



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76967 (13) C2  
(51) МПКC07H 17/00 (2006.01)  
A61K 31/7052 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)  
C07H 17/08 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) АЗИТРОМІЦИН У ФОРМІ МОНОГІДРАТУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЙОГО  
ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 2003054704  
(22) 26.11.2001  
(24) 16.10.2006  
(86) PCT/EP01/13760, 26.11.2001  
(31) 60/253,119  
(32) 27.11.2000  
(33) US  
(31) 0031355.1  
(32) 21.12.2000  
(33) GB  
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.  
(72) Сентеллас Віктор, ЕС, Діаго Хосе, ЕС, Гарсія Рафаель, ЕС, Лудешер Йоханнес, АТ  
(73) САНДОЗ АГ, СН  
(56) EP 0 941 999 A2, 15.09.1999  
EP 0 879 823 A1, 25.11.1998  
EP 0 298 650 A2, 11.01.1989

2

(57) 1. Спосіб одержання стійкого азитроміцину без застосування органічних розчинників, у формі моногідрату, що включає від 4,0 до 6,5 %мас. води, у якому:  
i) регулюють рН водного розчину азитроміцину у формі солі,  
ii) виділяють азитроміцин у формі моногідрату, і  
iii) висушують з одержанням азитроміцину у формі моногідрату, що містить від 4,0 до 6,5 %мас. води.  
2. Азитроміцин у формі стійкого моногідрату, що включає від 4,0 до 6,5 %мас. води, одержаний відповідно до способу за п. 1.  
3. Фармацевтична композиція, яка містить азитроміцин у формі стійкого моногідрату, що включає від 4,0 до 6,5 %мас. води, одержаний відповідно до способу за п. 1, разом з принаймні одним фармацевтичним носієм або розріджувачем.

Даний винахід стосується макролід-сольватів, тобто, сольватів азитроміцину та інших подібних сполук. Азитроміцин (9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоеритроміцин А) є добре відомим протибактеріальним засобом, описаним, наприклад, у The Merck Index, 12<sup>th</sup> edition (1996), page 157 (item 946) і може бути одержаний згідно з відомим способом. Азитроміцин одержують у формі сольвату, наприклад, у формі гідрату, такого як моногідрат, або, наприклад, у формі дигідрату. Відомо, що азитроміцин у формі моногідрату може бути нестійким і може містити продукти розпаду за умов нормальної вологості повітря, а азитроміцин у формі моногідрату, одержаного згідно з відомими способами, наприклад, шляхом осадження водою зі спиртового розчину, крім того, що є нестійким, може мати високий вміст залишкових розчинників. Таким чином, азитроміцин, який реалізується нині на ринку, має форму дигідрату, який є стійким за умов нормальної вологості повітря.

Авторами несподівано було виявлено, що азитроміцин може бути одержаний у формі, наприклад, кристалічного моногідрату, який є стійким.

В одному аспекті даний винахід забезпечує азитроміцин у формі моногідрату, що містить від 4,0% до 6,5% (маса/маса) води.

Азитроміцин у формі моногідрату, який містить від 4,0% до 6,5% (маса/маса) води далі вказується як "азитроміцин згідно з даним винаходом".

Азитроміцин згідно з даним винаходом містить воду в кількості від 4,0% до 6,5%. Розрахована кількість води в азитроміцині у формі композиції, яка складається з 1 моль азитроміцину та 1 моль води, становить близько 2,35% (маса/маса), але композиція азитроміцин / вода, в якій водовміст відрізняється від 2,35% (маса/маса), не обов'язково означає, що кристалізована форма азитроміцину відрізняється від кристалізованої форми азитроміцину у формі моногідрату. Авторами було виявлено, що рентгенограма дифракції на порош-

(13) C2

(11) 76967

(19) UA

ку азитроміцину згідно з даним винаходом відповідає рентгенограмі дифракції на порошку, описаній для азитроміцину у формі моногідрату, як вказано у ЕР 941 999, Фігура 2, та ЕР 984 020, Фігура 2, і значною мірою відрізняється від рентгенограми дифракції на порошку азитроміцину у формі дигідрату, як описано у ЕР 941 999, Фігура 1, та ЕР 984 020, Фігура 4. Азитроміцин згідно з даним винаходом є здебільшого кристалічним і зберігає свою модель рентгенівської дифракції на порошку, тобто, зберігає свою кристалічну структуру протягом принаймні 2 тижнів, наприклад, до 6 тижнів і більше, тобто, від 2 до 6 тижнів, за нормальних умов, наприклад, нормальної вологості повітря, навіть при підвищеній температурі.

