



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 016 367 A1** 2008.10.09

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 016 367.5**

(22) Anmeldetag: **03.04.2007**

(43) Offenlegungstag: **09.10.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07H 17/08** (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(71) Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

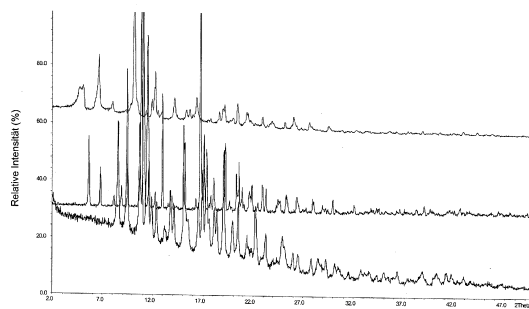
(72) Erfinder:
Gruß, Michael, Dr., 52080 Aachen, DE

(74) Vertreter:
Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Polymorph von Clarithromycin (Form V)**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine polymorphe Form von Clarithromycin (Form V), ihre Herstellung und Verwendung.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine polymorphe Form von Clarithromycin (Form V), ihre Herstellung und Verwendung.

[0002] Clarithromycin (6-O-Methylethylerythromycin A) ist ein halbsynthetisches Makrolid-Antibiotikum, welches eine ausgezeichnete antibiotische Wirksamkeit gegenüber gram-positiven Bakterien, einigen gram-negativen Bakterien, anaeroben Bakterien, Mycoplasmen und Chlamidia aufweist. Clarithromycin ist unter sauren Bedingungen stabil und kann oral verabreicht werden. Es eignet sich besonders zur Behandlung von Infektionen des oberen Respirationstraks bei Kindern und Erwachsenen.

[0003] Von Clarithromycin sind bisher bereits folgende kristalline Modifikationen bekannt: Form I (WO 98/04573), Form II (NAVSUY; G.A. Stephenson, et al.; J.Pharm.Sci. (1997), 86, 1239; EP-A 915 899) und Form IV (WO 01/44262). Ferner sind eine amorphe Form, eine hydratisierte Form und eine wasserfreie Form beschrieben (WO 2005/61524). Darüber hinaus sind kristalline Solvate von Ethanol, Isopropylacetat, Tetrahydrofuran und Isopropanol (Form 0, WO 98/31699), von Acetonitril (Form III, WO 01/40242) und von Methanol (WANNUU; H. Iwasaki et al., Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications 1993, 49(6), 1227–30) bekannt. Ein Hydrochlorid Hydrat wird in M. Parvez et al., Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications 2000, 56(9), E398–9 beschrieben.

[0004] Die im Stand der Technik bekannten polymorphen Formen von Clarithromycin unterscheiden sich u. a. in ihrer thermodynamischen Stabilität und Löslichkeit.

[0005] Einerseits geht eine hohe thermodynamische Stabilität üblicherweise mit einer guten Lagerstabilität einher, kann jedoch Nachteile im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit und andere pharmakokinetische Parameter haben. So ist eine hohe thermodynamische Stabilität üblicherweise mit einer relativ geringen Löslichkeit korreliert, welche ihrerseits u. a. das Freisetzungsverhalten und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoff beeinflusst.

[0006] Andererseits geht eine gute Löslichkeit üblicherweise mit einer guten Bioverfügbarkeit einher, kann jedoch Nachteile im Hinblick auf die Lagerstabilität haben. So ist eine gute Löslichkeit üblicherweise mit einer relativ geringen thermodynamischen Stabilität korreliert, welche ihrerseits u. a. dazu führen kann, dass sich die polymorphe Form bei Lagerung in eine thermodynamisch stabilere Form umwandelt, wodurch z. B. die pharmakokinetischen Parameter verändert werden können.

[0007] Es besteht somit ein Bedarf an kristallinen Modifikationen, welche einen ausgewogenen Kompromiss zwischen maximaler thermodynamischer Stabilität einerseits und maximaler Löslichkeit andererseits darstellen.

[0008] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine kristalline Form von Clarithromycin bereitzustellen, welche Vorteile gegenüber den bisher bekannten polymorphen Formen von Clarithromycin aufweist.

[0009] Diese Vorteile können grundsätzlich auf verschiedenen Eigenschaften der kristallinen Form beruhen, beispielsweise ihren allgemeinen Eigenschaften, wie z. B. Löslichkeit, Dichte, Hygroskopizität; ihren thermodynamischen Eigenschaften, wie z. B. thermodynamische Stabilität, Schmelzpunkt; ihren elektrischen Eigenschaften, wie z. B. Dielektrizitätskonstante, Leitfähigkeit; ihren mechanischen Eigenschaften, wie z. B. Härte, Bruchfestigkeit, Sprödigkeit, Elastizität; ihren optischen Eigenschaften, wie z. B. Farbe, Transparenz, Lichtbrechung; etc. Diese Vorteile können sich grundsätzlich in verschiedener Hinsicht auswirken, wie z. B. im Hinblick auf eine verbesserte Lagerstabilität, Reaktivität, pH-Stabilität, Wirkstofffreisetzung, Löslichkeit in vivo, Resorption, Bioverfügbarkeit, Verarbeitbarkeit zu geeigneten Arzneiformen, etc.

