



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 782**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07H 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06117687 .1**
96 Fecha de presentación : **27.06.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1712556**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Monohidrato de azitromicina.**

30 Prioridad: **29.06.1999 GB 9915218**
29.06.1999 GB 9915216
20.12.1999 GB 9930059

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2010

73 Titular/es: **SANDOZ AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

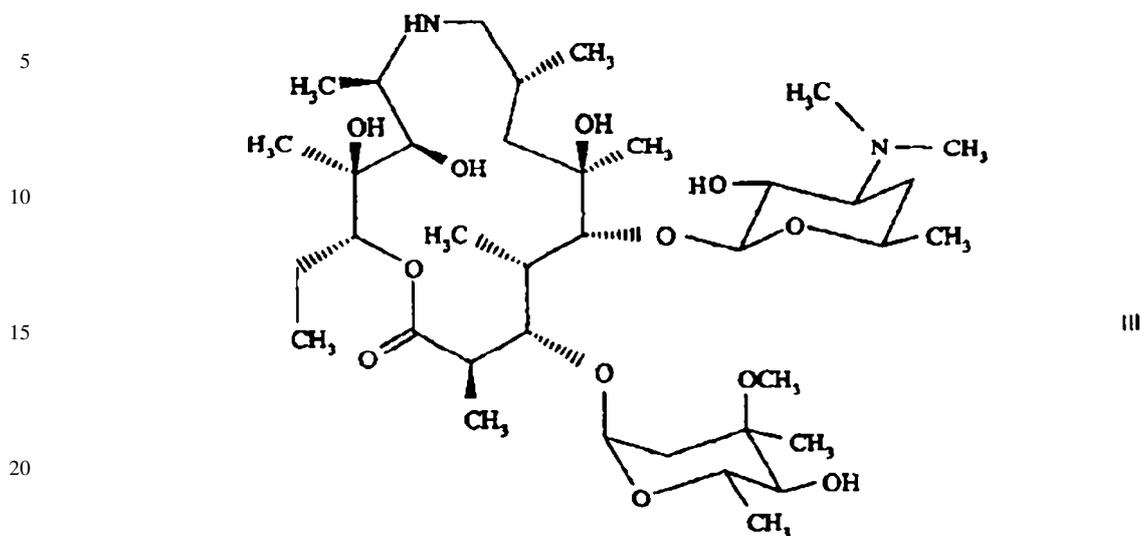
72 Inventor/es: **Centellas, Víctor;**
García, Rafael;
Poch, Marta;
Diago, José;
Ludescher, Johannes y
Bosch, Immaculada

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

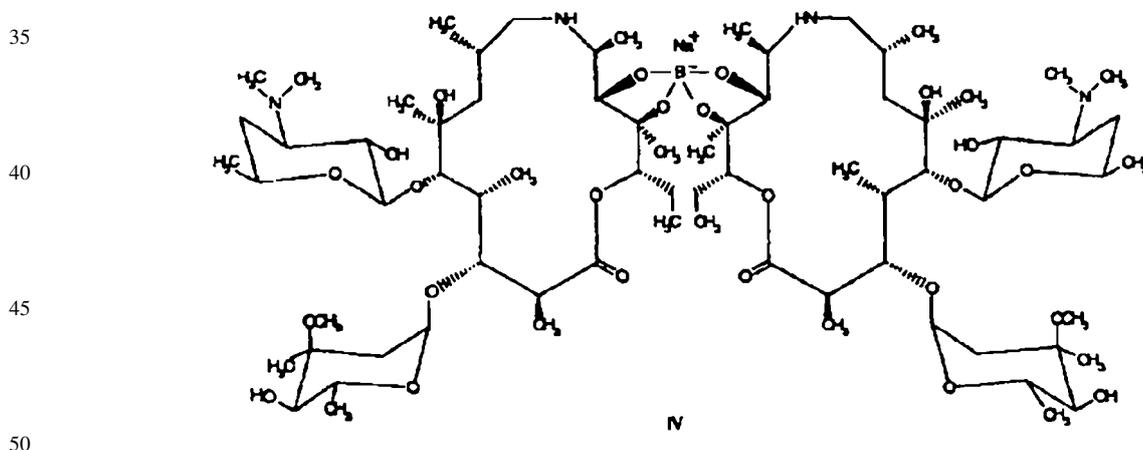
ES 2 346 782 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

