



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **171313**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁵ C 07 D 501/46**

Styret for det industrielle rettsvern

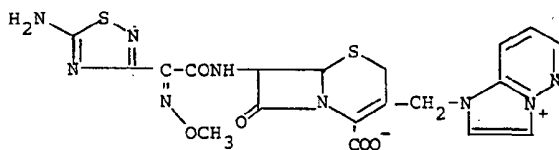
(21) Søknadsnr	885295	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	28.11.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	28.11.88	(30) Prioritet	04.12.87, JP, 308351/87
(41) Alm. tilgj.	05.06.89		
(44) Utlegningsdato	16.11.92		

(71) Patentsøker Takeda Chemical Industries Ltd, 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka 541, JP
(72) Oppfinner Yoshiharu Maeda, Osaka-sayama, Osaka, JP
Yukio Mizuno, Ibaraki, Osaka, JP
Akira Nakatani, Kobe, Hyogo, JP
Mitsuhisa Yamano, Kawachinagano, Osaka, JP
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av krystaller av 7β-((Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido)-3-(1-imidazo(1,2-b)-pyridazinium) metyl-3-cefem-4-karboksylathydroklorid

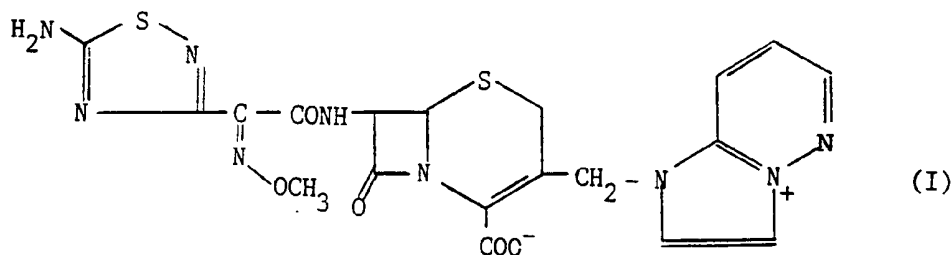
(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Krystaller av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboksylat hydroklorid eller et solvat derav er beskrevet. Krystallene er stabile og har forbedret oppløselighet i vann og kan anvendes som anti-bakterielt middel. Det er videre angitt fremgangsmåter for fremstilling av krystallene.



Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstillingen av krystaller av 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboksylat [i det følgende betegnet som SCE-2787] hydroklorid [i det følgende betegnet som SCE-2787(HCl)] eller et solvat derav. Forbindelsene viser antimikrobiell aktivitet.

SCE-2787 er en nyttig cefemforbindelse beskrevet i japansk Kokai Tokkyo Koho nr. 62-149682 (Europeisk utlegningsskrift nr. 203271), som har formelen (I) angitt nedenfor og som viser god antimikrobiell aktivitet mot gram-positive bakterier såvel som gram-negative bakterier.



Selv om SCE-2787 viser utmerket antimikrobiell aktivitet er det visse problemer knyttet til SCE-2787. Følgelig har det vært umulig å fremstille den i andre former enn den amorge formen. Det amorge faste stoffet har utilfredsstillende stabilitet og misfarges og taper renhet (reduksjon i innholdet av aktiv bestanddel) når det lagres under vanlige betingelser i et lengre tidsrom. For fremstilling av det amorge stoffet i, i det vesentlige ren form, er omstendelige rensetrinn uheldigvis påkrevet.

Som et resultat av omfattende undersøkelser for å løse de ovenfor nevnte problemene har man ved foreliggende oppfinnelse funnet at SCE-2787 kan oppnås i form av stabile krystaller og at den lett kan renses ved krystallisasjon. Imidlertid ble den derved rensede krystallinske SCE-2787 funnet å ha utilstrekkelig oppløselighet for anvendelse som

et medisinsk kjemikalium som skal administreres ved injeksjon. Følgelig er et formål ved oppfinnelsen å tilveiebringe en ny form av SCE-2787 som har tilfredsstillende stabilitet og oppløselighet og som kan finne praktisk anvendelse som et medisinsk kjemikalium.

Ved foreliggende oppfinnelse er det utført undersøkelser i et forsøk på å finne en form av antimikrobielt meget aktiv SCE-2787 som har god lagringsstabilitet og tilstrekkelig oppløselighet i vann og, om mulig, som foreligger i en krystallinsk form som er fordelaktig når det gjelder rensing, håndtering, renhet o.s.v. Som tilfellet ofte er med cefalosporiner er det imidlertid meget vanskelig å krystallisere visse former av SCE-2787 som har tilstrekkelig oppløselighet og stabilitet selv om man ved foreliggende oppfinnelse har forsøkt forskjellige betingelser for krystallasjon av slike stabile og vannoppløselige former av SCE-2787 over et lengre tidsrom. I forbindelse med foreliggende oppfinnelse lykkes man til sist ved krystallasjon av SCE-2787(HCl), og det ble funnet at monohydrokloridet av SCE-2787 (d.v.s. SCE-2787(HCl)) uventet har sterkt forbedret oppløselighet i vann og kan eksistere i form av stabile krystaller. Det ble videre utført undersøkelser for å finne en fremgangsmåte for å fjerne det organiske oppløsningsmiddelet fra de derved oppnådde krystallene i solvatform, og en annen fremgangsmåte for fremstilling av krystaller av SCE-2787(HCl) uten å anvende noe organisk oppløsningsmiddel og, som et resultat, ble det uventet funnet at selv om det er vanskelig å oppnå oppløsningsmiddelfjernelse i tilfredsstillende grad ved vanlig vakuumbørking uten å forårsake dekomponering av den aktive bestanddelen, kan tilfredsstillende oppløsningsmiddelfjernelse oppnås ved å underkaste krystallene en slik spesiell teknikk for oppløsningsmiddelfjernelse som superkritisk fluidekstraksjon eller befuktning og også at SCE-2787(HCl) kan fremstilles ved direkte å omsette SCE-2787 i fast tilstand med gassformig HCl, hvorved fordelaktig anvendelsen av organiske oppløsningsmidler, som er ledsaget

av et trinn med fjernelse av de organiske oppløsningsmidlene som en etterreaksjon, kan unngås. Ytterligere undersøkelser basert på disse funnene har nå ført til fullførelse av foreliggende oppfinnelse.

5

Oppløseligheten i vann av krystallene av SCE-2787(HCl) oppnådd ifølge oppfinnelsen er ikke mindre enn 1 000 mg/cm³ (15°C, pH 1,0-1,9) mens oppløseligheten av SCE-2787 (krystallinsk) er ca. 17 mg/cm³ (25°C). Det fremgår følgelig at
10 oppløseligheten i vann av krystaller av SCE-2787(HCl) kan økes dramatisk ved omvandling til hydrokloridet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig en fremgangsmåte for fremstilling av krystaller av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboksylat hydroklorid eller et solvat derav, som er kjennetegnet ved at den omfatter

15

(1) å omsette 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)-metyl-3-cefem-4-karboksylat med en ekvivalent eller mer
20 hydrogenklorid, basert på forbindelsen, i et medium omfattende 0,1 vektdele eller mer, beregnet på 1 vektdele av forbindelsen, vann og et hydrofilt organisk oppløsningsmiddel i en mengde på 1 til 10 ganger den benyttede mengde vann, og
25 å samle de resulterende krystaller, eller

25

(2) å omsette 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)-metyl-3-cefem-4-karboksylat i fast tilstand med gassformig hydrogenklorid.

30

Ved den opprinnelige krystalliseringen av SCE-2787(HCl) ifølge foreliggende oppfinnelse ble krystaller av SCE-2787 oppløst i fortynnet saltsyre, og oppløsningen ble konsentrert til det halve volumet, hvortil dimetylformamid ble tilsatt.
35 Aceton ble gradvis tilsatt blandingen under stimulering ved romtemperatur slik at man fikk krystallene. Ved omsetning av hydrogenklorid med SCE-2787, samt anvendelse av de derved

oppnådde krystallene som kinkrystaller, er krystallisasjon av SCE-2787(HCl) muliggjort under en lang rekke betingelser.

5 Utgangsmaterialet ved utførelse av oppfinnelsen, d.v.s. SCE-2787, kan fremstilles i den amorfe formen, f.eks. ved fremgangsmåten beskrevet i det ovenfornevnte japansk Kokai Tokkyo Koho nr. 62-149682 (EPA utlegningsskrift nr. 203271), spesielt i eksempel 13 deri.

10 Ved fremgangsmåten for fremstilling av SCE-2787(HCl) ved anvendelse av organiske oppløsningsmidler kan SCE-2787 krystaller fremstilles ved å oppløse et amorft pulver av SCE-2787 i en liten mengde vann eller ved å rense og konsentrere et slikt pulver på konvensjonell måte. De kan også
15 fremstilles ved å nøytralisere en vandig oppløsning av SCE-2787(HCl) med en alkaliforbindelse, så som natriumhydrogenkarbonat.

20 Generelt omsettes SCE-2787 (amorf eller krystallinsk) med en ekvivalent eller mer (hensiktsmessig fra et økonomisk synspunkt opptil 5 ekvivalenter, selv om det ikke foreligger noen øvre grense) av hydrogenklorid i nærvær av 0,1 vektdel eller mer (foretrukket fra et økonomisk synspunkt opptil 10 vektdeler, selv om det ikke foreligger noen øvre grense)
25 hensiktsmessig 1-5 vektdeler vann relativt til 1 vektdel SCE-2787, og i nærvær av 1 til 10 ganger vannmengden som benyttes av et organisk oppløsningsmiddel.