Азитроміцин згідно з даним винаходом також визначається своїм низьким вмістом продуктів розпаду азитроміцину. Наприклад, авторами було виявлено, що у зразку азитроміцину згідно з даним винаходом практично не відбувається розпаду азитроміцину, при перебуванні вищезгаданого зразка, наприклад, в умовах нормальної вологості повітря, наприклад, від 70% до 80%, наприклад, 75% вологості, протягом періоду від 2 до 6 тижнів, наприклад, протягом 6 тижнів, і навіть довше, наприклад, при підвищеній температурі, наприклад, при температурі, що перевищує кімнатну температуру, наприклад, від 35°C до 45°C, наприклад, 40°C; наприклад, авторами було виявлено, що розпад азитроміцину згідно з даним винаходом при температурі 40°C за навколишніх умов 75% вологості протягом 6 тижнів становить менше 2,0%, навіть менше 1,0%, і навіть менше 0,5%, а саме (приблизно), 0,1%, тоді як азитроміцин у формі моногідрату, що має водовміст від 2,8% до 3,6%, виявляє розпад 2,5% уже з протягом 2 тижнів, і цей розпад збільшується протягом 4 тижнів і становить майже 7% протягом 6 тижнів за тих самих умов.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує азитроміцин у формі моногідрату, який характеризується тим, що у його зразку розпад азитроміцину становить менше 2%, навіть менше 1,5%, наприклад, від 0,05% до 1,0%, наприклад, від 0,05% до 0,5%, при перебуванні вищезгаданого зразка наприклад, в умовах нормальної вологості повітря, наприклад, 75% навколишньої вологості, наприклад, при підвищеній температурі, такий як 40°C, протягом принаймні 2 тижнів, наприклад, протягом 2, 4 і навіть 6 тижнів.

Розпад азитроміцину, який відбувається за вищеописаних умов у зразку азитроміцину згідно з даним винаходом, відповідає відсотковим межам для продуктів розпаду, що допускаються фармакопеями для форм азитроміцину промислового виробництва.

Азитроміцин згідно з даним винаходом також може визначатися своїм стійким водовмістом. Наприклад, авторами було виявлено, що у зразку азитроміцину згідно з даним винаходом водовміст практично не збільшується, наприклад, залишається практично незмінним при перебуванні вищезгаданого зразка, наприклад, в умовах нормальної вологості повітря, наприклад, від 70% до 80%, наприклад, 75% вологості, протягом 6 тижнів, напри-

клад, від 4 до 6 тижнів, і навіть довше, наприклад, при підвищеній температурі, наприклад, при температурі, що перевищує кімнатну температуру, наприклад, від 35°C до 45°C, такий як 40°C; наприклад, авторами було виявлено, що водовміст азитроміцину згідно з даним винаходом при температурі 40°C за навколишніх умов 75% вологості залишається практично таким самим, що й на початку, протягом 4 тижнів і навіть 6 тижнів.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує азитроміцин у формі моногідрату, який характеризується тим, що у його зразку водовміст залишається практично таким самим, що й на початку, при перебуванні вищезгаданого зразка, наприклад, в умовах нормальної вологості повітря, такої, як 75% навколишньої вологості, наприклад, при підвищеній температурі, наприклад, при температурі, що перевищує кімнатну температуру, наприклад, від 35°C до 45°C, наприклад, при 40°C, протягом періоду 4 тижнів, наприклад, від 4 до 6 тижнів.