[0010] Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

[0011] Es wurde überraschend gefunden, dass unter geeigneten Bedingungen aus einem Keton eine kristalline Modifikation kristallisiert werden kann, welche bisher unbekannt war und thermodynamisch weniger stabil als die bekannte Form II ist.

[0012] In WO 98/04574 wird offenbart, dass die Behandlung von Clarithromycin mit einem Keton, welches 3 bis 12 Kohlenstoffatome aufweist, beispielsweise Aceton, Methyläthylketon, Pentan-2-on oder 3-Pentan-3-on zur Form II führt. Gemäß Beispiel 1 der WO 98/04574 wird durch Kristallisation aus Aceton Form II erhalten. Ferner wird in WO 98/04573 offenbart, dass die Behandlung von Clarithromycin mit Lösungsmittelgemischen,

welche u. a. Aceton enthalten, zur Form I führt.

[0013] Es wurde jedoch überraschend gefunden, dass unter geeigneten Bedingungen aus Ketonen die erfindungsgemäße Form V gewonnen werden kann. Wichtige Einflussgrößen scheinen insbesondere die Konzentration des Clarithromycins in Lösung, die Trocknungsdauer und die Abkühlgeschwindigkeit bei der Kristallisation zu sein. Werden die experimentellen Bedingungen nicht sorgfältig gewählt, entsteht eine andere Form, beispielsweise Form I oder Form II.

[0014] Die erfindungsgemäße kristalline Modifikation von Clarithromycin (Form V) umfasst Röntgenbeugungsreflexe bei $5,64 \pm 0,20$ 2Θ , $6,84 \pm 0,20$ 2Θ , $8,92 \pm 0,20$ 2Θ , $11,58 \pm 0,20$ 2Θ , $12,99 \pm 0,20$ 2Θ und $16,73 \pm 0,20$ 2Θ .

[0015] Bevorzugt umfasst die erfindungsgemäße kristalline Modifikation zusätzlich mindestens einen Röntgenbeugungsreflex ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $8,18 \pm 0,20$ 2Θ , $9,49 \pm 0,20$ 2Θ , $10,73 \pm 0,20$ 2Θ , $11,08 \pm 0,20$ 2Θ , $12,21 \pm 0,20$ 2Θ , $13,76 \pm 0,20$ 2Θ , $13,92 \pm 0,20$ 2Θ , $17,09 \pm 0,20$ 2Θ , $17,77 \pm 0,20$ 2Θ , $18,09 \pm 0,20$ 2Θ , $19,18 \pm 0,20$ 2Θ , $20,31 \pm 0,20$ 2Θ , $20,60 \pm 0,20$ 2Θ und $20,91 \pm 0,20$ 2Θ .

[0016] [Fig. 1](#) zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm der Form V (Mitte) im Vergleich mit Form I (oben) und Form II (unten).

[0017] [Fig. 2](#) zeigt eine DSC Aufnahme der Form V.

[0018] [Fig. 3](#) zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm mit Reflexen der Form V und Form II (Mitte) im Vergleich mit phasenreinen Diffraktogrammen der Form II (oben) und Form V (unten).

[0019] Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße kristalline Modifikation im wesentlichen kein organisches Lösungsmittel. Zum Zwecke der Beschreibung bedeutet der Ausdruck "im wesentlichen kein organisches Lösungsmittel" vorzugsweise, dass der Gehalt an organischem Lösungsmittel bevorzugt höchstens 1000 ppm, bevorzugter höchstens 800 ppm, noch bevorzugter höchstens 600 ppm, am bevorzugtesten höchstens 400 ppm und insbesondere höchstens 200 ppm beträgt.

[0020] Bevorzugt weist die erfindungsgemäße kristalline Modifikation bei DSC Untersuchungen eine Endothermie mit Peaktemperatur bei $106 \pm 5^\circ\text{C}$, bevorzugter $106 \pm 4^\circ\text{C}$, noch bevorzugter $106 \pm 3^\circ\text{C}$, am bevorzugtesten $106 \pm 2^\circ\text{C}$ und insbesondere $106 \pm 1^\circ\text{C}$ und/oder eine Endothermie mit Peaktemperatur $229 \pm 5^\circ\text{C}$, bevorzugter $229 \pm 4^\circ\text{C}$, noch bevorzugter $229 \pm 3^\circ\text{C}$, am bevorzugtesten $229 \pm 2^\circ\text{C}$ und insbesondere $229 \pm 1^\circ\text{C}$ auf.

[0021] Bevorzugt ist die erfindungsgemäße kristalline Modifikation im Temperaturbereich von 20 bis 40°C thermodynamisch weniger stabil als Form II.