30 Som organisk oppløsningsmiddel som skal benyttes er de hydrofile organiske oppløsningsmidlene foretrukket. Anvendelige som det organiske oppløsningsmiddelet er f.eks. ketoner (f.eks. aceton), etere (f.eks. tetrahydrofuran), lavere alkoholer (f.eks. metanol, etanol, osv.), estere (f.eks. etylacetat, osv.), hydrokarboner (f.eks. benzen),
35 amider (f.eks. N,N-dimetylformamid), nitriler (f.eks. acetonitril) og halogenerte hydrokarboner (f.eks. metylenklorid). HCl kan benyttes i form av en vandig saltsyreopløs-

ning eller i form av en oppløsning i et hvilket som helst av oppløsningsmidlene angitt ovenfor eller, alternativt, kan gassformig hydrogenklorid blåses inn i en oppløsning eller suspensjon av SCE-2787 (krystallinsk eller amorf) i vann eller et organisk oppløsningsmiddel. Som en annen hensiktsmessig måte å omsette HCl med SCE-2787 på omsettes gassformig hydrogenklorid direkte med SCE-2787 i fast tilstand. Ved fremgangsmåten nevnt ovenfor finner reaksjonen mellom SCE-2787 og HCl i nærvær av vann eller et organisk oppløsningsmiddel eller uten oppløsningsmiddel, sted øyeblikkelig. Tiden som kreves for krystallisasjon kan variere avhengig av mengdene av vann, organisk oppløsningsmiddel og HCl som benyttes, blant annet. For å oppnå et høyt utbytte er det ønskelig og foretrukket å bruke 5 minutter til 24 timer for krystallisasjon.

Ved anvendelse av et organisk oppløsningsmiddel kan SCE-2787(HCl)-krystallene fremstilt ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis generelt fremstilles ved oppløsning eller suspensjon av SCE-2787-krystaller i vann og tilsats av hydrogenklorid eller saltsyre, eller oppløsning av SCE-2787 direkte i saltsyre, deretter tilsettes et organisk oppløsningsmiddel som forårsaker krystallisasjon, og de resulterende krystallene samles ved en slik fremgangsmåte som filtrering. Det organiske oppløsningsmiddelsolvatet som oppnås på denne måten kan omvandles til SCE-2787(HCl)-krystallformen uten organisk oppløsningsmiddel ved å underkaste solvatet en hensiktsmessig fremgangsmåte for fjernelse av organisk oppløsningsmiddel. Som nevnt ovenfor er det videre en mer foretrukket fremgangsmåte å blåse gassformig hydrogenklorid i SCE-2787 i fast tilstand, d.v.s. uten at det er oppløst eller suspendert i et oppløsningsmiddel. Ifølge fremgangsmåten er det derfor unødvendig å bevirke fjernelse av organisk oppløsningsmiddel. Nærmere bestemt kan fremgangsmåten for fremstilling av SCE-2787(HCl) uten anvendelse av organiske oppløsningsmidler generelt utføres ved å bringe en gass inneholdende gassformig HCl i en konsentrasjon på 0,01% (vekt-%, i det følgende

vekt/vekt-% som skal forstås med "%" med mindre annet er angitt) til 3%, fortrinnsvis 0,05% til 2%, i SCE-2787 i fast tilstand. Den foretrukne gassen som anvendes for å fortynne HCl-gass er f.eks. karbondioksyd eller nitrogen. Ved denne fremgangsmåten anvendes fortrinnsvis SCE-2787 i krystallinsk form som utgangsmateriale.

De organiske oppløsningsmiddel-solvatene av SCE-2787 (HCl) fremstilles på følgende måte. I tilfellet med acetonsolvat suspenderes f.eks. SCE-2787 (krystallinsk) i 1/3 til 10 vektdeler, hensiktsmessig 1/3 til 2 vektdeler vann, relativt til 1 vektdel SCE-2787, 1 til 5 ekvivalenter saltsyre tilsettes for oppløsning av SCE-2787, og deretter tilsettes aceton i en mengde på 2-6 ganger, fortrinnsvis 3-5 ganger mengden av vann benyttet slik at acetonsolvatet av SCE-2787(HCl) bringes til å krystallisere ut. Det derved oppnådde acetonsolvatet av SCE-2787(HCl) inneholder generelt 0,5 til 1 ekvivalent aceton. I tilfellet med etanolsolvat krystalliseres etanolsolvatet av SCE-2787 (HCl) fortrinnsvis ut fra den ovenfor nevnte saltsyreoppløsningen av SCE-2787 med etanol, som benyttes i en mengde på 2-5 ganger, fortrinnsvis 2-3 ganger mengden av vann benyttet i den nevnte saltsyreoppløsningen. Det derved oppnådde etanolsolvatet av SCE-2787(HCl) inneholder generelt 0,5 til 1,5 ekvivalenter etanol. Videre kan solvatene svarende til etanol, metanol, tetrahydrofuran, etylacetat, benzen, N,N-dimetylformamid og tilsvarende oppløsningsmidler nevnt ovenfor fremstilles ved å omrøre acetonsolvatet av SCE-2787 (HCl), som kan oppnås effektivt som angitt ovenfor, i de respektive organiske oppløsningsmidlene. Videre kan etanolsolvatet fremstilles ved å føre nitrogengass mettet med etanol inn i acetonsolvatet.

Solvatene av SCE-2787(HCl) som derved oppnås viser alle krystallinitet som kan bekreftes ved røntgenpulverdiffraksjon. De oppnådde SCE-2787(HCl)-solvatene har høy renhet og god stabilitet.

På den annen side er det ønskelig at de organiske oppløsningsmiddel-solvatene blant solvatene som kan oppnås ved den ovenfor nevnte fremgangsmåten befris for de organiske oppløsningsmidlene før de anvendes i farmasøytiske preparater. Imidlertid kan vanlig vakuumbørking f.eks. knapt eliminere oppløsningsmidlene i tilfredsstillende grad uten å forårsake dekomponering av SCE-2787(HCl) selv. Ifølge oppfinnelsen kan dette problemet overvinnes og slike oppløsningsmidler kan fjernes effektivt ved å anvende den superkritiske fluidekstraksjonsfremgangsmåten ved anvendelse av karbondioksyd eller lignende eller befuktningsfremgangsmåten, uten å øke temperaturen. Etter fjernelse av oppløsningsmiddel kan produktet SCE-2787(HCl) tørkes ved en konvensjonell tørkefremgangsmåte, så som vakuumbørking eller lufttørking. SCE-2787-solvatene, så som SCE-2787(HCl)-acetonsolvat eller SCE-2787(HCl)-etanolsolvat, kan befris for oppløsningsmidlene ved superkritisk fluidekstraksjon ved anvendelse av, f.eks., karbondioksyd, ved fremgangsmåten angitt nedenfor. Oppløsningsmiddelfjernelse kan også bevirkes ved befuktningsfremgangsmåten ved at det føres fuktet luft eller nitrogen som har en relativ fuktighet på 50 til 90%, hensiktsmessig 60 til 80%, gjennom solvatene på en i og for seg kjent konvensjonell måte. De derved oppnådde SCE-2787(HCl)-produktene viser krystallinitet, hvilket fremgår ved røntgenpulverdiffraksjonsanalyse.

Den superkritiske fluidekstraksjonen utføres ved å fylle en ekstraksjonsbeholder med cefalosporin-forbindelsen i fast form, og superkritisk karbondioksyd føres gjennom denne enten kontinuerlig eller intermitterende slik at oppløsningsmiddelet som er inneholdt i den faste cefalosporin-forbindelsen ekstraheres med det superkritiske karbondioksydet. Ekstraksjonsinnretningen som benyttes ved utførelsen av oppfinnelsen er fortrinnsvis en trykkbeholder og har generelt en temperatur-reguleringsmekanisme. Det er nødvendig at trykkbeholderen kan anvendes ved minst det kritiske trykket for karbondioksyd, d.v.s. $75,3 \text{ kg/cm}^2$ (absolutt trykk), generelt

innenfor trykkområdet fra 100 til 500 kg/cm². Formen av ekstraksjonsinnretningen er ikke kritisk. En sylindrisk beholder av vertikal type utstyrt med en gassinnløpsdyse, en gassutløpsdyse og en dyse eller et lokk for innfylling og uttak av den faste cefalosporinforbindelsen er imidlertid foretrukket. Det er nødvendig at ekstraksjonsinnretningen har en mekanisme for å holde den faste cefalosporinforbindelsen deri. Nevnte mekanisme kan være valgt blant forskjellige typer avhengig av kornstørrelsen og de korroderende egenskapene for den faste cefalosporinforbindelsen, operasjonen ved fylling og tømning og økonomiske betraktninger vedrørende utstyret. For eksempel kan et velegnet system for formålet være valgt blant følgende: et system innbefattende en perforert plate anbragt i bunndelen av beholderen og dekket med et filterklede eller et trådnett (f.eks. trådnett av rustfritt stål) for å holde den nevnte faste forbindelsen, et system innbefattende et filter av porøst sintret metall (f.eks. rustfritt stål) eller et keramisk filter, og et system innbefattende en sylindrisk beholder som har et trådnett (f.eks. trådnett av rustfritt stål) eller filterklede anbragt i bunnen, hvilken beholder skal plasseres i en ekstraksjonsinnretning etter fylling med den faste cefalosporinforbindelsen.

To eksempler på utstyret som kan benyttes ved utførelsen av oppfinnelsen, som er de enkleste, er vist i figurene 1 og 2.

Fig. 1 og Fig. 2 er beskrevet nedenfor.

