

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248725
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 28 11 84
(21) {PV 9120-84}
- (32) {31} {33} Právo přednosti od 01 12 83
{556887} Spojené státy americké
- (40) Zveřejněno **12 06 86**
- (45) Vydáno 15 03 88

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 501/22

[72]

Autor vynálezu

ENGEL GARY LOWELL, GREENWOOD, INDIANA, INDELICATO JOSEPH
MICHAEL, GREENWOOD, INDIANA, ROSE HARRY ALBERT,
INDIANAPOLIS, INDIANA, McSHANE LAWRENCE JOSEPH,
INDIANAPOLIS, INDIANA, YANG KUO SHANG, GREENWOOD,
INDIANA {Sp. st. a.}

[73]

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA {Sp. st. a.}

[54] Způsob výroby krystalického monohydrátu cefalexin-hydrochloridu

1

2

Způsob výroby krystalického monohydrátu cefalexin-hydrochloridu hydratací krystalického solvátu cefalexin-hydrochloridu s alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku prováděnou kontaktem tohoto solvátu s atmosférou mající relativní vlhkost od 10 do 50 %.

Vyráběný monohydrát, který je antibi-
tický účinný, se výborně hodí jako účinná
látka do lékových forem využívajících apli-
kačního principu osmotické pumpy.

Vynález popisuje nové deriváty cefalosporinu, zejména nového krystalického hydrochloridu cefalexin-monohydrátu, a způsob jejich výroby z určitých nových krystalických alkanolových solvátů.

V posledním desetiletí bylo věnováno značné úsilí vývoji dávkovacích systémů s řízeným uvolňováním účinné látky, na principu tzv. osmotické pumpy — viz například F. Theuwes, „Elementary Osmotic Pump“, J. Pharm. Sci., sv. 64, 1975, str. 1987 až 1991 a americké patentové spisy č. 3 845 770, 3 977 404, 4 008 719, 4 014 334, 4 016 880, 4 034 758, 4 036 227, 4 036 228, 4 096 238, 3 916 899, 4 111 203, 4 116 241, 4 160 020, 4 200 098 a 4 210 139.

Aby bylo možno účinnou látku v takovémto dávkovacím systému použít, musí být tato látka dostatečně rozpustná ve vodě nebo/a v tělních tekutinách, což umožní vznik dostatečně odlišného osmotického tlaku k uvolnění léčiva z příslušného zařízení. Účinná látka musí být rovněž dostatečně stálá, aby si uchovala svoji farmaceutickou účinnost během celé doby svého uvolňování.

Ukázalo se, že cefalexin-monohydrát, tj. monohydrát 7-[D-2-amino-2-fenylacetamido]-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (viz americký patentový spis č. 3 655 656) je pokud jde o léčbu bakteriálních infekcí v humánní medicíně nesmírně cenný, jeho farmakokinetické vlastnosti však jsou takového rázu, že je nejúčinnější při vícenásobné aplikaci. Zdálo by se tedy, že tato sloučenina je ideálním kandidátem pro použití v osmoticky řízeném uvolňování účinné látky, jak je popsáno výše, čímž by bylo možno snížit četnost dávek.

Zatímco cefalexin-monohydrát se výtečně hodí k zpracování na obvyklé lékové formy, jako jsou kapsle a tablety, není bohužel vhodný pro použití jako účinná látka v lékových formách využívajících aplikačního principu osmotické pumpy, a to především pro svoji poměrně nízkou rozpustnost ve vodě a z ní vyplývajícího nízkého osmotického tlaku jejího roztoku.

Pokusy řešit tento problém přípravou krystalické sodné soli monohydrátu selhaly, protože i když tento materiál měl přijatelnou rozpustnost (552 mg/ml vody), rychle se v roztoku rozkládal — jeho stálost při teplotě místnosti byla nižší než 2 hodiny.