[0022] Marktgeführte Darreichungsformen enthalten üblicherweise Clarithromycin in der thermodynamisch stabilen Form II. Üblicherweise sinkt mit steigender thermodynamischer Stabilität jedoch die Löslichkeit. Die im Vergleich zur Form II verminderte thermodynamische Stabilität der erfindungsgemäßen Form V geht daher mit einer vergleichsweise besseren Löslichkeit einher, was die Bioverfügbarkeit verbessern kann und daher wesentliche Vorteile bei der Wirkstoffformulierung mit sich bringt.

[0023] Ferner lässt sich das Keton, welches vorzugsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Form V verwendet wird, bevorzugt Aceton, aufgrund seines vergleichsweise geringen Siedepunkts gut entfernen und scheint darüber hinaus keine Solvate mit Clarithromycin zu bilden.

[0024] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen kristallinen Modifikation von Clarithromycin umfassend den Schritt

(a) Lösen von Clarithromycin in einem Keton.

[0025] Bevorzugt ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Keton ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Butan-2-on, Pentan-2-on, Pentan-3-on, Hexan-2-on, Hexan-3-on und Cyclohexanon. Aceton ist besonders bevorzugt.

[0026] Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren in Schritt (a) Clarithromycin der Form I gelöst, d. h. Form I wird als Ausgangsmaterial eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, andere Formen als Ausgangs-

material einzusetzen, beispielsweise Form II.

[0027] Bevorzugt beträgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Konzentration des gelösten Clarithromycin in dem Keton, vorzugsweise in Aceton, höchstens 0,10 g/ml, bevorzugter höchstens 0,08 g/ml, noch bevorzugter höchstens 0,07 g/ml, am bevorzugtesten höchstens 0,06 g/ml und insbesondere höchstens 0,05 g/ml.

[0028] Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Schritt (a) bei einer Temperatur größer als 20°C, bevorzugter größer als 40°C, noch bevorzugter größer als 60°C und/oder insbesondere unter Rückfluss durchgeführt.

[0029] Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die erhöhte Temperatur für 10 bis 60 Minuten, bevorzugter 20 bis 45 Minuten und insbesondere für 25 bis 35 Minuten aufrechterhalten.

[0030] Besonders bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren der Rückfluss für 10 bis 60 Minuten, bevorzugter 20 bis 45 Minuten und insbesondere für 25 bis 35 Minuten aufrechterhalten.

[0031] Bevorzugt umfasst das erfindungsgemäße Verfahren den Schritt
(b) Abtrennen von Kristallisationskeimen unerwünschter polymorpher Formen aus der in Schritt (a) erhaltenen Lösung.

[0032] Dem Fachmann sind geeignete Methoden zur Abtrennung von Kristallisationskeimen unerwünschter polymorpher Formen bekannt. Bevorzugt erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Schritt (b) durch Filtration der Lösung. Vorzugsweise erfolgt die Filtration bei einer Temperatur, die 0 bis 60°C unterhalb, bevorzugt 0 bis 40°C unterhalb, bevorzugter 0 bis 20°C unterhalb, noch bevorzugter 0 bis 10°C unterhalb der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels liegt. Besonders bevorzugt erfolgt die Filtration bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels. Unerwünschte polymorphe Formen sind in diesem Zusammenhang vorzugsweise alle polymorphen Formen von Clarithromycin, welche nicht der erfindungsgemäßen Form V entsprechen.

[0033] Bevorzugt umfasst das erfindungsgemäße Verfahren den Schritt
(c) Präzipitieren des Clarithromycins aus der in Schritt (a) bzw. in Schritt (b) erhaltenen Lösung.

[0034] Dem Fachmann sind geeignete Methoden zu Präzipitation bekannt. Bevorzugt erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Schritt (c) durch Abkühlen der Lösung. Vorzugsweise erfolgt das Abkühlen auf eine Temperatur von höchstens 25°C, bevorzugter höchstens 20°C, noch bevorzugter höchstens 10°C und insbesondere höchstens 0°C.

[0035] Bevorzugt erfolgen bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nach der Präzipitation in Schritt (c) alle weiteren Teilschritte von Schritt (c) bei einer Temperatur von höchstens 25°C, bevorzugter höchstens 20°C, noch bevorzugter höchstens 10°C und insbesondere höchstens 0°C.

[0036] Bevorzugt umfasst das erfindungsgemäße Verfahren den Schritt
(d) Trocknen des in Schritt (c) erhaltenen Präzipitats.

[0037] Vorzugsweise erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Schritt (d) unter Vakuum, bevorzugter bei einem Vakuum von 1,0 bis 900 mbar, noch bevorzugter bei einem Vakuum von 10 bis 500 mbar, und insbesondere bei einem Vakuum von 20 bis 200 mbar.

[0038] Vorzugsweise erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Schritt (d) im einem Temperaturbereich von 0 bis 90°C, bevorzugter von 10 bis 70°C, noch bevorzugter von 20 bis 50°C.