- 1 - Ekstraksjonsinnretning
- 2 - Karbondioksydsylinder
- 3 - Kondensator
- 4 - Høytrykks-utmålingspumpe
- 5 - Oppvarmingsinnretning
- 6 - Trykkreguleringsventil

Fig. 1

Karbondioksyd tilført fra karbondioksydsylindren 2 flytende-
gjøres i kondensatoren 3 og pumpes under trykk ved hjelp av
høytrykks-utmålingspumpen 4. Den oppvarmes til en foreskrevet
temperatur i varmeren 5, hvorved den omvandles til super-
kritisk karbondioksyd, som deretter trer inn i ekstraksjons-
innretningen 1 som på forhånd er fylt med den faste cefalo-
sporinforbindelsen. Det superkritiske karbondioksydet kommer
i kontakt med den faste cefalosporinforbindelsen og ekstra-
herer det gjenværende oppløsningsmiddelet fra denne og
deretter slippes det ut fra apparaturen via trykkregulerings-
ventilen 6.

Fig. 2

Flytendegjort karbondioksyd tilføres fra karbondioksyd-
sylindren 2 direkte til høytrykks-utmålingspumpen 4 hvori
det settes under trykk og hvorfra det pumpes til varmeren 5
for omvandling til superkritisk karbondioksyd. Den etterføl-
gende oppførselen tilsvarer den som er beskrevet ovenfor med
henvisning til fig. 1.

I figurene 1 og 2 trer superkritisk karbondioksyd inn i
ekstraksjonsinnretningen 1 ved toppen og flyter nedover
gjennom denne. Den motsatte strømningsretningen kan også
benyttes. I dette tilfelle er det foretrukket å tilveiebringe
et filter i den øvre delen av beholderen, eller i nærheten av
utløpet fra beholderen slik at tap av pulverisert cefalo-
sporinforbindelse og gjenstopping av rør og/eller ventiler i
utløpsrøret kan forhindres.

Superkritisk karbondioksyd som benyttes ifølge oppfinnelsen
bør fortrinnsvis ha en temperatur som ikke er lavere enn den
kritiske temperaturen, 31,1°C, og et trykk som ikke er lavere
enn det kritiske trykket, 75,3 kg/cm² (absolutt trykk).

Temperaturen for superkritisk karbondioksyd som skal benyttes
ifølge oppfinnelsen kan ligge ved et hvilket som helst nivå

som ikke er lavere enn den kritiske temperaturen for karbondioksyd (31,1°C), men bør fortrinnsvis ligge innenfor området fra 35°C til 50°C med hensyn til temperaturkontrollerbarhet og varmestabilitet for cefalosporinforbindelsen. Trykket av superkritisk karbondioksyd kan ligge ved et hvilket som helst nivå som ikke er lavere enn det kritiske trykket for karbondioksyd (75,3 kg/cm², absolutt trykk) men, ut fra trykk-kontrollerbarhet og økonomi bør det fortrinnsvis ligge innenfor området 80-300 kg/cm² (absolutt trykk). Strømnings- hastigheten for det superkritiske karbondioksydet er ikke kritisk, men generelt bør den hensiktsmessig ligge innenfor området fra 0,5 til 50 kg/time pr. kilo av den faste cefalosporinforbindelsen.

Betingelser svarende til de som anvendes i den konvensjonelle fremgangsmåten for fjernelse av oppløsningsmiddel ved befuktning kan også benyttes. Følgelig kan superkritisk karbondioksyd benyttes i fuktet tilstand, eller fuktighetsinnholdet av den faste cefalosporinforbindelsen kan reguleres før operasjonen med fjernelse av oppløsningsmiddel gjennomføres. For eksempel kan oppløsningsmiddel som er fjernet føres ut sammen med superkritisk karbondioksyd inneholdende 0,1 til 5% (vekt/vekt-%) vanddamp, eller etter fukting av den faste cefalosporinforbindelsen til et fuktighetsinnhold på 5 til 50% (vekt/vekt-%) basert på utbyttet av cefalosporinforbindelse etter tørking.

Når cefalosporinforbindelsen inneholder et stort antall oppløsningsmidler, kan disse oppløsningsmidlene fjernes samtidig. Den faste cefalosporinforbindelsen benyttes fortrinnsvis i form av pulver som på forhånd er fremstilt ved nedmaling.

Ifølge befukningsfremgangsmåten kan organisk oppløsningsmiddelfjernelse bevirkes på konvensjonell måte ved å føre fuktet luft eller nitrogen som har en relativ fuktighet på 50

til 90%, hensiktsmessig 60 til 80%, gjennom det organiske oppløsningsmiddelsetet av SCE-2787(HCl).

Det derved oppnådde SCE-2787(HCl) viser krystallinitet
5 hvilket fremgår ved analyse ved røntgenpulverdiffraksjon.

Krystallene av SCE-2787(HCl) innbefatter, f.eks., følgende tre representative krystallformer:

(A): krystallformen som har røntgenpulverdiffraksjons-
mønsteret vist i fig. 11 (som viser karakteristiske topper
10 ved gitteravstander (d) på 14,2, 7,4, 4,9, 4,7, 4,1, 3,8,
3,7, 3,5, 3,4, 3,3)

(B): krystallformen som har røntgenpulverdiffraksjons-
mønsteret vist i fig. 7 (som viser karakteristiske topper ved
gitteravstander (d) på 8,6, 6,5, 5,4, 4,2, 3,6, 3,4) og

15 (C): krystallformen som har røntgenpulverdiffraksjons-
mønsteret vist i fig. 9 (som viser karakteristiske topper ved
gitteravstander (d) på 7,3, 7,0, 6,6, 5,3, 4,9, 4,8, 4,0,
3,6, 3,4).

20 SCE-2787(HCl)-krystallene oppnådd ifølge oppfinnelsen kan
benyttes som et injiserbart medisinsk kjemikalium eller kan
prepareres til farmasøytiske preparater ved en konvensjonell
fremgangsmåte.

25 SCE-2787(HCl)-krystallene fremstilt ifølge oppfinnelsen er
overlegne når det gjelder stabilitet sammenlignet med den
kjente formen av SCE-2787 (amorf), som vist nedenfor i
eksempelene. Videre har de, sammenlignet med SCE-2787
(krystallinsk), en markert forbedret oppløselighet i vann. De
30 er i det vesentlige frie for gjenværende oppløsningsmidler og
har høy renhet og kan følgelig anvendes i farmasøytiske
preparater.

De følgende arbeidseksempelene og referanseksempelene
35 illustrerer oppfinnelsen i større detalj.

I de følgende referanseeksemplene er de angitte stabilitetsdataene de gjenværende prosentandelene bestemt ved høy-
presisjonsvæskrokromatografi etter lagring under de respektive
betingelsene som er beskrevet i de angitte tidsrommene.

5

Referanseeksempel 1

Fremstilling av SCE-2787 (krystallinsk) fra SCE-2787 (amorf)
I 400 ml destillert vann ble det oppløst 100 g av det
lyofiliserte produktet SCE-2787 (amorf) oppnådd ved å følge
10 fremgangsmåten beskrevet i japansk Kokai Tokkyo Koho nr. 62-
149682 (Europeisk patentskrift nr. 203271), eksempel 13, og
krystallisering ble indusert ved omrøring ved romtemperatur i
1,5 timer. De resulterende krystallene ble samlet ved
filtrering, vasket med 100 ml destillert vann og tørket under
15 redusert trykk slik at man fikk 77,6 g SCE-2787 (krystal-
linsk).

Elementanalyse:

Beregnet for $C_{19}H_{17}N_9S_2O_5 \cdot 3,3H_2O$:

C, 39,69; H, 4,14; N, 21,92; S, 11,15

20

Funnet: C, 39,81; H, 3,88; N, 21,92; S, 11,45.

I fig. 3 er det vist et røntgenpulverdiffraksjonsmønster
($CuX\alpha$, 40 kV, 100 mA) av dette produktet.

25

Referanseeksempel 2

Fremstilling av SCE-2787 (krystallinsk) fra SCE-2787 oppløs-
ning i saltsyre

30

I 300 ml destillert vann ble det suspendert 56,6 g SCE-2787
(krystallinsk) oppnådd i referanseeksempel 1. Deretter ble
100 cm^3 1 N saltsyre tilsatt for å forårsake oppløsning av
krystallene. Den resulterende oppløsningen ble innstilt på pH
ca. 4 med vannfritt natriumkarbonat. Krystallisering ble
bevirket ved å la blandingen stå ved romtemperatur i 3 timer
med risting iblant. De derved oppnådde krystallene ble vasket
35 med 150 ml destillert vann og tørket under redusert trykk
slik at man fikk 42,4 g SCE-2787 (krystallinsk).

Referanseeksempel 3

Fremstilling av SCE-2787(HCl) (amorft)

I 20 ml destillert vann ble det suspendert 515 mg SCE-2787 (krystallinsk) oppnådd i referanseeksempel 1, 1ml 1 N saltsyre ble tilsatt og SCE-2787(HCl) (amorft) ble oppnådd ved lyofilisering. Fuktighetsinnholdet av dette produktet var 3,5%.

Elementanalyse:

Beregnet for $C_{19}H_{18}N_9C_{10}S_2 \cdot 2,5H_2O$:

C, 38,22; H, 3,88; N, 21,11; Cl, 5,94

Funnet: C, 38,04; H, 4,05; N, 21,26; Cl, 5,87.

Stabiliteten av dette produktet, bestemt etter 1 ukes lagring ved 40°C, var 95% uttrykt som gjenværende prosentandel.

Eksempel 1

Krystaller av acetonsolvat av SCE-2787(HCl) fra SCE-2787

I 20 ml 1 N saltsyre ble det oppløst 11,3 g SCE-2787 (krystallinsk) oppnådd i referanseeksempel 1, deretter ble det langsomt tilsatt 77 ml aceton under omrøring. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer for å bevirke krystallisasjon. De resulterende krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med 20 ml av en blanding av aceton og vann (6:1) og videre med 40 ml aceton, og lufttørket under blåsing slik at man fikk 7,6 g av acetonsolvater SCE-2787(HCl). I fig. 4 er et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vist (CuX α , 40 kV, 70 mA).

Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 2,6% og et acetoninnhold på 8,0% (0,85 mol). Stabilitetsdata for dette produktet, bestemt etter 8 dagers lagring ved 40°C og 60°C var henholdsvis 98% og 97%, uttrykt ved gjenværende prosentandel.

Eksempel 2

Krystaller av acetonsolvat av SCE-2787(HCl) fra SCE-2787

I 240 ml 3 N saltsyre ble det oppløst 138,4 g av SCE-2787 (krystallinsk) oppnådd i referanseeksempel 1. Aceton (720 ml) ble deretter langsomt tilsatt under omrøring. Etter tilsetning av kinkrystaller oppnådd i eksempel 13 angitt nedenfor, ble den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer for å bevirke krystallisasjon. Videre ble 360 ml aceton tilsatt dråpevis i løpet av 1 time og, etter at den dråpevise tilsatsen var fullført, ble den resulterende blandingen omrørt i 4 timer for ytterligere krystallisasjon. De resulterende krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med 195 ml av en blanding av aceton og vann (6:1) og videre med 480 ml aceton, og tørket ved eksponering mot en tørket luftstrøm slik at man fikk 126,6 g av aceton-solvater SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 5,3% og et acetoninnhold på 7,3% (0,8 mol).

Eksempel 3

Krystaller av etanolsolvat av SCE-2787(HCl) fra SCE-2787

I 30 ml av 2 N saltsyre ble det oppløst 11,2 g av SCE-2787 (krystallinsk) oppnådd i referanseeksempel 1. Etanol (60 ml) ble deretter tilsatt langsomt under omrøring, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 timer for å bevirke krystallisasjon. De resulterende krystallene ble samlet ved filtrering og vasket med 50 ml av en blanding av etanol og vann (4:1). Etter ytterligere vasking med 50 ml etanol ble krystallene tørket ved eksponering mot en tørr luftstrøm slik at man fikk 5,8 g av etanol-solvater av SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 4,8% og et etanolinnhold på 8,6% (1,2 mol).

I fig. 5 er et røntgenpulverdiffraksjonsmønster ($\text{CuX}\alpha$, 40 kV, 100 mA) av dette produktet vist.

Eksempel 4

Krystaller av etanolsolvat av SCE-2787(HCl) fra acetonsolvat av SCE-2787

I 30 ml etanol ble det suspendert 3,0 g av aceton-solvatene SCE-2787(HCl) oppnådd i eksempel 2, og suspensjonen ble omrørt i 4,5 timer. De resulterende krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med 35 ml etanol, tørket ved eksponering mot en tørket luftstrøm og ytterligere tørket under redusert trykk slik at man fikk 2,8 g av etanol-solvater SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 3,0% og et etanolinnhold på 7,5% (1,0 mol). NMR-spektroskopi av dette produktet viste ikke noe nærvær av aceton. Stabilitetsdata for dette produktet, bestemt etter 8 dagers lagring ved 40°C og 60°C var henholdsvis 98% og 98%, uttrykt som gjenværende prosentdel.

Eksempel 5

Krystaller av metanolsolvat av SCE-2787(HCl) fra acetonsolvat av SCE-2787(HCl)

En suspensjon av 1 g av aceton-solvatene SCE-2787(HCl) oppnådd i eksempel 2 i 10 ml metanol ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. De derved oppnådde krystallene ble vasket med 5 ml metanol og tørket ved eksponering mot en strøm av tørket luft slik at man fikk 890 mg metanol-solvater SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 3,1%. NMR-spektroskopi viste at metanolinnholdet var ca. 1 mol og at aceton var fraværende.

I fig. 6 er et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuX α , 40 kV, 80 mA) for dette produktet vist.

Eksempel 6

Krystaller av N,N-dimetylformamidsolvat av SCE-2787(HCl) fra acetonsolvat av SCE-2787(HCl)

En suspensjon av 1 g av aceton-solvatene SCE-2787(HCl) oppnådd i eksempel 2 i 10 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. De derved oppnådde krystallene

ble vasket med 5 ml N,N-dimetylformamid og tørket ved eksponering mot en strøm av tørket luft slik at man fikk 625 mg N,N-dimetylformamid-solvater SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 2,3%. NMR-spektroskopi viste at ca. 1 mol N,N-dimetylformamid var inneholdt i produktet. Nærværet av aceton kunne ikke fastslås.

I fig. 7 er det vist et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuX α , 40 kV, 70 mA).

Eksempel 7

Oppløsningsmiddelfjernelse fra acetonsolvat av SCE-2787(HCl) ved superkritisk fluidekstraksjon

Aceton-solvatene av SCE-2787(HCl) oppnådd i eksempel 2 ble fylt i en sylindrisk beholder av den vertikale typen med en diameter på 25 mm og en høyde på 50 mm og utstyrt i den nedre delen med en filterplate. Ekstraktiv fjernelse av aceton ble bevirket ved å føre karbondioksyd gjennom pulverlaget fra toppen til bunnen av beholderen (strømningshastighet: 2 liter pr. minutt, på basis av standardbetingelser) mens temperaturen på utsiden av beholderen og fluid-innløpstemperaturen ble regulert til 40°C, og trykket inne i beholderen ble regulert til 200 kg/cm². (Utstyret vist i fig. 1 ble benyttet.)

Produktet hadde et fuktighetsinnhold på 3,7%. Gass-kromatografi indikerte at innholdet av gjenværende aceton var 0,5%.

II(KBr)cm⁻¹: 1787

NMR (DMSO-d₆): 3,48 (2H, dd, J = 26,1, 18,9 Hz), 3,87 (3H, s), 5,17 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,50 (2H, bred s), 5,85 (1H, dd, J = 9,0, 5,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9,0, 4,5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,11 (1H, d, J = 4,5 Hz)

I fig. 8 er det vist et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuX α , 40 kV, 70 mA).

Eksempel 8

5 Oppløsningsmiddelfjernelse fra etanolsolvat av SCE-2787(HCl) ved superkritisk fluidekstraksjon
4 gram av etanolsolvatet av SCE-2787(HCl) oppnådd i eksempel 3 ble underkastet oppløsningsmiddelfjernelse på samme måte som i eksempel 7 slik at man fikk 3,5 g SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 2,7%. Gasskromatografi indikerte at innholdet av gjenværende etanol var 0,1% eller mindre. Dette produktet ga et NMR-spektrum som var i det vesentlige det samme som det som ble oppnådd ved produktet fra eksempel 7. Stabilitetsdata for nevnte produkt bestemt etter 3 ukers lagring ved 40°C og 60°C var henholdsvis 98% og 94%, uttrykt ved gjenværende prosentandel.
15

Eksempel 9

Organisk oppløsningsmiddelfjernelse fra acetonsolvat av SCE-2787(HCl) ved befuktning
20 En porsjon på 5,0 g av acetonsolvatet av SCE-2787(HCl) oppnådd i eksempel 2 ble lagt utover et glassfilter, og oppløsningsmiddelfjernelse ble bevirket ved å føre, gjennom filteret og solvatlaget, en strøm av luft fuktet ved at den var ført gjennom et vannlag holdt ved 10°C (strømningshastighet: 1 liter pr. minutt). Produktet for oppløsningsmiddelfjernelsen ble deretter tørket under redusert trykk slik at man fikk 4,85 g SCE-2787(HCl). Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 8,2%. NMR-spektroskopi avslørte at innholdet av gjenværende aceton ikke var høyere enn 0,2%. Dette produktet ga et NMR-spektrum som var i det vesentlige det samme som det som ble oppnådd i eksempel 7.
25
30

Elementanalyse:

35 Beregnet for C₁₉H₁₈N₉C₁₀S₂·2,5H₂O:

C, 38,22; H, 3,88; N, 21,11; Cl, 5,94

Funnet: C, 38,17; H, 3,56; N, 21,02; Cl, 5,96

Eksempel 10

Oppløsningsmiddelfjernelse fra etanolsolvat av SCE-2787(HCl) ved befuktning

5 En porsjon på 4,0 gram av etanolsolvatet av SCE-2787(HCl) fremstilt i eksempel 4 ble plassert på et glassfilter og befridd for oppløsningsmiddelet ved at det gjennom filteret og solvatlaget ble ført en strøm av luft som var fuktet ved passasje gjennom en mett vandig oppløsning av natriumacetat
10 slik at man fikk 3,0 g SCE-2787(HCl). Gasskromatografi viste at dette produktet hadde et gjenværende etanolinnhold på 0,1% eller mindre. Det derved oppnådde SCE-2787(HCl) ble tørket under redusert trykk. Det tørkede produktet ble undersøkt vedrørende stabilitet under forskjellige vandige betingelser.
15 Data for gjenværende prosentandel oppnådd etter 1 uke og 5 ukers lagring ved 40°C eller 60°C er vist nedenfor i tabellen.

Fuktighets- innhold	Etter 1 uke		Etter 5 uker	
	40°C	60°C	40°C	60°C
2,9%	97%	96%	97%	92%
1,6%	100%	98%	98%	94%
0,8%	99%	97%	98%	95%

Eksempel 11

Omvandling av krystaller av SCE-2787 til krystaller av SCE-2787(HCl) ved anvendelse av HCl-gass fortynnet i nitrogen
Krystaller av SCE-2787 (2,5 g, fuktighetsinnhold 2,4%), fremstilt ifølge referanseeksempel 1, ble fylt i et sylindriske glassfilter av vertikal type med diameter 25 mm.
30 Gjennom laget av krystaller ble det i 25 timer, fra oversiden av beholderen og vertikalt, ført en strøm av 0,1% HCl-gass som var fremstilt ved å blande 1% HCl-gass (fortynnet i nitrogen) ved en strømningshastighet på 200 ml/min. og nitrogen-gass ved strømningshastighet 1,800 ml/min., og som
35 ble ført gjennom et U-formet rør fylt med kalsiumklorid for tørking slik at man fikk krystaller av SCE-2787(HCl). De

derved oppnådde krystallene ble videre eksponert mot nitrogengass-strøm i 11 timer slik at man fikk krystaller av SCE-2787(HCl) som viste røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ($\text{CuX}\alpha$, 50 kV, 100 mA) vist i fig. 9.

5

Eksempel 12

Omvandling av krystaller av SCE-2787 til krystaller av SCE-2787(HCl) ved anvendelse av HCl-gass fortynnet i karbondioksyd

10

Krystaller av SCE-2787 (2,5 g, fuktighetsinnhold 9,1%), fremstilt ifølge referanseeksempel 1, ble fylt i det samme glasset som i eksempel 11. Gjennom laget av krystallene ble det i 20 timer, fra oversiden av beholderen og vertikalt, ført en strøm av 0,1% HCl-gass som var fremstilt ved å blande 15 1% HCl-gass (fortynnet i nitrogen) ved en strømningshastighet på 800 ml/min. og karbondioksydgass ved strømningshastighet 7,200 ml/min., og som ble ført gjennom et U-formet rør fylt med kalsiumklorid for tørking, slik at man fikk krystaller av SCE-2787(HCl). De derved oppnådde krystallene ble videre 20 eksponert mot karbondioksyd-gasstrøm i 12 timer slik at man fikk krystaller av SCE-2787(HCl) som vist ved røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ($\text{CuX}\alpha$, 50 kV, 100 mA) vist i fig. 10. Dette produktet inneholdt 3,6% fuktighet og 1,0 mol HCl.

20

Eksempel 13

25

I 1 ml 1N-HCl ble det oppløst 563 mg av SCE-2787 (krystallinsk), og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk til det halve volumet. N,N-dimetylformamid (1 ml) ble tilsatt til resten som ble oppløst. Mens oppløsningen ble stimulert 30 med en spatel ble 5 ml aceton tilsatt dråpevis og langsomt til oppløsningen. Fortsatt stimulering av oppløsningen ved romtemperatur forårsaket langsom krystallisasjon. Observasjon under polarisasjonsmikroskop indikerte at dette produktet var krystallinsk. På den annen side ble 563 mg SCE-2787 (krystaller) 35 oppløst i 1N-HCl, og 4 ml aceton ble langsomt tilsatt til oppløsningen under omrøring. Tilsetning av krystallene oppnådd ovenfor som kimkrystaller til blandingen ved romtem-

35

peratur forårsaket gradvis krystallisering. De resulterende krystallene ble samlet ved filtrering under redusert trykk, og de samlede krystallene ble vasket med aceton og tørket under redusert trykk slik at man fikk 280 mg av krystallene av SCE-2787(HCl) som acetonsolvat. Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 2,6% og et acetoninnhold på 8,0%.

Eksempel 14

Oppløsningsmiddelfjernelse fra etanolsolvat av SCE-2787(HCl) ved befuktning

En porsjon på 3,0 gram av krystallene av etanolsolvatet av SCE-2787(HCl) (etanolinhold: 9,9%, fuktighetsinnhold: 0,83%) fremstilt ved en fremgangsmåte analog den i eksempel 4, ble plassert på et sylindrisk glassfilter av vertikal type med diameter 25 mm og befridd for oppløsningsmiddel ved at det gjennom filteret og solvatlaget ble ført en strøm av nitrogengass fuktet ved at den var ført gjennom et vannlag ved 18°C, i 3 timer slik at man fikk 3,0 g av krystallene av SCE-2787(HCl) som viste et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuX α , 50 kV, 100 mA) som vist i fig. 11. Dette produktet hadde et fuktighetsinnhold på 13,7%, og gass-kromatografi viste at innholdet av gjenværende etanol ikke var høyere enn 0,01%.

P a t e n t k r a v

5 Fremgangsmåte for fremstilling av krystaller av 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)metyl-3-cefem-4-karboksylat hydroklorid eller et solvat derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter

10 (1) å omsette 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)-metyl-3-cefem-4-karboksylat med en ekvivalent eller mer hydrogenklorid, basert på forbindelsen, i et medium omfattende 0,1 vektdeler eller mer, beregnet på 1 vektdel av forbindelsen, vann og et hydrofilt organisk oppløsningsmiddel i en mengde på 1 til 10 ganger den benyttede mengde vann, og

15 å samle de resulterende krystaller, eller

(2) å omsette 7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-(1-imidazo[1,2-b]-pyridazinium)-metyl-3-cefem-4-karboksylat i fast tilstand med gassformig hydrogenklorid.