- reducción de un compuesto de fórmula II para proporcionar 9-deoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A de fórmula



25 - N-metilación de un compuesto de fórmula III para proporcionar azitromicina, por ejemplo, de fórmula I. La
 reducción de un compuesto de fórmula II para obtener un compuesto de fórmula III se puede efectuar, por ejemplo,
 bien catalíticamente empleando hidrógeno o bien, alternativamente, en presencia de borohidruros, por ejemplo, boro-
 hidruro sódico, cuyo uso, sin embargo, puede traducirse en compuestos de boratos intermedios, por ejemplo, ésteres
 30 de ácido bórico con uno o más de los grupos hidroxilo de un compuesto de fórmula III. La naturaleza química de los
 compuestos de boratos intermedios resultantes puede depender de las condiciones de reacción usadas y se pueden
 obtener diferentes compuestos de boratos intermedios y mezclas de los mismos. Por ejemplo, de acuerdo con los datos
 (MS, ^{11}B y ^{13}C NMR) se puede obtener, por ejemplo, un compuesto de borato intermedio de fórmula



55 La hidrólisis de los compuestos de boratos intermedios para obtener un compuesto de fórmula III se puede efectuar
 bajo condiciones ácidas que, sin embargo, pueden implicar condiciones degradantes para la estructura del macrólido.
 El aislamiento de un compuesto de fórmula III a partir de la mezcla de reacción resultante de la hidrólisis de los
 compuestos de boratos intermedios se puede efectuar bajo condiciones neutras o básicas y puede complicarse debido
 a que bajo condiciones neutras y básicas puede presentarse la formación de nuevo de compuestos de boro inter-
 medios y por cromatografía, por ejemplo, se puede separar un compuesto de fórmula III de los compuestos de boratos
 60 intermedios. De este modo, a escala industrial, la reducción de un compuesto de fórmula I se efectúa con preferencia
 catalíticamente empleando hidrógeno.

65 La azitromicina puede encontrarse en forma de un solvato, por ejemplo en forma de un hidrato, tal como un
 monohidrato o, por ejemplo, en forma de un dihidrato. Se sabe que la azitromicina en forma de un monohidrato es
 inestable, por ejemplo, la estructura cristalina de la azitromicina en forma de un monohidrato puede romperse bajo
 condiciones normales de humedad del aire en el plazo de algunas horas. De este modo, la azitromicina en forma de
 un monohidrato que se puede obtener de acuerdo con un método convencional, por ejemplo mediante precipitación
 con agua en solución etanólica, ha sido descrita como de una manipulación nada fácil. Esto podría ser uno de los

ES 2 346 782 T3

motivos por los cuales la azitromicina actualmente en el mercado se encuentra en forma de un dihidrato que, como se conoce, es estable bajo condiciones normales de humedad del aire, por ejemplo, se sabe que la estructura cristalina de la azitromicina en forma de un dihidrato no se rompe en el plazo de algunas horas bajo condiciones normales de humedad del aire.

5

La azitromicina en forma de un monohidrato producida de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo precipitación con agua en una solución etanólica, puede contener, además de su inestabilidad, un alto contenido en disolventes residuales, por ejemplo, 1,0% y más y puede resultar inadecuada para utilizarse como producto farmacéutico.