[0039] Vorzugsweise erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Schritt (d) für 5 bis 60 Minuten, bevorzugter für 10 bis 50, noch bevorzugter 20 bis 40 Minuten.

[0040] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine kristalline Modifikation von Clarithromycin, welche nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhältlich ist.

[0041] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der vorstehend beschriebenen kristallinen Modifikation von Clarithromycin zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und/oder Vorbeugung einer bakteriellen Infektion.

[0042] Bevorzugt ist die bakterielle Infektion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus bakteriellen Atemwegsinfektionen, Infektionen der oberen und unteren Atemwege, bakteriell verursachter Bronchitis, chronischer Bronchitis, Pneumonie, atypischer Pneumonie, Pharyngitis, Sinusitis, Tonsillitis und Otitis media.

[0043] Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, sind jedoch nicht einschränkend auszulegen.

Beispiel 1 – Synthese der reinen Form V

[0044] 1,06 g des Clarithromycin Form I wurden in einen 50 ml Einhalskolben eingewogen und mit 13 ml Aceton p. A. suspendiert. Die Suspension wurde auf einem Magnetrührer (Heidolph MR 3003) auf Stufe 4 gerührt und dabei im Ölbad auf 75°C zum Rückfluss erhitzt. Da sich auch unter diesen Bedingungen die Suspension nicht sofort vollständig löste, wurden weitere 10 ml Aceton zugegeben, so dass eine Lösung vorlag. Das Gemisch wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt und noch heiß über eine G4 Filterfritte unter Anlegen eines geringen Vakuums abgesaugt, um feste Partikel zu entfernen. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde der Erlenmeyerkolben für ca. 0,5 h im Eisbad gekühlt. Anschließend wurde der am Kolben anhaftende Feststoff mit einem Spatel losgekratzt und mit der Mutterlauge über eine Filterfritte G4 scharf abgesaugt. Der so erhaltene Feststoff wurde im Trockenschrank bei 45°C und 100 mbar Druck für 45 min getrocknet.

[0045] Die Ausbeute an kristallinem Feststoff betrug 0,602 g (56,8% der Theorie)

Beispiel 2 – Synthese der Form V im Gemisch mit Form II

[0046] Die gleiche Form V wurde auch bei Umkristallisation der Form II in Aceton beobachtet. Im Pulverdiffraktogramm zeigen sich neben Reflexen der Form II auch deutlich diejenigen der Form V.

[0047] Hierzu wurden 3,0 g Clarithromycin Form II in einen 50 ml Einhalskolben eingewogen, mit 30 ml Aceton p. A. suspendiert und auf mittels Magnetrührstäbchen bei Stufe 4 (Heidolph MR 3003) gerührt. Die Suspension wurde im Ölbad auf 75°C zum Rückfluss erhitzt. Da der eingewogene Feststoff noch nicht vollständig gelöst war, wurden weitere 10 ml Aceton zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt und über einen Faltenfilter (Schleicher&Schüll Micro Science, Durchmesser 185, Ref. No. 10311647) noch heiß abfiltriert. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Filtrat ca. 1 h im Eisbad gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde auf eine Filterfritte D3 verbracht und abgesaugt. Im Anschluss wurde nach für ca. 3 min Luft durchgesaugt. Die Ausbeute betrug 1,967 g (65,6% der Theorie)

Analytik – XRPD

[0048] Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD, x-ray powder diffraction):
XRPD Untersuchungen wurden mit einem STOE Stadi P Röntgenpulverdiffraktometer in Transmissionsgeometrie durchgeführt, wobei mittels Germanium Einkristall monochromatisierte $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung verwendet wurde. D-Abstände werden von den 2θ Werten berechnet, wobei die Wellenlänge von 1.54060 Å zu Grunde gelegt ist. Es gilt allgemein, dass die 2θ Werte eine Fehlerrate von $\pm 0.2^\circ$ in 2θ besitzen. Der experimentelle Fehler bei den d-Abstandswerten ist daher abhängig vom Ort der Linie (des Peaks).

[0049] Tabelle 1 zeigt die Peakliste der Form V. Die Unsicherheit in den 2θ Werten beträgt $\pm 0,2$ in 2θ . I gibt die relative Intensität des jeweiligen Peaks an. Maximale Intensität ist 100. Die Auswertung der Peaks bezieht sich auf das Patent WO 01/44262 zur Form IV (S. 3 ff).