Азитроміцин згідно з даним винаходом може бути одержаний, наприклад, таким чином: азитроміцин у будь-якій формі, наприклад, у формі вільної основи та у формі солі, наприклад, у формі гідрохлориду, наприклад, дигідрохлориду, ацетату та/або у формі сольвату, наприклад, у формі моногідрату, що має водовміст від 4,0% до 6,5%, у безводній формі або у формі дигідрату, в оптимальному варіанті - у формі солі, може бути застосований, наприклад, як вихідний матеріал. Розчин азитроміцину у формі солі в розчиннику одержують, наприклад, або шляхом розчинення азитроміцину у формі солі в розчиннику, або шляхом перетворення азитроміцину в вільній формі в розчиннику на азитроміцин у формі солі, наприклад, шляхом додавання кислоти до азитроміцину в розчиннику. "Розчин" може означати суспензію, в якій розчинено принаймні частину азитроміцину (наприклад, у формі солі). Придатними кислотами є органічні кислоти, наприклад, мурашина кислота або оцтова кислота, та неорганічні кислоти, наприклад соляна, бромистоводнева, азотна або сірчана кислота, в оптимальному варіанті - соляна кислота або сірчана кислота. Розчинником може бути розчинник, який є придатним для розчинення азитроміцину у формі солі, включаючи, наприклад, водний розчинник. Водним розчинником може бути вода або суміш води з органічним розчинником, наприклад, одним або кількома органічними розчинниками, наприклад, змішуванням і незмішуванням з водою органічним розчинником, наприклад, спиртами, такими як метанол, етанол, ізопропанол, кетонами, такими як ацетон, метилізобутилкетон, естерами алкілкарбонової кислоти, наприклад, естерами (C<sub>1-4</sub>)алкілкарбонової кислоти, мурашиної або оцтової кислоти, наприклад, метилацетатом, етилацетатом, ізопропілацетатом, бутилацетатом, ароматичними вуглеводнями, такими як толуол, ксилоли, етерами, такими як тетрагідрофуран, метилбутиловий етер, хлоровані вуглеводнями, такими як метиленхлорид, та амідами, такими як моноалкіл- та діалкіламіди, наприклад, N-метилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід, в опти-

мальному варіанті - вода або суміш води з одним або кількома спиртами, кетонами, алкілацетатами, наприклад, вода або водний розчинник, такий, як вода або вода, що містить від 0,5% до 20% (об'єм/об'єм); наприклад, від 1% до 15% (об'єм/об'єм) органічного розчинника. Однією з переваг даного винаходу є те, що може застосовуватися вода за відсутності органічного розчинника.

Прийнятними умовами реакції для одержання розчину азитроміцину у формі солі згідно зі способом даного винаходу є такі умови:

(i) температура за якої азитроміцин не розпадається, наприклад, у межах від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , наприклад, від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $70^{\circ}\text{C}$ ,

(ii) прийнятний тиск, наприклад, атмосферний тиск, та тиск, який є вищим або нижчим за атмосферний тиск;

(iii) прийнятна концентрація розведення, наприклад, розведення у межах від 1 г до 500 г азитроміцину у формі, яку застосовують як вихідний матеріал, на літр розчинника.

Одержаний у результаті розчин азитроміцину у формі солі в розчиннику необов'язково належним чином очищують, наприклад, шляхом фільтрації, обробки активованим вугіллям, для видалення домішок. Рівень pH, наприклад, очищеного розчину азитроміцину у формі солі доводять до pH, при якому азитроміцин є присутнім у вільній формі, наприклад, pH, який становить приблизно від 8,0 до 13,0, наприклад, від 9,0 до 12,0, наприклад, від 10,0 до 11,0; наприклад, шляхом додавання основи до розчину азитроміцину у формі солі в розчиннику. "Розчин" азитроміцину в вільній формі може бути суспензією, в якій розчинено принаймні частину азитроміцину. Прийнятними основами є основи, які є придатними для регулювання pH, наприклад, неорганічні основи, такі як аміак або луг, наприклад, гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію, калію, лужноземельних металів, наприклад, кальцію, магнію, а також амонію; та органічні основи, такі як аміни, наприклад, алкіламіни; і суміш окремих основ, наприклад, таких окремих основ, як описано вище. Основою в оптимальному варіанті є гідроксид, наприклад, натрію, або аміак, в оптимальному варіанті - у водному розчині. Азитроміцин у вільній формі та у формі стійкого кристалічного моногідрату осаджують із розчину і виділяють, наприклад, аналогічно традиційному способу, наприклад, шляхом центрифугування або фільтрації, і очищують при відповідних температурах, наприклад, у межах від  $20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , наприклад, за атмосферного тиску або в вакуумі, до досягнення водовмісту від 4,0% до 6,5%. Одержують кристалічний азитроміцин у формі моногідрату, який містить від 4,0% до 6,5% води.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб одержання азитроміцину у формі моногідрату, що містить від 4,0% до 6,5% води, причому вищезгаданий спосіб включає етапи:

(i) регулювання pH розчину азитроміцину у формі солі, при якому розчинник вибирають з-поміж води або суміші води та органічного розчинника,

(ii) виділення азитроміцину формі моногідрату і

(iii) висушування для одержання азитроміцину у формі моногідрату, що містить від 4,0% до 6,5% води.

Якщо як розчинник використовують лише воду, може бути одержаний азитроміцин згідно з даним винаходом, практично вільний від органічного розчинника. "Практично вільний" означає кількість органічного розчинника від кількості, яка не піддається аналітичному виявленню, до кількості, яка піддається аналітичному виявленню і становить 0,5% (маса/маса), яка є кількістю органічних розчинників, що відповідає межах, які європейські фармакопеї визначають як прийнятні для фармацевтичних інгредієнтів, наприклад, для розчинників з низьким токсичним потенціалом (розчинників класу 3).

