

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 501/36

(45) 공고일자 1987년05월27일
(11) 공고번호 87-001071

(21) 출원번호	특1984-0000544	(65) 공개번호	특1984-0007730
(22) 출원일자	1984년02월06일	(43) 공개일자	1984년12월20일
(30) 우선권주장	464223 1983년02월07일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 테렌스 제이. 갈라거 미합중국 뉴욕주 뉴욕 이스트 42 스트리트 235		

(72) 발명자
다니엘 조셉 오브린 II
미합중국 켄네디컷주 윈함군 칸터베리 박스 565 쥬니어 알. 에프. 디. 2
(74) 대리인
이병호

심사관 : 백남준 (책자공보 제1300호)

(54) 고 결정성 나트륨 세포페라존의 제조방법

요약

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

고 결정성 나트륨 세포페라존의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 나트륨 세포페라존을 제조하는 신규하고 편리하며 경제적인 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 고 결정성 나트륨 세포페라존의 제조방법에 관한 것이다.

세포페라존은 나트륨염으로서 일반적으로 비경구 투여되는 광범위한 스펙트럼의 베타-락탐항생제이며, 이것은 관용적인 방법(참조예 : 영국특허원 제1508071호)에 의해 무정형 고체로서 제조된다.

이 무정형 화합물은 제조, 보관 및 사용면에서 복잡한 경우, 일반적으로 그의 결정성 형태보다 덜 바람직하다. 결정성 화합물은 일반적으로 무정형 화합물보다 상당히 더 안정적이고 잘 분해되지 않고 변색되지 않는다. 약제학적으로 사용하고자 할 경우, 무정형 화합물보다는 결정성 화합물로부터 투여 용량 형태로 제조하기가 훨씬 더 용이하다. 최종적으로, 무정형 화합물은 결정성 화합물보다 종종 더 흡습성이 되기 쉽다.

본 발명에서는 1.0내지 1.5용적부의 물, 2.0내지 5.0용적부의 아세톤 및 1중량부의 나트륨 세포페라존을 함유하는 물/아세톤/나트륨 세포페라존 용액을 약 5내지 25°C, 바람직하게는 18내지 25°C에서, 약 14내지 17%(V/V)의 물을 함유하는 물/아세톤 용액을 생성시키기에 충분한 아세톤과 혼합시키고; 생성된 슬러리에, 아세톤을 기준으로 하여 약 3내지 5%(V/V)의 물을 함유하는 물/아세톤 용액을 생성시키기에 충분한 아세톤을 가하고; 생성된 결정성 나트륨 세포페라존을 분리시키는 단계로 이루어짐을 특징으로 하여, 실질적으로 잔류 유기용매가 없는 고 결정성 나트륨 세포페라존을 수득하는 비교적 간단하고 저렴한 방법을 밝혀내었다.

초기의 물/아세톤/나트륨 세포페라존 용액은, 적절한 양의 세포페라존 유리산의 아세톤 용액을, 중탄산 나트륨, 탄산나트륨 및 나트륨 2-에틸헥사노에이트 중에서 선택한 염기 약 1당량을 함유하는 수용액과 혼합시켜서 제조할 수 있다.

고 결정성 생성물은 여과 또는 원심분리로 분리시킬 수 있고, 진공(0.1 내지 10mmHg)하 약 25°C에서 건조시킬 수 있다.

고 결정성 나트륨 세포페라존은, 1.0내지 1.5용적부의 물, 2.0내지 5.0용적부의 아세톤 및 1중량부의 나트륨 세포페라존으로 이루어진 초기의 물/아세톤/나트륨 세포페라존 용액에 아세톤을 단계적으로 조절하여 첨가함으로써 제조할 수 있다. 초기 초기의 나트륨 세포페라존 용액은, 적절한 양의 세포페라존 유리산의 아세톤 용액을, 중탄산나트륨, 탄산나트륨 및 나트륨 2-에틸 헥사노에이트 중에서 선택한 염기성 나트륨염 화합물 약 1당량의 수용액과 혼합시켜 동일반응계내에서 제조하는 것이 바람직하다.

물 함유량이 아세톤 용적의 14내지 17%로 감소할 때까지 5내지 25°C, 바람직하게는 18내지 25°C의 온도범위에서 아세톤을 초기의 나트륨 세포페라존의 아세톤 수용액에 가하여 1.0내지 1.5용적부의 물, 7.0내지 12.0용적부의 아세톤 및 1중량부의 나트륨 세포페라존의 물/아세톤/나트륨 세포페라존 비의 용액을 생성시킨다. 그후 연무(haze)가 발생할 때까지 용액을 교반하고, 농밀한 슬러리가 생길때까지 교반을 계속한다. 그후 최종 물 함유량이 아세톤 농도의 3 내지 5%가 될 때까지 상기 온도

범위에서 아세톤을 교반하면서 가한다. 생성된 나트륨 세포페라존 결정은 통상적인 방법으로, 바람직하게는 원심분리 또는 진공여과에 의해 모을 수 있고, 필요할 경우, 유용한 유기용매, 바람직하게는 3% 물/아세톤 용액, 그후엔 아세톤 또는 에탄올로 세척하고 건조시킬 수 있다. 이 생성물은 약 25내지 50°C, 바람직하게는 약 0.1내지 10mmHg의 진공하에서 약 1내지 20시간 동안 건조시키는 것이 바람직하다.

