



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 95-00700

(22) Data de depozit: 11.04.1995

(30) Prioritate: 15.03.1994 HR P 940251A;

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.10.1998 BOPI nr. 10/1998

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfectionare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 107257; 109338

(71) Solicitant: PLIVA FARMACEUTSKA KEMIJSKA PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUSTRIJA
DIONICKO DRUSTVO, ZAGREB, HR;

(73) Titular: PLIVA FARMACEUTSKA KEMIJSKA PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUSTRIJA
DIONICKO DRUSTVO, ZAGREB, HR;

(72) Inventatori: LOPOTAR NEVENKA, ZAGREB, HR; MUTAK STJEPAN, ZAGREB, HR;

(74) Mandatar: ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A DICLORHIDRATULUI DE
AZITROMICINĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu de obținere a diclorhidratului de azitromicină utilizat ca agent antibacterial cu spectru larg de acțiune. Procedeu conform invenției constă în tratarea, la temperatura de 10...15°C, a monohidratului sau a dihidratului de azitromicină dizolvat într-un alcool C₁-C₄ sau într-o cetonă C₃-C₆, în raport hidrat: alcool sau cetonă de 1: 2 sau 1: 4 cu 1,6... 2 echivalenți de acid clorhidric gazos dizolvat

în alcool anhidru de concentrație 12... 20% (greutate/volum); produsul obținut se precipită cu un non-solvent la temperatura de 10...25°C, raportul în volum solvent: non-solvent fiind de 1: 1,8... 1: 8, de preferință 1: 5,8, iar în final produsul se izolează prin filtrare.

Revendicări: 2

RO 113737 B1



Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a diclorhidratului de azitromicină utilizat, ca agent antibacterian, cu un spectru larg de acțiune și, care este o sare a antibioticului azitromicină acceptată din punct de vedere farmaceutic.

Se cunoaște că, azitromicina este un antibiotic macrolid semi-sintetic reprezentant al clasei azalidelor (Kobrehel G. Și alții, Brevet BE 892357, 7/1982; Bright G.M., Brevet US 4474768, 10/1984), care posedă un spectru larg de acțiune contra microbilor, inclusiv bacterii gram-negative și microorganisme intracelulare.

Forma sa de dihidrat (Sumamed-marcă înregistrată) este utilizată, în preparatele farmaceutice adecvate, unei aplicări perorale, pentru tratamentul bolilor bacteriale infecțioase.

Aceleași proprietăți biologice sunt cunoscute pentru sarea de aditie a acesteia, diclorhidratul de azitromicină, care datorită bunei sale solubilități într-un mediu apos, poate fi utilizată pentru aplicări parenterale, sub forme adecvate din punct de vedere farmaceutic (injecții, infuzii).

După câte se cunoaște, au fost descrise în literatura de specialitate două procedee pentru prepararea diclorhidratului de azitromicină. În conformitate cu Brevetul US, menționat mai sus, reacția dintre azitromicină și clorhidratul de piridină este efectuată în clorură de metilen, iar după evaporarea solventului, diclorhidratul de azitromicină este izolat, dintr-o soluție apoasă, prin liofilizare cu un randament, de 54,4%.

În conformitate cu, Djokic și alții, J. Chem. Research (M), 1988, pp. 1239-1261, diclorhidratul de azitromicină este obținut prin liofilizarea unei soluții apoase clorhidrice a azitromicinei (pH=6,4 ... 6,5) cu un randament, de 91,6%.

Problema, pe care o rezolvă invenția, o reprezintă găsirea unui nou procedeu de obținere a diclorhidratului de azitromicină, care este mai acceptabil, din punct de vedere economic și tehnic, față de procedeele descrise până în pre-

zent, în literatura de specialitate.

Procedeul de obținere a diclorhidratului de azitromicină, conform invenției, prin reacția dintre un hidrat de azitromicină, cu acid clorhidric, constă în aceea că, se tratează la temperatura, de 10...15°C, monohidratul sau dihidratul de azitromicină dizolvat într-un alcool C₁-C₄ sau într-o cetonă C₃-C₆, în raport hidrat : alcool sau cetonă de 1 : 2 sau 1 : 4 cu 1,6...2, echivalenți de acid clorhidric gazos dizolvat în alcool anhidru, de concentrație 12...20% (greutate/volum), produsul obținut se precipită cu un non-solvent, la temperatura, de 10 ... 25°C, raportul, în volum solvent : non-solvent, fiind de 1 : 1,8...1 : 8, de preferință, 1 : 5,8, iar, în final, produsul se izolează prin filtrare. Non-solventul este eter, de preferință, dietil-eter sau diizopropil-eter.

Se face, în continuare, o prezentare, în detaliu, a invenției.

Se constată că, diclorhidratul de azitromicină poate fi obținut, prin reacția dintre mono- sau dihidratul azitromicinei dizolvat în alcooli inferiori (C₁-C₄) sau cetone inferioare (C₃-C₆), cu doi echivalenți de acid clorhidric gazos dizolvat într-un alcool inferior anhidru (C₁-C₄), la o concentrație, de 12...20% (greutate/volum) și la o temperatură, de 10 ... 15°C, după care produsul este precipitat, prin adăugarea unui non-solvent, la o temperatură, de 10...25°C.