В іншому аспекті даний винахід забезпечує азитроміцин у формі кристалічного моногідрату, який є практично вільним органічним розчинником.

Азитроміцин згідно з даним винаходом застосовують для одержання фармацевтичної композиції, яка включає азитроміцин як активний інгредієнт.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає, наприклад, значною мірою складається з азитроміцину згідно з даним винаходом разом з принаймні одним фармацевтичним носієм або розріджувачем.

А фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може містити таку саму концентрацію азитроміцину і може застосовуватися для таких самих показань у таких самих межах доз, що й відома фармацевтична композиція, яка містить азитроміцин у формі дигідрату, наприклад, така, що нині реалізується на ринку.

Приклади

У представлених нижче прикладах усі значення температури подано у градусах за Цельсієм без виправлення. Рентгенограма дифракції на порошок азитроміцину у формі моногідрату, одержаного згідно з представленим нижче прикладом, відповідає рентгенограмі азитроміцину у формі моногідрату. Азитроміцин у формі моногідрату, одержаний згідно з представленим нижче прикладом, зберігає свою кристалічність і модель рентгенівської дифракції на порошок і практично не містить продуктів розпаду при зберіганні протягом 6 тижнів за умов нормальної вологості повітря при підвищеній температурі.

Водовміст (% (маса/маса)) визначено за К. Фішером.

Приклад

До суспензії 20г азитроміцину у 83мл води додають HCl до розчинення. Одержаний розчин фільтрують для видалення нерозчинених частинок і одержаний фільтрат по краплях додають до 103 мл води, при цьому доводячи pH до рівня від 10 до 11 шляхом додавання 20% NaOH при температурі приблизно  $55^{\circ}\text{C}$ . Твердий осад відфільтровують, промивають і висушують до досягнення водовмісту від 4,0 до 6,5%. Одержують 18,4 г азитроміцину у формі моногідрату у кристалічній формі. Водовміст: 6,0% Водовміст через 2 дні при кімнатній те-

температурі за умов нормальної вологості повітря: 6,3% Водовміст через 13 днів при кімнатній температурі за умов нормальної вологості повітря: 6,3%

Отримана рентгенограма дифракції на порошок азитроміцину відповідає рентгенограмі дифракції на порошок азитроміцину у формі моногідрату, як описано у ЕР 941 999, Фігура 2, та ЕР 984 020, Фігура 2 на 1-й день, на 2-й день і на 13-й день. Приклад стійкості та порівняння

Зразки азитроміцину у формі моногідрату, які містили

- 5,3% води та
- 2,8% води,

протягом 6 тижнів перебували у середовищі з відносною вологістю 75% при температурі 40°. Міцність (вміст) азитроміцину, розпад азитроміцину та водовміст у зразках визначають на початку, на 2-й тиждень, на 4-й тиждень і на 6-й тиждень. Міцність та розпад визначають на безводній основі азитроміцину шляхом HPLC. Водовміст визначають способом Карла Фішера.

Результати одержують

- для азитроміцину, що містить 5,3% води, як вказано у таблиці 1 нижче,

- для азитроміцину, що містить 2,8% води, як вказано у таблиці 2 нижче:

Таблиця 1

тиждень	міцність (%)	розпад (%)	вода (%)
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

Таблиця 2

тиждень	міцність (%)	розпад (%)	вода (%)
0	99,7	-	2,8
2	без контролю	2,5	2,8
4	без контролю	6,1	3,3
6	91,6	6,6	3,6

У таблиці 1 та таблиці 2

Кристалічний азитроміцин в обох зразках виявляє рентгенограму дифракції на порошок, яка відповідає рентгенограмі азитроміцину у формі моногідрату згідно з ЕР 941 999, Фігура 2, та ЕР 984 020, Фігура 2, на початку і на 6-й тиждень.

Міцність азитроміцину у % для кожного зразка за відповідний період часу вказано у ТАБЛИЦІ 1 та ТАБЛИЦІ 2 у колонці "Міцність (%)".

Розпад азитроміцину у % для кожного зразка за відповідний період часу вказано у ТАБЛИЦІ 1 та ТАБЛИЦІ 2 у колонці "Розпад (%)".

Водовміст у % для кожного зразка за відповідний період часу вказано у ТАБЛИЦІ 1 та ТАБЛИЦІ 2 у колонці "Вода (%)".