



(19)  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 200 23 815 U1** 2006.07.13

(12)

## Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **200 23 815.9**  
 (22) Anmeldetag: **27.06.2000**  
 (67) aus Patentanmeldung: **EP 00 94 3902.7**  
 (47) Eintragungstag: **08.06.2006**  
 (43) Bekanntmachung im Patentblatt: **13.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/7052** (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*C07H 17/00* (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**9915218**      **29.06.1999**      **GB**  
**9915216**      **29.06.1999**      **GB**  
**9930059**      **20.12.1999**      **GB**

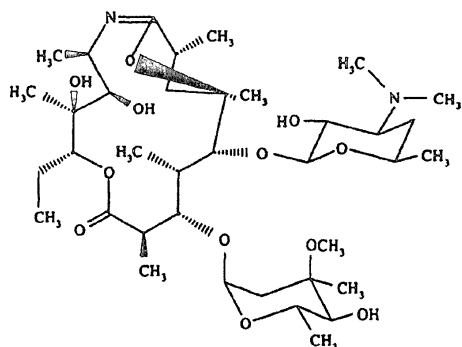
(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:  
**Sandoz AG, Basel, CH**  
 (74) Name und Wohnsitz des Vertreters:  
**Maiwald Patentanwalts-GmbH, 20095 Hamburg**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Azithromycin enthaltende Zusammensetzungen**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrats sowie mindestens einen pharmazeutischen Träger- oder Füllstoff, wobei das Azithromycin-Monohydrat hergestellt ist durch ein Verfahren das folgende Schritte umfasst:  
 i) Behandlung einer Verbindung der Formel II

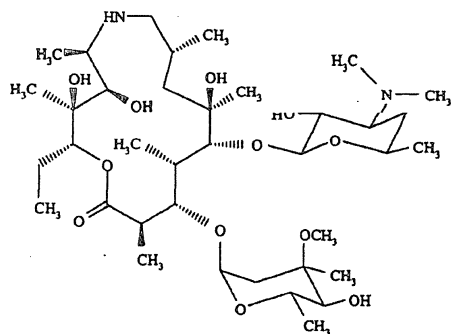
iv) Herstellung einer Lösung des erhaltenen Azithromycins in Wasser und Salzsäure und Zugabe der Lösung zu Wasser, wobei der pH-Wert der Lösung durch Zugabe einer Base zwischen 10 und 11 gehalten wird, und  
 v) Abfiltrieren und Trocknen des in Schritt iv) gebildeten Azithromycin-Monohydrats.



II

mit einem Borhydrid

ii) Hydrolyse der in Schritt i) gebildeten Boratverbindung in Gegenwart einer Polyhydroxylverbindung unter Erhalt einer Verbindung der Formel III

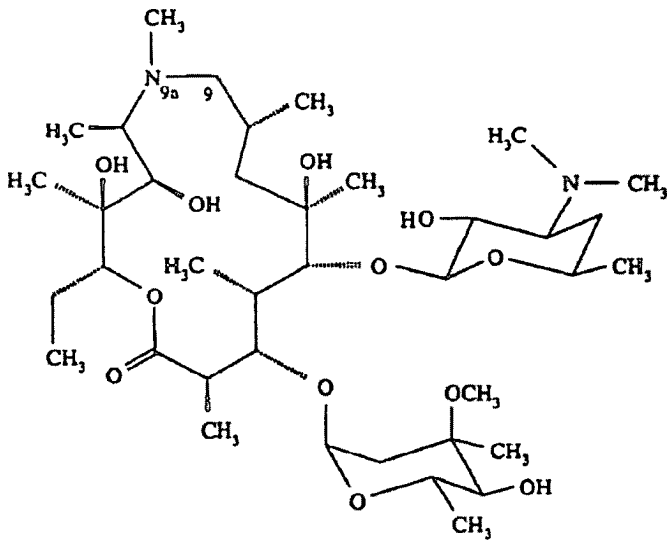


III

iii) Methylierung der gemäß Schritt ii) erhaltenen Verbindung der Formel III an der Amingruppe in Position 9a der Erythromycinstruktur

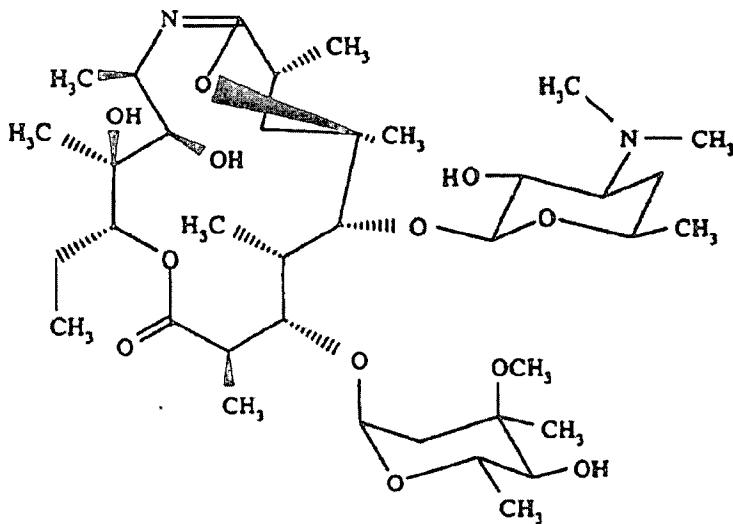
## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Makrolide, wie Azithromycin und ähnliche Verbindungen. Azithromycin (9-Deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin-A) der Formel I

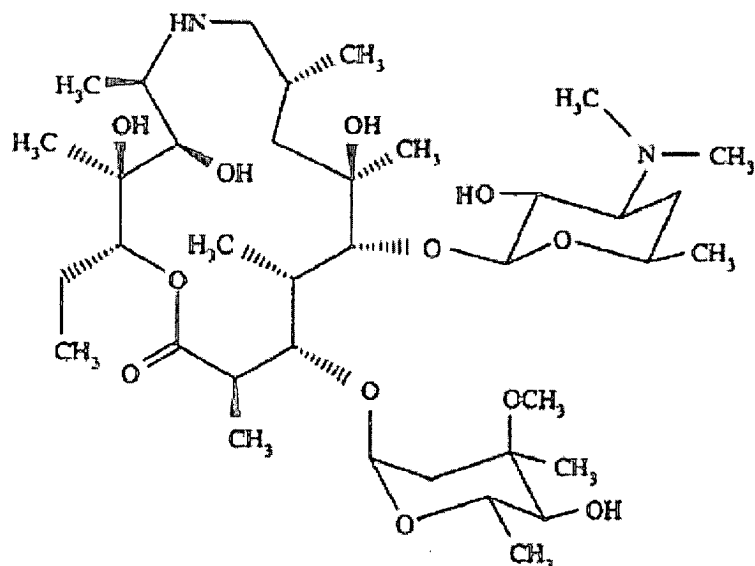


ist ein wohlbekanntes antibakterielles Mittel, das beispielsweise beschrieben wird in The Merck Index, 12. Auflage, 1996, Seite 157 (946) und beispielsweise hergestellt werden kann durch

- Beckmann-Umlagerung von Erythromycin-A-9-oxim unter Bildung von 9-Deoxo-6-deoxy-6,9-epoxy-9,9a-didehydro-9a-aza-9a-homoerythromycin-A der Formel II