[0050] Wie die detaillierten Vergleiche in den folgenden Tabellen zeigen, handelt es sich bei der Form V um eine bisher noch nicht beschriebene Form:

Tabelle 1:

2 Θ	rel. I	2 Θ	rel. I	2 Θ	rel. I	2 Θ	rel. I
5,64	19	12,99	38	17,55	6	20,91	10
6,84	23	13,76	15	17,77	9	21,08	6
8,18	7	13,92	9	18,09	14	21,62	11
8,92	13	14,29	5	19,18	52	21,90	16
9,49	27	15,09	45	19,63	8	22,44	4
10,73	39	16,27	6	19,84	4	22,88	21
11,08	70	16,73	100	20,47	9	23,25	16
11,58	22	17,09	38	20,60	12	23,92	3
12,21	15						

[0051] Die Gitterkonstanten wurden mit Hilfe des Programms VISSER bestimmt:
 Programm VISSER: Implementiert z. B. in der Software WinXPow (Version 2.11 oder 2.15) der Firma STOE.

Tabelle 2 – Gitterkonstanten Form V (bestimmt mit VISSER, Wert für die b-Achse wurde halbiert)

Tabelle 2:

a/Å	b/2/Å	c/Å	$\alpha/^\circ$	$\beta/^\circ$	$\gamma/^\circ$	Zellvolumen/Å ³
10,031	26,141	8,788	90	90	90	4109

[0052] Vergleich der Gitterkonstanten der Form V mit anderen, bekannten Formen.

Form V	4109 Å ³
WANNUU MeOH Solvat	4335 Å ³
NAVSUY Stephenson et. al. 1997	4267 Å ³
Form III Acetonitril Solvat	2196 Å ³

[0053] Das Zellvolumen der erfindungsgemäßen Form V ist somit geringer als das Zellvolumen des WANNUU MeOH Solvats und der NAVSUY Form, was, legt man für die Form V ein Ansolvat zu Grunde, eine höhere röntgenografisch bestimmte Dichte bedeutet.

Vergleich des Pulverdiffraktogramms der Form V mit den anderen bekannten Formen

[0054] In Tabelle 3 sind jeweils nur die Röntgenbeugungsreflexe aufgelistet, für die in einer Umgebung von $\pm 0,2$ 2 Θ keine entsprechenden Reflexe der jeweils anderen betrachteten Form vorhanden sind („Alleinstellungsmerkmale“):

Tabelle 3:

2 Θ							rel. I
NAVSUY	Form 0	Form I	Form II	Form III	Form IV	Form V	
	4,70					-	-
		5,16				-	-
	-	-	-	-	-	5,64	19
-			-	-	-	6,84	23
					7,60	-	-
	7,70					-	-
7,38						-	-

-	-	-		-		8,18	7
		-			-	8,92	13
		-				9,49	27
		10,20				-	-
		-		-		10,73	39
		-		-		11,08	70
		-			-	11,58	22
				-		12,21	15
		-	-		-	12,99	38
		-		-	-	13,76	15
				-	-	13,92	9
				-	-	14,29	5
		15,72				-	-
	-					16,27	6
	-					16,73	100
		-			-	17,09	38
				-	-	17,55	6
	-			-	-	17,77	9
	-				-	18,09	14
	18,50					-	-
				-		19,63	8
					18,70	-	-
				-	-	19,84	4
	-			-		20,31	21
	-			-		20,47	9
	-			-		20,60	12
	-		-	-		20,91	10
	-			-		21,08	6
	-			-		21,62	11
	-			-		21,90	16
	-			-		22,44	4
				-		22,88	21
				-		23,25	16
				-		23,92	3
				-		24,34	7
	-			-		24,47	7
				-		25,43	10

- Beugungsreflex innerhalb $\pm 0,2 \ 2\theta$ nicht vorhanden

Analytik – DSC

[0055] Differential Scanning Calorimetrie (DSC): Gerätebezeichnung Mettler Toledo DSC821e. Sofern nicht ander angegeben wurden die Proben in Aluminiumtiegel (Volumen = 40 μL) eingewogen und mit einem gelochten Deckel verschlossen. Die Messung erfolgte mit Stickstoffstrom von 50 mL/min in einem Temperaturbereich von 30 bis 260°C mit einer Heizrate von 10 K/min. Bei den im Zusammenhang mit DSC Untersuchungen angegebenen Temperaturen handelt es sich, sofern nicht anders angegeben, um die Temperaturen der

Peakmaxima (Peaktemperatur T_p). Mit T_o werden Onsettemperaturen von Peaks bezeichnet.

DSC

T_o 98,57; T_p 106,33; J/g 34,10;
 T_o 228,20; T_p 228,76; J/g 65,55

[0056] In der thermoanalytischen Untersuchung (DSC) zeigt Form V Endothermien mit Peaktemperaturen bei 106°C sowie bei 229°C. Das erste endotherme Ereignis deutet auf eine Phasenumwandlung hin. Die zweite Endothermie liegt höher als die für die Form I und Form II in der Literatur beschrieben.