Prin termenul "alcooli inferiori" se înțeleg alcooli cum sunt: metanolul, etanolul, *n*-propanolul, izo-propanolul, *n*-butanolul și forme izomere ale acestora.

Prin termenul "cetone inferioare" se înțeleg cetone, cum ar fi: dimetil-cetona, metil-etil-cetona, izobutil-metil-cetona sau compuși similari, în care mono- și dihidratul azitromicinei sunt solubili, într-o bună măsură, și care, de asemenea, sunt miscibile cu non-solvenții produsului cum sunt eterii, de preferință, diizopropil eter.

Raportul solvent față de non-solvent poate varia, de la 1 : 1,8, până la 1 : 8, raportul cel mai adecvat, fiind de 1 : 5,8 (volum/volum).

După adăugarea reactanților prin picurare, suspensia de reacție se agită timp de încă o oră, la același interval de temperatură, după care diclorhidratul de azitromicină obținut se filtrează, se spală

cu non-solvent rece și uscat, în vacuum. Avantajele, prezentei invenții, constau, în aceea că, izolarea diclorhidratului de azitromicină este obținută prin filtrare printr-o metodă tehnologică simplă și ieftină, care din punct de vedere economic este un procedeu mai simplu, decât cel prezentat în stadiul tehnicii unde diclorhidratul de azitromicină este izolat prin procedeul de liofilizare.

Se dau, în continuare, patru exemple de realizare, a invenției.

Exemplul 1. La o soluție de 5 g (0,0064 mol) dihidrat de azitromicină, în

$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) ppm 2,84 (s, 9H N (CH_3)₂ și NCH_3) 3,36 (s, 3H, OCH_3)

Analiza compusului: $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{O}_{12} \cdot 2\text{HCl}$:

-Calculat : 8,63% Cl

-Găsit : 8,40% Cl

Exemplul 2. La o soluție de 5 g (0,0064 mol) dihidrat de azitromicină, în 10 ml acetonă, se adaugă, prin picurare, 2,5 ml de soluție de acid clorhidric gazos, 18%, în izopropanol uscat (0,0124 mol, de acid clorhidric gazos) sub agitare, în interval, de 5 min, la o temperatură, de 10...15°C, după care, menținând temperatura, se adaugă, prin picurare, în amestecul de reacție, 60 ml diizopropil-eter, în interval, de 1 h. După agitare, timp de 1 h, la aceeași temperatură, se filtrează sarea precipitată. Se obțin 5,20 g (98,9%) clorhidrat de azitromicină.

Exemplul 3. În același mod de lucru, descris în exemplul 2, din 2 g (0,0025 mol) dihidrat de azitromicină dizolvat în 4 ml acetonă, prin reacție cu 1,15 ml de soluție de acid clorhidric gazos, de 12,9%, în metanol anhidru (0,0041 mol, de acid clorhidric gazos) se obțin 2,06 g (98,5%) de diclorhidrat

20 ml izopropanol, se adaugă, prin picurare, sub agitare, 2,5 ml de soluție de acid clorhidric gazos, 18%, în izopropanol anhidru (0,0125 mol, de acid clorhidric gazos), în interval, de 5 min, la o temperatură, de 10...15°C. Amestecul de reacție rezultat se adaugă, prin picurare, la 130 ml diizopropil-eter, sub agitare, în interval, de 30 min. Adăugarea amestecului de reacție se continuă, timp de, încă 1 h, la temperatura camerei, după care precipitatul se filtrează, se spală cu 5 ml izopropanol rece și se usucă, timp de 5 h într-un uscător, în vacuum, la temperatura, de 40°C. Se obțin 5,15 g (98,4%) clorhidrat de azitromicină, având punctul de topire, de 186...192°C.

de azitromicină.

Exemplul 4. În același mod de lucru, descris în exemplul 1, din 2 g (0,0026 mol) monohidrat de azitromicină dizolvat în 8 ml metanol, 1,16 ml de soluție de acid clorhidric gazos, 12,9%, în metanol anhidru (0,0041 mol, de acid clorhidric gazos) și 16 ml diizopropil-eter, se obțin 2,10 g (98,5%) diclorhidrat de azitromicină.

Revendicări

1. Procedeu de obținere a diclorhidratului de azitromicină, prin reacția dintre un hidrat de azitromicină, cu acid clorhidric, **caracterizat prin aceea că** se tratează, la temperatura, de 10...15°C, monohidratul sau dihidratul de azitromicină dizolvat într-un alcool $\text{C}_1\text{-C}_4$ sau într-o cetonă $\text{C}_3\text{-C}_6$, în raport hidrat: alcool sau cetonă, de 1 : 2 sau 1 : 4, cu 1,6...2, echivalenți de acid clorhidric

gazos, dizolvat în alcool anhidru, de concentrație, 12...20% (greutate/ volum), produsul obținut se precipită cu un non-solvent, la temperatura, de 10 ... 25°C, raportul, în volum solvent : non-solvent, fiind, de 1 : 1,8...1 : 8, de preferință, 1 : 5,8, iar, în final, produsul se izolează

prin filtrare.

2.Procedeu, conform revendicării

1,**caracterizat prin aceea că** non-solventul este eter, de preferință, dietil-eter sau diizopropil-eter.

5

Președintele comisiei de examinare: **ing. Florea Stela**

Examinator:**ing. Teodorescu Daniela**