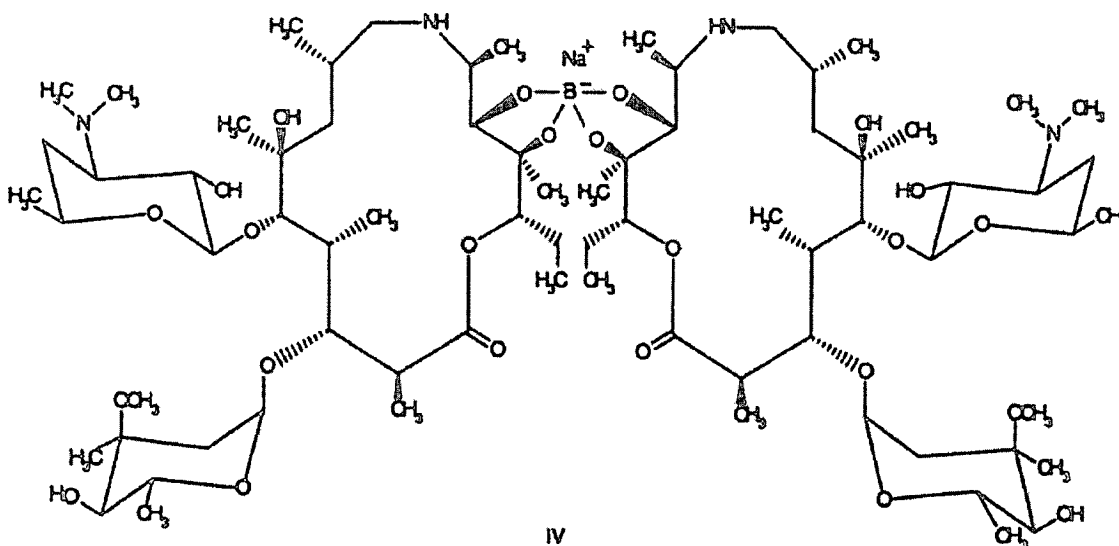


- Reduktion einer Verbindung der Formel II unter Bildung von 9-Deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin-A der Formel III



und N-Methylierung einer Verbindung der Formel III unter Bildung von Azithromycin, beispielsweise der Formel I.

**[0002]** Die Reduktion einer Verbindung der Formel II unter Erhalt einer Verbindung der Formel III kann durchgeführt werden beispielsweise entweder katalytisch unter Verwendung von Wasserstoff oder alternativ in Gegenwart von Borhydriden, beispielsweise Natriumborhydrid, wobei letzteres aber zu Boratverbindungen als Zwischenprodukt führen kann, beispielsweise zu Estern von Borsäure mit einer oder mehreren Hydroxygruppen einer Verbindung der Formel III. Die chemische Natur der sich dabei als Zwischenprodukt ergebenden Boratverbindungen kann von den angewandten Reduktionsbedingungen abhängen, so dass unterschiedliche Boratverbindungen als Zwischenprodukt und Gemische hiervon erhalten werden können. Aufgrund der physikalischen Daten (MS,  $^{11}\text{B}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR) kann beispielsweise als Zwischenprodukt eine Boratverbindung der Formel IV erhalten werden



**[0003]** Die Hydrolyse einer als Zwischenprodukt gebildeten Boratverbindung unter Erhalt einer Verbindung der Formel III kann unter sauren Bedingungen durchgeführt werden, wobei diese aber zu einem Abbau der Makrolidstruktur führen können. Die Isolierung einer Verbindung der Formel III aus einem Reaktionsgemisch, das sich bei der Hydrolyse einer als Zwischenprodukt gebildeten Boratverbindung ergibt, kann unter neutralen oder basischen Bedingungen durchgeführt und dadurch kompliziert werden, dass es unter neutralen und basischen Bedingungen zu einer erneuten Bildung der intermediären Borverbindungen kommen kann, was zur Abtrennung einer Verbindung der Formel III aus den als Zwischenprodukt gebildeten Boratverbindungen, beispielsweise eine Chromatographie, erfordern kann. Bei einem industriellen Maßstab wird die Reduktion einer Verbindung der Formel II daher vorzugsweise katalytisch unter Verwendung von Wasserstoff durchgeführt.

**[0004]** Es wurde nun ein Verfahren gefunden, das die Isolierung einer Verbindung der Formel III aus einem

Reaktionsgemisch, welches sich durch Hydrolyse einer als Zwischenprodukt erhaltenen Boratverbindung ergibt, vereinfacht werden kann, so dass dieses Verfahren in einem technischen Maßstab durchgeführt werden kann.

**[0005]** Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III umfasst die folgenden Schritte:

- i) Behandlung einer Verbindung der Formel II mit einem Borhydrid,
- ii) Hydrolyse einer als Zwischenprodukt gebildeten Boratverbindung in Gegenwart einer Polyhydroxylverbindung und gewünschtenfalls
- iii) Isolierung einer Verbindung der Formel III aus dem Reaktionsgemisch.

**[0006]** Überraschenderweise wurde nun erkannt, dass die Gegenwart von Polyhydroxylverbindungen während der Hydrolyse einer als Zwischenprodukt gebildeten Boratverbindung zur Bildung eines Boratesters führen kann, und zwar durch Reaktion von Borsäure, welche während der Hydrolyse gebildet wird, und von Hydroxygruppen einer Polyhydroxylverbindung. Hierdurch lässt sich eine Rückbildung der als Zwischenprodukt erhaltenen Boratverbindungen mit dem Makrolid, beispielsweise einer Verbindung der Formel III, unterdrücken oder vermeiden und eine Isolierung einer Verbindung der Formel III erleichtern.

**[0007]** Das hier beschriebene Verfahren kann im Übrigen wie folgt durchgeführt werden:

Eine Verbindung der Formel II, bei welcher es sich um eine bekannte Verbindung handelt, kann in einem Lösemittel, beispielsweise in gelöster Form, in Gegenwart von Borhydrid beispielsweise unter Rühren behandelt werden, indem ein Borhydrid beispielsweise zu einer Lösung einer Verbindung der Formel II oder umgekehrt gegeben wird. Dabei wird unter einer Lösung auch eine Suspension verstanden, in welcher die Verbindung der Formel II wenigstens teilweise gelöst ist. Bei einem hierzu geeigneten Lösemittel handelt es sich um ein Lösemittel, welches in Reduktionsverfahren angewendet werden kann, nämlich vorzugsweise um Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, um Ether, wie Tetrahydrofuran, sowie um Gemische aus einzelnen Lösemitteln, wie sie beispielsweise oben schon angegeben worden sind. Hierbei kann auch eine Säure anwesend sein, welche beispielsweise einer Lösung einer Verbindung der Formel II zugesetzt wird, beispielsweise eine Säure, durch welche sich eine Beschleunigung der Reduktion von Iminen erreichen lässt, beispielsweise unter Bildung eines Iminiumions, und hierzu gehören organische Säuren, vorzugsweise Ameisensäure oder Essigsäure, und anorganische Säuren, vorzugsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, sowie Gemische aus einzelnen Säuren, wie sie beispielsweise oben bereits erwähnt worden sind. Die jeweilige Säure kann beispielsweise in wässriger Lösung einer Verbindung der Formel II gegeben werden.

