



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

640 519

<p>⑳① Gesuchsnummer: 4527/76</p>	<p>⑦③ Inhaber: Sandoz AG, Basel</p>
<p>⑳② Anmeldungsdatum: 09.04.1976</p>	
<p>⑳④ Patent erteilt: 13.01.1984</p>	
<p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 13.01.1984</p>	<p>⑦② Erfinder: Dr. Eugen Härri, Therwil Dr. Artur Rügger, Bottmingen</p>

⑤④ **Verfahren zur Herstellung einer modifizierten Form des Antibiotikums S 7481/F-1.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer modifizierten, kristallinen Form des Antibiotikums S 7481/F-1, indem man die amorphe Form des oben genannten Antibiotikums aus Aceton kristallisiert.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung einer modifizierten, kristallinen Form des Antibiotikums S 7481/F-1 vom Smp. 148° bis 151°C und den optischen Drehwerten $[\alpha]_D^{20} = -244^\circ$ (c = 0,6 in Chloroform) und $[\alpha]_D^{20} = -189^\circ$ (c = 0,5 in Methanol), dadurch gekennzeichnet, dass man das amorphe Antibiotikum S 7481/F-1 vom Smp. 147° bis 151°C und den optischen Drehwerten $[\alpha]_D^{20} = -236^\circ$ (c = 0,6 in Chloroform) und $[\alpha]_D^{20} = -184^\circ$ (c = 0,5 in Methanol) in der 2- bis 3fachen Menge Aceton löst und anschliessend die Lösung abkühlt, worauf die modifizierte, kristalline Form des Antibiotikums S 7481/F-1 auskristallisiert.

Ein zur Herstellung des Antibiotikums S 7481/F-1 (Cyclosporin A), eine für ihre chemotherapeutischen und pharmakologischen Eigenschaften bekannte Verbindung, bekanntes Verfahren wurde in der DOS 2 455 859 beschrieben. Das Antibiotikum S 7481/F-1 wurde laut dem beschriebenen Verfahren in Form eines amorphen Pulvers erhalten, das folgende physikalischen Eigenschaften aufweist: Smp.

147° bis 151°C (nach Erweichen ab 135°C) und den optischen Drehwerten $[\alpha]_D^{20} = -236^\circ$ (c = 0,6 in Chloroform) und $[\alpha]_D^{20} = -184^\circ$ (c = 0,5 in Methanol).

Es wurde nun gefunden, dass man eine modifizierte, kristalline Form des Antibiotikums S 7481/F-1 mit einem Smp. 148° bis 151°C (nach Erweichen ab 145°C) und den optischen Drehwerten $[\alpha]_D^{20} = -244^\circ$ (c = 0,6 in Chloroform) und $[\alpha]_D^{20} = -189^\circ$ (c = 0,5 in Methanol) erhalten kann, indem man das oben genannte amorphe Antibiotikum S 7481/F-1 aus der 2- bis 3fachen Menge Aceton bei -15°C kristallisiert.

Die so erhaltene kristalline Form des Antibiotikums S 7481/F-1 ist nach weiterer Trocknung zur Herstellung von galenischen Formen besser verwendbar als die entsprechende amorphe Verbindung. Aufgrund seiner Molekularstruktur zeigt die verfahrensgemäss hergestellte kristalline Form des Antibiotikums S 7481/F-1 im Vergleich zur bekannten amorphen Form einen um 10° höheren Erweichungspunkt.

Die kristalline Form enthält geringe Mengen Aceton. Die Unterschiede in den optischen Drehwerten lassen auf eine chemische Modifikation des amorphen Ausgangsstoffes schliessen. Die Natur der Modifikation ist jedoch nicht bekannt.