10

La EP 298650 está relacionada con el dihidrato de azitromicina que es estable en comparación con el monohidrato de azitromicina hidróscópico conocido (página 2, líneas 14-21). No existe descripción de un procedimiento para la preparación de monohidrato de azitromicina estable empleando agua como único disolvente.

15

Se ha comprobado ahora de manera sorprendente que se puede obtener azitromicina, por ejemplo de fórmula I, en forma, por ejemplo, de un monohidrato cristalino que es estable y que puede ser manipulado fácilmente. La expresión “monohidrato estable” tal y como aquí se emplea incluye un compuesto de fórmula I en forma de un monohidrato que es cristalino y que mantiene su estructura cristalina durante al menos 24 horas, por ejemplo durante varias semanas, bajo condiciones normales, por ejemplo, bajo la humedad normal del aire. La estructura cristalina de la azitromicina en forma de un monohidrato se puede determinar por su patrón de difracción de rayos X en polvo (conocido).

20

También se ha comprobado que la azitromicina en forma de un monohidrato estable de acuerdo con la presente invención puede contener agua en una cantidad, por ejemplo, de alrededor de 1,5%, por ejemplo y más, tal como de 2,0% hasta 5,5% y más, por ejemplo, 6,0% p/p, por ejemplo de 2,0% a 6,0% p/p, tal como de 1,5% a 5,5% p/p sin que cambie su estructura cristalina y sin absorber de forma notable más agua. Un contenido en agua de 2,0% a 6,0% p/p incluye el agua necesaria para la formación del monohidrato de azitromicina.

25

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de azitromicina en forma, por ejemplo, de un monohidrato estable, por ejemplo cristalino, que comprende las etapas de:

30

- i) ajustar el pH de una solución de azitromicina en forma de una sal; y
- ii) aislar azitromicina de fórmula I en forma, por ejemplo, de un monohidrato estable, caracterizado porque la solución de azitromicina en la etapa i) es una solución acuosa en donde el disolvente se elige entre agua.

35

De acuerdo con la presente invención, la azitromicina en forma, por ejemplo, de un monohidrato estable, por ejemplo cristalino, se puede obtener sustancialmente libre de disolvente orgánico.

40

Como material de partida se puede emplear azitromicina en cualquier forma, por ejemplo en forma como se ha descrito anteriormente como un material de partida para la producción de azitromicina en forma de un monohidrato estable. Se puede obtener una solución de azitromicina en forma de una sal en agua, por ejemplo, disolviendo azitromicina en forma de una sal en agua, o bien por conversión de azitromicina en forma libre en agua a una forma de una sal de azitromicina; por ejemplo, por adición de un ácido a la azitromicina en agua. El término “solución” incluye una suspensión en donde está disuelta al menos una parte de la azitromicina en forma de una sal. Ácidos adecuados incluye, por ejemplo, un ácido orgánico, por ejemplo ácido fórmico o ácido acético, y un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico o sulfúrico, con preferencia ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

45

Las condiciones de reacción adecuadas para la producción de una solución de azitromicina en forma de una sal de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo:

50

- (i) una temperatura a la cual no se degrada la azitromicina, incluyendo, por ejemplo, un intervalo de temperatura de -20°C a 90°C, tal como de 0°C a 70°C,
- (ii) una presión adecuada, por ejemplo presión atmosférica, y una presión que se encuentra por encima o por debajo de la presión atmosférica;
- (iii) una dilución adecuada, por ejemplo un intervalo de dilución de 1 g a 500 g de azitromicina en la forma empleada como material de partida, por litro de agua.