**[0008]** Unter einem „Borhydrid“ wird eine Verbindung verstanden, welche Bor- und Wasserstoffatome enthält und die als Reaktionsmittel wirkt, und hierzu gehören unter anderem folgende Verbindungen:

- Borane oder Diborane, beispielsweise in Form stabiler Komplexe, wie eines Komplexes mit Tetrahydrofuran, Methylsulfid, Pyridin, Morpholin, 4-Methylmorpholin, oder 1,4-Oxathian, Borankomplexe mit Aminen, einschließlich beispielsweise Ammoniak, tert.-Butylamin, N,N-Diethylanilin, N,N-Düso-propylethylamin, Dimethylamin, (4-Dimethylamino)-pyridin, 4-Ethylmorpholin, 2,6-Lutidin, Triethylamin oder Trimethylamin, und Borankomplexe mit Phosphinen, beispielsweise mit Diphenylphosphin, Tributylphosphin oder Triphenylphosphin,
- Metallborhydride, wie Natrium- und Kaliumborhydride, Natrium- und Kaliumcyanoborhydrid und Lithiumborhydrid,
- Alkylborhydride, beispielsweise Trialkylborhydrid, beispielsweise Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylborhydride, wie Lithium- oder Natriumtrimethylborhydrid und Lithium- oder Natriumtriethylborhydrid,
- Alkoxyborhydride, beispielsweise Trialkoxyborhydride, wie Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxyborhydride, wie Natriumtrimethoxyborhydrid,
- Acyloxyborhydride, beispielsweise Triacyloxyborhydride, worin es sich bei Acyl beispielsweise um (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Acyl handelt, wie Natriumtriacetoxyborhydrid.

**[0009]** Hierbei bevorzugte Borhydride sind Natrium-, Kalium- und Lithiumborhydrid, Natrium- und Lithiumcyanoborhydrid und Gemische aus einzelnen Borhydriden, wie sie beispielsweise oben angegeben worden sind, beispielsweise in jeder geeigneten Form, wie in fester Form, beispielsweise als Pulver, Pellet oder Granulat, in Lösung, beispielsweise in 2-Methoxyethylether, Triethylenglycoldimethylether, oder in wässriger Lösung, beispielsweise einer Lösung von Natriumhydroxid, beispielsweise auf einem Träger, wie Aluminiumoxid, fixiert.

**[0010]** Im Reaktionsgemisch kann eine Boratverbindung als Zwischenprodukt gebildet werden, beispielsweise ein Boratester, beispielsweise der oben beschriebenen Art, der beispielsweise der Formel IV entspricht, und diese Boratverbindung kann beispielsweise in herkömmlicher Weise isoliert werden, beispielsweise durch Verdampfen des Lösemittels oder Lösemittelsystems oder durch Hydrolyse eines Überschusses an Borhydrid im

Reaktionsgemisch, beispielsweise durch Behandlung des Reaktionsgemisches mit einer wässrigen Säure, beispielsweise einer anorganischen Säure, Einstellung des pH-Wertes des erhaltenen Gemisches auf einen basischen pH-Wert, und Isolierung einer als Zwischenprodukt erhaltenen Boratverbindung, welche ausfallen kann, beispielsweise durch Filtration, oder auch durch Extraktion einer als Zwischenprodukt erhaltenen Boratverbindung in ein Lösemittel, das zur Bildung eines aus zwei Phasen bestehenden Systems mit Wasser befähigt ist und das eine als Zwischenprodukt erhaltene Boratverbindung in einem Zweiphasensystem mit Wasser lösen kann, wie einem Halogenwasserstoff, beispielsweise Methylenchlorid, sowie gewünschtenfalls Verdampfung des Lösemittels.

**[0011]** Die Menge an Borhydrid im Verhältnis einer Verbindung der Formel II ist nicht kritisch. Die jeweils geeignete Menge lässt sich ohne Weiteres durch Vorversuche bestimmen.

**[0012]** Die jeweils als Zwischenprodukt, beispielsweise durch Isolierung, erhaltene Boratverbindung kann hydrolysiert werden, beispielsweise in einem Lösemittel, beispielsweise in einer Lösung, wie einer wässrigen Lösung, beispielsweise Wasser oder einem organischen Lösemittel, welches unter den Reaktionsbedingungen inert ist und Wasser enthält, beispielsweise in Gegenwart einer Säure, beispielsweise einer anorganischen Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, und in Gegenwart einer Polyhydroxylverbindung, beispielsweise durch Zugabe einer Polyhydroxylverbindung zu einer Lösung (einschließlich einer Suspension) einer als Zwischenprodukt erhaltenen Boratverbindung. Die dabei in einer Lösung eines Lösemittels, welches mit Wasser ein aus zwei Phasen bestehendes System bildet, als Zwischenprodukt erhaltene Boratverbindung kann beispielsweise in einem sauren wässrigen Lösemittel extrahiert werden, wobei das erhaltene saure Gemische mit einer Polyhydroxylverbindung versetzt werden kann.

**[0013]** Zu Polyhydroxylverbindungen gehören organische Verbindungen mit zwei oder mehreren Hydroxylgruppen, und Beispiele hierfür sind

- lineare Polyalkohole, wie Ethylenglycol, Propylenglycol, Glycerin, 1,2-Hexandiol, 1,6-Hexandiol, 2,5-Hexandiol, 1,2,3-Hexantriol, 1,2,6-Hexantriol oder Pentaerythrit, lineare Polyalkohole, wie sie beispielsweise oben angeführt worden sind und die neben wenigstens zwei Hydroxylgruppen weitere funktionelle Gruppen enthalten, beispielsweise Amingruppen, wie Diethanolamin oder Triethanolamin,
- cyclische Polyalkohole, beispielsweise exocyclische Polyalkohole, wie Exo-2,3-norbornandiol,
- zuckerartige Polyalkohole, beispielsweise Monosaccharidem wie Glyceraldehyden, Erythrose, Erythrulose, Arabinose, Lyxose, Ribose, Ribulose, Xylose, Xylulose, Alloose, Altrose, Fructose, Galactose, Glucose, Mannose, Sorbose, Tagatose und Tallose, beispielsweise in irgendwelchen isomeren Formen, wie in D-Form, L-Form oder DL-Form,
- zuckerartige Polyalkohole, welche durch Reduktion entsprechender Zucker erhältlich sind, wie Erythrol, Threitol, Arabitol, Xylitol, Adonitol, Sorbitol, Dulcitol oder Mannitol,
- zuckerartige Polyalkohole, welche neben wenigstens zwei Hydroxylgruppen weitere funktionelle Gruppen enthalten, beispielsweise Amine, wie Glucamin oder N-Methylglucamin,
- Harze, beispielsweise Ionenaustauschharze, welche Hydroxygruppen enthalten, beispielsweise das Harz Amberlite IRA-743, wie es beispielsweise im Catalogue Handbook of Fine Chemicals – Katalog Handbuch für Feinchemikalien – (1996–1997) angeboten wird,

wobei diese Polyhydroxylverbindungen in jeder geeigneten Form vorliegen können, beispielsweise in fester Form, in Lösung oder auf einem Träger fixiert.

**[0014]** Die Menge der jeweiligen Polyhydroxylverbindung im Verhältnis zur intermediären Boratverbindung ist nicht kritisch. Die jeweils geeignete Menge lässt sich ohne Weiteres durch Vorversuche bestimmen.

