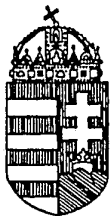


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 348 B

(21) A bejelentés száma: 5171/88

(22) A bejelentés napja: 1988. 10. 05.

(30) Elsőbbségi adatok:
105 766 1987. 10. 06. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04

C 07 D 501/56

A 61 K 31/545

A 61 K 31/44

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 10. 28. SZKV 92/10

(72) Feltaláló:

Pasini, Carol Elaine, Greenwood, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

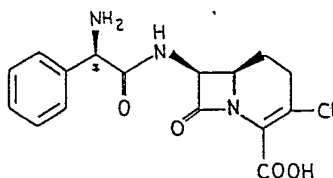
(54) **Eljárás kristályos béta-laktám-hidrát és az ezt tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás az (I) képletű vegyület kristályos monohidrátjának előállítására. Az említett monohidrátot úgy állítják elő, hogy az (I) képletű vegyület valamely más formáját, például vízmentes formáját, di-, tri- vagy tetrahidrátját vagy például valamely oldószerrrel, mint például dimetil-formamiddal készült szolvátját sav vagy bázis se-

gítségével vízben feloldják, majd a vizes oldat pH-ját 2-6 közé, és előnyösen 4 és 5 közé állítják, és végül a kristályos monohidrátot szűrés útján különítik el.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) képletű vegyület kristályos monohidrátját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.



(I)

A találmány tárgya eljárás egy β -laktámvázis antibiotikum új monohidrátjának, és közelebből egy 1-karba-cefalosporin-származék új kristályos monohidrát formájának előállítására.

Az említett β -laktámvázis antibiotikum az (I) képlettel jellemezhető, a képletben csillaggal megjelölt szénatom abszolút konfigurációja: R. Ez a vegyület egy erős hatású, új, orálisan (szájon át) adagolható aktív antibiotikum. Ezt a vegyületet például a 4 355 211 számú amerikai szabadalmi leírás ismerteti. Az (I) képletű vegyület vízmentes formáját a továbbiakban a rövidség kedvéért a Lilly cégnél használatos sorszámaival jelöljük: LY163892.

A jelen találmány tárgya eljárás az LY163892 jelzésű vegyület kristályos monohidrátjának előállítására. Az LY163892 jelzésű vegyület kristályos monohidrátja az alapvegyületnek gyógyszerileg kitűnően felhasználható hidrátja. A kristályos monohidrát stabil a relatív nedvességtartalom széles (körülbelül 10% és körülbelül 70% közötti) tartományában, és különösen a nedvességtartalomnak abban a tartományában, amely a terméket tartalmazó végső (kereskedelmi) forma előállítása, és az ezt követő tárolás során fellép (körülbelül 30%). Ezzel szemben a di-, tri- és tetrahidrát formák ebben a nedvességtartalom-tartományban vagy felvesznek vagy elveszítenek vizet, és ezáltal e formák a gyógyászati készítmények előállítása szempontjából nem előnyösek. A kristályos monohidrát térfogatsúlya ugyancsak előnyösebb, mint az egyéb hidrátoké (például a trihidráté vagy tetrahidráté), és ezáltal ez a legkedvezőbb forma a kapszulázott készítmények előállításához, ez fontos előnyt jelent a többi hidrát formával szemben.

Az LY163892 jelzésű vegyületnek a jelen találmány szerinti kristályos monohidrátja az alábbi adatokkal rendelkező röntgendiffrakciós pordiagrammot ad:

Táblázat

d	I/I ₁
18,79	0,75
12,89	0,40
9,30	0,80
8,42	0,05
7,75	0,50
7,37	0,15
6,46	0,32
6,10	0,03
5,86	0,03
5,66	0,10
5,15	0,25
4,84	0,45
4,70	0,40
4,29	1,00
4,06	0,35

d	I/I ₁
3,89	0,20
3,77	0,28
3,69	0,37
3,53	0,13
3,49	0,13
3,39	0,11
3,24	0,10
3,13	0,05
3,05	0,16
2,95	0,03
2,90	0,04
2,85	0,06
2,77	0,03

A fenti adatokat egy nikkel-szűrős réz-sugárforrással (CU : Ni) nyertük, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ hullámhossznál. Az interplanáris (síkok közötti) távolságokat a „d” oszlopban, a relatív intenzitás-értékeket pedig az „I/I₁” oszlopban adjuk meg.

Az (I) képletű vegyület ikerionos formában lehet, és nyilvánvaló, hogy egy ilyen ikerionos forma kristályos monohidrátja ugyancsak beletartozik a jelen találmány oltalmi körébe.

A kristályos monohidrát fehér színű, mikrokristályos, szilárd anyag.