55

60

La solución resultante de azitromicina en forma de una sal en agua puede ser purificada como resulte más adecuado, por ejemplo, por filtración, tratamiento con carbón vegetal, con el fin de eliminar impurezas. El pH, por ejemplo, de una solución purificada de azitromicina en forma de una sal puede ser ajustado a un pH en donde la azitromicina está presente en forma libre, incluyendo, por ejemplo, un pH de alrededor de 8,0 a 13,0, tal como de 9,0 a 12,0, por ejemplo de 10,0 a 11,0, por ejemplo, por adición de una base a una solución de azitromicina en forma de una sal en un disolvente. El término “solución” de azitromicina en forma libre incluye una suspensión en donde está disuelta al menos una parte de azitromicina en forma libre. Bases adecuadas incluyen bases que son apropiadas para el ajuste del pH, por ejemplo, una base inorgánica, tal como amoníaco o un hidróxido, carbonato, bicarbonato de metal alcalino,

65

ES 2 346 782 T3

por ejemplo sodio, potasio, de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio, magnesio y amonio; y una base orgánica, tal como una amina, por ejemplo una alquilamina, o una mezcla de bases individuales, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. La base puede ser preferentemente un hidróxido, por ejemplo hidróxido sódico o amónico, preferentemente en solución acuosa. La azitromicina en forma libre y en forma, por ejemplo, de un monohidrato estable, por ejemplo cristalino, se puede precipitar de la solución y se puede aislar, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, tal como mediante centrifugado o filtración, y se puede secar, por ejemplo a temperaturas adecuadas, incluyendo, por ejemplo, un intervalo de alrededor de 30°C a 80°C. Se puede obtener azitromicina, por ejemplo cristalina, en forma, por ejemplo, de un monohidrato estable; por ejemplo, una composición de azitromicina en forma, por ejemplo, de un monohidrato estable, y menos de 0,5% p/p de disolvente orgánico; por ejemplo una composición que comprende o consiste esencialmente en azitromicina en forma de un monohidrato estable y más de 0% a 0,5% p/p de disolvente orgánico, por ejemplo, cantidades analíticamente detectables de disolvente orgánico de hasta 0,5% p/p; por ejemplo, y que contiene de 2,0 a 6,0% p/p de agua.

La azitromicina en forma de un monohidrato estable de acuerdo con la presente invención es de utilidad en la producción de una composición farmacéutica que contiene azitromicina como ingrediente activo.

El siguiente ejemplo ilustra la presente invención. Todas las temperaturas se ofrecen en grados Celsius y están sin corregir. El patrón de difracción de rayos X en polvo y el espectro IR de la azitromicina en forma de un monohidrato obtenida de acuerdo con los siguientes ejemplos, corresponden a los de la azitromicina conocida (inestable) en forma de un monohidrato. La azitromicina en forma de un monohidrato obtenida de acuerdo con el siguiente ejemplo mantiene su cristalinidad y patrón de difracción de rayos X en polvo cuando se mantiene durante varias semanas bajo condiciones normales de humedad del aire. El contenido en agua (% p/p) se determina por el método de K. Fischer e incluye el agua necesaria para la formación de monohidrato de azitromicina cuando se considere oportuno. El disolvente residual (% p/p) se determina por GC, método cabeza-espacio.

Ejemplo

Se tratan 20 g de azitromicina en forma de un dihidrato, suspendida en 40 ml de agua, con 2 N HCl. La solución obtenida se filtra y el filtrado se añade gota a gota a 80 ml de agua manteniendo el pH entre 10 y 11 por adición de hidróxido sódico 0,5 N a una temperatura de 55° aproximadamente. La suspensión obtenida se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos aproximadamente. El precipitado sólido obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtienen 18,2 g de azitromicina en forma de un monohidrato. Contenido en agua: 3,7%. Disolvente residual: acetona 0,01%. Análisis de azitromicina en estado anhidro (HPLC): 98,6%.

ES 2 346 782 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la producción de azitromicina en forma de un monohidrato estable, que comprende las etapas de:

i) ajustar el pH de una solución de azitromicina en forma de una sal, y

10 ii) aislar azitromicina de fórmula I en forma de un monohidrato,

caracterizado porque la solución de azitromicina en la etapa i) es una solución acuosa en donde el disolvente se elige entre agua.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65