**[0015]** Eine Verbindung der Formel III kann aus dem Reaktionsgemisch beispielsweise in herkömmlicher Weise isoliert werden, wie durch Filtration oder Extraktion in ein Lösemittel, das mit Wasser zur Bildung eines aus zwei Phasen bestehenden Systems befähigt ist und das die jeweilige Verbindung der Formel III im Zweiphasensystem mit Wasser lösen kann, wobei man die beiden Phasen dieses Systems auftrennen und das Lösemittel der organischen Phase entfernen kann, beispielsweise durch Verdampfung, beispielsweise bis zur Trockne, oder wobei eine Lösung der Verbindung der Formel III auch als solche, beispielsweise ohne weitere Isolierung oder Reinigung, für eine Methylierungsreaktion verwendet werden kann, wodurch man beispielsweise Azithromycin erhält.

**[0016]** Gemäß einem weiteren Aspekt wurde ein Verfahren zur Herstellung von Azithromycin gefunden, beispielsweise der Formel I, beispielsweise in Form eines Solvats, umfassend die folgenden Schritte:

- i) Behandlung einer Verbindung der Formel II mit einem Borhydrid,

- ii) Hydrolyse einer als Zwischenprodukt gebildeten Boratverbindung in Gegenwart einer Polyhydroxylverbindung unter Erhalt einer Verbindung der Formel III,
- iii) Methylierung einer gemäß Schritt ii) erhaltenen Verbindung der Formel III an der Amingruppe in Position 9a der Erythromycinringstruktur und gewünschtenfalls
- iv) Isolierung von Azithromycin, beispielsweise in Form eines Solvats, beispielsweise in Form eines Hydrats, wie eines Dihydrates oder eines Monohydrates.

**[0017]** Eine Verbindung der Formel III, welche erhalten worden ist durch Hydrolyse einer intermediären Boratverbindung, die gebildet worden ist aus einer Verbindung der Formel II und einem Borhydrid, in Gegenwart einer Polyhydroxylverbindung kann zur Herstellung von Azithromycin, beispielsweise in Form eines Solvats, beispielsweise in Form eines Hydrats, wie eines Dihydrats oder eines Monohydrats dienen.

**[0018]** Die Methylierung einer Verbindung der Formel III an der Amingruppe in Position 9a der Erythromycinringstruktur kann in irgendeiner geeigneten Weise durchgeführt werden, beispielsweise unter Anwendung herkömmlicher Verfahren, wie durch Behandlung einer Lösung einer Verbindung der Formel III in einem Lösemittel, wie Ethylacetat, mit Ameisensäure und wässrigem Formaldehyd und Isolierung des erhaltenen Azithromycins.

**[0019]** Die beschriebenen Verfahren eignen sich zur Herstellung von Azithromycin. Zu Vorteilen, welche sich hierdurch ergeben, gehören beispielsweise hohe Ausbeuten bei der Produktion der gewünschten Verbindungen, beispielsweise von Verbindungen der Formel III oder von Azithromycin, wobei die Verbindung der Formel III in reiner Form erhalten werden kann oder ohne weitere Reinigung oder sogar ohne Isolierung in einer anschließenden Umsetzung verwendet werden kann, beispielsweise in einem Methylierungsschritt, und wobei sich diese Verfahren in einem industriellen Maßstab anwenden lassen.

**[0020]** Das Azithromycin, welches beispielsweise nach den hier beschriebenen Verfahren erhältlich ist, kann vorliegen in Form eines Solvats, beispielsweise in Form eines Hydrats, wie eines Monohydrats, oder beispielsweise in Form eines Dihydrats. Azithromycin ist in Form eines Monohydrates bekanntlich instabil, da beispielsweise die Kristallstruktur von Azithromycin in Form eines Monohydrats unter den Bedingungen einer normalen Luftfeuchtigkeit innerhalb einiger Stunden zerbrechen kann. Azithromycin, das in Form eines Monohydrats vorliegt, welches nach bekannten Verfahren erhalten werden kann, beispielsweise durch Fällung mit Wasser aus einer ethanolischen Lösung, wird daher als nicht leicht handhabbar beschrieben. Dies dürfte einer der Gründe sein, warum das derzeit in Form eines Dihydrats im Handel befindliche Azithromycin, welches unter den Bedingungen einer normalen Luftfeuchtigkeit bekanntlich stabil ist, beispielsweise in Form der Kristallstruktur eines Hydrats, unter Bedingungen einer normalen Luftfeuchtigkeit dafür bekannt ist, dass es nicht innerhalb einiger Stunden zerbricht.

**[0021]** Das in Form eines Monohydrates vorliegende Azithromycin, welches nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Fällung mit Wasser aus einer ethanolischen Lösung hergestellt wird, kann neben seiner Instabilität auch einen hohen Gehalt an restlichen Lösungsmitteln, beispielsweise in Mengen von 1 % oder darüber, haben und daher zur Verwendung als Pharmazeutikum ungeeignet sein.

**[0022]** Es wurde nun überraschend gefunden, dass Azithromycin der Formel I in Form eines stabilen, zum Beispiel kristallinen Monohydrats erhalten werden kann, das einfach zu handhaben ist. Der hier verwendete Begriff „stabiles Monohydrat“ umfasst eine Verbindung der Formel I in der Form eines Monohydrats, das kristallin ist und seine kristalline Struktur für mindestens 24 Stunden zum Beispiel über mehrere Wochen unter normalen Bedingungen, zum Beispiel normaler Luftfeuchtigkeit, beibehält. Die kristalline Struktur von Azithromycin in der Form eines Monohydrates kann anhand seines (bekannten) Röntgenpulverbeugungsmusters bestimmt werden.

**[0023]** Gemäß einem Aspekt gibt die vorliegende Erfindung Azithromycin der Formel I in Form eines stabilen, zum Beispiel kristallinen Monohydrates an.

**[0024]** Es wurde darüber hinaus gefunden, dass Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates gemäß der vorliegenden Erfindung Wasser enthalten kann in Mengen von zum Beispiel 1,5 % und mehr, wie etwa 2 %, über 5,5 %, beispielsweise 6 Gew.-%, zum Beispiel 2,0–6,0 Gew.-%, wie etwa 1,5–5,5 Gew.-%, ohne dass es seine kristalline Struktur ändert und ohne dass es merklich weiteres Wasser aufnimmt. Ein Wassergehalt von 2,0–6,0 Gew.-% schließt die zur Bildung von Azithromycin Monohydrat nötige Menge an Wasser ein.

**[0025]** Gemäß einem weiteren Aspekt gibt die vorliegende Verbindung eine Zusammensetzung an, die zum

Beispiel im Wesentlichen besteht aus Azithromycin der Formel I in der Form eines stabilen Monohydrates, zum Beispiel in kristalliner Form, das zum Beispiel ein Röntgenpulverbeugungsdiagramm zeigt, dass Azithromycin in der Form eines Monohydrates entspricht, selbst nach beispielsweise 24 Stunden unter normaler Luftfeuchtigkeit, das 2,0–6,0 Gew.-% Wasser enthält.