Amint ezt a fentiekben tárgyaltuk, valamint a mellékelt rajzok közül az 1. ábra is alátámasztja, a monohidrát stabilitása jobb, mint a di-, tri- vagy tetrahidrát formáé. Az 1. ábrán szereplő adatokat úgy kaptuk, hogy frissen elkészített és lemért súlyú mintákat (minden egyes forma nedvességtartalmát a szokásos, önmagában ismert Karl Fisher-féle módszerrel határoztuk meg) szobahőmérsékleten mindaddig egy meghatározott nedvességtartalmú edényben tartottuk, míg az egyensúly be nem állt (2–4 nap). A megfelelő időpontban a mintákat elővettük, és súlyukat újra lemértük. Az újra lemért minták összes súlyvesztését vagy súlynövekedését vízvesztésnek vagy víz felvételének tulajdonítjuk. A minták %-os víztartalmát a minták tárolásához használt edényben uralkodó relatív nedvességtartalom függvényében grafikusán ábrázoltuk minden egyes hidrát formára, így kaptuk az 1. ábrát.

A jelen találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület kristályos monohidrátjának előállítására, amely abban áll, hogy az (I) képletű vegyületet tartalmazó vizes oldat pH-ját körülbelül 2 és 6 közé állítjuk be.

A monohidrátot előállíthatjuk a vízmentes anyagból, továbbá különböző, etanol vagy dimetil-formamidot tartalmazó szolvátokból (vagy a dimetil-formamidot és vizet tartalmazó szolvát-hidrátokból), vagy pedig az LY163892 jelzésű vegyület dihidrátjából. (Több ilyen kiindulási anyag előállítását az alábbiakban, a példákban ismertetjük. Kiindulási anyagként előnyösen az LY163892 jelzésű vegyületnek vagy a vízmentes for-

máját, vagy az etanolt tartalmazó szolvátját használjuk.)

A fenti kiindulási anyagokat először vízben szuszpendáljuk. A legáltalánosabb eljárás abban áll, hogy először a kiindulási anyagot feloldjuk, mégpedig oly módon, hogy a szuszpenzióhoz hozzáadjuk a legkisebb szükséges mennyiségű savat, általában 6 normál (vagy hígabb) sósavat. Egy másik módszer szerint eljárhatunk úgy is, hogy a kiindulási anyag feloldása céljából a szuszpenzióhoz a szükséges legkisebb mennyiségű bázist adjuk (például a legkisebb szükséges mennyiségű 2 normál nátrium-hidroxid-oldatot, amelynek hatására az elegy pH-ja körülbelül 7,6 lesz).

Attól függetlenül, hogy melyik módszerrel vittük oldatba a kiindulási anyagot, a kristályosítást úgy indítjuk el, hogy a kiindulási anyag oldatának pH-ját lassan a kívánt tartományba toljuk el, a pH-t előnyösen körülbelül 4 és 5 közé, és legelőnyösebben körülbelül 4,8-ra állítjuk be. Ha a beoldást sav hozzáadásával végeztük, akkor a kristályosítás megkezdése előtt először az oldat hőmérsékletét előnyösen körülbelül 50 °C-ra emeljük, és lassan trietil-amint vagy nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, míg a körülbelül 4,8-as pH-t el nem érjük. Ennek során fokozatosan egy szuszpenzió alakul ki, ezt a szuszpenziót keverjük, és körülbelül 50 °C hőmérsékleten tartjuk a bázis beadagolása során. A bázis hozzáadagolásának elején előnyösen az oldatot a kristályos monohidrátt egy kis mintájával beoltjuk. Így például gyakran már akkor beoltjuk az elegyet, amikor az oldat pH-ja még körülbelül 1,8. Ha a kiindulási anyagot bázis hozzáadásával oldottuk be, akkor a pH-t valamely sav (előnyösen 2 normál sósav) lassú beadagolásával körülbelül 4-re állítjuk. Előnyösen úgy járunk el, hogy a kiindulási anyagot sósav segítségével visszük oldatba, és a kristályosodást úgy indítjuk be, hogy az oldat pH-ját trietil-aminnal körülbelül 4,8-ra állítjuk be.

A kiindulási anyag oldatának pH-ját körülbelül 2 és 6 közé állítjuk be, és az ezáltal keletkező szuszpenziót valamely szokásos, önmagában ismert módszerrel, például egy Büchner-tölcséren, szívatással leszűrjük. A kiszűrt kristályos anyagot kimossuk, és levegőn, szoba-hőmérsékleten megszáritjuk. Egy másik módszer szerint eljárhatunk úgy is, hogy a meleg (50 °C hőmérsékletű), már pH-ra beállított elegyet körülbelül 20 °C hőmérsékletre hűtjük, keverjük, a szilárd részeket (például egy Büchner-tölcséren) kiszűrjük, és az így kapott szilárd anyagot 24–48 órán át 30 °C hőmérsékleten, valamely szokásos, önmagában ismert berendezésben (például egy tisztított levegő beáramoltatásával működő szárítószekrényben) megszáritjuk.

A találmány tárgya eljárás olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek hatóanyagként az (I) képletű vegyület kristályos monohidráját tartalmazzák, egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható vivőanyag vagy töltőanyag kíséretében. Az ilyen gyógyászati készítmények segítségével leküzdhetjük a megegyező állapotokban a Gram-pozitív a Gram-negatív baktériumok által kiváltott fertőzéseket.