Další pokusy o přípravu hydrochloridu cefalexin-monohydrátu v krystalické formě běžnými postupy selhaly úplně (v této souvislosti se nesmí zapomínat na to, že amorfní cefalosporinové deriváty jsou obecně nestálé, a že jedině krystalické formy cefalexinu mají natolik dostatečnou stabilitu, aby je bylo možno používat ve farmaceutických prostředcích). Pouze díky náhodnému objevu, jak je popsáno dále, a následujícímu vývoji nové syntézy spojené s neobvyklou transformací krystalové mřížky se konečně podařilo syntetizovat sloučeninu po-

dle vynálezu, tj. krystalický monohydrát cefalexin-hydrochloridu.

V souladu s tím tedy vynález poskytuje krystalický monohydrát hydrochloridu cefalexinu.

Tato nová krystalická sůl je neobyčejně rozpustná ve vodě a při 37 °C tvoří nasycený roztok obsahující 766 mg sloučeniny v 1 ml destilované vody. Tento roztok má hodnotu pH zhruba 0,5, přičemž jeho osmotický tlak je 14,3 MPa. Tyto hodnoty ostře kontrastují s odpovídajícími hodnotami pro cefalexin-monohydrát, jeho rozpustnost činí pouze 12,6 mg na 1 ml destilované vody, přičemž vzniklý roztok má pH 3,2 a osmotický tlak pouze 0,15 MPa.

Tato vysoká rozpustnost monohydrátu cefalexin-hydrochloridu rovněž umožňuje dosažení vysoké hladiny cefalexinu v krvi bezprostředně po aplikaci v běžných lékových formách, jako jsou tablety a kapsle.

Nová krystalická sůl podle vynálezu má následující rentgenové difrakční vlastnosti (práškový snímek, Debye-Scherrerova komůrka 114,6 mm, měděná antikatoda filtrovaná niklem, $1,5418 \cdot 10^{-10}$ m).

mezirovinná vzdálenost d (10^{-10} m)	relativní intenzity I/I ₁
14,03	1,00
7,08	0,33
5,42	0,33
4,63	0,73
4,41	0,27
4,31	0,13
4,17	0,47
3,99	0,13
3,78	0,40
3,70	0,27
3,55	0,53
3,38	0,20
3,21	0,07
3,12	0,07
3,03	0,07
2,85	0,13
2,73	0,03
2,65	0,03
2,59	0,03
2,53	0,13
2,37	0,20
2,29	0,13
2,18	0,03
2,14	0,03
1,996	0,13
1,959	0,07

Jak již bylo uvedeno výše, bylo s překvapením zjištěno, že krystalický monohydrát cefalexin-hydrochloridu je možno připravit z odpovídajících krystalických solvátů cefalexin-hydrochloridu s alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku.

Autoři vynálezu připravili nový krystalický ethanolový solvát cefalexin-hydrochloridu a byli překvapeni jeho nestálostí.

Tito autoři objevili, že za určitých podmínek relativní vlhkosti dochází k nanejvyšší neobvyklé transformaci. Za takovýchto podmínek totiž molekuly vody vytěsňují molekuly ethanolu z krystalové mřížky za vzniku monohydrátu podle vynálezu. Zajímavé je, že rentgenové difrakční obrazce práškových vzorků těchto dvou solvátů, i když jsou si podobné, nejsou identické, což svědčí o tom, že proběhne-li vytěsnění, dojde k přesmyku kostry krystalové mřížky.

Dalšími studiemi bylo zjištěno, že k stejnému vytěsňování dochází ve větší nebo menší míře u všech krystalických solvátů s alkanoly obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku.

Předmětem vynálezu je způsob výroby krystalického monohydrátu cefalexin-hydrochloridu, který spočívá v hydrataci krystalického solvátu cefalexin-hydrochloridu s alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku. Tato hydratace se s výhodou provádí tak, že se příslušný solvát vystaví působení atmosféry, obvykle vzduchu, s relativní vlhkostí zhruba od 10 do 50 %. Uspokojivé rychlosti konverze se dosahuje při teplotě zhruba od 10 do 50 °C. Obecně platí, že čím vyšší je teplota, tím nižší má být relativní vlhkost.

