



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41902 (13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/71

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДИГІДРОХЛОРИДУ АЗИТРОМІЦИНУ

(21) 95048323

(22) 11 04 1995

(24) 15 10 2001

(31) P 940251 A

(32) 15 04 1994

(33) HR

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Лопотар Невенка, HR, Мутак Степан, HR

(73) ПЛІВА ФАРМАЦІЙТСКА, КЕМІЙСКА, ПРЕ-
ХРАМБЕНА І КОЗМЕТИЧКА ІНДУСТРІЯ, ДІОЇЧКО
ДРУШТВО, HR

(56) SU 1093253 A, 15 05 98

US 4474768, 02 10 84

WO 89/00576, 26 01 89

EP 0508699 A1, 14 10 92

(57) 1 Способ получения дигидрохлорида азитромицина, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие моногидрата азитромицина или дигидрата азитромицина, растворенного в низшем (C₁-C₄) спирте или низшем (C₃-C₆) кетоне, с 1,6-2 эквивалентами хлористоводородного газа, растворенного в сухом низшем (C₁-C₄) спирте при концентрации 12-20% (мас./об.) и при температуре от 10 до 15°C, полученный продукт осаждают осадителем при температуре от 10 до 25°C, при соотношении растворителя к осадителю от 1,8 до 1,8 (об./об.) и затем выделяют фильтрацией

2 Способ по п. 1, отличающийся тем, что осадителем является простой эфир, в частности диэтиловый эфир или диизопропиловый эфир

Настоящее изобретение относится к новому способу получения дигидрохлорида азитромицина, который является фармацевтически приемлемой солью антибиотика азитромицина, пригодного в качестве антимикробного средства с широким спектром действия

Предшествующий уровень техники

Азитромицин, полусинтетический антибиотик, представитель класса азалидов (Kobrehel G et al., BE 892357, 7/1982, Bright G M., US 4474768, 10/1984 (обладает широким спектром действия против микробов, включая грамотрицательные бактерии и внутриклеточные микроорганизмы. Его гидратную форму (Sumamed®) используют в лекарственных препаратах, подходящих для перорального введения, для лечения инфекционных бактериальных болезней

Те же самые биологические свойства известны для его соли присоединения, дигидрохлорида азитромицина, который, благодаря его хорошей растворимости в водной среде, может быть использован для перорального введения в фармацевтически приемлемых формах (инъекции, вливания)

До сих пор в литературе были описаны два способа получения дигидрохлорида азитромицина. Согласно Bright (вышеупомянутый патент /США), реакцию взаимодействия азитромицина и пиридингидрохлорида осуществляют в метиле-

пориде, и после выпаривания растворителя из водного раствора лиофилизацией выделяют дигидрохлорид азитромицина, при этом его выход составляет 54%

Согласно Djokic' et al., J. Chem. Resarch (M), (M), 1988, 1239-1261 дигидрохлорид азитромицина получают лиофилизацией гидрохлоридного водного раствора азитромицина (РН 6,4-6,5), при этом его выход составляет 91,6%

Мы обнаружили, и это представляет объект изобретения, что дигидрохлорид азитромицина может быть получен таким способом осаждения, который является более приемлемым с экономической и технической точек зрения, чем способы, описанные в литературе до сих пор

Технический раствор

Было обнаружено, что дигидрохлорид азитромицина может быть получен путем реакции взаимодействия моно- или дигидрата азитромицина, растворенного в низших (C₁-C₄) спиртах или низших (C₃-C₆) кетонах, с 2 эквивалентами хлористоводородного газа, растворенного в сухом низшем (C₁-C₄) спирте при концентрации 12-20% (мас./об.) и температуре 10-15°C, после чего продукт осаждают путем добавления к реакционной смеси осадителя или путем выливания реакционной смеси в осадитель при температуре 10-25°C

Термином "низшие спирты" здесь обозначены такие спирты, как метанол, этанол, n-пропа-

ном, *i*-пропанол, *n*-бутанол и их изомерные формы

Термином "низшие кетоны" (обозначены такие кетоны как диметилкетон, метилэтилкетон, изобутилметилкетон или подобные соединения, в которых хорошо растворимы моно- и дигидрат азитромицина, и которые также смешиваются с осадителями для продукта, например с простыми эфирами, предпочтительно с диизопропиловым эфиром

Соотношение растворителя к осадителю может изменяться от 1/1,8 до 1/8, при этом наиболее подходящим соотношением является 1/5,8 (об/об)

После окончания добавления по каплям реагирующих веществ реакционную суспензию перемешивают в течение часа в том же самом температурном интервале, после чего полученный дигидрохлорид азитромицина фильтруют, промывают осадителем и сушат в вакууме

Способ получения дигидрохлорида азитромицина настоящего изобретения иллюстрируется, но никоим образом не ограничивается следующими примерами

Пример 1

К раствору дигидрата азитромицина (5 г, 0,0064 моля) в изопропанол (20 мл) добавили по каплям при перемешивании в течение 5 минут при температуре 10–15°C 2,5 мл 18% раствора хлористоводородного газа в сухом изопропанол (0,0124 моля хлористоводородного газа). Полученную реакционную смесь добавили по каплям при перемешивании в течение 30 минут к диизопропиловому эфиру (130 мл). Перемешивание реакционной смеси продолжали в течение еще одного часа при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывали, промывали холодным изопропанол (5 мл) и сушили в течение 5-ти часов в вакуумной сушилке при 40°C. Получили 5,15 г

(98,4%) дигидрохлорида азитромицина, точка плавления 186–192°C

¹H ЯМР /CD₃OD/-δ ppm /частей на миллион/
2,84 /S, 9H N/ CH₃/ I₂ и NCH₃/ 3,38 /S, 3H, OCH₃/

Анализ C₃₈ H₇₂ O₁₂ N₂ 2 HCl

Вычислено 8,63 Cl

Найдено 0,40% Cl

Пример 2

К раствору дигидрата азитромицина (5 г, 0,0064 моля) в ацетоне (10 мл) добавили по каплям при перемешивании в течение 5 минут при температуре 10–15°C 2,5 мл 18% раствора хлористоводородного газа в сухом изопропанол (0,0124 моля хлористоводородного газа). Затем при поддержании той же температуры в реакционную смесь в течение 1 часа добавили по каплям диизопропиловый эфир (60 мл). После перемешивания в течение 1 часа при той же температуре осажденную соль отфильтровали. Получили 5,2 г (98,9%) дигидрохлорида азитромицина

Пример 3

В соответствии со способом, описанным в примере 2, из дигидрата азитромицина (2 г, 0,0025 молей), растворенного в ацетоне (4 мл), путем реакции взаимодействия с 1,15 мл 12,9% раствора хлористоводородного газа в сухом метаноле (0,0041 моля хлористоводородного газа) получили 2,06 г (98,5%) дигидрохлорида азитромицина

Пример 4

В соответствии со способом, описанным в примере 1, из моногидрата азитромицина (2 г, 0,026 молей), растворенного в метаноле (8 мл), 1,16 мл 12,9% раствора хлористоводородного газа в сухом метаноле (0,0041 моля хлористоводородного газа) и диизопропилового эфира (16 мл) получили 2,10 г (98,5%) дигидрохлорида азитромицина

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03