Az orálisan adagolható készítmények (például tab-

letták és kapszulák) tekintetében az „alkalmas vivőanyag vagy töltőanyag” kifejezés a szokásos, önmagában ismert töltőanyagra utal, ilyenek például a kötőanyagok, mint például a cukorszirup, gumiarábikum, zselatin, szorbit, tragakanta, polivinil-pirrolidon (Povidone), metil-cellulóz, etil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, szacharóz és a keményítő; továbbá a töltő- és vivőanyagok, mint például a kukorica-keményítő, zselatin, laktóz, szacharóz, mikrokristályos cellulóz, mannit, dikalcium-foszfát, nátrium-klorid és az alginsav, ezenkívül a szétesést elősegítő anyagok, mint például a kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, kukorica-keményítő, nátrium-keményítő-glikolat, alginsav és különféle nedvesítőszerek, mint például a nátrium-lauril-szulfát, és a csúsztatószerke, mint például a magnézium-sztearát vagy más fémek sztearátjai, ezenkívül a sztearinsav, szilikonolaj, talkum, viaszok, olajok és kolloid szilícium-dioxid. Használhatunk továbbá ízesítőanyagokat, például mentolt, gaultéria-olajat, cseresznye-aromát és más hasonlókat. Kíváncos lehet, hogy a dózisforma tetszetősebb külalakja vagy könnyebb azonosítása céljából színezőanyagot is adjunk az összetevőkhöz. A tablettákat bevonattal is elláthatjuk, amint ez ismeretes.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek orálisan adagolható, cseppfolyós halmazállapotú készítmények is, amelyek viszont lehetnek

- a) vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók vagy szirupok, vagy
- b) száraz porok, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt vízzel vagy más, alkalmas vivőanyaggal újra cseppfolyós formába hozunk.

Az ilyen, orálisan adagolható, cseppfolyós halmazállapotú készítmények tekintetében az „alkalmas vivőanyag vagy töltőanyag” kifejezés a szokásos, önmagában ismert adalékokat jelöli, ilyenek például a szuszpendálószerke, mint például a gumiarábikum, metil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulózt tartalmazó cellulóz (Avicel®), xanthám-mézga keményítő; az édesítőszerek, mint például a szacharóz, cukorszirup, glükóz, szacharin, szorbit vagy aszpartám; a nedvesítőszerek, mint például a nátrium-lauril-szulfát, szilikonolaj, a különféle Pluromic® márkajelű felületaktív anyagok vagy a glicerín, a konzerválószerke, így például a p-hidroxibenzoesav metil-, propil- vagy butil-észtere, továbbá a szorbinsav, a színező- és ízesítőanyagok, valamint sók, mint például a nátrium-klorid, citromsav, gaultéria-olaj vagy a nátrium-citrát, valamint a különféle, cseppfolyós halmazállapotú töltőanyagok, olajok és észterek, mint például a mandulaolaj, a frakcionált kókuszdió-olaj, a hidrogénezett ricinusolaj, lecitin, alumínium-sztearát és más, hasonlóak.

A helyileg alkalmazott készítményeket „alkalmas vivőanyagokkal vagy töltőanyagokkal” készítjük el, ilyenek a hidrofób és hidrofil alapanyagok. Ilyen alapanyagok például a kenőcsök, krémek és lotiók.

Az antibiotikus hatású vegyületeket tartalmazó állatgyógyászati készítményeket a gazdaságokban tartott állatok takarmányával vagy ivóvizével visszük be az

állatok szervezetébe. Eljárhatunk úgy is, hogy a hatóanyagokból „alkalmas vivőanyagokkal és töltőanyagokkal”, például a hatóanyagot gyorsan vagy lassan kibocsátó alapanyagokkal az állatok emelőjébe adagolható készítményeket állítunk elő.

Az LY163892 jelzésű vegyület kristályos monohidrátjából dózisegység-formákat is előállíthatunk, mégpedig steril fiolákban; egy galléros dugóval (szeptummal) lezárható nyílással ellátott, steril műanyag tasakokban; vagy steril, légmentesen lezárt ampullákban. A kristályos monohidrát mennyisége egy dózisegységben körülbelül 100 mg és körülbelül 10 g között lehet. Az előnyös mennyiség dózisegységeként 200–500 mg.

Az (I) képletű vegyület kristályos monohidrátjának „a gyógyászati hatás kifejtéséhez szükséges mennyisége” testsúlykilogrammonként és dózisokként körülbelül 2,5 mg és körülbelül 70 mg között van. Ez a dózis egy felnőtt ember esetében általában naponta összesen körülbelül 200 mg és körülbelül 7 g közötti mennyiséget jelent.

Amikor a jelen találmány szerinti antibiotikum kristályos monohidrát formájával kezelést végzünk, akkor ezt az antibiotikus hatású vegyületet beadhatjuk napi egyszeri dózis formájában, vagy pedig a nap folyamán többször, kisebb részletekben. A kezelés szükségessé teheti, hogy a gyógyszert hosszabb időn keresztül, például több napon át, vagy két-három héten át is adagolni kell. Az egyes dózisokkal beadott hatóanyag-mennyiség, valamint a teljes beadott mennyiség olyan tényezőktől függ, mint például a fertőzés természete és súlyossága, a beteg életkora és általános egészségi állapota, továbbá az, hogy hogyan tűri az (I) képletű antibiotikus hatású vegyület kristályos monohidrátját egyrészt a beteg, másrészt pedig a fertőzést okozó mikroorganizmus vagy mikroorganizmusok.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példákkal szemléltetjük.