Vergleich der in der Literatur angegebenen DSC Ereignisse (angegeben sind Peaktemperaturen in Grad Celsius) – Tabelle 4:

Tabelle 4:

Ereignisse Form V	Ereignisse Form 0	Ereignisse Form I	Ereignisse Form II	Ereignisse Form IV
Endo 106,3				
		Endo 132,2		
Endo 228,8		Endo 223,4	Endo 223,4	
		Endo 283,3	Endo 283,3	
		Exo 306,9		

[0057] Allerdings zeigen DSC Thermogramme der Formen I und II, die unter den gleichen Bedingungen wie die der Form V aufgenommen wurden (vgl. Anhang Geräte und Methoden), dass das endotherme Ereignis mit der Peaktemperatur bei $229 \pm 1^\circ\text{C}$ sowohl bei Untersuchung der Formen I und II als auch bei Untersuchung der Form V auftritt (Endo bedeutet endothermes Ereignis, Temperaturangaben in °C) – Tabelle 5:

Tabelle 5:

Ereignisse Form V	Ereignisse Form 0	Ereignisse Form I	Ereignisse Form II	Ereignisse Form IV
Endo 106,3				
		Endo 147,7		
Endo 228,8		Endo 228,4	Endo 228,4	

Thermodynamische Stabilität

[0058] Zur Untersuchung der physikalischen Stabilität im Vergleich zu den bekannten Formen Form I und Form II wurden die folgenden Experimente (Interkonversionsversuche) durchgeführt:

- Etwa 100 mg Form I und ca. 100 mg Form II wurden in ein 20 ml Vial gegeben und mit 2,5 ml Aceton p. A. suspendiert.
- Etwa 100 mg Form V und ca. 100 mg Form I wurden in ein 20 ml Vial gegeben und mit 2,5 ml Aceton p. A. suspendiert.
- Etwa 100 mg Form V und ca. 100 mg Form II wurden in ein 20 ml Vial gegeben und mit 2,5 ml Aceton p. A. suspendiert.

[0059] Alle drei Suspensionen wurden zunächst bei Raumtemperatur (ca. 20°C) auf einem PLS-Synthesizer und 400 Upm für ca. 2 h geschüttelt. Für 20 h wurde die Temperatur der Suspensionen auf 40°C erhöht und dann wieder auf Raumtemperatur (ca. 20°C) abkühlen gelassen. Die Feststoffe lösten sich auch bei 40°C dabei nicht vollständig, so dass während der gesamten Versuchsdauer Suspension vorlagen.

[0060] Anschließend wurden die Feststoffe über eine G4 Fritte abgesaugt, mit 0,5 ml Aceton p. A. aufgeschlämmt und gewaschen und dann durch Anlegen eines geringen Vakuums im Luftstrom trockengesaugt.

[0061] Die kristallinen Feststoffe wurden jeweils durch DSC, XRPD, Raman und TG Untersuchungen charakterisiert. Die Ergebnisse der Interkonversionsversuche in Aceton sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6:

Experiment	Ausgang Mischung	Produkt
a)	Form I/Form II	Form II
b)	Form V/Form I	Form II
c)	Form V/Form II	Form II

[0062] Demzufolge ist unter den Versuchsbedingungen die Form II sowohl thermodynamisch stabiler als Form V als auch stabiler als Form I. Letzteres ist im Einklang mit den in der Literatur berichteten Befunden.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 98/04573 [0003, 0012]
- EP 915899 A [0003]
- WO 01/44262 [0003, 0049]
- WO 2005/61524 [0003]
- WO 98/31699 [0003]
- WO 01/40242 [0003]
- WO 98/04574 [0012, 0012]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- NAVSUY; G.A. Stephenson, et al.; J.Pharm.Sci. (1997), 86, 1239 [0003]
- WANNUU; H. Iwasaki et al., Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications 1993, 49(6), 1227–30 [0003]
- M. Parvez et al., Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications 2000, 56(9), E398–9 [0003]
- Stephenson et. al. 1997 [0052]