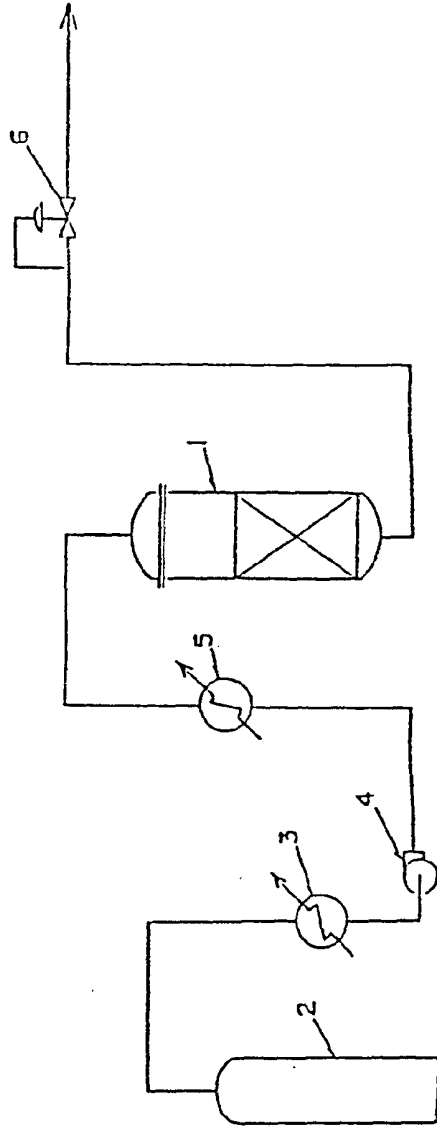
20

25

30

35

Fig. 1



171313

Fig. 2

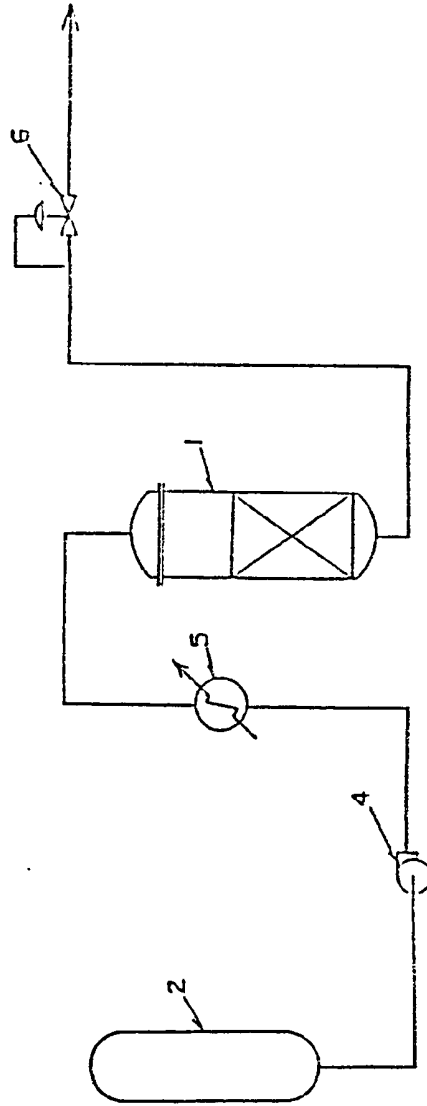
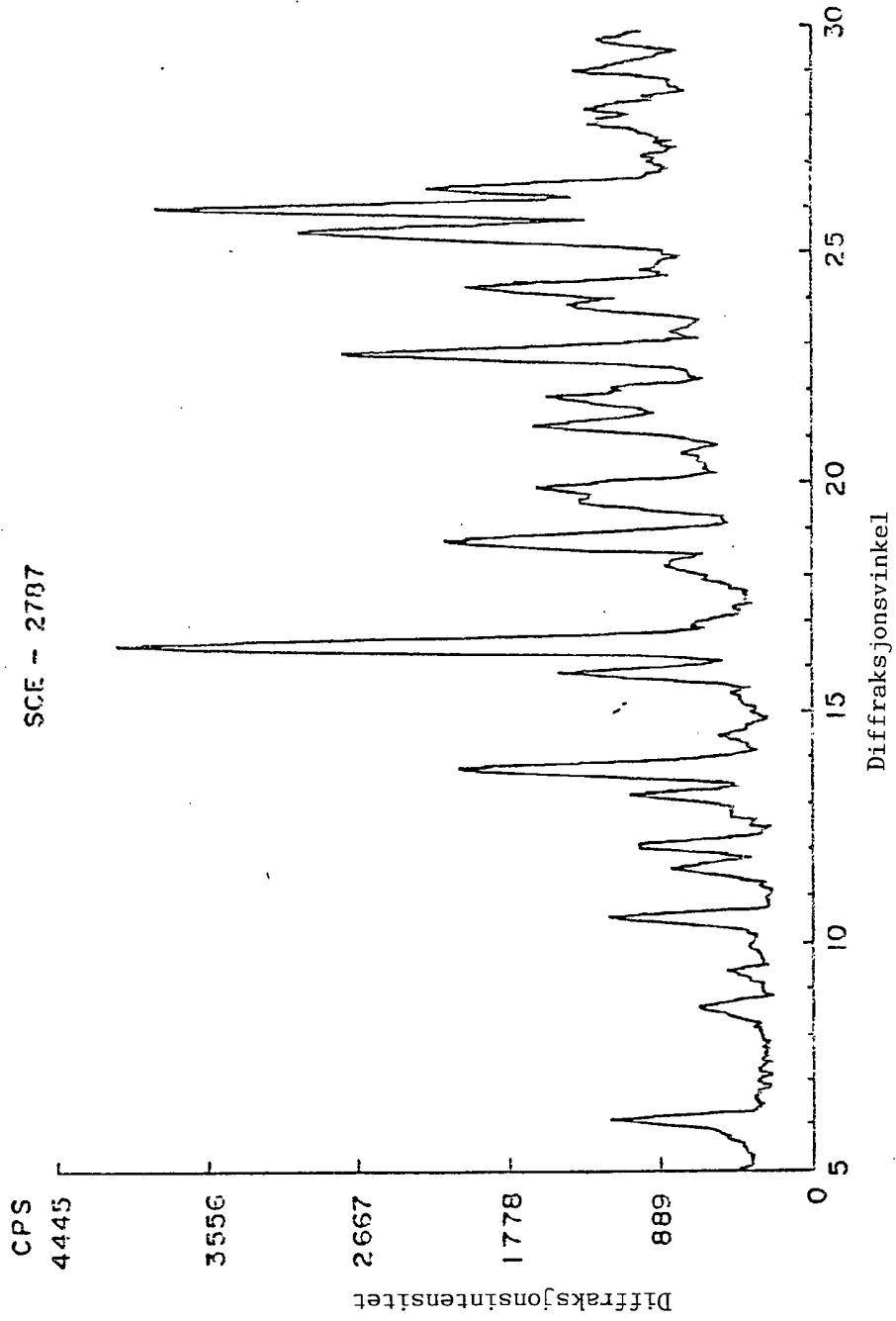
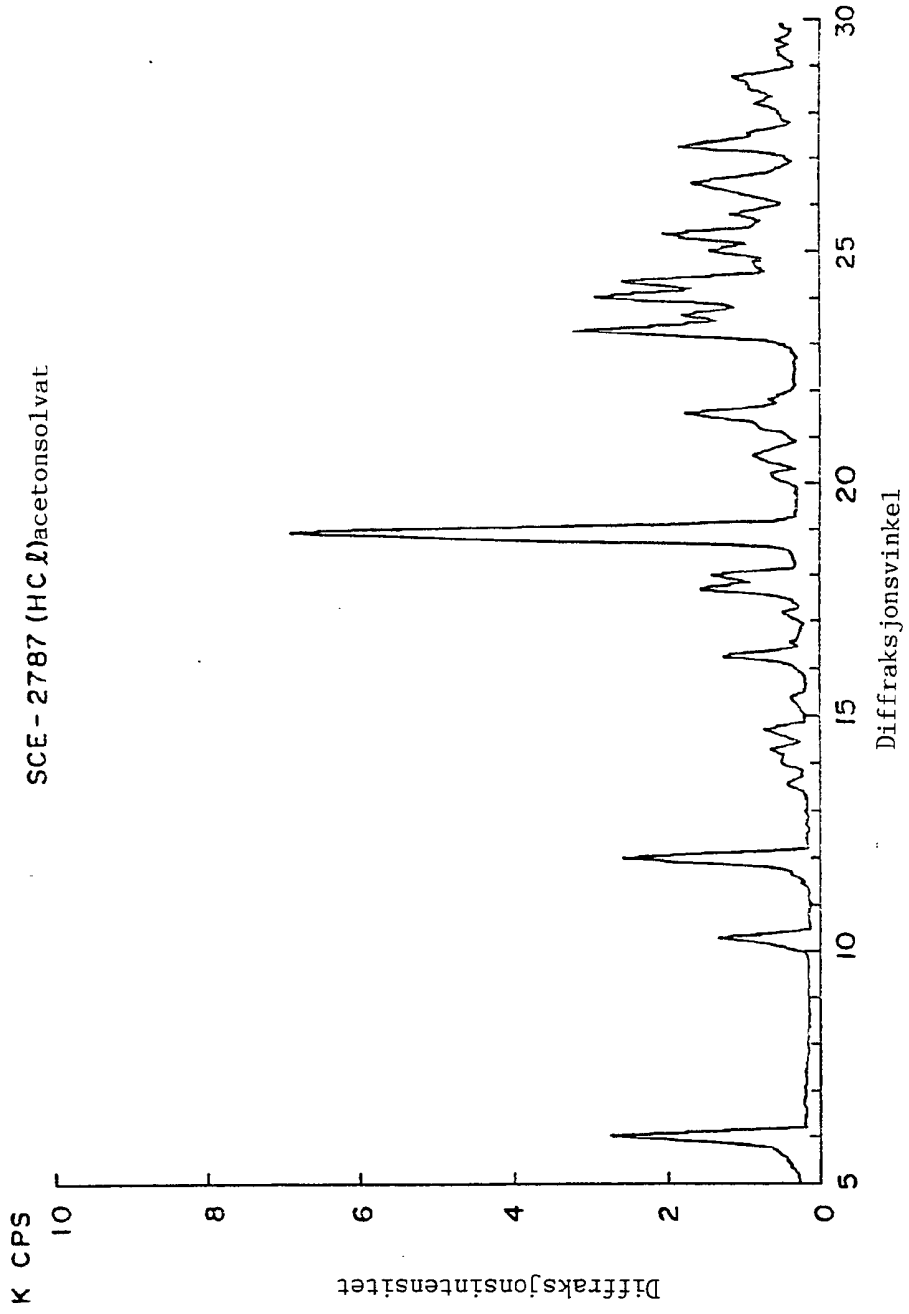


Fig. 3



171313

Fig. 4



171313

Fig. 5

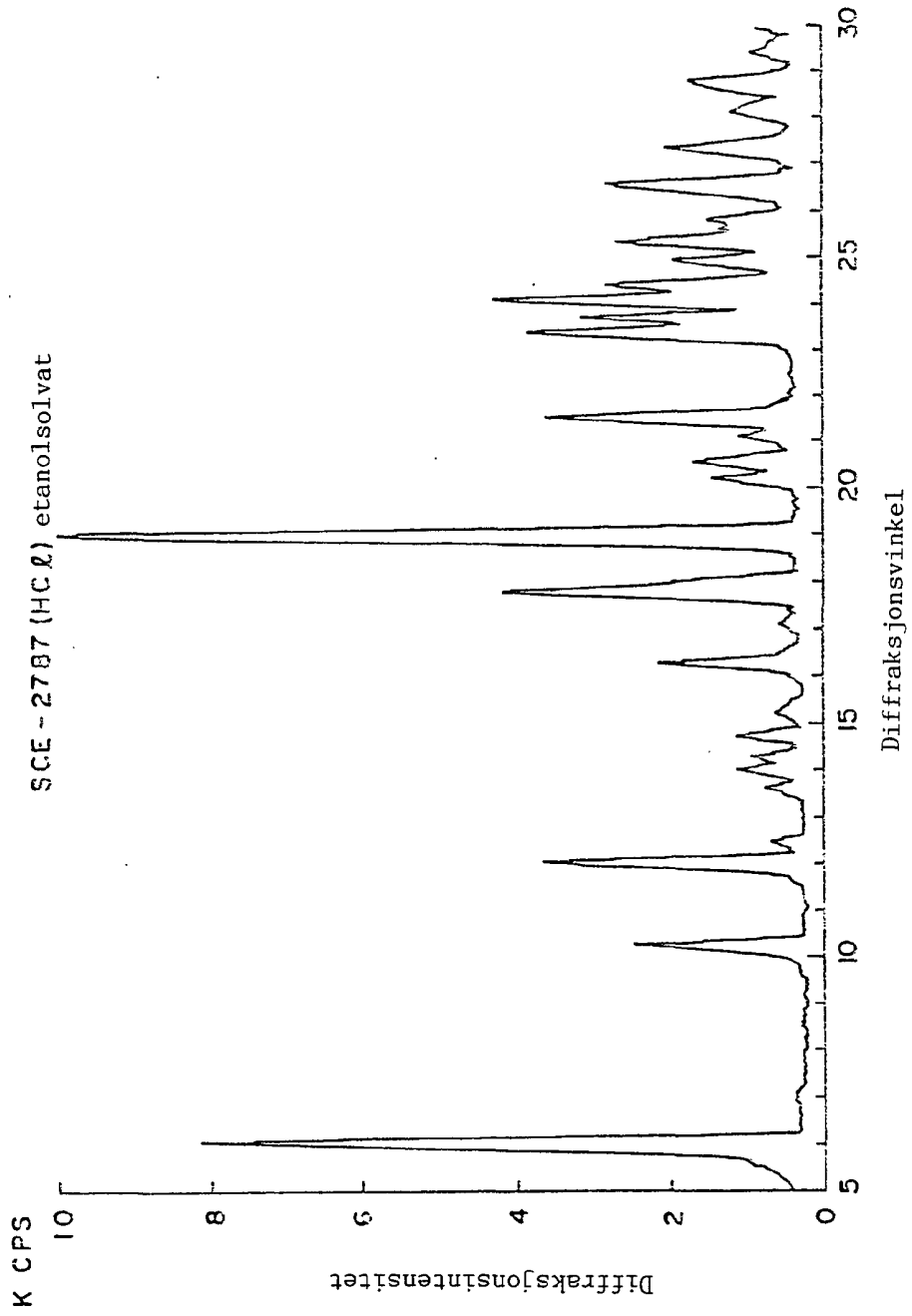


Fig. 6

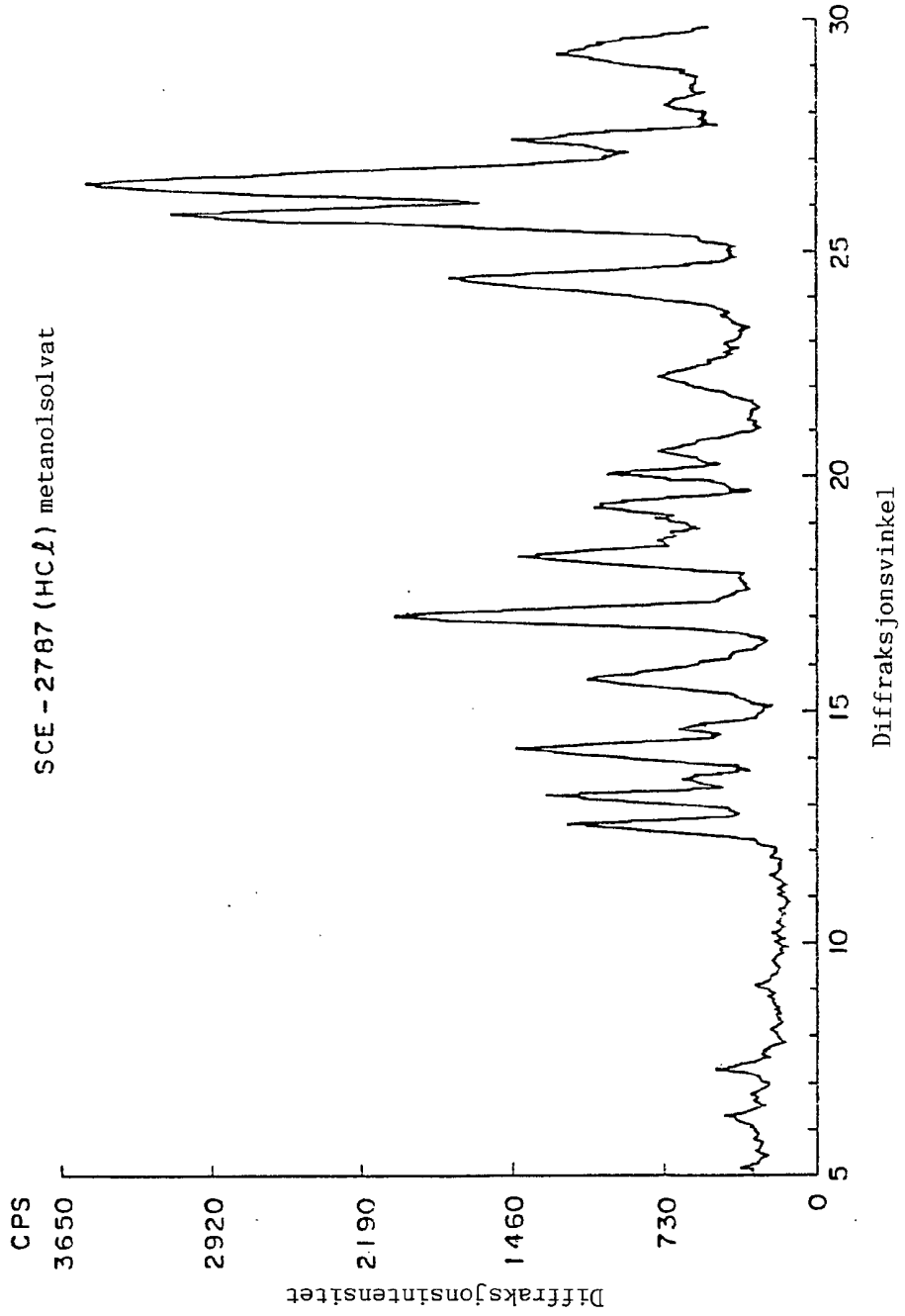


Fig. 7

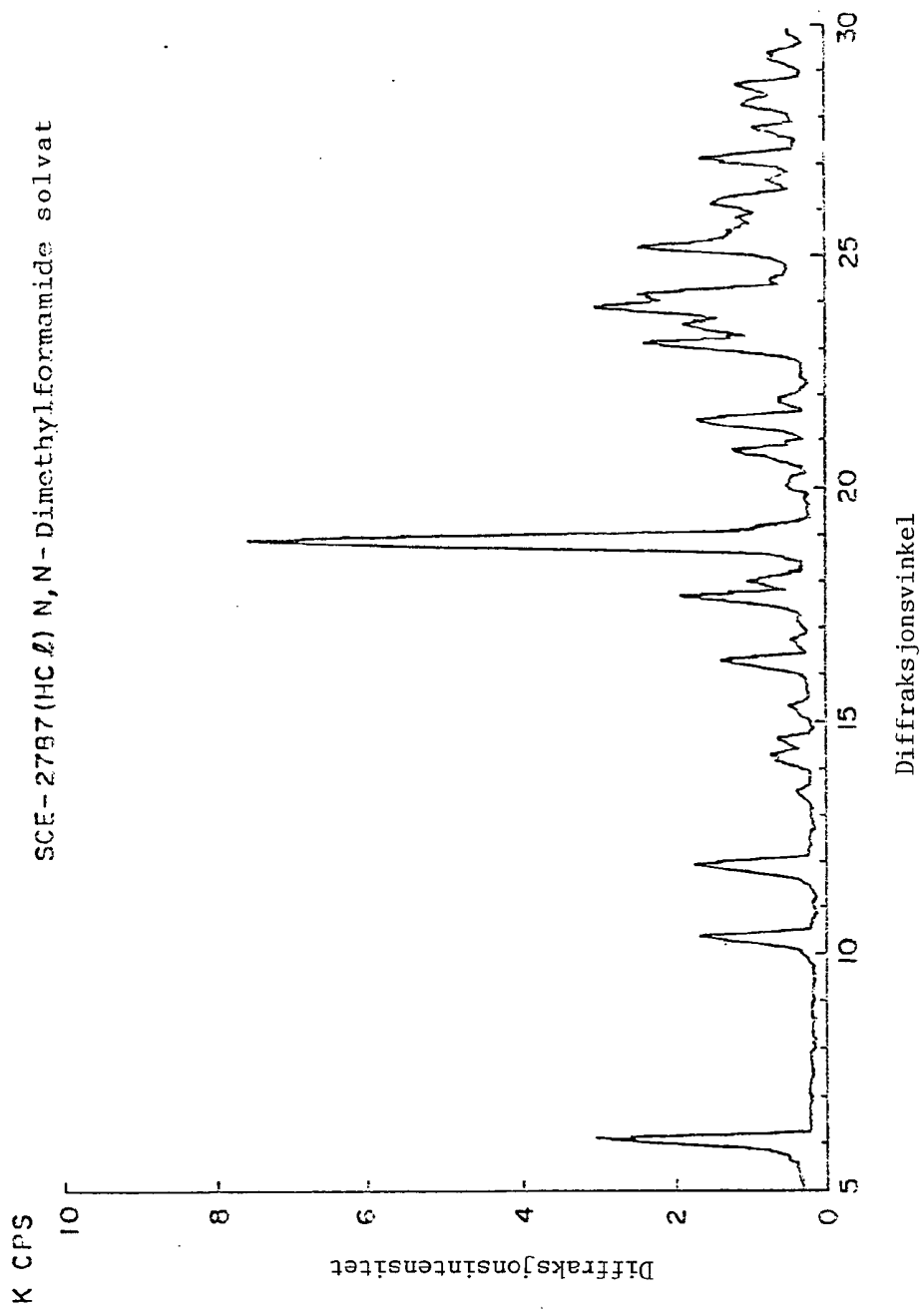
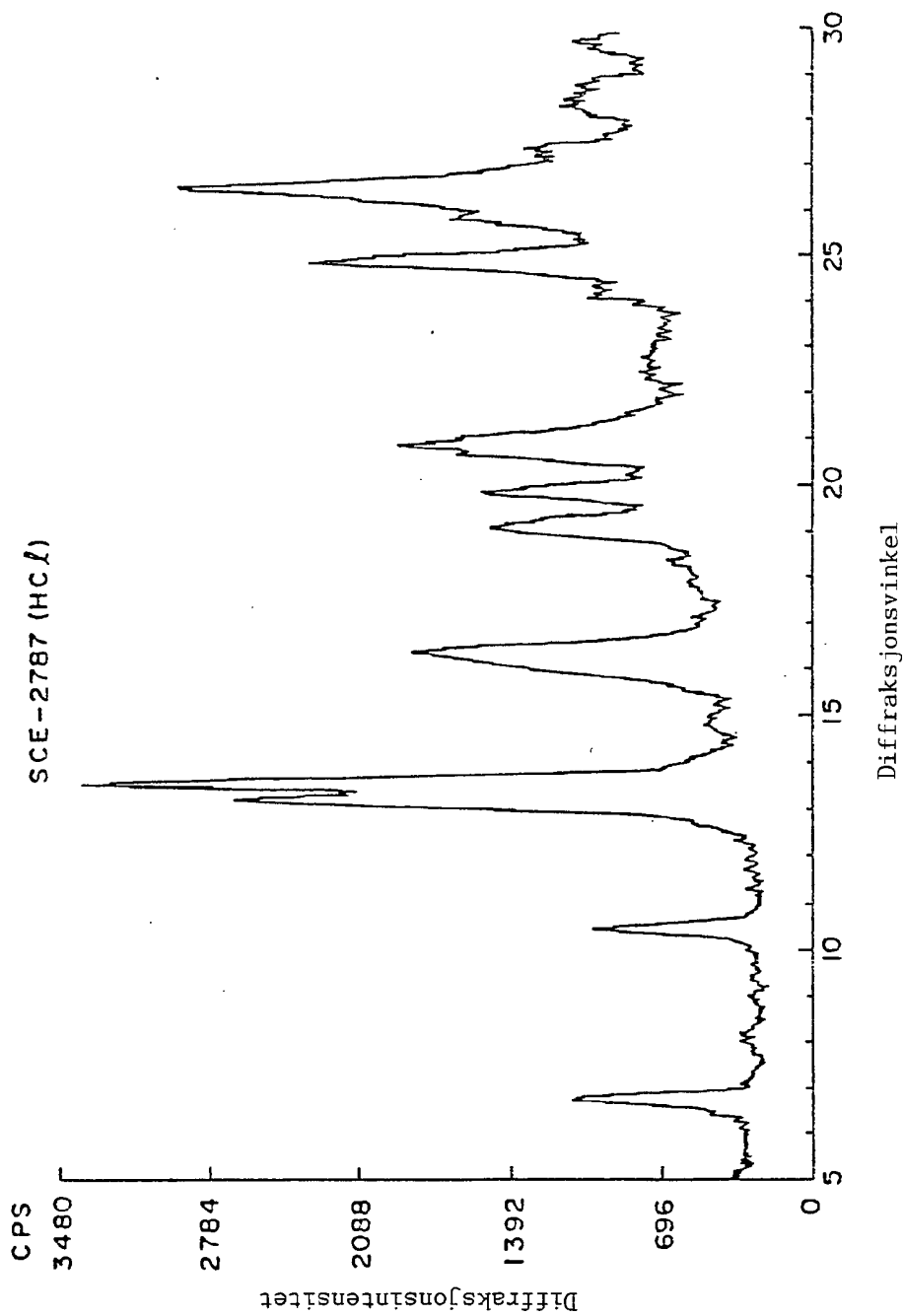
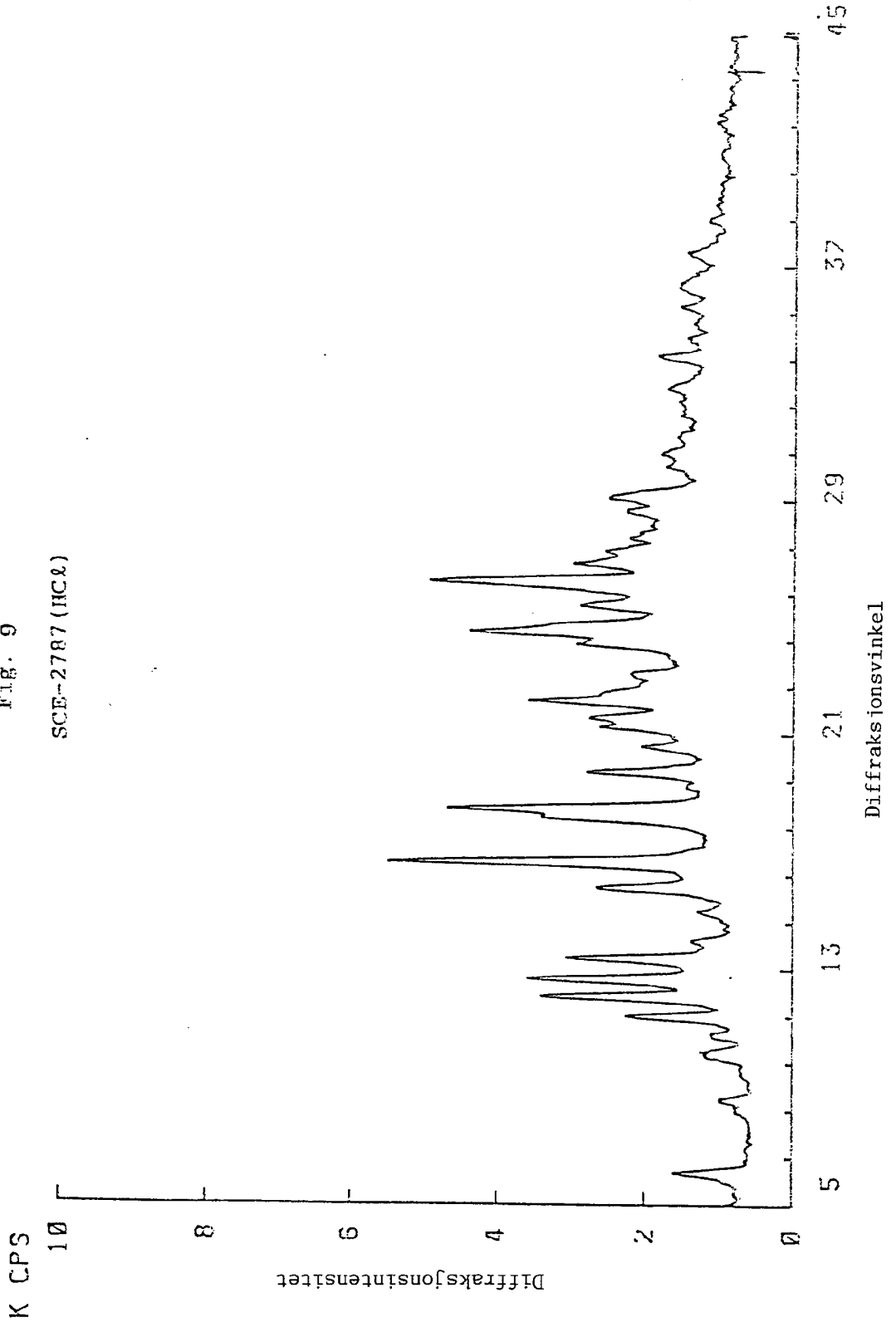


Fig. 8

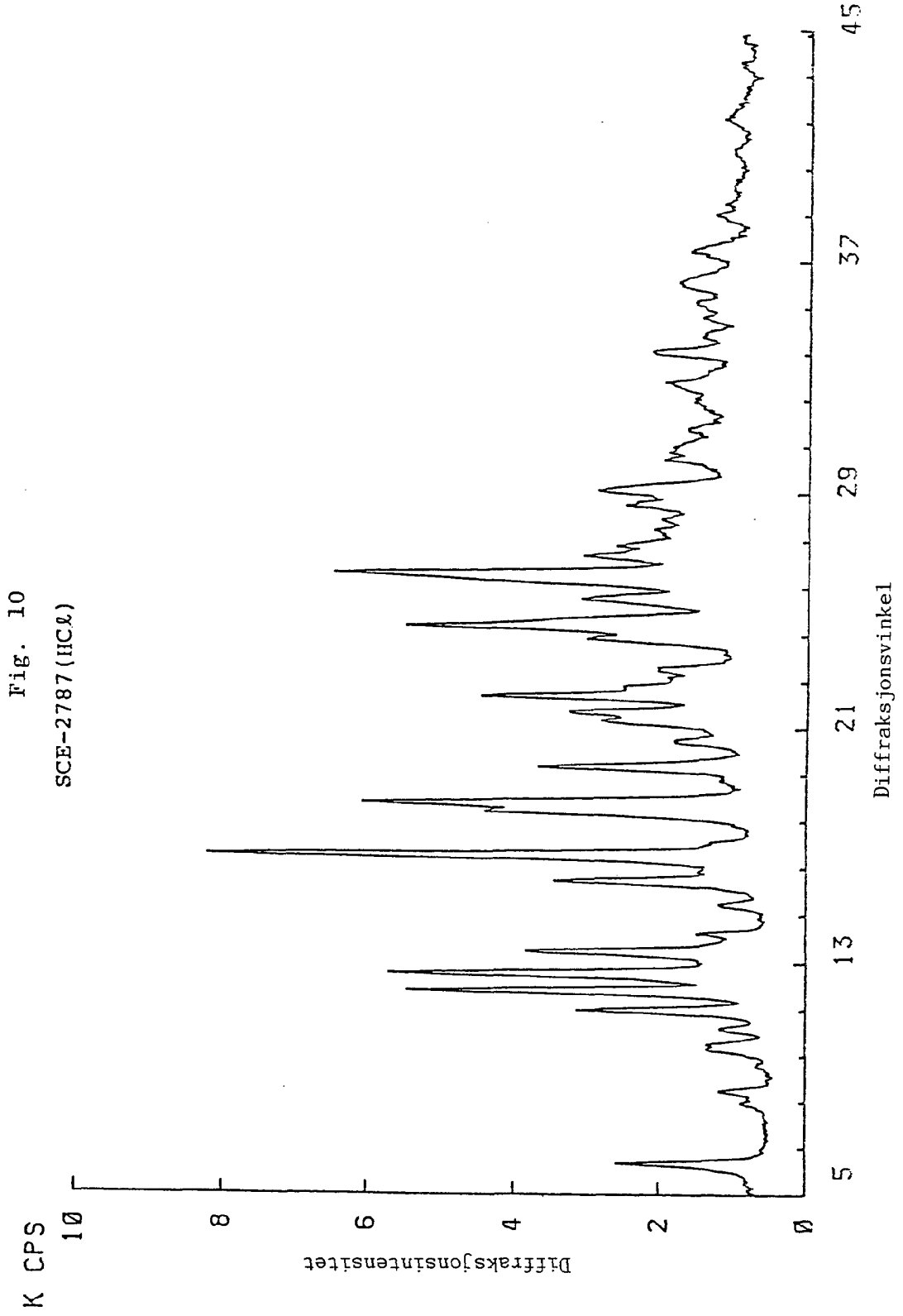


171313

FIG. 9
SCE-2787 (HCL)



171313



171313

Fig. 11
SCE--2787 (HCl)