Az NMR-spektrumok adatainak megadása során az alábbi rövidítéseket használhatjuk:

s = szingulett
d = dublett
dd = dublett dublettje
t = triplett
q = kvartett
m = multipliett.

Az NMR-spektrumokat egy 300 MHz térerejű General Electric QE-300 készüléken vettük fel. A kémiai eltolódásokat delta-értékekben adjuk meg, a skála a tetrametil-szilántól kiindulva a csökkenő térerősség irányába halad.

1. példa

7β-[2'-(R)-2'-Fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-monohidrát előállítása vízmentes LY163892 jelzésű vegyületből

[Az 1. példa azt szemlélteti, hogy állítjuk elő a cím szerinti vegyületet a megfelelő vízmentes anyagból. Így az „a) lépés” jelzés alatt megadjuk azon különféle eljárásokat, amelyekkel az amorf, vízmentes vegyüle-

tet előállítjuk, és a „b) lépés” jelzés alatt azon különféle eljárásokat írjuk le, amelyekkel az amorf, vízmentes anyagból kristályos monohidrátot készítünk. Az eljárások leírása során jelezzük a köztermékként fellépő egyéb szolvátokat és hidrátokat is.]

a) lépés

LY163892 jelzésű vegyület vízmentes formája

a) lépés, A) módszer

10,5 l dimetil-formamidot nitrogén atmoszférában 45 °C hőmérsékletre melegítünk, és hozzáadunk 583,5 g 7β-amino-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat (ikerionos forma) és 1259,3 g (6,16 mól) N,N'-bisz-(trimetil-szilil)-karbamidot. Az így kapott elegyet 1 órán át 45 °C hőmérsékleten keverjük, majd –50 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután hozzáadunk 397 ml (4,90 mól) piridint, majd 2-3 perc alatt 550,2 g (2,46 mól) 2-(R)-2-fenil-2-amino-acetil-klorid-hidrokloridot. Az így kapott oldatot 2 órán át –45 – –35 °C hőmérsékleten keverjük, majd –45 °C hőmérsékletre hűtve 10 perc alatt hozzáadunk először 49,16 ml 5 normál sósavat, majd 1,05 l vizet. Eközben az elegy hőmérséklete –45 °C-ról –25 °C-ra emelkedik. Az elegyet keverés közben fél óra alatt 20 °C hőmérsékletre melegítjük, ekkor az elegy pH-ja 3,5. A kész elegyet Hyflo® szűrési segédanyagból készült rétegen átszűrjük. (Ekkor a szűrletben 7β[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-mono-(dimetil-formamid)-szolvát-dihidrát van jelen.) A szűrőréteget dimetil-formamid és víz 9 : 1 arányú elegyének a szükséges legkisebb mennyiségével mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot 50 °C hőmérsékletre melegítjük, és az oldat pH-ját 400 ml trietil-amin hozzáadásával 4,6-ra állítjuk. Ekkor az elegyet az LY163892 jelzésű vegyület mono-(dimetil-formamid)-szolvát-dihidrát kis mennyiségével beoltjuk, majd további trietil-amin adagolása útján az oldat pH-ját 4,8-ra állítjuk. Ezután az oldatot további fél órán át keverjük, hogy a kristályosodás beinduljon. Ezután további 200 ml trietil-amint adunk az elegyhez, és így az oldat pH-ját 6,1-re toljuk el. Utána az oldatot további fél órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, hogy ezáltal a pH-t stabilizáljuk. Az így kapott elegyet két megtisztított Büchner-szűrőtölcséren, polipropilén szűrőrétegen leszűrjük. Mindkét szűrőn levő anyagot dimetil-formamid és víz 9 : 1 arányú, 50 °C hőmérsékletű elegyével (1,5 l), majd ezután kétszer 1 l acetonnitril-lel mossuk. A kiszűrt anyagokat a Büchner-tölcséreken szárazra szívatjuk, majd 6 l etanolban szuszpendálva fél órán át keverjük. A kapott szuszpenziót egy 32 cm átmérőjű Büchner-szűrőtölcséren leszűrjük, a szűrés több mint 3 órát vesz igénybe. A kiszűrt szilárd anyagot kétszer 1 l etanollal mossuk, majd a szűrőt lefedjük egy gumilemezzel, és a szívatást éjszakán át folytatjuk. A kapott szilárd anyagot 2 napon át 30 °C hőmérsékleten egy levegős szárítóberendezésben szárítjuk, ily módon 745 g (hozam az elméletileg számított mennyiségnek 73,7%-a) vízmentes 7β-[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat (az LY163892 jelzésű vegyület vízmentes formáját) kapunk.

