



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 97 951 771 T1** 2004.07.08

(12)

Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 077 988**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/23607**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 951 771.1**
(86) PCT-Anmeldetag: **19.12.1997**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **28.02.2001**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **08.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07H 17/08**
A61K 31/70

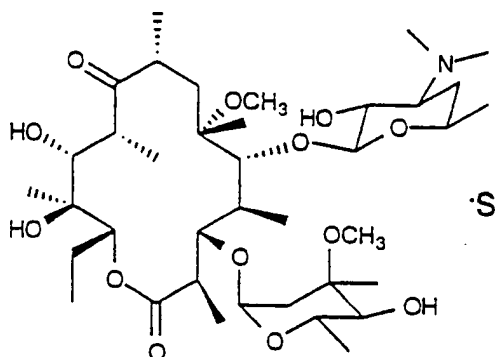
(30) Unionspriorität:
785623 17.01.1997 US
(71) Anmelder:
Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(72) Erfinder:
SPANTON, G., Stephen, Green Oaks, US; HENRY, F., Rodger, Waukegan, US; RILEY, A., David, Kenosha, US; LIU, Jih-Hua, Green Oaks, US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **KRISTALL-FORM 0 VON CLARITHROMYCIN**

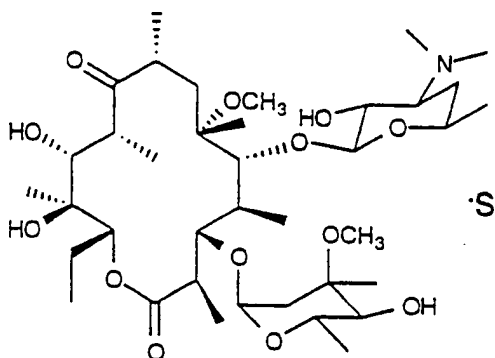
(57) Hauptanspruch: Ein kristallines Antibiotikum, bezeichnet als 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat, mit der Struktur



worin S ein solvatisierendes Molekül ist, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, Isopropylacetat, Isopropanol und Tetrahydrofuran.

Patentansprüche

1. Ein kristallines Antibiotikum, bezeichnet als 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat, mit der Struktur



worin S ein solvatisierendes Molekül ist, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, Isopropylacetat, Isopropanol und Tetrahydrofuran.

2. 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch 2-Theta-Winkelpositionen im Pulver-Röntgen-Beugungsdiagramm von $4.581^{\circ} \pm 0.2$, $6.498^{\circ} \pm 0.2$, $7.615^{\circ} \pm 0.2$, $9.169^{\circ} \pm 0.2$, $10.154^{\circ} \pm 0.2$, $11.009^{\circ} \pm 0.2$, $11.618^{\circ} \pm 0.2$, $12.495^{\circ} \pm 0.2$, $13.772^{\circ} \pm 0.2$, $14.820^{\circ} \pm 0.2$, $16.984^{\circ} \pm 0.2$, $18.221^{\circ} \pm 0.2$, $18.914^{\circ} \pm 0.2$ und $19.495^{\circ} \pm 0.2$.

3. Ein kristallines Antibiotikum gemäß Anspruch 1 mit dem Namen 6-O-Methylerythromycin A Form 0■ethanolat, gekennzeichnet durch 2-Theta-Winkelpositionen im Pulver-Röntgen-Beugungsdiagramm von $4.72^{\circ} \pm 0.2$, $6.60^{\circ} \pm 0.2$, $7.72^{\circ} \pm 0.2$, $9.30^{\circ} \pm 0.2$, $10.40^{\circ} \pm 0.2$, $11.10^{\circ} \pm 0.2$, $11.86^{\circ} \pm 0.2$, $12.72^{\circ} \pm 0.2$, $13.90^{\circ} \pm 0.2$, $15.02^{\circ} \pm 0.2$, $17.18^{\circ} \pm 0.2$, $18.50^{\circ} \pm 0.2$, $19.08^{\circ} \pm 0.2$, $19.68^{\circ} \pm 0.2$, $23.14^{\circ} \pm 0.2$ und $23.98^{\circ} \pm 0.2$.

4. Ein kristallines Antibiotikum gemäß Anspruch 1 mit dem Namen 6-O-Methylerythromycin A Form 0■isopropylacetat, gekennzeichnet durch 2-Theta-Winkelpositionen im Pulver-Röntgen-Beugungsdiagramm von $4.76^{\circ} \pm 0.2$, $6.70^{\circ} \pm 0.2$, $7.80^{\circ} \pm 0.2$, $9.128^{\circ} \pm 0.2$, $10.56^{\circ} \pm 0.2$, $11.96^{\circ} \pm 0.2$, $12.24^{\circ} \pm 0.2$, $12.36^{\circ} \pm 0.2$, $12.60^{\circ} \pm 0.2$, $12.84^{\circ} \pm 0.2$, $13.96^{\circ} \pm 0.2$, $15.16^{\circ} \pm 0.2$, $16.68^{\circ} \pm 0.2$, $17.28^{\circ} \pm 0.2$, $18.52^{\circ} \pm 0.2$, $19.18^{\circ} \pm 0.2$, $19.80^{\circ} \pm 0.2$, $20.56^{\circ} \pm 0.2$, $21.52^{\circ} \pm 0.2$ und $23.96^{\circ} \pm 0.2$.

