



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P940251 A2

HR P940251 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP<sup>6</sup>: **C 07 H 17/08**

(21) Broj prijave:

P940251

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

15.04.1994.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.06.1997.

(71) Podnositelj prijave:

**Pliva, farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija,  
dioničko društvo, Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR**

(72) Izumitelj:

**Nevenka Lopotar, Šublinov brijeg 116, 10000 Zagreb, HR  
Stjepan Mutak, Jagnedje 1, 10090 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

**POSTUPAK ZA PRIPRAVU AZITROMICIN DIHIDROKLORIDA**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na novi postupak za pripremu azitromicin dihidroklorida, farmaceutski prihvatljive soli antibiotika azitromicina, korisne kao antibakterijsko sredstvo sa širokim spektrom djelovanja.

HR P940251 A2

**Oblast tehnike u koju izum spada**

Int. Cl. C07H 17/08 A61K 31/71

**Tehnički problem**

Izum se odnosi na novi postupak za pripremu azitromicin dihidroklorida, farmaceutski prihvatljive soli antibiotika azitromicina, korisne kao antibakterijsko sredstvo sa širokim spektrom djelovanja.

**Stanje tehnike**

Azitromicin, polusintetski makrolidni antibiotik, predstavnik klase azalida (Kobrehel G. i sur., BE Pat. 892,357 7/1982; Bright G.M., US Pat. 4,474,768 10/1984) posjeduje široki spektar antimikrobnog djelovanja, uključujući gram-negativne bakterije i intracelularne mikroorganizme, te se u formi dihidrata (SUMAMED<sup>R</sup>) u farmaceutski pogodnim oblicima za peroralnu primjenu upotrebljava za liječenje infektivnih bakterijskih bolesti.

Poznato je, da adicijona sol azitromicina, azitromicin dihidroklorid pokazuje ista biološka svojstva, te se zbog dobre topljivosti u vodenom mediju, može u farmaceutski pogodnim oblicima upotrebljavati kod parenteralne primjene (injekcije, infuzije).

Do danas u literaturi opisana dva postupka za pripremu azitromicin dihidroklorida. Prema Bright-u u gore navedenom US patentu, reakcijom azitromicina i piridin hidroklorida u metilenkloridu, nakon uklanjanja otapala uparavanjem, azitromicin dihidroklorid se izolira iz vodene otopine liofilizacijom u 54.4%-tnom iskorištenju.

Prema Đokiću i sur., u J. Chem. Research (M), 1988: 1239-1261, 1988, azitromicin dihidroklorid se priprema liofilizacijom solno-kisele vodene otopine (pH 6.4-6.5) azitromicina u 91.6%-tnom iskorištenju.

Ustanovili smo, što predstavlja predmet ovog izuma, da se azitromicin dihidroklorid može pripremiti novim taložnim, s ekonomskog i tehničkog stanovišta prihvatljivijim postupkom od dosada opisanih u literaturi.

**Opis rješenja tehničkog problema s primjerima**

Nađeno je, da se azitromicin dihidroklorid može pripremiti reakcijom azitromicin mono- ili dihidrata, koji je otopljen u nižim (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoholima ili nižim (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) ketonima s 2 ekvimola klorovodika, koji je otopljen u suhim nižim (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoholima, u koncentraciji 12-20% (w/v), na temperaturi od 10-15°C, nakon čega se produkt taloži dodatkom neotapala u reakcijsku smjesu ili ulijevanjem reakcijske smjese u neotapalo, kod temperature 10-25°C.

Pod izrazom niži alkoholi podrazumjevaju se alkoholi, kao što su metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol i njegovi izomerni oblici, a niži ketoni, kao što su dimetilketon, metiletilketon, izobutilmetilketon, odnosno slični spojevi u kojim se dobro topi azitromicin mono- i dihidrat a miješaju se sa neotapalom za produkt, kao što su eteri, poželjno diizopropileter.

Omjer otapalo neotapalo može varirati od 1:1.8 do 1:8 a najpogodniji je omjer 1:5.8 (v/v). Nakon završetka dokapavanja, mješanje reakcijske suspenzije produži se još 1 sat u istom temperaturnom intervalu a zatim se dobiveni azitromicin dihidroklorid filtrira, ispere hladnim neotapalom i suši u vakuumu.

Postupak pripreme azitromicin dihidroklorida iz ovog izuma ilustriran je slijedećim primjerima, koji ni u čemu ne ograničavaju širinu ovog patenta.

**Primjer 1**

U otopinu azitromicin dihidrata (5g, 0.0064 mol) u izopropanolu (20 ml) dokapava se na 10-15°C uz miješanje 2,5 ml 18%-tne otopine klorovodika u suhom izopropanolu (0.0124 mol klorovodika) kroz 5 minuta, nakon čega se dobivena reakcijska smjesa dokapava uz miješanje u diizopropileter (130 ml), kroz 30 minuta. Reakcijska suspenzija nastavlja se miješati 1 sat na sobnoj temperaturi, talog se filtrira, pere hladnim izopropanolom (5 ml) te suši 5 sati u vakuum sušnici na 40°C.

Dobiveno je 5.15 g (98.4%) azitromicin dihidroklorida.

T.t.=186-192°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2.84 (s, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  i  $\text{NCH}_3$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

Analiza: Izračun. za  $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{O}_{12}\text{N}_2 \times 2 \text{HCl}$ : 8.63% Cl

Nađeno: 8.40% Cl

### **Primjer 2**

U otopinu azitromicin dihidrata (5 g, 0.0064 mol) u acetonu (10 ml) dokapava se na 10-15°C uz miješanje 2.5 ml 18%-tne otopine klorovodika u suhom izopropanolu (0.0124 mol klorovodika) kroz 5 minuta a zatim se uz održavanje navedene temperature u reakcijsku otopinu dokapava diizopropileter (60 ml), kroz 1 sat. Istaložena sol se odfiltrira nakon 1 sat miješanja na istoj temperaturi. Dobiveno je 5.20 g (98.9%) azitromicin dihidroklorida.

### **Primjer 3**

Iz 2 g (0.0025 mol) azitromicin dihidrata otopljena u acetonu (4 ml) reakcijom s 1.15 ml 12.9%-tne otopine klorovodika u suhom metanolu (0.0041 mol klorovodika), dobiveno je prema postupku opisanom u primjeru 2, 2.06 g (98.5%) azitromicin dihidroklorida.

### **Primjer 4**

Iz 2 g (0.0026 mol) azitromicin monohidrata otopljena u metanolu (8 ml), 1.16 ml 12.9%-tne otopine klorovodika u suhom metanolu (0.0041 mol klorovodika) i 16 ml diizopropiletera, dobiveno je prema postupku opisanom u primjeru 1. 2.10 g (98.5%) azitromicin dihidroklorida.

## **PATENTNI ZAHTJEVI**

- Postupak za pripremu azitromicin dihidroklorida **naznačen time**, da azitromicin monohidrat ili azitromicin dihidrat otopljen u nižem ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) alkoholu ili nižem ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) ketonu reagira s 1.6 do 2 ekvimola klorovodika otopljena u suhom nižem  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkoholu u koncentraciji 12-20% (w/v), na temperaturi 10-15°C, a produkt taloži neotapalom u omjeru otapalo-neotapalo 1:1.8 do 1:8 (v/v), kod temperature od 10°C do 25°C, te izolira filtracijom.
- Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je neotapalo eter, kao što je dietileter ili diizopropileter

## **SAŽETAK**

Izum se odnosi na novi postupak za pripremu azitromicin dihidroklorida, farmaceutski prihvatljive soli antibiotika azitromicina, korisne kao antibakterijsko sredstvo sa širokim spektrom djelovanja.