a) lépés, B) módszer

1 l dimetil-formamidot 45 °C hőmérsékletre melegítünk, és 60,0 g (0,267 mól) 7β-amino-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat (ikerionos forma) szuszpendálunk benne. Utána további 140 ml dimetil-formamid segítségével a szuszpenzióba belemosunk 136,9 g (0,670 mól) N,N'-bisz-(trimetil-szilil)-karbamidot. A kapott szuszpenziót 45 °C hőmérsékletre melegítjük, ekkor arany színű oldatot kapunk. Az oldatot 1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, majd -50 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután 10 perc alatt hozzáadunk 43,15 ml (0,533 mól) piridint és 59,80 g (0,267 mól) 2-(R)-2-fenil-2-amino-acetil-klorid-hidrokloridot, és ezalatt az oldat hőmérsékletét -48 °C-on tartjuk. Ezután az oldatot 85 percen át -46 – -44 °C hőmérsékleten keverjük, így homogén oldatot kapunk. További félórás keverés után a reakciót 5,33 ml (0,026 mól) 5 normál sósav és 110 ml víz hozzáadásával befagyaszttjuk. (Ennek során az oldat hőmérséklete nem emelkedik -30 °C fölé). Ezt követően az oldatot 9 °C hőmérsékletre melegítjük, és az oldatlan részeket kiszűrjük. A megszárt oldatot 50 °C hőmérsékletre melegítjük, és pH-ját 34 perc alatt olyan módon növeljük 4,2-re, hogy az elegy felszíne alá egy szivattyú segítségével trietil-amint adagolunk. Utána az oldatot az LY163892 jelzésű vegyület vízmentes formájával beoltjuk, és az oldat pH-ját trietil-amin hozzáadásával másfél perc alatt 4,33-ra növeljük. A kapott oldatot további fél órán át keverjük, ennek során sűrű szuszpenzió keletkezik. E szuszpenzió pH-ját trietil-amin hozzáadásával 4 perc alatt 6,2-ra emeljük. Ezt követően a szuszpenzió pH-ját 1 normál sósav segítségével 6,06-ra állítjuk, és az elegyet 10 percig keverjük. Ezután a szilárd részeket kiszűrjük, dimetil-formamid és víz 9 : 1 arányú elegyével (500 ml) mossuk, majd a Büchner-tölcséren éjszakán át szívatva szárítjuk. Ezután a kiszűrt anyagot 1150 ml etanolban szuszpendáljuk, majd a szilárd részeket kiszűrjük, és 18 órán át 45 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ily módon 70,11 g vízmentes LY163892 jelzésű vegyületet kapunk, amelyet kis mennyiségű etanol szennyez.

b) lépés

Az LY163892 jelzésű vegyület monohidráta

b) lépés, A) módszer

8 l szűrt és tisztított víz és 1447,5 g 7β-[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav (vízmentes forma) elegyét fél órán át 15 °C hőmérsékleten keverjük. A kapott szuszpenzióhoz hozzáadjuk 333 ml 6 normál sósav és 1 l víz elegyét. Ezután a szuszpenziót fél órán át keverjük, majd további 20 ml sósavat adunk hozzá, hogy az oldatlan részek beoldódását teljessé tegyük. Az így készített oldatot a sósav utolsó részletének hozzáadása után további 20 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 750 ml Darco® G60 jelzésű aktívszenet és 32 g etilén-diamin-tetraecetsav-tetranátrium-sót, majd a szuszpenziót fél órán át keverjük. Ezután egy Hyflo® szűrőágyon átszűrjük, és a szűrőágyat 750 ml vízzel mossuk. A szűrletet és mosófolyadékot egyesítjük, és 15 perc alatt 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután a szűrlet pH-

ját trietil-ammal 1,65-re állítjuk, és ezalatt az elegy hőmérsékletét 48–49 °C-on tartjuk. Az így kapott oldatot 100 mg LY163892 jelzésű monohidráttal beoltjuk. A beoltott elegy pH-ját a következő 8 perc alatt trietil-amin hozzáadásával 1,8-ra állítjuk. Ezután a reakcióelegyet 1 órán át lassan keverjük, ezáltal elősegítjük a kristályosodást. Ezt követően a szuszpenzió pH-ját trietil-ammal 4,80-ra állítjuk, eközben a szuszpenzió hőmérsékletét 50–52 °C-on tartjuk. Ezután a szuszpenziót 25 percig keverjük, majd 1 óra alatt 20 °C hőmérsékletre hűtjük. Végül a kapott szuszpenziót egy 32 cm átmérőjű Büchner-tölcséren, polipropilén szűrőrétegen át leszűrjük. Utána a szűrőt egy gumilappal befedjük, és a szívatást éjszakán át folytatjuk. Ezután a kiszűrt anyagot kivesszük a szűrőtölcsérből, és 4 l vízzel 5 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a szuszpenziót leszűrjük, a kiszűrt anyagot kétszer 1 l szűrt, tisztított, 5 °C hőmérsékletű vízzel mossuk, majd a szűrőt lefedjük és a szívatást további 2 órán át folytatjuk. Ezután a kiszűrt anyagot kivesszük a szűrőtölcsérből, és egy megtisztított levegős szárítószekrénybe tesszük, ahol 48 órán át 30 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ezzel a módszerrel 958,1 g LY163892-monohidráatot kapunk.