**[0026]** Es wurde auch gefunden, dass Azithromycin in der Form eines stabilen, zum Beispiel kristallinen Monohydrates hergestellt werden kann, indem organisches Lösungsmittel aus einer Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel entfernt wird, während gemäß dem Stand der Technik hergestelltes Azithromycin, zum Beispiel durch Ausfällung mit Wasser aus einer ethanolischen Lösung, zu Azithromycin in Form eines instabilen Monohydrates führen kann.

**[0027]** Ein Verfahren zur Herstellung von Azithromycin-Monohydrat gemäß der vorliegenden Erfindung kann wie folgt ausgeführt werden:

Als Ausgangsmaterial kann Azithromycin in jeglicher Form, zum Beispiel in Form der freien Base, in Form eines Salzes, zum Beispiel in Form eines Hydrochlorides, zum Beispiel eines Dihydrochlorides oder Acetates, und/oder in der Form eines Solvates, wie beispielsweise in Form eines (instabilen) Monohydrates oder in der Form eines Dihydrates, oder auch in nichtsolvatisierter Form, beispielsweise wasserfreier Form, verwendet werden und in organischem Lösungsmittel gelöst, zum Beispiel suspendiert werden. Eine Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel kann erhalten werden. Der Begriff „Lösung“ schließt eine Suspension ein, in der zumindest ein Teil des Azithromycin gelöst ist. Organisches Lösungsmittel schließt Lösungsmittel ein, das geeignet ist, Azithromycin aufzulösen, vorzugsweise mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel. Wassermischbare organische Lösungsmittel schließen organische Lösungsmittel ein, die mit Wasser ein einphasiges System bilden, vorzugsweise wassermischbare Ketone, wie etwa Aceton, niedere Alkohole, zum Beispiel (C<sub>1-4</sub>) Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, niedere Alkylacetate wie etwa Methylacetat, Ethylacetat, sowie Essigsäure und Ameisensäureamide, wie etwa Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, oder Mischungen einzelner organischer Lösungsmittel wie sie oben erwähnt wurden. In dem organischen Lösungsmittel kann Wasser enthalten sein. Eine geeignete Temperatur für die Bildung einer Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel ist eine Temperatur, bei der Azithromycin nicht abgebaut wird, beispielsweise ein Temperaturbereich von -20 °C–70 °C, wie etwa 0 °C–50 °C. Wenn als Ausgangsmaterial Azithromycin in Form eines Salzes verwendet wird, kann eine Base verwendet werden, um Azithromycin in der Lösung in Form einer freien Base zur Verfügung zu stellen, beispielsweise um einen geeigneten pH-Wert einer Lösung von Azithromycin zu erhalten, wie zum Beispiel einen pH-Wert, bei dem Azithromycin in der Form einer freien Base vorliegt, beispielsweise durch Zugabe einer Base zu einer Mischung aus Azithromycin in der Form eines Salzes mit einem organischem Lösungsmittel, gemäß üblicher Verfahren. Die Konzentration der Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel ist nicht kritisch; vorzugsweise kann eine gesättigte oder nahezu gesättigte Lösung verwendet werden. Eine für die Bildung von Azithromycin in der Form eines Monohydrates erforderliche Menge Wasser kann in dem organischen Lösungsmittel vorliegen. Wenn eine Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel weniger Wasser enthält, als es für die Bildung von Azithromycin-Monohydrat erforderlich ist, kann Wasser zugesetzt werden, zum Beispiel ausreichend Wasser, um Azithromycin-Monohydrat zu bilden. Wenn eine Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel mehr Wasser, also überschüssiges Wasser enthält, als es für die Bildung von Azithromycin-Monohydrat erforderlich ist, kann das überschüssige Wasser, falls gewünscht, aber nicht notwendigerweise, entfernt werden.

**[0028]** Geeignete Verfahren zur Entfernung von überschüssigem Wasser schließen übliche Verfahren ein, wie zum Beispiel das gemeinsame Abdestillieren von organischem Lösungsmittel, zum Beispiel vorzugsweise niedere Alkohole, niedere Alkylacetate oder Essigsäure- und Ameisensäureamide, mit Wasser aus einer Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel, oder mittels Zugabe eines Trockenmittels wie es zum Beispiel üblicherweise in der organischen Chemie verwendet wird, wie zum Beispiel Natriumsulfat, vor dem Entfernen des organischen Lösungsmittels einer Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel, vorzugsweise in niederen Ketonen. Das organische Lösungsmittel einer Lösung von Azithromycin in organischem Lösungsmittel kann durch herkömmliche Verfahren, zum Beispiel durch Destillation oder durch Abziehen teilweise oder (nahezu) vollständig entfernt werden.

**[0029]** Alternativ kann Azithromycin in der Form eines Monohydrates mit einem Wassergehalt, der mindestens im Bereich des Azithromycin Monohydrates liegt, oder höher ist, zum Beispiel instabiles Azithromycin in Form eines Monohydrates oder Azithromycin in Form eines Dihydrates, auf eine geeignete Temperatur erwärmt werden, beispielsweise wie oben beschrieben in organischem Lösungsmittel, zum Beispiel in niederen Alkoholen, um eine Lösung von Azithromycin in Alkohol zu bilden, und die Lösung kann abgekühlt werden, um Azithromycin in zum Beispiel kristalliner Form als stabiles Monohydrat zu erhalten. Um die Ausbeuten zu erhöhen kann der Alkohol aus einer entsprechend erhaltenen Kristallsuspension von Azithromycin in der Form

eines stabilen Monohydrates in Alkohol entfernt werden.

**[0030]** Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates kann zum Beispiel in kristalliner Form ausfallen und in herkömmlicher Weise isoliert werden, zum Beispiel mittels Filtration oder Zentrifugation. Um die Ausbeute zu erhöhen, kann dem nach der Entfernung des organischen Lösungsmittels erhaltenen Rückstand ein Anti-Lösungsmittel, mit Ausnahme von Wasser, zugegeben werden, wie zum Beispiel ein organisches Lösungsmittel, das die Löslichkeit von Azithromycin in der Lösung des organischen Lösungsmittels vermindert.

**[0031]** Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates, das durch ein Verfahren hergestellt ist, das die Auflösung von Azithromycin in einem Alkohol und die Kristallisation von Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates aus der alkoholischen Lösung umfasst.

**[0032]** Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates angegeben, das durch ein Verfahren hergestellt ist, das das Auflösen von Azithromycin in Form eines Dihydrates in organischem Lösungsmittel, zum Beispiel Ethanol, Isopropanol, Methylacetat oder einer Mischung der einzelnen angegebenen Lösungsmittel, das Abdestillieren des wassermischbaren organischen Lösungsmittels und, falls gewünscht und falls vorliegend, überschüssigen Wassers, sowie die Isolierung von Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates umfasst.

**[0033]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates, das durch ein Verfahren hergestellt ist, das die Auflösung von Azithromycin in der Form eines Dihydrates in organischem Lösungsmittel, zum Beispiel Aceton, gewünschtenfalls die Trocknung der erhaltenen Lösung, zum Beispiel durch Zugabe eines Trockenmittels, das Abdestillieren des wassermischbaren organischen Lösungsmittels und die Isolierung von Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates umfasst.

**[0034]** Gemäß einem weiteren Aspekt gibt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung an, die Azithromycin in Form eines Monohydrates zum Beispiel in fester, kristalliner, stabiler Form, sowie Methylacetat, Aceton oder Isopropanol enthält, beziehungsweise im Wesentlichen daraus besteht.