Hydratace alkanolového solvátu nejnanejví probíhá v případě methanolového a ethanolového solvátu. Dovést hydrataci propanolového a butanolového solvátu k úplnému ukončení je mnohem obtížnější.

Výchozí krystalický alkanolový solvát podle vynálezu je možno připravit tak, že se k ankanolové suspenzi cefalexin-monohydrátu přidá nadbytek chlorovodíku nebo kyseliny chlorovodíkové. Při přípravě solvátů s alkanoly obsahujícími 1 až 2 atomy uhlíku se s výhodou používá bezvodý, tj. plynný chlorovodík. Naproti tomu solváty s alkanoly obsahujícími 3 až 4 atomy uhlíku se s výhodou vyrábějí za použití vodné kyseliny chlorovodíkové.

Alkanolový solvát cefalexin-hydrochloridu obvykle z reakčního roztoku vykristaluje. Této krystalizaci je možno napomoci ochlazením (výhodná krystalizační teplota se pohybuje od 15 do 25 °C, nejnanejví od 20 do 22 °C) nebo přidáním nerozpouštědla, jako uhlovodíkového rozpouštědla, například hexanu. Krystalizaci lze rovněž napomoci naočkováním krystaly hydrochlorid-monohydrátu nebo alkanolátu.

Krystalické alkanolové solváty cefalexin-hydrochloridu jsou nové a rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

I když krystalické intermediární alkanolové solváty cefalexin-hydrochloridu jsou za bezvodých podmínek poměrně stálé, jsou-li vystaveny působení atmosféry s relativní vlhkostí vyšší než zhruba 10 % stávají se nestálými a přeměňují se na polymorfní monohydrát podle vynálezu. Stupeň této konverze se mění v závislosti na velikosti částic solvátu, na relativní vlhkosti atmo-

sféry, jejímuž působení je solvát vystaven a na okolní teplotě. Pokud intermediární solvát se vystaví působení atmosféry s vysokou relativní vlhkostí, nevznikne monohydrát s krystalickou strukturou podle vynálezu, ale amorfní hmota.

V souhlase s výhodným provedením způsobu podle vynálezu se ethanolový solvát hydrochloridu vystaví působení vzduchu o relativní vlhkosti zhruba 20 až 40 %, při teplotě cca 20 až 50 °C. Za těchto podmínek je konverze na krystalický monohydrát hydrochloridu prakticky úplně ukončena zhruba za 1 až 15 dnů.

Krystalický monohydrát cefalexin-hydrochloridu podle vynálezu je užitečný jako antibakteriální činidlo účinné při orálním podání a je zvláště vhodný pro zpracování na shora popsané prostředky s postupným uvolňováním účinné látky nebo na běžné dávkovací formy, jako jsou tablety nebo kapsle. Tak je možno popisovanou látku mísit s obvyklými nosiči a pomocnými látkami, jako jsou sacharosa, polyvinylpyrrolidon, kyselina stearová, škrob apod., a směsí popřípadě plnit kapsle nebo z ní lisovat tablety. Výhodnou lékovou formou je tableta pro chemoterapeutické použití v humánní medicíně, která umožňuje prakticky okamžité uvolnění účinné látky do biologického systému.

Tyto farmaceutické prostředky obsahují zhruba od 10 do 98 % hmotnostních účinné látky, například zhruba od 200 do 1200 miligramů účinné látky, a ke kontrole a prevenci bakteriálních infekcí se podávají pacientům v humánní medicíně v jedné nebo několika dávkách denně. Popisovanou sloučeninu lze rovněž mísit s polymery připravenými z polymerizovatelných materiálů, jako jsou estery kyseliny methakrylové, glykoly, hydroxykyseliny, jako kyselina mléčná apod., a ze směsí lisovat tablety nebo podobné lékové formy.