b) lépés, B) módszer

206,27 g 7β-[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat (vízmentes forma) keverés közben 1,07 l 15 °C hőmérsékletű vízben szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz hozzáadjuk 45 ml 12 normál sósav és 135 ml víz elegyét, és a szuszpenziót további fél órán át keverjük, ezalatt az oldatlan részek beoldódnak (ehhez további 2 ml sósavra van szükség). A kapott oldatot átszűrjük egy üveg-szűrőpapírból készült szűrőrétegen, és a szűrőt 50 ml vízzel mossuk. Utána a szűrletet 50 °C hőmérsékletre melegítjük, és pH-ját oly módon emeljük 4,8-ra, hogy 80 perc alatt trietil-amint adagolunk hozzá, és ezalatt az elegy hőmérsékletét körülbelül 50 °C-on tartjuk. A kapott oldatot további fél órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd 20 °C hőmérsékletre hűtjük, és 45 percig keverjük. A kivált csapadékot egy 24 cm átmérőjű Büchner-tölcséren kiszűrjük, és 100 ml vízzel mossuk. A kiszűrt anyagot kiszedjük a szűrőből, és 600 ml hideg (5 °C hőmérsékletű) vízzel összekeverjük. A kapott szuszpenziót fél órán át 5 °C hőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük, és a kiszűrt anyagot kétszer 100 ml (5 °C hőmérsékletű) vízzel mossuk. A kiszűrt anyagot először éjszakán át szívatva szárítjuk, majd a szárítást 24 órán át 30 °C hőmérsékleten egy tisztított levegővel működő szárítóberendezésben folytatjuk. Ily módon 131,44 g (hozam: 74%) LY163892-monohidráatot kapunk.

b) lépés, C) módszer

410 ml 12 normál sósav és 1 l víz elegyéhez hozzáadjuk 9 l vizet. Az oldathoz hozzáadjuk vízmentes LY163892 jelzésű vegyületet, és a szuszpenziót negyed órán át keverjük. Utána hozzáadjuk további 10 ml sósavat, és az oldatot 1 órán át 16 °C hőmérsékleten keverjük; ezalatt az oldatlan részek beoldódnak. A kapott oldatot egy 24 cm átmérőjű tölcsérben elhe-

lyezett üvegszálás szűrőrétegen átszűrjük, és a tölcseért 500 ml vízzel beöblítjük. A szűrletet áttöltjük egy tiszta lombikba, a beöblítéshez kétszeresen megszárt vizet használunk. Ezután a szűrletet 1,25 óra alatt 50 °C hőmérsékletre melegítjük. A felmelegített szűrlethez 10 perc alatt annyi trietil-amint adunk, amelynek segítségével az oldat pH-ját 1,55-re állítjuk. Ekkor az oldatot az LY163982-monohidráttal beoltjuk, és az oldat pH-ját 40 perc alatt trietil-amin hozzáadásával 1,85-re állítjuk. A kapott szuszpenziót 40 percig 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd pH-ját 45 perc alatt trietil-amin hozzáadásával 4,8-ra toljuk el. A kapott szuszpenziót 25 percig 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1 óra alatt 22 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután a szuszpenziót egy 32 cm átmérőjű, tisztított Büchner-tölcséren és egy 24 cm átmérőjű, ugyancsak megtisztított Büchner-tölcséren leszűrjük. A kiszűrt anyagot szobahőmérsékleten, összesen 1 l vízzel mossuk, majd negyed órán át szívatva szárítjuk. Ezután a kiszűrt anyagot kiszedjük a szűrőkből, és 5,0 l vízzel összekeverjük. A kapott szuszpenziót fél órán át 5 °C hőmérsékleten keverjük, majd egy 32 cm átmérőjű Büchner-tölcséren, polipropilén szűrőrétegen leszűrjük. A szűrés után a tölcseért letakarjuk, és a szívatást éjszakán át folytatjuk. Másnap a kiszűrt anyagot kétszer 1 l hideg (5 °C hőmérsékletű) vízzel mossuk, másfél órán át szívatva szárítjuk, majd kiszedjük a szűrőből, és 2 napig 25–30 °C hőmérsékleten egy tisztított levegővel működő szárítószekrényben szárítjuk. Ily módon 1088,8 g LY163892-monohidráatot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, D₂O–DCI), delta: 1,33 (m), 1,62 (m), 2,60 (m), 3,95 (q), 5,03 (s), 5,25 (s), 5,45 (d), 7,57 (s).

IR-spektrum (KBr) (β-laktám tartomány): 1790, 1750, 1680, 1600.