Patentansprüche

1. Kristalline Modifikation von Clarithromycin umfassend Röntgenbeugungsreflexe bei $5,64 \pm 0,20$ 2Θ , $6,84 \pm 0,20$ 2Θ , $8,92 \pm 0,20$ 2Θ , $11,58 \pm 0,20$ 2Θ , $12,99 \pm 0,20$ 2Θ und $16,73 \pm 0,20$ 2Θ .
2. Kristalline Modifikation nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich mindestens einen Röntgenbeugungsreflex umfasst ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $8,18 \pm 0,20$ 2Θ , $9,49 \pm 0,20$ 2Θ , $10,73 \pm 0,20$ 2Θ , $11,08 \pm 0,20$ 2Θ , $12,21 \pm 0,20$ 2Θ , $13,76 \pm 0,20$ 2Θ , $13,92 \pm 0,20$ 2Θ , $17,09 \pm 0,20$ 2Θ , $17,77 \pm 0,20$ 2Θ , $18,09 \pm 0,20$ 2Θ , $19,18 \pm 0,20$ 2Θ , $20,31 \pm 0,20$ 2Θ , $20,60 \pm 0,20$ 2Θ und $20,91 \pm 0,20$ 2Θ .
3. Kristalline Modifikation nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen kein organisches Lösungsmittel enthält.
4. Kristalline Modifikation nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie im DSC eine Endothermie bei $106 \pm 5^\circ\text{C}$ und/oder $229 \pm 5^\circ\text{C}$ aufweist.
5. Kristalline Modifikation nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie im Temperaturbereich von 20 bis 40°C thermodynamisch weniger stabil als Form II ist.
6. Verfahren zur Herstellung einer kristallinen Modifikation von Clarithromycin nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend den Schritt
(a) Lösen von Clarithromycin in einem Keton.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Keton Aceton ist.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (a) Clarithromycin der Form I gelöst wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des gelösten Clarithromycin in dem Keton höchstens $0,10$ g/ml beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (a) unter Rückfluss durchgeführt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Rückfluss für 10 bis 60 Minuten aufrechterhalten wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt umfasst
(b) Abtrennen von Kristallisationskeimen unerwünschter polymorpher Formen aus der in Schritt (a) erhaltenen Lösung.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt umfasst
(c) Präzipitieren des Clarithromycins aus der in Schritt (a) erhaltenen Lösung.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (c) durch Abkühlen der Lösung erfolgt.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass es den Schritt umfasst
(d) Trocknen des in Schritt (c) erhaltenen Präzipitats.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (d) unter Vakuum erfolgt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Vakuum im Bereich von 10 bis 500 mbar liegt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (d) für 10 bis 60 Minuten erfolgt.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (d) bei einer Temperatur von 10°C bis 70°C durchgeführt wird.

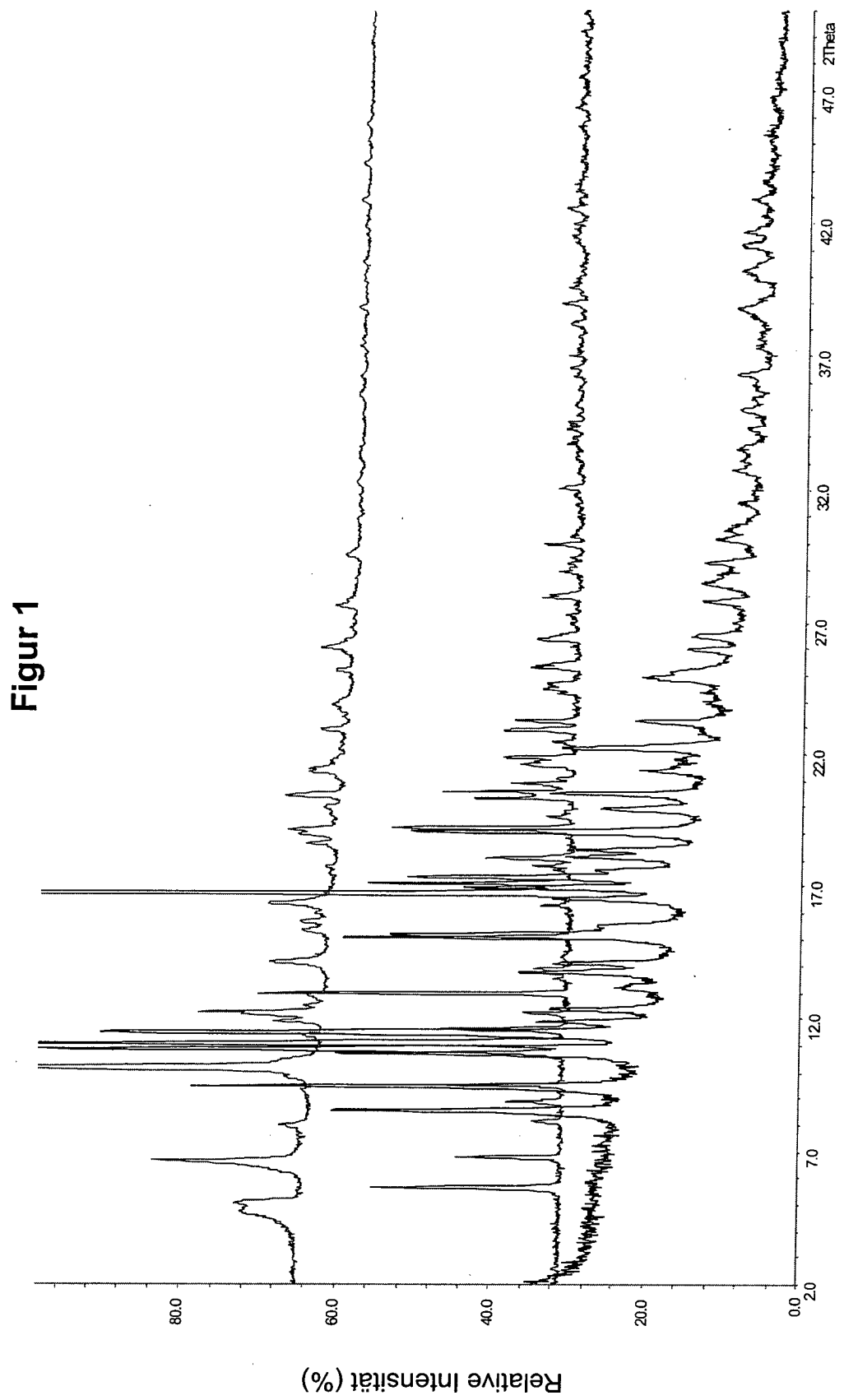
20. Kristalline Modifikation von Clarithromycin erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 19.