5. Ein kristallines Antibiotikum gemäß Anspruch 1 mit dem Namen 6-O-Methylerythromycin A Form 0■tetrahydrofuran.

6. Ein kristallines Antibiotikum gemäß Anspruch 1 mit dem Namen 6-O-Methylerythromycin A Form 0■isopropanolat.

7. Eine Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge an 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat in Kombination mit einem pharmazeu-

tisch verträglichen Träger umfasst.

8. Ein Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen in einem Wirtssäugetier, das eine solche Behandlung benötigt, wobei das Verfahren die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge an 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat an das Säugetier umfasst.

9. Ein Verfahren zur Herstellung von 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat, das folgendes umfasst:

- (a) Umwandlung von Erythromycin A in 6-O-Methylerythromycin A;
- (b) Behandlung des 6-O-Methylerythromycins, das in Schritt a hergestellt wurde, mit einem Lösungsmittel gewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, Isopropylacetat, Isopropanol und Tetrahydrofuran; und
- (c) Isolierung der 6-O-Methylerythromycin Form 0 Solvat-Kristalle.

10. Das Verfahren von Anspruch 9, worin Schritt (a) folgendes umfasst:

- (i) Umwandlung von Erythromycin A in ein Erythromycin A 9-Oximderivat;
- (ii) Schutz der 2'- und 4''-Hydroxygruppen des Erythromycin A 9-Oximderivats, das in Schritt a hergestellt wurde;
- (iii) Reagieren des Produkts von Schritt b mit einem Methylierungsmittel;
- (iv) Entschützen und Desoximieren des Produkts von Schritt c, um 6-O-Methylerythromycin A zu bilden.

11. Das Verfahren von Anspruch 10, worin das Lösungsmittel Ethanol ist.

12. 6-O-Methylerythromycin Form 0■Ethanolat, hergestellt gemäß dem Verfahren von Anspruch 11.

13. Das Verfahren von Anspruch 10, worin das Lösungsmittel Isopropylacetat ist.

14. 6-O-Methylerythromycin Form 0■Isopropylacetat, hergestellt gemäß dem Verfahren von Anspruch 13.

15. Das Verfahren von Anspruch 10, worin das Lösungsmittel Isopropanol ist.

16. 6-O-Methylerythromycin Form 0■Isopropanolat, hergestellt gemäß dem Verfahren von Anspruch 15.

17. Das Verfahren von Anspruch 10, worin das Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist.

18. 6-O-Methylerythromycin Form 0■Tetrahydrofuran, hergestellt gemäß dem Verfahren von Anspruch 17.

19. Ein Komplex, der von ungefähr 25% bis ungefähr 95% von 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat und von ungefähr 5% bis ungefähr 75% eines Carbomers umfasst.

20. Ein Verfahren zur Behandlung bakterieller Infektionen in einem Wirtssäugetier, das eine solche Behandlung benötigt, wobei das Verfahren die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge des Komplexes von Anspruch 19 an das Säugetier umfasst.

21. Eine Suspension zur oralen Verabreichung, die den Komplex von Anspruch 19 umfasst, suspendiert in einem pharmazeutisch verträglichen inerten Verdünnungsmittel.

22. Ein Verfahren zur Herstellung von 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat-Carbomer Komplex aus von ungefähr 25% bis ungefähr 95% 6-O-Methylerythromycin A Form 0-Solvat und von ungefähr 5% bis ungefähr 75% eines Carbomers, wobei das Verfahren folgendes umfasst:

- (a) Dispergieren eines Carbomers in einem organischen Lösungsmittel und
- (b) Mischen der Dispersion von Schritt (a) mit 6-O-Methylerythromycin Form 0 Solvat, um die Bildung des Reaktionsprodukts zu ermöglichen.

23. 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat-Carbomer Komplex, hergestellt gemäß dem Verfahren von Anspruch 22.

24. Ein Verfahren zur Herstellung von 6-O-Methylerythromycin A Form I, das das Trocknen von 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis ungefähr 50°C umfasst.

25. Ein Verfahren zur Herstellung von 6-O-Methylerythromycin A Form II, das das Erhitzen von 6-O-Methylerythromycin A Form 0 Solvat unter Vakuum bei einer Temperatur von zwischen ungefähr 70°C und 110°C umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen