

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195747

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 16 12 76
(21) (PV 2294-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 12 75
(642922) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 05 79
(45) Vydáno 15 05 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/02
C 07 D 501/60 //
A 61 K 31/545

- (72) Autor vynálezu YANG KUO SHANG, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

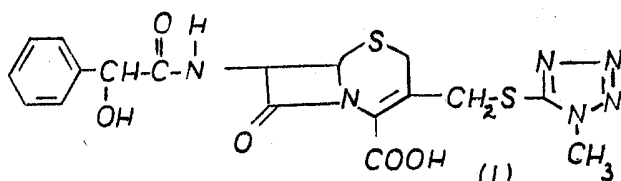
(54) Způsob výroby krystalické bezvodé sodné soli cefamandolu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby krystalické bezvodé sodné soli cefamandolu. Tímto názvem se označuje antibiotikum ze skupiny cefalosporinů, to jest kyselina

2

7-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová strukturního vzorce I,



kteřá byla popsána Ryanem v patentovém spise USA 3 641 021. Toto parenterální antibiotikum, cefamandol, se vyznačuje velmi širokým spektrem a vynikající účinností proti infekčním mikroorganismům gram-negativního typu. Ačkoliv lze cefamandol poměrně snadno připravit, je velmi obtížné získat farmaceuticky vhodnou sůl cefamandolu v krystalické podobě, která by byla dostatečně stálá a dostatečně čistá pro parenterální aplikaci.

Po velmi rozsáhlém výzkumu tohoto antibiotika byla připravena sodná sůl O-formylesteru cefamandolu v γ -krystalické podobě, jak je popsána v belgickém patentovém spisu 840 179. Tato krystalická forma

sodné soli O-formylderivátu cefamandolu je vhodná pro parenterální aplikaci, avšak nejlépe se podává, je-li formulována do farmaceutického prostředku spolu se slabou zásadou, jako je uhličitán sodný. Takovéto prostředky jsou popsány v patentovém spisu USA 3 928 592 (1975).

Stabilní, krystalická forma sodné soli cefamandolu, vhodná pro výrobu v průmyslovém měřítku a pro snadnou aplikaci, by vyloučila nutnost přípravy O-formylderivátu a tím by značně zjednodušila výrobu tohoto antibiotika.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby krystalické bezvodé formy sodné soli cefamandolu; tato forma bezvodé sodné soli

cefamandolu se snadno připravuje a je stabilní, jak je to žádoucí u prostředků obsahujících toto antibiotikum.

Vynález rovněž popisuje krystalický methanolát sodné soli cefamandolu. Tato forma je vhodným krystalickým meziproduktem při přípravě bezvodých krystalů sodné soli cefamandolu způsobem podle vynálezu.

Krystalická bezvodá sodná sůl cefamandolu se připravuje odstraněním rozpouštědla z krystalického solvátu sodné soli cefamandolu za sníženého tlaku.

Krystalická bezvodá sodná sůl cefamandolu je bílá mikrokrytalická tuhá látka, kterou lze nejlépe charakterizovat ohybovým obrazcem rentgenových paprsků práškového vzorku, jak je níže uveden. Ohybový obrazec byl získán zářením mědi, filtrovaným přes nikl (Cu: Ni) při vlnové délce $\lambda = 1,5405 \cdot 10^{-10}$ m. Meziplanární vzdálenosti jsou uvedeny ve sloupci se záhlavím „d“ a relativní intenzity ve sloupci se záhlavím „I/I₁“.

vzdálenost d	relativní intenzita I/I ₁
14,24	0,61
12,70	0,22
8,14	0,15
7,92	0,23
7,25	0,71
6,60	0,15
6,43	0,30
5,33	0,13
5,06	0,12
4,83	0,55
4,29	0,29
4,17	0,15
4,02	0,26
3,64	0,12
3,60	0,13
3,58	0,12
3,50	0,05
3,42	0,06
3,28	0,07
3,20	0,08
3,14	0,06
2,96	0,09
2,87	0,21
2,80	0,06
2,72	0,15
2,67	0,08
2,57	0,07
2,52	0,04
2,41	0,12
2,29	0,15

Při zkoumání stability krystalické bezvodé soli se ukázalo, že antibiotická účinnost ani krystalinita se prakticky nesnižují, uchovává-li se tato sůl týden při teplotě 60 °C.

Vynález rovněž popisuje krystalickou methanolátovou formu sodné soli cefamandolu. Této nové formy je možno použít k pří-

pravě krystalické bezvodé formy, jak bude v dalším blíže popsáno.

Krystalický methanolát, v dalším někdy označovaný jako methanolový solvát, je charakterizován svým ohybovým vzorcem rentgenových paprsků práškového vzorku, jak je níže uveden. Tento obrazec byl získán za použití záření mědi, filtrovaného přes nikl (Cu: Ni), o vlnové délce $\lambda = 1,5405 \cdot 10^{-10}$ m pro výpočet interplanárních vzdáleností a relativních intenzit.

vzdálenost d	relativní intenzita I/I ₁
15,22	0,06
14,24	1,00
12,99	0,25
8,75	0,18
7,92	0,19
7,65	0,45
7,16	0,46
6,93	0,25
6,62	0,18
5,48	0,15
5,30	0,07
5,11	0,26
4,98	0,47
4,79	0,40
4,64	0,19
4,22	0,08
4,15	0,07
3,76	0,11
3,89	0,28
3,70	0,18
3,58	0,19
3,49	0,22
3,35	0,13
3,12	0,09
2,93	0,06
2,89	0,17
2,79	0,10
2,76	0,08
2,66	0,09
2,56	0,07

Methanolátová forma obsahuje asi 6,0 hmotnostních % methanolu, což odpovídá molárnímu poměru methanolu k sodné soli cefamandolu 1 : 1.

Krystalický methanolový solvát je možno připravit krystalováním v podstatě čisté amorfní sodné soli cefamandolu z methyloalkoholu. Alternativně lze tento methanolát připravit z kyseliny cefamandolové tak, že se tato kyselina převede v methyloalkoholu na příslušnou sodnou sůl použitím sodné soli slabé kyseliny. Sodná sůl cefamandolu se vyloučí z roztoku jako krystalický methanolát. Jako soli slabých kyselin lze použít například octanu sodného, propionanu sodného, sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové a obdobných sodných solí slabých karboxylových kyselin, pokud se rozpouštějí v methanolu.

Krystalická forma methanolového solvátu

se s výhodou připravuje za použití prakticky čisté volné kyseliny cefamandolové takto:

Kyselina se rozpustí v methanolu a k roztoku se přidá nadbytek octanu sodného v methylalkoholovém roztoku. Roztok octanu sodného se přidává pomalu, aby nedošlo ke tvorbě gelu a přidávání se přerušuje, jakmile pH dosáhne hodnoty přibližně 6. Takto získaný roztok (krystalizační roztok) se ponechá stát, aby krystalizace proběhla úplně. Krystaly methanolového solvátu se odfiltrují a promyjí vhodným bezvodým organickým rozpouštědlem, například ethanolem nebo diethyletherem, načež se ponechají oschnout.

Krystalizační postup při přípravě methanolového solvátu se může provádět za teploty v rozmezí od 0° asi do 50 °C. Výhodné rozmezí teploty při krystalizaci je od 15 do 40 °C. V tomto výhodném teplotním rozmezí jsou výtěžky krystalického methanolátu v rozmezí asi od 90 asi do 95 %. Za teplot značně nad 40 °C jsou výtěžky obvykle nižší. Tak například za krystalizační teploty asi 50 °C činí výtěžek methanolátu asi 60 %.

Krystalizace methanolového solvátu se s výhodou provádí v prakticky bezvodém prostředí. Ačkoliv stopy nebo menší množství vody v krystalizačním roztoku nemají nepříznivý vliv na výtěžek krystalů methanolátu, může větší množství vody mít za následek vznik hydratovaného krystalického produktu spolu s methanolovým solvátém. Proto pro dosažení nejlepších výsledků se krystalizace provádí v prostředí bezvodého methanolu a za použití bezvodého octanu sodného. Výhodně se rovněž používá methanolu a bezvodého octanu sodného v chemicky čisté formě.

Methanolový solvát se získá v nejvyšších výtěžcích z koncentrovaného krystalizačního roztoku. Proto se tedy pro přípravu koncentrovaného krystalizačního roztoku sodné soli cefamandolu používá jak koncentrovaného roztoku volné kyseliny cefamandolové v methanolu, tak i koncentrovaného roztoku bezvodého octanu sodného v methanolu. Vhodnou koncentrací kyseliny cefamandolové v methanolu je asi 1 g kyseliny ve 2 až 3 ml methanolu.

Koncentrovaný roztok bezvodého octanu sodného v methanolu, obsahující přibližně 1 g bezvodého octanu sodného na 12 ml methanolu, je možno připravit za teploty místnosti vhodně takto: Nadbytek bezvodého octanu sodného se míchá v methanolu po několik minut, načež se nerozpuštěný podíl odfiltruje a filtrátu se potom může použít spolu s roztokem kyseliny cefamandolové v

methanolu k přípravě krystalizačního roztoku.

Methylalkohol je pro svou schopnost tvořit krystalický solvát se sodnou solí cefamandolu nezastupitelný. Pokusy připravit krystalické formy sodné soli cefamandolu za použití jiných alkoholů vedly ke vzniku amorfní soli. Jestliže se například při výše uvedeném postupu methylalkohol nahradí ethylalkoholem s úmyslem připravit ethanolát, získá se amorfní sodná sůl cefamandolu, nikoliv však ethanolový solvát.

Methanolový solvát je výchozí krystalickou formou pro bezvodou krystalickou sůl, jak již bylo uvedeno. Methanol z krystalizace methanolátové formy je možno odstranit za sníženého tlaku, čímž vznikne krystalická bezvodá forma.

Výše popsanou bezvodou krystalickou formou sodné soli cefamandolu je možno připravit z methanolového solvátu. Methanol z krystalizace methanolového solvátu se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá bezvodá krystalická forma.

Přeměna methanolového solvátu v bezvodou krystalickou formu se provádí za sníženého tlaku při teplotě v rozmezí 25 až 45 °C, s výhodou při teplotě přibližně 40 °C.

Krystalickou bezvodou formu je možno skladovat ve větších množstvích v uzavřených zásobnících pro následné formulování. Alternativně ji lze připravit v podobě jednotlivých dávek v uzavřených ampulkách, určených pro parenterální aplikaci při léčbě infekčních onemocnění. Krystalický methanolový solvát je meziproduktem pro přípravu krystalické bezvodé formy.

Dále uvedený příklad vynález blíže objasňuje.

Příklad

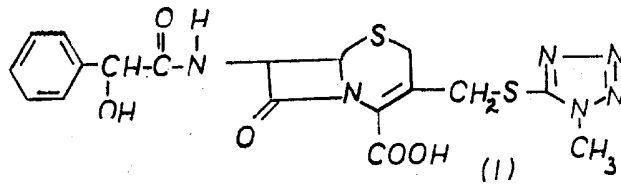
Bezvodá forma sodné soli cefamandolu

Rozpuštěním 4,0 kg kyseliny cefamandolové v 8,8 litru methanolu za míchání se připraví roztok této kyseliny. Ke vzniklému roztoku se za intenzivního míchání přidá roztok 0,98 g bezvodého octanu sodného v 9,0 litrech methanolu rychlostí přibližně 0,25 litru za 1 minutu. Po skončení přidávku se suspenze krystalů 1 hodinu míchá, načež se krystaly methanolového solvátu odfiltrují přes Büchnerovu nálevku a na filtru se promyjí směsí 1 litru methanolu a 1 litru ethanolu. Promyté krystaly se suší v tenké vrstvě na liskách, které se vloží do Stokesovy sušárny, kde se suší za tlaku 3,733 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Suché krystaly bezvodé formy se nasypano do zásobníků z nažloutlého skla, v nichž se produkt po uzavření skladuje.

PREDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby krystalické bezvodé sodné soli cefamandolu, tj. kyseliny 7-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové vzorce I,

xy-2-fenyl-acetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové vzorce I,



vyznačující se tím, že se krystalický methanolový solvát sodné soli kyseliny 7-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(1-methyl-

-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové podrobí působení sníženého tlaku při teplotě v rozmezí 25 až 45 °C.