21. Verwendung einer kristallinen Modifikation von Clarithromycin nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder nach Anspruch 20 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und/oder Vorbeugung einer bakteriellen Infektion.

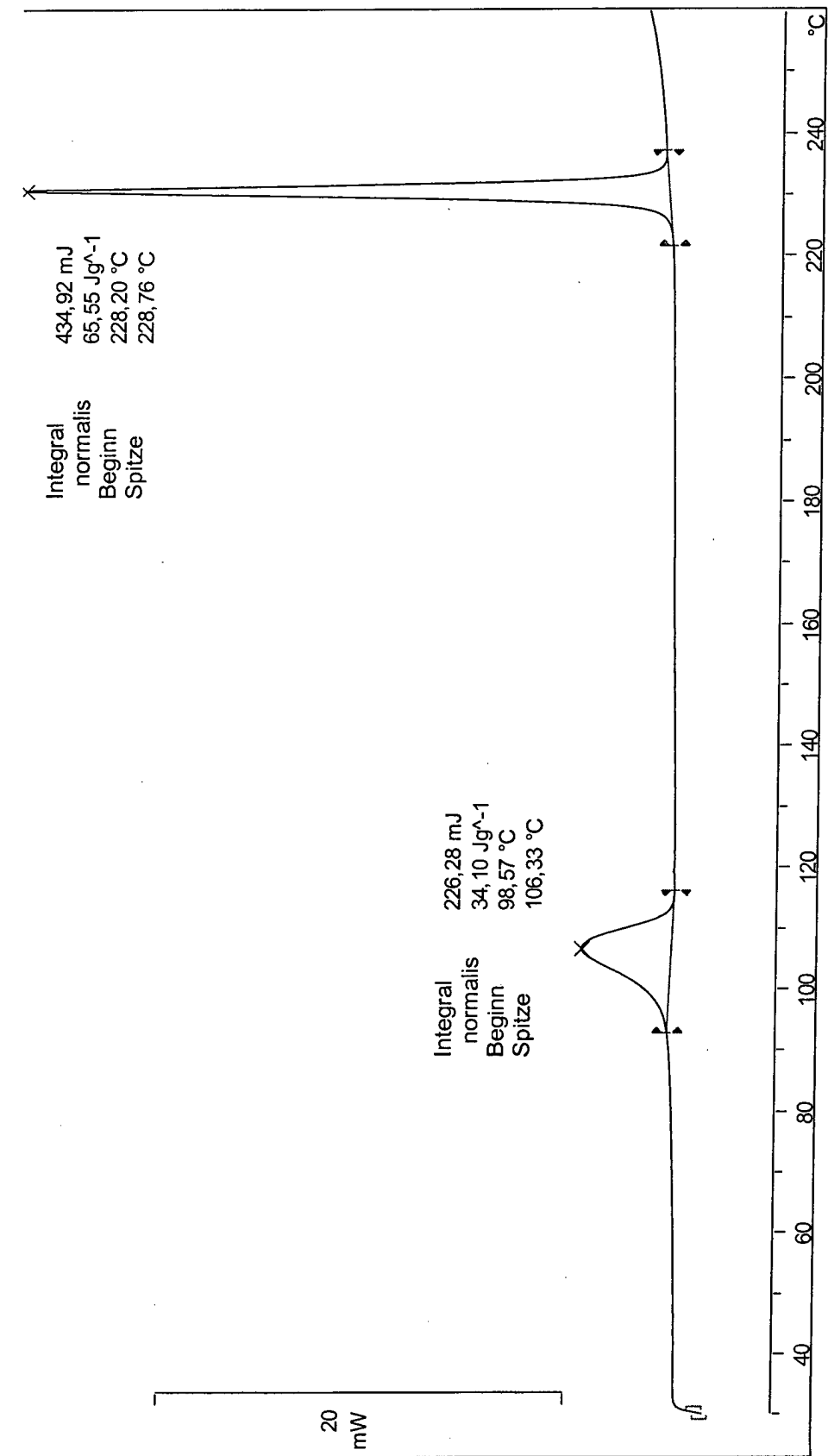
22. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die bakterielle Infektion ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus bakteriellen Atemwegsinfektionen, Infektionen der oberen und unteren Atemwege, bakteriell verursachter Bronchitis, chronischer Bronchitis, Pneumonie, atypischer Pneumonie, Pharyngitis, Sinusitis, Tonsillitis und Otitis media.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 2



Figur 3