본 발명의 방법은 고 결정성 나트륨 세포페라존을 제조하는 것이다. 고 결정성이라는 것은 실질적으로 무정형 물질이 없는 결정성 생성물을 의미한다. 본 발명의 방법은 또한 인체에 허용되는 범위로 유기용매의 양을 감소시키기 위한 특별한 건조조건이 필요없이, 실질적으로 잔류 유기용매가 없는 고 결정성 나트륨 세포페라존도 제공한다.

나트륨 세포페라존은 인체의 박테리아성 감염을 치료하는데 유용한 광범위한 스펙트럼의 항생제이다. 본 발명의 방법으로 제조된 결정성 나트륨 세포페라존은, 영국특허원 제1508071호 및 미합중국 특허 제4087424호를 포함하는 문헌에 기술된 무정형생성물과 같은 형식으로 사용한다. 본 방법으로 제조된 고 결정성 나트륨 세포페라존은 무정형 물질보다 더 안정하고, 바람직하지 않은 분해가 잘 일어나지 않고 약제학적인 투여용량 형태로 보다 용이하게 다루고 첨가시킬 수 있다.

본 발명을 다음의 실시예로 예시하지만, 이것은 본 발명을 이러한 실시예들의 구체적인 설명 및 조건으로 제한하려는 것은 아니다.

[실시예1]

10g의 부분 결정성 나트륨 세포페라존을 20내지 25°C의 온도에서 15ml의 물에 용해시킨다. 교반시킨 용액에 20내지 25°C에서 106ml의 아세톤을 가하여 약간의 연무를 만든다. 농밀한 슬러리가 만들어질 때 까지, 18내지 21°C에서 연무 용액을 교반한다. 농밀한 슬러리가 만들어진 후, 325ml의 아세톤을 2시간 이상 가한다. 최종 물 함유량은 아세톤 함유량의 3내지 4%이다. 20내지 25°C에서 5시간동안 계속 교반하고, 진공 여과에 의해 생성된 나트륨 세포페라존 결정을 모은다.

수득량 : 8.9g

[실시예2]

75ml 아세톤중 25g의 세포페라존 유리산의 슬러리를 20내지 25°C에서 교반시키면서 37.5ml 물중 3.08g의 중탄산나트륨의 용액으로 처리하여 20내지 25°C에서 pH를 6.5내지 6.8로 조절한다. 생성된 용액을 정제하고, 약간의 연무가 생길 때까지 20내지 25°C에서 30분이상 170ml의 아세톤을 가한다. 농밀한 슬러리가 생길 때까지, 연무용액을 약 2시간동안 20내지 25°C에서 교반한다. 이어서, 온도를 20내지 25°C로 유지시키면서 640ml의 아세톤을 2시간이상 가한다. 20내지 25°C에서 5시간동안 계속 교반하고, 진공여과에 의해 결정을 모은다.

수득량 : 21.5g

(57) 청구의 범위

청구항 1

1.0내지 1.5용적부의 물, 2.0내지 5.0용적부의 아세톤 및 1중량부의 나트륨 세포페라존을 함유하는 물/아세톤/나트륨 세포페라존 용액을 약 5내지 25°C의 온도에서, 아세톤을 기준으로 하여 약 14내지 약 17%(V/V)의 물을 함유하는 물/아세톤 용액을 생성시키기에 충분한 아세톤과 혼합시키고; 생성된 슬러리에, 아세톤을 기준으로 하여 약 3내지 5%(V/V)의 물을 함유하는 물/아세톤 용액을 생성시키기에 충분한 아세톤을 가하고; 생성된 결정성 나트륨 세포페라존을 상기 슬러리로부터 분기시키는 단계로 이루어짐을 특징으로 하는, 고 결정성 나트륨 세포페라존의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 온도가 18내지 25°C인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기의 물/아세톤/나트륨 세포페라존 용액을, 세포페라존 유리산의 아세톤 용액과, 중탄산나트륨, 탄산나트륨 및 나트륨 2-에틸 헥사노에이트 중에서 선택한 염기 약 1당량을 함유하는 수용액과 혼합시켜 동일반응계내에서 제조하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 결정성 나트륨 세포페라존을 진공하 약 25내지 50°C에서 건조시키는 방법.