2. példa

LY163892-monohidráat előállítás a megfelelő mono-(dimetil-formamid)-szolvát-dihidráat formából

Egy lombikba beleszűrünk 9,75 l vizet, és hozzáadunk 275 ml 12 mólos sósavat (1 egyenérték). Az oldatot 10 percig 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 1465,0 g 7β[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-mono-(dimetil-formamid)-szolvát-dihidráatot. A kapott szuszpenziót negyed órán át keverjük, majd hozzáadunk további 27,5 ml 12 mólos sósavat (0,1 egyenérték), és a keverést további 20 percig folytatjuk, ezalatt az oldatlan részek beoldódnak. Utána hozzáadunk 750 ml (körülbelül 250 g) aktív szenet (Darco® G60), és a kapott szuszpenziót fél órán át 24 °C hőmérsékleten keverjük. Utána egy 18,5 cm átmérőjű Büchner-tölcséren, üvegszálás szűrőpapírból és HYFLO® szűrési segédanyagból készült szűrőrétegen leszűrjük. A leszűrt oldatot újra átsorgatjuk egy HYFLO® szűrőrétegen, és a szűrőágyat 600 ml vízzel mossuk. Ezután az oldatot egy üvegszálás szűrőpapírral bélelt, 11 cm átmérőjű Büchner-tölcséren ismét leszűrjük. Az így leszűrt oldatot átsorgatjuk egy HYFLO® szűrőágyon,

majd 55 perc alatt 47 °C hőmérsékletre melegítjük. Az oldat pH-ját lassan, oly módon emeljük 1,55-re, hogy 35 perc alatt trietil-amint csepegtetünk hozzá. A kapott oldatot 100 mg LY163892-monohidráttal beoltjuk, majd az elegy pH-ját 1,8-ra emeljük, e célból 1,25 órán át keverés közben trietil-amint adagolunk hozzá. Ezután az oldat pH-ját ismét lassan, keverés közben 4,8-ra emeljük, eközben hőmérsékletét körülbelül 50 °C-on tartjuk. A kapott szuszpenziót további negyed órán át keverjük, majd 20 °C hőmérsékletre hűtjük. A szuszpenziót két 32 cm átmérőjű Büchner-tölcséren, polipropilén szűrőrétegen, fél óra alatt leszűrjük. Mindkét Büchner-tölcsér tartalmát 500 ml szűrt, tisztított vízzel mossuk, mégpedig oly módon, hogy a mosás előtt megszüntetjük a szívatást, a mosófolyadékot 10 percig a tölcseben állni hagyjuk, majd ezután leszívjuk (mindkét szűrőtölcsért kétszer mossuk ki). Ezután a szűrőket lefedjük, és 12 órán át szívatjuk. Az így előszárított anyagot egy tisztított levegővel működő szárítószekrénybe tesszük, és 48 órán át 30 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ily módon 894,5 g (hozam: 74,3%) kristályos LY163892-monohidráatot kapunk.

3. példa

Az LY163892-monohidráat előállítása a megfelelő trihidráatból

[A kiindulási anyagként használt trihidráatot például úgy állíthatjuk elő, hogy a b) lépés B) módszerében leírt módon kapott monohidráat anyalúgját és mosófolyadékát (együttes térfogatuk: 1,5 l) hűtőszekrényben lehűtjük, és a lehűtött oldathoz hozzáadunk 6 l acetonnitrilt. A kapott oldatot 1 órán át 0 °C hőmérsékleten tartjuk, majd az így keletkező szuszpenziót üvegszálás szűrőpapírból készült szűrőn leszűrjük, és a kiszűrt anyagot további 500 ml acetonnitrillel mossuk. A kiszűrt anyag az LY163892 jelzésű vegyület trihidrátja, amelyet további tisztítás nélkül használhatunk fel.]

1,62 l víz és 43,0 ml 12 mólos sósav elegyét 20 °C hőmérsékleten keverjük, hozzáadunk 200,0 g 7β-[2'-(R)-2'-fenil-2'-amino-acetamido]-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-trihidráatot, és a kapott szuszpenziót fél órán át keverjük. Utána hozzáadunk további 10 ml sósavat, és a szuszpenziót további 20 percig keverjük, ezalatt az oldatlan részek beoldódnak. Az oldathoz hozzáadunk 8,0 g csontszenet, és a szuszpenziót fél órán át keverjük. Ezután a csontszenet egy üvegszálás szűrőpapírra rétegezett HYFLO® szűrési segédanyagból készített szűrőágyon kiszűrjük, és a szűrőágyat 100 ml vízzel mossuk. A szűrletet 25 perc alatt 45 °C hőmérsékletre melegítjük, majd lassan mindaddig trietil-amint adagolunk a szűrlethez, míg az oldat pH-ja 1,8-ra nem emelkedik (az adagolás során a szűrlet hőmérsékletét 45 °C és 50 °C között tartjuk). Ekkor az oldatot 100 mg LY163892-monohidráttal beoltjuk, ennek hatására szuszpenziót kapunk. Ezt a szuszpenziót 1 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd pH-ját trietil-amin lassú beadagolásával 4,8-ra emeljük. Ezt követően a szuszpenziót további negyed órán át 50 °C

hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük 25 °C hőmérsékletre, és 1 órán át keverjük. Utána a szilárd részeket egy 24 cm átmérőjű, polipropilén szűrőréteggel ellátott Büchner-szűrőtölcséren kiszűrjük, és kétszer 250 ml vízzel mossuk. Ezután a tölcseért letakarjuk, és a szívatást éjszakán át folytatjuk. A szűrőn levő anyagot egy tisztított levegővel működő szárítóberendezésben 24 órán át 30 °C hőmérsékleten szárítjuk, így módon 119,90 g (hozam: 65,9%) kristályos LY163892-monohidrárt kapunk.