**[0035]** Es wurde des weiteren überraschend gefunden, dass Azithromycin der Formel I in Form eines zum Beispiel kristallinen Monohydrates erhalten werden kann, das stabil ist und einfach gehandhabt werden kann, das einen niedrigen Gehalt an (restlichem) organischem Lösungsmittel enthält, zum Beispiel einen Gehalt an organischem Lösungsmittel wie beispielsweise organischem Lösungsmitteln mit einem niedrigen toxischem Potenzial (zum Beispiel Lösungsmittel der Klasse 3) von 0,5 Gew.-% und darunter, zum Beispiel in Mengen, die sich am unteren Ende der analytischen Nachweisbarkeit befinden, wie etwa 0,001 %, zum Beispiel 0,002 %, 0,003 %, 0,1–0,5 % und darunter, die zum Beispiel die Spezifikation der europäischen Pharmakopoe erfüllen. So kann beispielsweise Azithromycin in der Form eines Monohydrates, zum Beispiel in stabiler kristalliner Form mit einem niedrigen Gehalt an organischem Lösungsmittel in einer Menge am unteren Ende der analytischen Nachweisbarkeit von bis zu 0,5 % oder zum Beispiel weniger, wie oben beschrieben, oder genauer wie folgt erhalten werden:

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates kann Azithromycin in jeglicher Form, zum Beispiel in einer wie oben beschriebenen Form verwendet werden. Eine Lösung von Azithromycin in Form eines Salzes in einem Lösungsmittel kann hergestellt werden, beispielsweise entweder durch Auflösung von Azithromycin in Form eines Salzes in einem Lösungsmittel oder durch Umwandlung von Azithromycin in freier Form in einem Lösungsmittel in die Salzform von Azithromycin, zum Beispiel durch Zugabe einer Säure zu Azithromycin in einem Lösungsmittel. Der Begriff „Lösung“ schließt eine Suspension ein, in der mindestens ein Teil des Azithromycins in der Form eines Salzes gelöst ist. Geeignete Säuren schließen beispielsweise eine organische Säure, zum Beispiel Ameisensäure oder Essigsäure, sowie eine anorganische Säure, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure oder Schwefelsäure ein, vorzugsweise Salzsäure oder Schwefelsäure. Der Begriff „Lösungsmittel“ schließt Lösungsmittel ein, die geeignet sind, Azithromycin in Form eines Salzes zu lösen, einschließlich zum Beispiel wässrige Lösungsmittel. Wässrige Lösungsmittel schließt Wasser oder eine Mischung von Wasser mit organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel einem oder mehreren organischen Lösungsmittel ein, zum Beispiel mit Wasser mischbare und mit Wasser unmischnbare organische Lösungsmittel, wie etwa Alkohole, zum Beispiel Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ketone wie etwa Aceton, Methylisobutylketon, Alkylester wie etwa zum Beispiel (C<sub>1-4</sub>) Alkylester von Ameisensäure oder Essigsäure, zum Beispiel Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, Butylacetat, aromatische Kohlenwasserstoffe wie etwa Toluol oder Xylol, Ether, wie etwa Tetrahydrofuran, Methyl-t-butylether, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie etwa Methylenchlorid sowie Amide wie etwa Monoalkyl- und Dialkylamide, wie zum Beispiel N-Methylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, vorzugsweise



Wasser oder eine Mischung von Wasser mit einem oder mehreren Alkoholen, Ketonen, Alkylacetaten, zum Beispiel Wasser, oder wässriges Lösungsmittel, wie etwa Wasser oder Wasser, das 0,5–20 Volumen %, wie etwa 1–15 Volumen % organisches Lösungsmittel enthält.

**[0036]** Geeignete Reaktionsbedingungen für die Herstellung einer Lösung von Azithromycin in der Form eines Salzes sind beispielsweise

- (i) eine Temperatur, bei der Azithromycin nicht abgebaut wird, wie zum Beispiel ein Temperaturbereich von  $-20\text{ °C}$ – $90\text{ °C}$ , wie etwa  $0\text{ °C}$ – $70\text{ °C}$ ;
- (ii) ein geeigneter Druck, zum Beispiel Atmosphärendruck oder ein Druck, der höher oder niedriger als der Atmosphärendruck ist;
- (iii) eine geeignete Verdünnung, zum Beispiel eine Verdünnung im Bereich von 1 g – 500 g von Azithromycin in der als Ausgangsmaterial verwendeten Form, pro Liter an Lösungsmittel.

**[0037]** Eine resultierende Lösung von Azithromycin in der Form eines Salzes in einem Lösungsmittel kann in geeigneter Weise gereinigt werden, zum Beispiel durch Filtration oder die Behandlung mit Aktivkohle, um Verunreinigungen zu entfernen. Der pH-Wert einer zum Beispiel gereinigten Lösung von Azithromycin in der Form eines Salzes kann auf einen Wert eingestellt werden, bei dem Azithromycin in freier Form vorliegt, einschließlich zum Beispiel eines pH-Wertes von ca. 8,0–13,9 wie etwa 9,0–12,0 oder zum Beispiel 10,0–11,0, beispielsweise durch Zugabe einer Base zu einer Lösung von Azithromycin in der Form eines Salzes in einem Lösungsmittel. Der Begriff „Lösung“ von Azithromycin in freier Form schließt eine Suspension ein, in der das Azithromycin in freier Form zumindest teilweise gelöst ist.

**[0038]** Geeignete Basen schließen Basen ein, die für die pH-Einstellung geeignet sind, wie zum Beispiel anorganische Basen, wie etwa Ammoniak oder ein Alkali-, zum Beispiel Natrium- oder Kalium-, oder ein Erdalkali, zum Beispiel Kalzium oder Magnesium sowie Ammonium-, -hydroxyde, -carbonate oder -hydrogencarbonate, oder eine organische Base, wie etwa ein Amin, zum Beispiel ein Alkylamin, oder eine Mischung der einzelnen, zuvor beschriebenen Basen. Eine bevorzugte Base kann zum Beispiel Natrium- oder Ammoniumhydroxid, vorzugsweise in wässriger Lösung, sein.

**[0039]** Azithromycin in freier Form und in der Form eines zum Beispiel kristallinen stabilen Monohydrates kann aus der Lösung ausfallen und isoliert werden, beispielsweise durch übliche Verfahren wie Zentrifugation oder Filtration, und kann bei geeigneten Temperaturen getrocknet werden, beispielsweise in einem Temperaturbereich von ca.  $30\text{ °C}$ – $80\text{ °C}$ . Azithromycin in beispielsweise kristalliner, stabiler Form eines Monohydrates kann erhalten werden, wie zum Beispiel eine Zusammensetzung von Azithromycin in der Form eines zum Beispiel stabilen Monohydrates und weniger als 0,5 Gew.-% anorganischem Lösungsmittel, beispielsweise eine Zusammensetzung umfassend oder zum Beispiel im Wesentlichen bestehend aus Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates und mehr als 0–0,5 Gew.-% anorganischem Lösungsmittel, wie zum Beispiel analytisch nachweisbaren Mengen an organischem Lösungsmittel bis zu 0,5 Gew.-% und beispielsweise enthaltend 2–6 Gew.-% Wasser.

