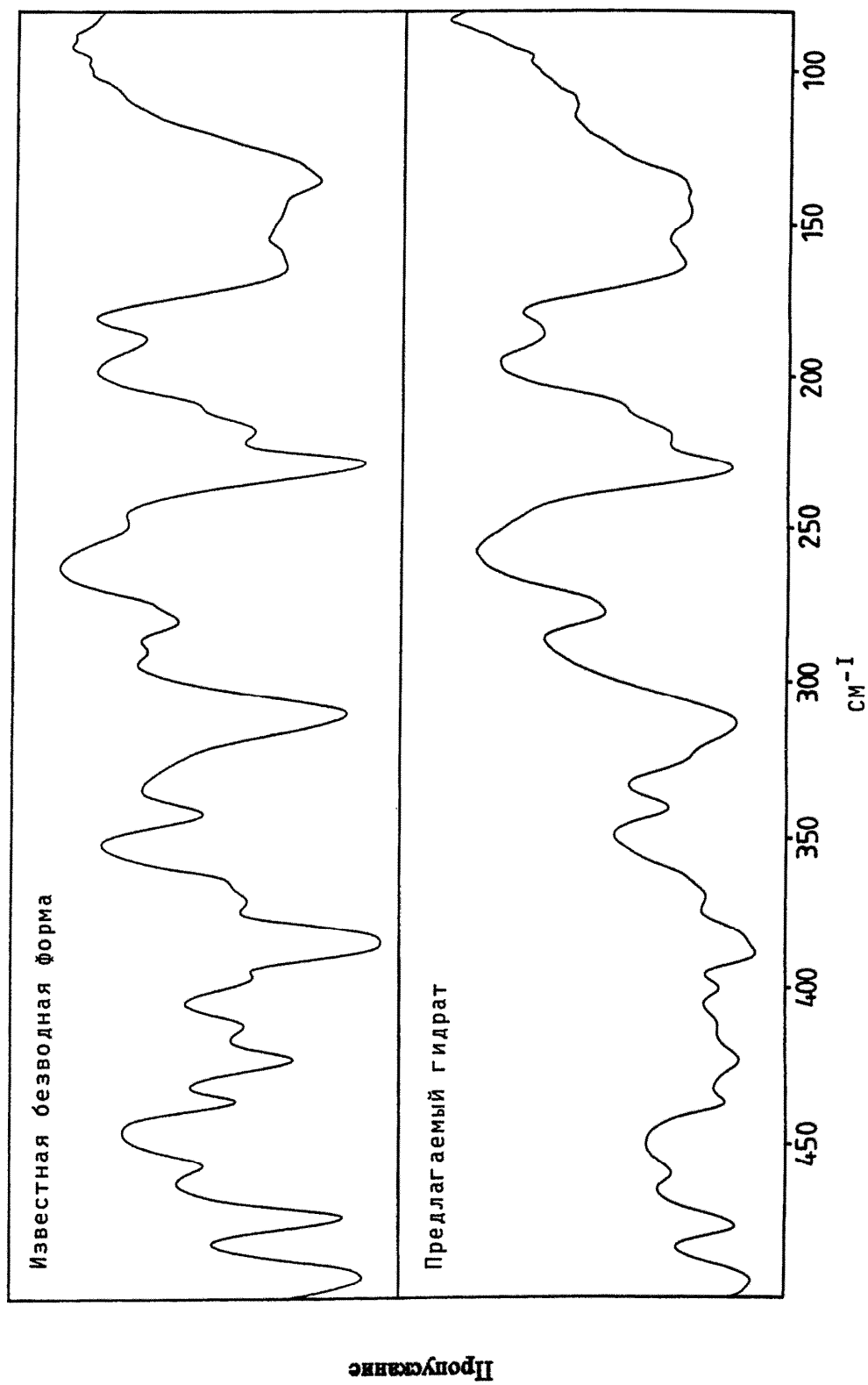
ФИГ. 5

Раман-спектр ЦДХГ



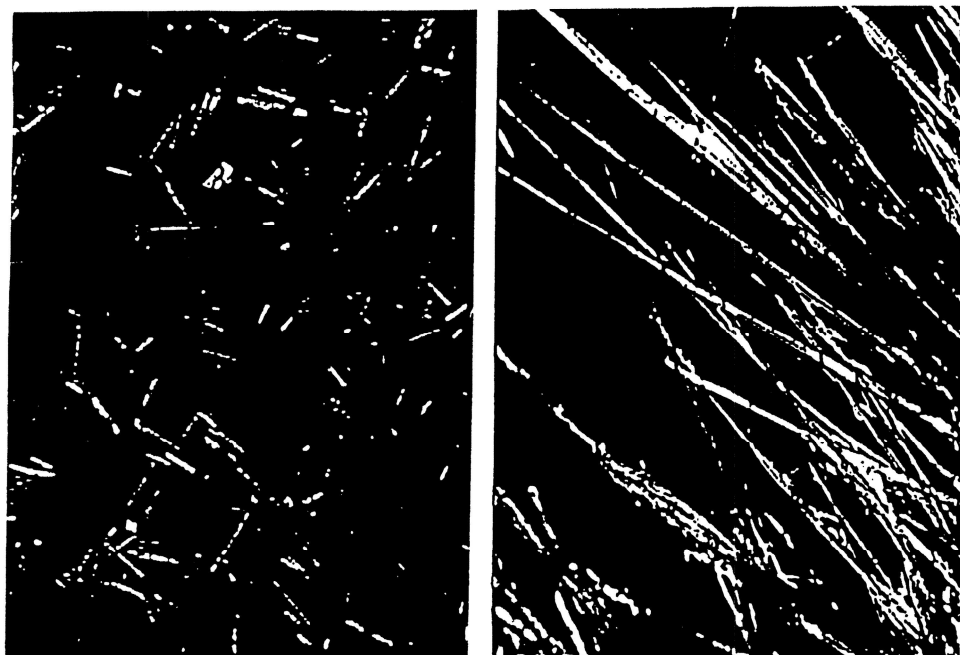
Фиг. 6

Спектр ЦДХГ в дальней инфракрасной области

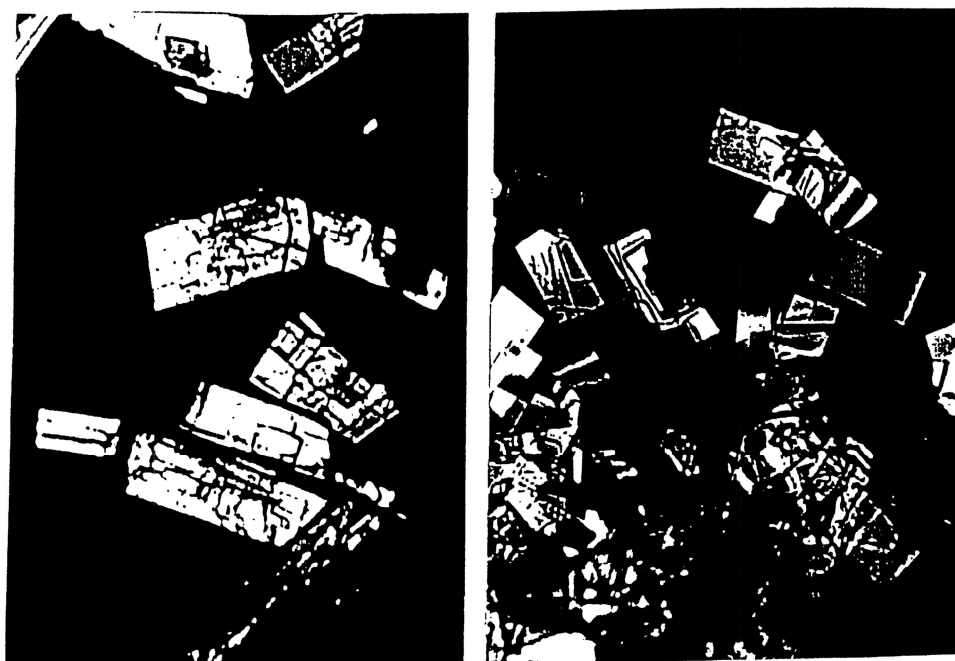


Фиг. 7

Микроскопические снимки предлагаемого
гидрата ЦДХГ



Иглы



Призмы

Поляризованный свет

Диагональ изображения примерно 1.2 мм

Фиг. 8

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