I když monohydrát cefalexin-hydrochloridu v krystalické formě je možno upravovat pro orální podání za použití obvyklých metod přípravy kapslí nebo tablet, jak je popsáno výše, je nicméně ideálně vhodný k zpracování na dávkovací formy s postupným řízeným uvolňováním účinné látky, zejména za využití osmoticky ovládané technologie dávkování účinné látky řízenou rychlostí. Má-li být daná sloučenina vhodná k aplikaci pomocí osmotické pumpy, musí být dostatečně rozpustná ve vodě nebo podobné tekutině, aby mohlo docházet k jejímu rozpouštění po dobu potřebnou ke kontinuálnímu dávkování farmakologicky účinných množství v žádaném časovém rozmezí, a musí být natolik stálá, aby si vzniklý roztok uchoval terapeutickou účinnost po celou dobu aplikace. Sloučenina podle vynálezu jedinečně splňuje tyto požadavky na rozpustnost, osmotický tlak roztoku a stabilitu.

Množství monohydrátu cefalexin-hydrochloridu přítomné v osmoticky ovládaném dávkovacím zařízení nehraje rozhodující úlohu, obvykle se však jedná o množství rovné nebo vyšší než je množství potřebné k osmotickému ovládnutí daného zařízení po celé žádané období uvolňování účinné látky tak, aby po celé toto žádané období byla zajištěna přítomnost účinné látky v žádané terapeutické výši.

Navíc pak monohydrát cefalexin-hydrochloridu podle vynálezu, který má krystalickou strukturu, je možno snadno vyrobit ve farmaceuticky přijatelném stupni čistoty vzhledem k tomu, že obsah kontaminujícího alkanolu s 1 až 2 atomy uhlíku je možno snížit pod 2, normálně pod 1 % hmotnostní. Nový polymorfní monohydrát podle vynálezu tedy normálně existuje ve farmaceuticky přijatelném stupni čistoty vyšším než 98 %, výhodně a obvykle vyšším než 99 % hmotnostních.

V souladu s tím tedy vynález popisuje rovněž farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou látku krystalický monohydrát cefalexin-hydrochloridu v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo pomocnými látkami.

Antibakteriálně účinné množství monohydrátu cefalexin-hydrochloridu se pohybuje zhruba od 1 do 30 mg/kg tělesné hmotnosti živočicha. I když monohydrát cefalexin-hydrochloridu vykazuje velmi podobnou účinnost jako monohydrát cefalexinu, je pravděpodobné, že se při aplikaci monohydrátu cefalexin-hydrochloridu v důsledku jeho neobvykle vysoké rozpustnosti dosahuje vyšších hladin účinné látky v krvi a rychlejšího nástupu účinku než při aplikaci běžného komerčního cefalexin-monohydrátu. Sloučenina podle vynálezu má tedy vyšší schopnost okamžitého uvolnění z lékové formy, jako tablety.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Ethanolový solvát cefalexin-hydrochloridu

100 g cefalexin-monohydrátu se suspenduje ve 300 ml absolutního ethanolu, suspenze se zahřeje na 25 °C a uvádí se do ní plynný chlorovodík tak dlouho, až všechny pevné částice přejdou do roztoku. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C, pak se ochladí na 0 °C a míchá se ještě 2 hodiny. Krystalický produkt se odfiltruje a promyje se nejprve 200 ml směsí stejných objemových dílů ethanolu a ethylacetátu a pak 200 ml ethylacetátu. Produkt byl identifikován jako ethanolový solvát cefalexin-hydrochloridu. Výtěžek činí 53 g.

NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,2 (triplet, 3H),
2,02 (singlet, 1H),
3,23 (kvartet, 2H),
3,65 (kvartet, 2H),
5,0 (dublet, 1H),
5,3 (singlet, 1H),
5,61 (dublet, 1H),
7,59 (singlet, 5H).

Rentgenová difraktografie (práškový snímek, měřeno za použití difraktometru s niklem filtrovanou měděnou antikatodou při $1,5405 \cdot 10^{-10}$ m):

mezirovinná vzdálenost d (10^{-10} m)	relativní intenzity I/I ₁
14,48	1,00
10,04	0,005
9,16	0,01
8,58	0,02
7,34	0,095
6,10	0,055
5,75	0,05
5,48	0,175
5,08	0,01
4,62	0,035
4,32	0,035
4,02	0,025
3,97	0,025
3,78	0,01
3,72	0,035
3,68	0,06
3,43	0,01
3,36	0,06
3,16	0,035
3,04	0,035
2,74	0,01
2,54	0,01
2,52	0,025
2,45	0,01
2,42	0,015

Příklad 2

Monohydrát cefalexin-hydrochloridu

K suspenzi 45 kg cefalexin-monohydrátu ve 168 litrech absolutního ethanolu se za míchání během 30 minut po částech přidá 5,7 kg chlorovodíku. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 25 °C, pak se ochladí na 10 °C a další 2 hodiny se míchá. Vyloučená krystalická sraženina se odfiltruje a promyje se nejprve 24 litry směsí stejných objemových dílů ethanolu a hexanu a pak 22 litry hexanu. Filtrační koláč je podle NMR spektroskopie tvořen ethanolovým solvátům cefalexin-hydrochloridu (NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v příkladu 1).

Elementární analýza:

pro $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot HCl \cdot CH_3CH_2OH$

vypočteno:

50,29 % C, 5,63 % H, 9,77 % N, 7,46 % S,
8,25 % Cl;

nalezeno:

50,03 % C, 5,45 % H, 9,84 % N, 7,35 % S,
8,37 % Cl.

Shora získaný filtrační koláč tvořený ethanolovým solvátém se na dva týdny vystaví při teplotě 25 až 30 °C působení vzduchu o relativní vlhkosti cca 35 %, čímž se získá 31,76 kg monohydrátu cefalexin-hydrochloridu.

NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

2,06 (singlet, 3H),
3,30 (kvartet, 2H),
5,0 (dublet, 1H),
5,32 (singlet, 1H),
5,68 (dublet, 1H),
7,61 (singlet, 5H).

IČ (KBr-technika):

3 290 cm^{-1}
3 120
1 760
1 710
1 680
1 560
1 490

Analýza obsahu vody (Karl Fisher): 4,48 proc. ($n=4$), což odpovídá přítomnosti cca 1 mol vody.

Obsah zbylého ethanolu byl stanoven na 0,68 %.

Elementární analýza monohydrátu cefalexin-hydrochloridu:

pro $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot HCl \cdot H_2$

vypočteno:

47,82 % C, 5,02 % H, 10,46 % N, 7,98 % S,
8,82 % Cl,

nalezeno:

48,03 % C, 4,82 % H, 10,27 % N, 7,87 % S,
8,90 % Cl.

Při diferenčně termické analýze bylo zjištěno, že sloučenina má velké široké endothermické minimum při 109 °C, které se zdá nasvědčovat ztrátě těkavých podílů, a ostré exothermické maximum, které je možno přisoudit rozkladu sloučeniny.

Termogravimetrická analýza dokládá hmotnostní ztrátu počínající při 63 °C, která vede k hmotnostnímu úbytku 5,7 % při teplotě 135 °C. Při 150 °C začíná další hmotnostní úbytek, který pokračuje během rozkladu sloučeniny.

Rentgenové difrakční vlastnosti práškového vzorku sloučeniny odpovídají údajům uvedeným výše pro monohydrát cefalexin-hydrochloridu.

Příklad 3

Účinek vlhkosti na rychlost přeměny ethanolového solvátu cefalexin-hydrochloridu na monohydrát cefalexin-hydrochloridu byla studována rentgenovou difraktografií vzorků ethanolového solvátu po jejich skladování při teplotě 25 °C v komůrkách s různými relativními vlhkostmi. Přeměna ethanolového solvátu na monohydrát byla sledována vymizením maxima v rentgenogramu s hodnotou d cca $7,34 \cdot 10^{-10}$ m.

Výsledky shora popsánoho studia jsou shrnuty v následující tabulce I.

TABULKA I

Vymizení maxima $7,34 \cdot 10^{-10}$ m v rentgenogramu při skladování vzorku při teplotě 25 °C a různé relativní vlhkosti

čas (hodiny)	relativní vlhkost (%)			
	0	20	32	40
0	19 jednotek	19 jednotek	19 jednotek	19 jednotek
24	18	10	7	2
48	17	8	5	1
72	—	6	4	—
144	—	4	2	0
260	—	2	1	—
888	—	1	0	—

Poznámka:

pomlčka „—“ znamená, že v daném případě nebyl odečet proveden

Vzorek ethanolového solvátu skladovaný při relativní vlhkosti 70 % se úplně rozpustí během 24 hodin.

Příklad 4

Stabilita monohydrátu cefalexin-hydrochloridu

Vzorek monohydrátu cefalexin-hydrochloridu z příkladu 2 se podrobí analýze vysokotlakou kapalinovou chromatografií, podle

niž obsahuje 84,6 % cefalexinu, což odpovídá monohydrátu cefalexin-hydrochloridu o čistotě 99,2 % — zbytek je prakticky tvořen vesměs ethanolom).

Vzorky tohoto materiálu se delší dobu skladují při různých teplotách a periodicky se sledují vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) a titrací podle Karl Fischera (KF).

Výsledky shora popsané studie jsou uvedeny v následující tabulce II:

TABULKA II

Stabilita monohydrátu cefalexin-hydrochloridu při skladování

čas zkoušky (měsíce)	5 °C*)		25 °C		40 °C		50 °C	
	HPLC*)	KF	celkem	HPLC*)	KF	celkem	HPLC*)	KF
zahájení pokusu	84,01	5,58	89,59	84,01	5,58	89,59	84,01	5,58
1,5	81,42	6,28	87,70	84,01	5,47	89,93	85,06	5,50
3	80,34	5,25	85,59	84,42	4,81	89,23	84,41	4,63
6	78,86	5,60	87,40	86,52	4,23	90,75	86,34	4,38
9	80,95	6,20	87,15	84,10	5,28	84,38	83,16	5,19
12	77,77	9,07	86,84	83,33	6,97	90,30	83,83	4,71
			celkem			celkem		celkem

Legenda:

*) tento vzorek byl vložen do nádoby z plastické hmoty prostupné pro vlhkost a uložen v chladničce s atmosférou zcela nasycenou vlhkostí. Předpokládá se, že tento neustálý styk s vysokou vlhkostí přispěl k pozorovanému rozkladu a zvýšení obsahu vody;

*) hodnoty odpovídající bezvodému cefalexinu.

Příklad 5

Methanolvý solvát cefalexin-hydrochloridu

100 ml bezvodého methanolu se ochladí na 5 °C a uvede se do něj 8 g plynného chlorovodíku, načež se při teplotě místnosti přidá 35,2 g cefalexin-monohydrátu. Dojde k rozpuštění cefalexin-monohydrátu následovanému (během 15 minut) vznikem husté suspenze sloučeniny uvedené v názvu. Produkt rezultuje ve výtěžku 18,0 g.

V následujícím přehledu je uvedeno vyhodnocení rentgenogramu shora uvedené látky, který byl snímán v přítomnosti matečného louhu v zatavené skleněné kapiláře, za použití Debye-Scherrerovy komůrky 114,6 mm (měděná antikatoda filtrovaná niklem, $1,5418 \cdot 10^{-10}$ m).

Mezirovinná vzdálenost d (10^{-10} m)	Relativní intenzity I/I_1
13,97	1,00
7,10	0,49
6,50	0,01
6,08	0,01
5,65	0,15
5,40	0,40
4,69	0,43
4,51	0,03
4,38	0,03
4,23	0,50
4,04	0,03
3,78	0,66
3,61	0,44
3,48	0,29
3,41	0,18
3,27	0,04
3,07	0,12
2,93	0,06
2,86	0,18
2,74	0,03
2,61	0,06
2,56	0,13
2,42	0,10 b
2,31	0,13
2,22	0,06
2,15	0,04
2,05	0,07
1,992	0,01
1,946	0,03
1,885	0,06 b
1,790	0,01
1,748	0,03
1,708	0,01

Příklad 6

Monohydrát cefalexin-hydrochloridu

Ve 100 ml methanolu se při teplotě místnosti rozpustí 7,0 g plynného chlorovodíku. Použitý methanol je bezvodý (podle Karl Fischerovy analýzy obsahuje méně než 0,12 procenta hmotnostního vody). K reakční směsi se přidá 35,2 g pevného cefalexin-monohydrátu, který se rozpustí a z roztoku se po naočkování monohydrátem cefalexin-hydrochloridu začne zhruba po 15 minutách vylučovat krystalický methanolvý solvát cefalexin-hydrochloridu. V důsledku krystalizačního tepla vystoupí teplota směsi z 22 na 30 °C. Po tříhodinové reakci při teplotě místnosti se produkt odfiltruje a promyje se studeným methanolem. Z NMR spektra vyplývá počátek tvorby methanolvého solvátu.

Shora připravený methanolvý solvát se na 3 dny vystaví působení vzduchu s cca 35 % relativní vlhkostí a teplotou 28 °C, čímž se získá 18,1 g krystalického monohydrátu cefalexin-hydrochloridu, jehož NMR a IČ spektra jsou identická se spektry produktu z příkladu 2.

Příklad 7

Isopropanolát cefalexin-hydrochloridu

300 g dimethylformamidového disolvátu cefalexinu se suspenduje ve 2,215 litru isopropanolu, suspenze se ochladí na 13 °C a za míchání se k ní při teplotě 13 až 17 °C rychle přikape 190 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po skončeném přidávání se vzniklý žlutý roztok za pomalého míchání zahřeje na 20 °C. Isopropanolvý solvát cefalexin-hydrochloridu vykrystaluje ve formě husté suspenze, která se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá nejprve hexan, pak 200 ml isopropanolu a směs se ještě další 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po ochlazení se reakční směs zfiltruje a produkt se promyje dvakrát vždy 100 ml směsí stejných objemových dílů isopropanolu a hexanu. Získá se 254,1 gramu žádaného produktu.

V následující části je uvedeno vyhodnocení rentgenogramu shora uvedené látky, který byl snímán za použití Debye-Scherrerovy komůrky (měděná antikatoda filtrovaná niklem, $1,5418 \cdot 10^{-10}$ m):

Mezirovinná vzdálenost d (10^{-10} m)	Relativní intenzity I/I_1
14,61	1,00
7,44	0,17
6,15	0,06
5,70	0,27 b
4,68	0,30
4,40	0,12
4,29	0,12
4,10	0,09
3,97	0,06
3,83	0,33
3,69	0,12
3,53	0,09
3,43	0,18
3,25	0,06
3,04	0,09
2,96	0,02
2,80	0,08
2,69	0,03
2,56	0,09
2,50	0,02
2,43	0,02
2,35	0,02
2,27	0,08
2,21	0,03
2,13	0,02
2,05	0,03

Příklad 8

Monohydrát cefalexin-hydrochloridu

35 g isopropanolátu získaného v příkladu 7 se vloží do sušičky fluidního lože a nechá se humidifikovat při teplotě 24 až 27 °C. Po 18,5 hodiny svědčí NMR spektrum finálního produktu o tom, že asi 54 % výchozího isopropanolátu bylo přeměněno na krystalický monohydrát cefalexin-hydrochloridu.

Příklad 9

n-propanolový solvát cefalexin-hydrochloridu

32,5 g cefalexin-monohydrátu se suspenduje ve 150 ml bezvodého n-propanolu, suspenze se ochladí zhruba na 10 °C a uvede se do ní 6,1 g plynného chlorovodídku. Vzniklý roztok se pak naočkuje isopropanolovým solvátém připraveným v příkladu 7. Přidá se dalších 50 ml n-propanolu a reakční směs se ještě 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, přičemž z ní krystaluje žádaný n-propanolový solvát ve formě suspenze.

Tato suspenze se 2 hodiny chladí a pak se z ní izoluje sloučenina uvedená v názvu, ve výtěžku 39,1 g. Podle NMR spektra se jedná o n-propanolový solvát.

V následujícím přehledu je uvedeno vyhodnocení rentgenogramu této látky, snímaného za stejných podmínek jako v případě příslušného methanolátu:

d (10^{-10} m)	I/I_1
14,92	1,00
7,58	0,41
6,27	0,06
5,96	0,13
5,57	0,34
4,65	0,59
4,38	0,41
4,23	0,44
4,06	0,41
3,78	0,59
3,66	0,06
3,50	0,13
3,46	0,22
3,41	0,16
3,23	0,06
3,08	0,11
2,96	0,03
2,81	0,03
2,76	0,05
2,67	0,02
2,60	0,06
2,53	0,06
2,47	0,03
2,37	0,03
2,33	0,03
2,25	0,02
2,18	0,11
2,03	0,02
1,986	0,03
1,904	0,05
1,882	0,03
1,820	0,02
1,777	0,02
1,735	0,02

Příklad 10

Monohydrát cefalexin-hydrochloridu

Produkt z příkladu 9 se nechá schnout na vzduchu při teplotě 30 až 35 °C a relativní vlhkosti cca 35 %. Po 15 dnech vyplývá z NMR spektra produktu, že zhruba 73 % n-propanolového solvátu bylo přeměněno na monohydrát uvedený v názvu.

Příklad 11

Tablety pro okamžité uvolňování účinné látky

Složení:

Složka	Množství
monohydrát cefalexin-hydrochloridu z příkladu 2 (850 μ g cefalexinu/mg)	617,7 mg
povidon	12,6 mg
natrium-karboxymethylcelulóza (zesíťená)	26,0 mg
kyselina stearová	12,6 mg
stearát hořečnatý	6,3 mg

Příprava:

Monohydrát cefalexin-hydrochloridu se granuluje s povidonem v dichlormethanu. Po vysušení a prosátí se granulát do homogenity promísí se zbývajícími složkami a ze směsi se vylisují tablety.

Příklad 12

Prostředek ve formě tablet

Složení:

Složka	Množství
monohydrát cefalexin-hydrochloridu (příklad 2)	617,7 mg
povidon	12,6 mg
Emcosoy (excipient na bázi sójových bobů zbavených tuku)	26,0 mg
kyselina stearová	12,6 mg
stearát hořečnatý	6,3 mg

Příprava:

Shora uvedené složky se způsobem podle příkladu 11 smísí a ze směsi se vylisují tablety.

Příklad 13

Složka	Množství
monohydrát cefalexin-hydrochloridu (příklad 2)	617,7 mg
povidon	12,6 mg
škrob	26,0 mg
kyselina stearová	12,6 mg
stearát hořečnatý	6,3 mg

Jednotlivé složky se smísí za použití postupu popsaného v příkladu 11 a ze směsi se vylisují tablety, které se opatří povlakem hydroxypropyl-methylcelulózy a používají se jako léková forma s okamžitým uvolňováním antibakteriálně účinné látky.

Příklad 14

Prostředek ve formě kapsle

Složení:

Složka	Množství
monohydrát cefalexin-hydrochloridu	450 mg
povidon	10 mg
stearát hořečnatý	5 mg

Příprava:

Jednotlivé složky se promísí do homogenity a směsí se naplní želatinová kapsle podlouhlého tvaru.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby krystalického monohydrátu cefalexin-hydrochloridu, vyznačující se tím, že se krystalický solvát cefalexin-hydrochloridu s alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku podrobí hydrataci prováděné kontaktem solvátu s atmosférou mající relativní vlhkost od 10 do 50 %.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydratuje krystalický solvát cefalexin-hydrochloridu s alkanolem obsahujícím 1 až 2 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí solvát použije ethanolový solvát.