**[0040]** Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Azithromycin in der Form eines zum Beispiel kristallinen stabilen Monohydrats, das durch ein Verfahren hergestellt ist, das die Schritte

- i) Einstellung des pH-Wertes einer Lösung von Azithromycin in der Form eines Salzes und
- ii) Isolierung des Azithromycins der Formel I in der Form eines zum Beispiel stabilen Monohydrates

umfasst und dadurch gekennzeichnet ist, dass die Lösung des Azithromycins in Schritt i) eine wässrige Lösung ist, wobei das Lösungsmittel aus Wasser und einer Mischung aus Wasser und organischem Lösungsmittel ausgewählt ist.

**[0041]** Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung umfassend bzw. im Wesentlichen bestehend aus Azithromycin der Formel I in der Form eines zum Beispiel kristallinen, stabilen Monohydrates und organischem Lösungsmittel in einer Menge von 0,5 Gew.-% und darunter, zum Beispiel einer Menge, die höher als 0 Gew.-% ist, wie beispielsweise eine analytisch nachweisbare Menge von bis zu 0,5 Gew.-%, beispielsweise eine Menge, die die Spezifikationen der europäischen Pharmakopoe erfüllt.

**[0042]** Wenn ausschließlich Wasser als Lösungsmittel verwendet wird, kann Azithromycin in der Form eines zum Beispiel kristallinen, stabilen Monohydrates erhalten werden, das im Wesentlichen frei von organischen Lösungsmitteln ist.

**[0043]** In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Azithromycin in der Form eines Monohyd-

rates, das im Wesentlichen frei von organischen Lösungsmitteln ist.

**[0044]** Erfindungsgemäßes Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates und eine Zusammensetzung von Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates und einer analytisch nachweisbaren Menge von bis zu 0,5 Gew.-% anorganischem Lösungsmittel sowie Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates, das im Wesentlichen frei von organischem Lösungsmittel ist, sind für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend Azithromycin als Wirkstoff geeignet.

**[0045]** Gemäß einem weiteren Aspekt gibt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung an, die

- Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates oder
- eine Zusammensetzung aus Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates und einer analytisch nachweisbaren Menge von bis zu 0,5 Gew.-% anorganischem Lösungsmittel, oder
- Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates, das im Wesentlichen frei von organischem Lösungsmittel ist,

zusammen mit mindestens einem pharmazeutischen Träger oder Streckmittel umfasst bzw. im Wesentlichen aus diesen besteht.

**[0046]** Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung umfassend bzw. im Wesentlichen bestehend aus

- Azithromycin in Form eines stabilen Monohydrates als Wirkstoff oder
- einer Zusammensetzung aus Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates und einer analytisch nachweisbaren Menge von bis zu 0,5 Gew.-% anorganischem Lösungsmittel oder
- Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrates, das im Wesentlichen frei von organischem Lösungsmittel ist

kann dieselben Konzentration an Azithromycin enthalten und kann für dieselben Indikationen und in denselben Dosierungen verwendet werden wie bekannte pharmazeutische Zusammensetzungen, die Azithromycin in der Form eines Dihydrates als Wirkstoff enthalten, zum Beispiel den derzeit vermarkteten.

**[0047]** Die vorliegende Erfindung wird im Folgenden anhand von Beispielen weiter erläutert. Alle darin gemachten Temperaturangaben verstehen sich in °C und sind nicht korrigiert.

**[0048]** Das Röntgenbeugungsspektrum in Pulverform und das IR-Spektrum von Azithromycin in Form eines Monohydrates, wie es gemäß der folgenden Beispiele erhalten wird, entspricht dem von bekannten instabilen Azithromycin in Form eines Monohydrates.

**[0049]** Das in Form eines Monohydrates vorliegende Azithromycin, wie es gemäß der folgenden Beispiele erhalten wird, behält seine Kristallinität und sein Röntgenbeugungsspektrum in Pulverform nach einer Aufbewahrung unter den Bedingungen einer normalen Luftfeuchtigkeit während mehrerer Wochen.

**[0050]** Der Wassergehalt (Gew.-%) ist nach dem Verfahren von K. Fischer bestimmt und beinhaltet das Wasser, welches zur Bildung von Azithromycinmonohydrat notwendig ist, sofern dies indiziert ist.

**[0051]** Der Gehalt an restlichem Lösemittel (Gew.-%) ist durch Gaschromatographie nach dem sogenannten Head-Space-Verfahren bestimmt.

#### Beispiel I

**[0052]** Man versetzt eine Lösung von 35,62 g einer Verbindung der Formel II (Reinheit 92,8 %) in 180 ml Methanol, gekühlt auf –10 bis –15° C, während 2 h mit 14,25 g Natriumborhydrid. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird dann etwa weitere 2 h auf –10 bis –15° C gehalten, auf 55° C erwärmt, auf 20° C abgekühlt und durch Verdampfung von Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand (108,9 g) wird in einem Gemisch aus Methylenchlorid und Wasser gelöst und etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei bildet sich ein aus zwei Phasen bestehendes System. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und durch Verdampfung vom Lösemittel befreit, wodurch man 31,5 g eines Rückstands erhält. Dieser Rückstand ist ein Zwischenprodukt in Form einer Boratverbindung, wobei es sich um eine Verbindung der Formel IV handeln dürfte, was beispielsweise durch die folgenden physikalischen Daten bestätigt wird:

Elementaranalyse: Berechnet: B: 0,7 %, Na: 1,0 %. Gefunden: B: 0,6 %, Na: 1,1 %. MS-FAB (-): 1476 ( $M^+ - Na^+ + H^+$ ).  $^{11}B$ -NMR Spektrum mit einem ppm Signal im erwarteten Bereich einer tetrakoordinierten Borbindung an vier Sauerstoffatome.

## Beispiel 2

**[0053]** Man suspendiert 1,98 g einer als Zwischenprodukt nach dem Beispiel 1 erhaltenen Boratverbindung in 34 ml Wasser. Die erhaltene Suspension wird hierauf mit 20 %iger Schwefelsäure versetzt und der pH wird auf 2,8 eingestellt. Das erhaltene Gemisch wird dann mit 22 g eines Hydroxygruppen enthaltenden Ionenaustauschharzes (Amberlite® IRA-743) versetzt und während etwa 30 Minuten gerührt, worauf das Harz abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Der pH-Wert des erhaltenen Filtrats wird mit 20 %igem Natriumhydroxid auf einen basischen pH-Wert eingestellt. Das dabei erhaltene Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, wobei die organische Phase getrocknet und eingedampft wird.

Ausbeute: 1,22 g einer Verbindung der Formel III in reiner Form.

## Beispiel 3

**[0054]** Das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 1,82 g N-Methyl-D-glucamin anstelle von 10,22 g des Harzes Amberlite® IRA-743 wiederholt.

Ausbeute: 1,33 g einer Verbindung der Formel III.

## Beispiel 4

**[0055]** Das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung von 10,02 g einer gemäß Beispiel 1 als Zwischenprodukt erhaltenen Boratverbindung anstelle von 1,98 g hiervon, von 170 ml Wasser anstelle von nur 34 ml hiervon und von 8,60 g Sorbit anstelle von 10,22 g des Harzes Amberlite® IRA-743 wiederholt.

Ausbeute: 8,50 g einer Verbindung der Formel III.