4. példa

Kemény zselatin kapszulákat a következő összetevők felhasználásával készítünk:

	Mennyiség (mg/kapszula)
LY163892 kristályos monohidrát	200
keményítő, önthető por	186
keményítő, önthető por + 5% szilícium-dioxid	50
magnézium-sztearát	2,5

A fenti összetevőket összekeverjük, és kemény zselatin kapszulákba töltjük, egy kapszula 438,5 mg keveréket tartalmaz.

5. példa

Tablettázott készítményt az alábbi összetevőkből készítünk:

	Mennyiség (mg/tabletta)
LY163892 kristályos monohidrát	200
cellulóz, mikrokristályos	200
szilícium-dioxid, koloid	10
sztearinsav	5

A fenti összetevőket összekeverjük, és tablettákká préseljük, a tabletták egyedi súlya: 415 mg.

6. példa

200 mg hatóanyagot tartalmazó kúpokat az alábbi módon készítünk:

Összetevők:

LY163892 kristályos monohidrát	200 mg
telített zsírsav-gliceridek	2000 mg
	összmennyiségig.

A hatóanyagot átnyomjuk egy No. 60 mesh U.S. jelzésű szitán, és elszuszpendáljuk az előzőleg a szükséges legkisebb mértékű melegítés útján megolvasztott zsírsav-gliceridekben. A kapott keveréket 2 g névleges kapacitású kúp-öntőformákba öntjük, és hagyjuk lehűlni.

7. példa

Azonnal felhasználható, vizes szuszpenzió, 200 mg/5 ml

LY163892 kristályos monohidrát	210 mg
cellulóz + nátrium-karboxi-metil-cellulóz	95 mg
szacharóz	1,85 g
Parafen-félék	3 mg
szilikon-emulzió	2,5 mg
Pluromic (felületaktív anyag)	5 mg
ízesítőanyag	2 mg
színezőanyag	0,5 mg
tisztított víz	5 ml összterefogatig.

Az összetevőket megszitáljuk, a parafeneket feloldjuk forró, tisztított vízben, majd lehűtés után hozzáadjuk a többi összetevőt. Ezután a kívánt térfogat eléréséig tisztított vizet adunk az elegyhez. Végül a kapott szuszpenziót átengedhetjük egy koloid malmon vagy homogenizátoron, hogy így egyenletesebb diszperziót kapjunk.

8. példa

Közvetlenül a felhasználás előtt előállítható szuszpenzió

LY163892 kristályos monohidrát	210 mg
szacharóz	3 g
xanthám-mézga	5 mg
keményítő, módosított	10 mg
szilikon-emulzió	5 mg
nátrium-lauril-szulfát	0,5 mg
metil-cellulóz	2 mg
ízesítőanyag	0,5 mg
festékanyag	

Az összetevőket megszitáljuk, és egy alkalmas keverőkészülékben, például valamely kettős (twin-shell, twin cora, Nauta®-típusú) keverőben vagy szalagos keverőben összekeverjük. Közvetlenül a felhasználás előtt a fenti keverékhez megfelelő mennyiségű tisztított vizet adunk, és így a kívánt térfogatú készítményt kaphatjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű vegyület kristályos monohidrát formájának előállítására, melynek röntgendifrakciós pordiagramja az alábbi:

d	I/I ₁
18,79	0,75
12,89	0,40
9,30	0,80
8,42	0,05
7,75	0,50
7,37	0,15
6,46	0,32

d	I/I ₁
6,10	0,03
5,86	0,03
5,66	0,10
5,15	0,25
4,84	0,45
4,70	0,40
4,29	1,00
4,06	0,35
3,89	0,20
3,77	0,28
3,69	0,37
3,53	0,13
3,49	0,13
3,39	0,11
3,24	0,10
3,13	0,05

5

d	I/I ₁
3,05	0,16
2,95	0,03
2,90	0,04
2,85	0,06
2,77	0,03

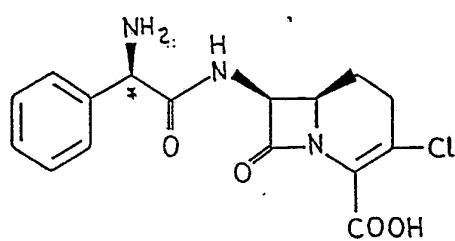
10

azzal jellemezve, hogy az (I) képletű vegyületet tartalmazó vizes oldat pH-ját 2 és 6 közé állítjuk, és a keletkezett kristályokat elválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldat pH-ját 4 és 5 közé állítjuk.

3. Eljárás a hatóanyagként az (I) képletű vegyületnek az 1. igénypont szerinti kristályos monohidrátját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az (I) képletű vegyületnek az 1. igénypont szerinti kristályos monohidrátját a gyógyszerkészítésben szokásos módon egy vagy több, gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal vagy töltőanyaggal összekeverjük.

HU 206 348 B
Int. Cl.⁵: C 07 D 471/04



(I)