## Beispiel 5

**[0056]** Man löst 6,48 g einer nach Beispiel 4 erhaltenen Verbindung der Formel III in 58 ml Ethylacetat und 0,6 ml Ameisensäure und versetzt die erhaltene Lösung dann mit 1,30 ml 37 %igem wässrigem Formaldehyd. Hierauf wird das Gemisch etwa 2 h unter Rückfluss gehalten. Eine HPLC-Analyse zeigt die Bildung von Azithromycin.

Ausbeute: 77 % der Theorie.

## Beispiel 6

**[0057]** 70,0 g Azithromycin Dihydrat werden in 280 ml Methylacetat bei 25 °C gelöst. Die erhaltene Lösung wird auf 55–60 °C erhitzt und 225 ml des Methylacetats werden abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird auf 20° gekühlt. Azithromycin in der Form eines Monohydrates kristallisiert aus, wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 47,5 g. Wassergehalt: 2,5 %.

## Beispiel 7

**[0058]** 15,0 g Azithromycin Dihydrat werden in 75 ml Aceton gelöst, wasserfreies Natriumsulfat zugesetzt und die erhaltene Mischung wird für ca. 10 Minuten gerührt, wonach der Feststoff abfiltriert wird und mit 15 ml Aceton gewaschen wird. Von der erhaltenen Lösung werden 57 ml Aceton abdestilliert und die erhaltene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Azithromycin in der Form eines Monohydrates kristallisiert aus, wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 7,3 g. Wassergehalt: 2,6 %.

## Beispiel 8

**[0059]** 10,0 g Azithromycin Dihydrat werden in 10 ml absolutem Ethanol suspendiert und die Mischung erhitzt. Es wird eine klare Lösung erhalten, die langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und über ca. 1 Stunde bei ca. 25° gerührt wird. Azithromycin in der Form eines Monohydrates kristallisiert aus. Das Ethanol wird abgezogen und das Azithromycin in der Form eines Monohydrates abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 5,26 g. Wassergehalt: 1,9 %.

## Beispiel 9

**[0060]** Beispiel 8 wird wiederholt, allerdings unter Verwendung von 10 ml Isopropanol anstelle von 10 ml absolutem Ethanol. Kristallines Azithromycin in der Form eines Monohydrates wird erhalten.  
Ausbeute: 6,0 g. Wassergehalt: 2,5 %.

## Beispiel 10

**[0061]** 20 mg Azithromycin in der Form eines Dihydrates, die in 40 ml Wasser suspendiert sind, werden mit 2 N HCl behandelt. Es wird eine Lösung erhalten, die filtriert wird und das Filtrat wird tropfenweise zu 80 ml Wasser gegeben, wobei der pH-Wert zwischen 10 und 11 gehalten wird, indem 0,5 N Natriumhydroxid bei einer Temperatur von ca. 55° C zugegeben wird. Die erhaltene Suspension wird auf Raumtemperatur abgekühlt und für ca. 30 Minuten gerührt. Das erhaltene feste Präzipitat wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 18,2 g von Azithromycin in der Form eines Monohydrates werden erhalten. Wassergehalt: 3,7 %. Verbleibendes Lösungsmittel: 0,01 % Aceton.  
Azithromycin-Assay auf wasserfreier Basis (HPLC): 98,6 %.

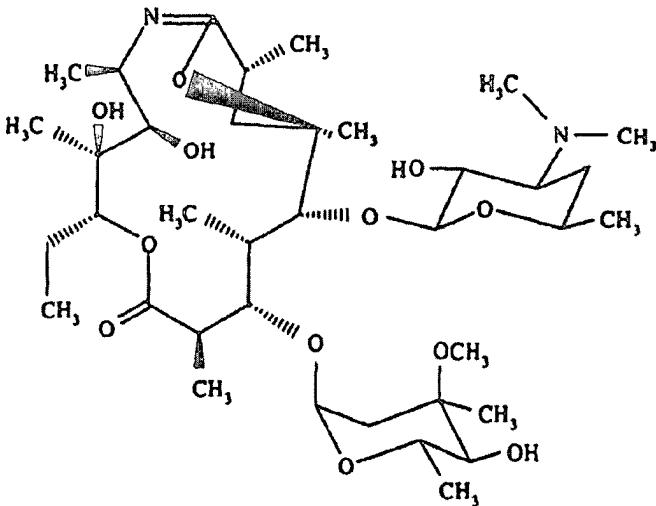
## Beispiel 11

**[0062]** Beispiel 10 wird wiederholt, wobei jedoch eine Mischung von 80 ml Wasser und 4 ml Ethanol anstelle von 80 ml Wasser im Ausfällungsschritt verwendet werden. 19,5 g Azithromycin in Form eines Monohydrates werden erhalten. Wassergehalt: 2,9 %.  
Verbleibende Lösungsmittel: 0,003 % Aceton, 0,002 % Ethanol.

## Schutzansprüche

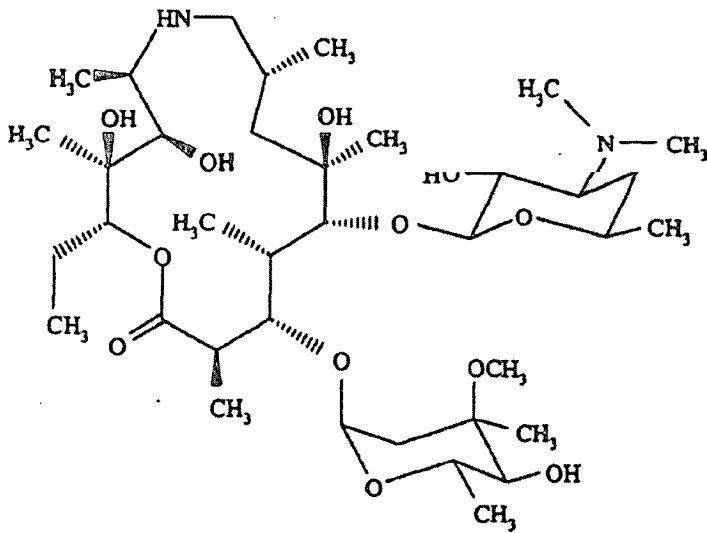
1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Azithromycin in der Form eines stabilen Monohydrats sowie mindestens einen pharmazeutischen Träger- oder Füllstoff, wobei das Azithromycin-Monohydrat hergestellt ist durch ein Verfahren das folgende Schritte umfasst:

i) Behandlung einer Verbindung der Formel II



mit einem Borhydrid

ii) Hydrolyse der in Schritt i) gebildeten Boratverbindung in Gegenwart einer Polyhydroxyilverbindung unter Erhalt einer Verbindung der Formel III



iii) Methylierung der gemäß Schritt ii) erhaltenen Verbindung der Formel III an der Amingruppe in Position 9a der Erythromycinstruktur

iv) Herstellung einer Lösung des erhaltenen Azithromycins in Wasser und Salzsäure und Zugabe der Lösung zu Wasser, wobei der pH-Wert der Lösung durch Zugabe einer Base zwischen 10 und 11 gehalten wird, und

v) Abfiltrieren und Trocknen des in Schritt iv) gebildeten Azithromycin-Monohydrats.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstellung des pH-Wertes bei einer Temperatur von ca. 55 °C erfolgt und die erhaltene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt wird.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Borhydrid Natriumborhydrid ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Base zur Einstellung des pH-Wertes Natriumhydroxid ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen