

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 165505 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3666/84

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/34

(22) Indleveringsdag: 27 jul 1984

C 07 D 501/12

(41) Alm. tilgængelig: 30 jan 1985

(44) Fremlagt: 07 dec 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 jul 1983 GB 8320521

(71) Ansøger: *GLAXO GROUP LIMITED; Glaxo House, Berkeley Avenue; Greenford; Middlesex, UB6 ONN, GB

(72) Opfinder: Harold Alfred *Crisp; GB, Michael *Wright; GB, John Peter *Turnbull; GB, *John Francis Oughton; GB

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af krystallinsk cefuroximaxetil samt denne forbindelse på højren form

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3666-84

Højrent krystallinsk cefuroximaxetil vindes ved krystallisation af cefuroximaxetil fra en opløsning deraf i et organisk eller vandigt opløsningsmiddel eller en blanding deraf og påfølgende tørring og isolering af produktet. Foretrukne opløsningsmidler er alkylacetater i blanding med ætere eller alifatiske eller aromatiske kulbrinter. Desto højere udbyttet er af krystallisationen, desto nærmere et 1:1 stækiometrisk forhold mellem R- og S-isomeren vil produktet indeholde, og dette er det mest ønskelige for et produkt med ønskede egenskaber.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af krystallinsk cefuroxim-1-acetoxyætylester (cefuroximaxetil) med en renhedsgrad på mindst 95% masse/masse, og som er udkrystalliseret i et R-til S-isomerforhold på 0,9-1,1:1, samt en sådan krystallinsk forbindelse.

Forbindelsen (6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre har det vedtagne navn "cefuroxim". Denne forbindelse er et værdifuldt antibiotikum som udmærker sig ved en høj og bredspektret virkning mod grampositive og gramnegative mikroorganismer, en egenskab der forøges af forbindelsens meget høje stabilitet mod β -laktamaser som dannes af en række forskellige gramnegative mikroorganismer. Forbindelsen tåles godt af pattedyrlegemet og bruges udstrakt som antibiotikum i klinisk praksis. Cefuroxim og salte deraf er først og fremmest værdifulde som injicerbare antibiotika eftersom de absorberes dårligt fra mave-tarmkanalen og derfor er til stede i sera og urin i kun lave koncentrationer efter oral indgift. Der har derfor været behov for en form for cefuroxim som er i stand til at blive absorberet fra mave-tarmkanalen efter oral indgift.

Det har vist sig at passende forestring af karboxylgruppen i cefuroxim forbedrer effektiviteten efter oral indgift. Tilstedeværelse af en sådan, hensigtsmæssig forestrende gruppe resulterer i væsentlig absorption af forbindelsen fra mave-tarmkanalen, hvorefter den forestrende gruppe hydrolyseres af enzymer som er til stede i fx serum og legemsvæv til frembringelse af den antibiotisk virksomme modersyre. For at være effektiv efter oral indgift må esteren være stabil nok til at nå absorptionsstedet uden væsentlig nedbrydning, men må absorberes i tilstrækkelig grad efter at have nået vedkommende sted i legemet og må være tilstrækkelig følsom for hydrolyse under indvirkning af systemiske esteraser så at modersyren frigøres i løbet af kort tid efter at esteren er blevet absorberet. Britisk patentskrift nr. 1.571.683 angiver et antal estere af cefuroxim som havende egenskaber der gør dem af væsentlig potentiel værdi som oralt indgivelige antibiotika.

Blandt de estere der er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.571.683 har det vist sig at cefuroximaxetil er af særlig interesse. Dette produkt har et asymmetrisk kulstofatom i l-stillingen i l-acetoxyetylgruppen og kan derfor eksistere i form af R- og S-isomerer eller blandinger deraf. De fremgangsmåder til fremstilling af denne ester, der er eksemplificeret i britisk patentskrift nr. 1.571.683, fører til dannelse af materialet enten i en forholdsvis uren amorf form eller i form af et krystallinsk materiale. Desuden indeholder det krystallinske materiale, der er frembragt ved de metoder der er beskrevet i nævnte patentskrift, i almindelighed overvejende enten R- eller S-isomeren, mens et forhold på tilnærmelsesvis 1:1 er fordelagtigt for indgiften. Det krystallinske produkt er derfor ikke ideelt egnet til indgift.

Det er nu lykkedes at udvikle en fremgangsmåde ved hvilken cefuroximaxetil kan vindes i højren krystallinsk form og i højt udbytte. Et sådant produkt er ikke blot nyttigt i kraft af at det er en højren form af den aktive forbindelse og derfor bedre egnet til biologisk indgift, men specielt gælder det at en sådan form også er i høj grad nyttig som udgangsmateriale til fremstilling af en højren, i det væsentlige amorf form for cefuroximaxetil, en form som overraskende har vist sig at have høj biotilgængelighed efter oral indgift og en bedre balance af egenskaber til kommerciel udnyttelse end det krystallinske materiale. Det amorfe cefuroximaxetil, som har disse egenskaber, indeholder ønskeligt et ca. 1:1 forhold mellem R- og S-isomeren eftersom dette har vist sig værdifuldt med hensyn til at maksimere opløseligheden i vandige medier af det amorfe produkt, og den nu udviklede fremgangsmåde kan føre til krystallinsk cefuroximaxetil med tilnærmelsesvis dette mængdeforhold mellem isomererne.

Den foreliggende fremgangsmåde til fremstilling af højrent krystallinsk cefuroximaxetil i højt udbytte er ifølge opfindelsen ejendommelig ved at man krystalliserer cefuroximaxetil fra en opløsning deraf i et organisk eller vandigt opløsningsmiddel eller en blanding deraf, isolere og tørrer produktet. Det krystallinske produkt er ejendommeligt ved det i krav 8's og/eller krav 10's kendetegnende dele angivne.

Valget af krystallisations-opløsningsmiddel har vist sig at være betydningsfuldt hvis udbyttet skal maksimeres og hvis forholdet mellem R- og S-isomer i produktet som ønskeligt skal være tilnærmelsesvis 1:1, fx i området 0,9:1 til 1,1:1. Det har vist sig at de forskellige isomerer af cefuroxim-axetil har forskellige opløseligheder, idet den ene af isomererne konsekvent er mere opløselig end den anden. Opløselighedsgraderne varierer alt efter opløsningsmiddel, og der vælges derfor hensigtsmæssigt et opløsningsmiddelsystem som muliggør en praktisk taget kvantitativ udvinding af det cefuroxim-axetil, som er til stede før krystallisationen, hvorved der sikres et tilnærmelsesvis 1:1 forhold mellem isomererne.

Det opløsningsmiddelsystem fra hvilket produktet krystalliseres udvælges hensigtsmæssigt blandt estere, fx metyl- eller ætylacetat, og halogenerede kulbrinter såsom metylenklorid, eventuelt men fortrinsvis i blanding med en æter, fx diisopropylæter, eller en alifatisk eller aromatisk kulbrinte såsom petroleumsæter eller toluen; eller en alkohol som fx ætanol eller isopropanol, eventuelt, men fortrinsvis i blanding med vand såsom i vandig industriel metyleret ætanol; eller et amid såsom dimetylformamid eller dimetylacetamid eller en keton såsom acetone i blanding med vand.

Krystallisationstrinnet udføres hensigtsmæssigt ved omgivelsernes temperatur, fx ved 10-30°C, og koncentrationen af cefuroximaxetil i den opløsning, fra hvilken krystallisationen vil indtræde, vil i almindelighed blive reguleret fx ved afdampning af opløsningsmidlet eller ved fortynding således at opløsningen hverken bliver for tynd eller for koncentreret. Krystallisationen kan omfatte det eller de sidste trin af en reaktion ved hvilken cefuroximaxetilet dannes. I et sådant tilfælde kan krystallisationens indledende trin ske ved en ganske høj temperatur, fx op til ca. 65°C, men for at maksimere udbyttet og opnå et hensigtsmæssigt mængdeforhold mellem isomererne i produktet foretrækkes der et temperaturområde på 10-30°C ved den sluttelige isolering.

Den reaktion ved hvilken cefuroximaxetilet dannes vil fortrinsvis være en forestringsreaktion der udføres på den måde der er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.571.683 under anvendelse af et højrent natriumcefuroxim-udgangsmate-

riale. Et foretrukket reagens til forestringen er 1-acetoxymethylbromid og for at sikre et tilnærmelsesvis 1:1 forhold mellem R- og S-isomeren forud for omkrystallisation foretrækkes der af indlysende grunde at et sådant reagens er
5 racemisk.

Det foretrukne natriumcefuroxim-udgangsmateriale vil i almindelighed i sig selv være højrent. Et sådant materiale kan blandt andet opnås ved omsætning af (6R,7R)-3-hydroxymethyl-7-[Z-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxyl-
10 syre med klorsulfonylisocyanat i et alkylacetat som opløsningsmiddel ved en temperatur på fra -25°C til $+10^{\circ}\text{C}$, efterfulgt af hydrolyse in situ ved en temperatur på $+10^{\circ}\text{C}$ til $+30^{\circ}\text{C}$ og krystallisation efter tilsætning af natrium-2-ætylhexanoat i acetone eller metylacetat som opløsningsmiddel. Et sådant
15 materiale vil i almindelighed have en renhedsgrad på 90% masse/masse (m/m) eller derover.

Det cefuroximaxetil der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelsen har et molforhold mellem R- og S-isomeren på ca. 1:1 og er i almindelighed ikke under
20 95% m/m rent (ukorrigeret for tilbageværende opløsningsmidler).

I dets højrene, krystallinske form er det cefuroximaxetil, der kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, et hidtil ukendt materiale som udgør et særligt træk ved den foreliggende opfindelsen. En prøve af dette materiale har
25 det IR-spektrum i nujol, der er vist på tegningen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle eksempler, idet der forud for eksemplerne er et eksempel på fremstilling af udgangsmaterialet.

De individuelle R- og S-isomerer af cefuroxim-1-acetoxymethylester er af praktiske grunde markeret med bogstaverne A og B, idet disse bogstaver bruges til at angive de respektive isomerer på samme måde som i britisk patentskrift nr. 1.571.683. Identiteterne af isomererne A og B er ikke anført. De isomerforhold der er vist i eksemplerne er udtrykt som
35 forholdet A:B.

Udgangsmateriale

Natriumcefuroxim

- 226 ml klorsulfonylisocyanat sættes til en opløsning af 10 ml triætylamin i 3,8 l metylacetat. Den resulterende klare opløsning afkøles til -15°C og der tilsættes i løbet af 10 min. en i forvejen til -15°C afkølet suspension af 763 g (6R,7R)-3-hydroxymetyl-7-[Z-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre i 2,3 l metylacetat. Det tilbageværende faste stof skylledes med 700 ml metylacetat.
- 10 Blandingen omrørtes ved -5°C i 30 minutter idet der opnåedes en klar opløsning efter 10 minutter. Der sættes hurtigt 1,2 l vand med en temperatur på 18° til reaktionsblandingen og temperaturen steg hurtigt til 10°C og derefter langsomt til 17°C . Blandingen omrørtes i 60 minutter ved 15°C til dannel-
- 15 se af en tyk, hvid suspension. Der tilsættes 3,6 l metylacetat efterfulgt af rolig tilsætning af en opløsning af 288 g natriumhydroxyd i 5,2 l vand. Dette gav en klar tofaset blanding ved 26°C med en pH-værdi på 2,35. Lagene adskiltes og det øvre, organiske lag vaskedes med en opløsning af 600 g natriumklorid i 2 l vand. De to vandige lag vaskedes i rækkeføl-
- 20 ge med 2 l metylacetat. De vandige lag forenedes, omrørtes med 76 g "Norit" [®] SX Plus trækul i 30 minutter og filtreres gennem et leje af "Hyflo" [®] Supercel, idet lejet vaskedes med 1,5 l metylacetat. Filtratet og vaskevæsken forenedes og
- 25 omrørtes ved 20°C mens der tilsættes en opløsning af 338 g natrium-2-ætylhexanoat i en blanding af 2 l metylacetat og 40 ml vand i løbet af 20 minutter til dannelse af en hvid suspension med en pH-værdi på 5,5. Suspensionen omrørtes i 10 minutter og filtreredes og filterkagen vaskedes med 5 x 1
- 30 liter metylacetat, sugedes tør og tørredes ved 30°C i vakuum i 24 timer til dannelse af 851,9 g natriumcefuroxim.
- [α]_D²⁰ = $+60^{\circ}$ (c=0,5 i 0,1M pH 4,5 puffer); λ_{max} (H₂O) 273 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 387); urenheder ifølge HPLC 2,0%. Renhedsbedømmelse ved HPLC 92% m/m; vandindhold (Karl Fischer) 2,8% m/m; opløsnings-
- 35 midler (g.l.c.) 0,5% m/m.

Eksempel 1

Cefuroximaxetil

- 12,5 g (RS)-1-acetoxyætylbromid sættes til en omrørt blanding af 20 g natriumcefuroxim (fremstillet på lignende måde som beskrevet ovenfor for udgangsmaterialefremstilling) i 110 ml dimetylacetamid ved 0°C. Blandingen omrøres ved +1°C i 90 minutter og der tilsættes 0,5 g kaliumkarbonat. Omrøringen fortsættes i yderligere 2 timer ved 1-3°C hvorefter reaktionsblandingen sættes til en under hurtig omrøring værende blanding af 200 ml ætylacetat og 200 ml vandigt 3% natriumbikarbonat for at ødelægge alt overskud af 1-acetoxyætylbromid. Efter 1 time fraskiltes det organiske lag (1,5% Δ^2 -isomer bedømt ved HPLC), vaskedes med 100 ml M saltsyre og 30 ml 20% natriumklorid indeholdende 2% natriumbikarbonat. Alle tre vandige faser vaskedes i rækkefølge med 100 ml ætylacetat. De forenede organiske ekstrakter omrøres i 30 minutter med trækul ("Norit"® SX Plus; 2 g) og filtreredes gennem et leje af kiselgur som vaskedes med 2 x 25 ml ætylacetat. De forenede filtrater og vaskevæsker inddampes i vakuum til 150 g og omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 1 time indtil krystallisationen var godt i gang. I løbet af 45 minutter tilsættes der 250 ml diisopropylæter for at fuldføre krystallisationen og omrøringen fortsættes i yderligere 1 time. Produktet opsamles ved filtrering, vaskedes med 150 ml diisopropylæter/ætylacetat 2:1 og tørredes over en weekend i vakuum ved 50°C til frembringelse af 19,3 g krystallinsk cefuroximaxetil med infrarødt spektrum i nujol som vist på tegningen, et spektrum som er typisk for en blanding af krystallinske isomerer.
- Opløsningsmiddelindhold (g.l.c.) 0,2% m/m. Urenheder bedømt ved HPLC 1,8% inklusive Δ^2 -isomer, 0,3% m/m; E-isomer 0,6% m/m. Isomerforhold (HPLC) 1,09:1. $[\alpha]_D = +37^\circ$ (c = 1% i dioxan); $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 389$ (278 nm, MeOH). Bedømmelse ved HPLC 99% m/m (ukorrigeret).

Eksempel 2

Cefuroximaxetil

- En omrørt suspension af 20 g natriumcefuroxim i 110 ml dimetylacetamid afkøledes til 15°C og der tilsattes 12,5 g (RS)-1-acetoxyætylbromid. Omrøring ved forannævnte temperatur fortsattes i 45 minutter og der tilsattes 0,5 g kaliumkarbonat. Efter omrøring af blandingen i yderligere 45 minutter ved 15°C udhældtes den i en under hurtig omrøring værende blanding af 200 ml ætylacetat og 200 ml vandigt 3% natriumbikarbonat.
- 10 Efter 1 time adskiltes lagene og den organiske fase (hvor HPLC viste 1,6% Δ^2 -isomer) vaskedes med 100 ml 1M saltsyre og 30 ml vandigt 20% natriumklorid indeholdende 2% natriumbikarbonat. Alle de vandige faser vaskedes i rækkefølge med 100 ml ætylacetat. De forenede organiske ekstrakter omrørtes
- 15 i 30 minutter med 2 g trækul ("Norit"® SX Plus) og filtreredes gennem et leje af kiselgur som vaskedes med 2 x 25 ml ætylacetat. Efter inddampning af kombinationen af filtrat af vaskevæsker til 120 g omrørtes koncentratet i 20 minutter for at igangsætte krystallisationen. Der tilsattes hurtigt
- 20 120 ml industriel metyleret ætanol efterfulgt i løbet af 15 minutter med 240 ml destilleret vand. Den resulterende opslæmning koncentreredes i vakuum til 310 g og omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 45 minutter. Produktet indsamledes, vaskedes med 200 ml destilleret vand og tørredes i
- 25 67 timer i vakuum ved 50°C til frembringelse af 20,01 g krystallinsk cefuroximaxetil. Opløsningsmiddelindhold (g.l.c.) 0,2% m/m; urenheder (HPLC) 1,5% m/m inklusive 0,5% m/m Δ^2 -isomer og 0,6% m/m E-isomer; isomerforhold 1,01:1; $[\alpha]_D = +40^\circ$ (c = 1,0 i dioxan); $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 388$ (278 nm, metanol);
- 30 bedømmelse ved HPLC 98% m/m (ukorrigeret).

Eksempel 3

Cefuroximaxetil

- 35 20 g natriumcefuroxim omrørtes med 100 ml dimetylacetamid ved ca. 25°C i 15 minutter, blandingen afkøledes til 15°C og der tilsattes 9,8 ml (RS)-1-acetoxyætylbromid. Blan-

dingen omrørtes i yderligere 90 minutter ved 14-16°C idet
 der tilsattes 0,5 g 60-mesh kaliumkarbonat halvejs inde i
 denne periode. Derefter fortyndedes den rødbrune blanding med
 200 ml ætylacetat og 200 ml 3% vandigt natriumhydrogenkarbonat
 5 og omrørtes i 1 time ved stuetemperatur (ca. 25°C). Derpå ad-
 skiltes lagene og det vandige lag genekstraheredes med 200
 ml ætylacetat og kasseredes (α , 0,21°/dm). De organiske op-
 løsninger vaskedes i rækkefølge med 100 ml 1M saltsyre, der-
 på 30 ml 20% natriumklorid indeholdende 2% natriumhydrogen-
 10 karbonat hvorefter de forenedes og behandledes med 2 g "Norit"®
 SX Plus trækul i 25 minutter. Kullet frafiltreredes gennem en
 pude af "Standard Supercel"®, filteret vaskedes med 50 ml
 ætylacetat og de forenede filtrater inddampedes i vakuum til
 120 g. Den tilbageværende opløsning podedes og omrørtes ved
 15 22°C i 1 time hvorefter der indførtes 250 ml toluen i den un-
 der omrøring værende opslæmning i løbet af 30 minutter og
 blandingen omrørtes i yderligere 30 minutter. Suspensionen
 geninddampedes i vakuum til 182 g, afkøledes til ca. 25°C og
 omrørtes i 30 minutter. Produktet indsamledes, vaskedes med
 20 100 ml toluen, sugetørredes i 15 minutter og tørredes derefter
 i vakuum ved 45°C natten over til frembringelse af 19,8 g kry-
 stallinsk cefuroximaxetil. Indhold af opløsningsmidler ifølge
 g.l.c. 0,9% (ætylacetat 0,7%, toluen 0,15%); urenheder bedømt
 ved HPLC 0,9%, HPLC-bestemmelse 100%, isomerforhold 1,03:1,
 25 $\Delta^2 < 0,1\%$ m/m. Vand (ifølge Karl Fischer) 0,4% m/m.

Eksempel 4

Cefuroximaxetil

30 Den vaskede og til ca. 125 g inddampede ætylacetatopløs-
 ning af cefuroximaxetil, opnået ved en lignende reaktion som
 beskrevet i eksempel 1, omrørtes ved stuetemperatur indtil kry-
 stallisationen var godt i gang. Der tilsattes dråbevis i løbet
 af 1 time 188 ml petroleumsæter (kp. 100-120°C) i løbet af
 35 1 time, hvorpå suspensionen omrørtes ved stuetemperatur i
 yderligere 2 timer. Det krystallinske bundfald opsamledes
 ved filtrering, udskiftningsvaskedes med 75 ml petroleumsæter
 (kp. 100-120°C)/ætylacetat 2:1 og tørredes natten over ved

40°C i vakuum til frembringelse af 19,2 g af den i overskriften angivne forbindelse. Vandindhold (Karl Fischer) 0,4% m/m, opløsningsmiddelindhold (g.l.c.) 0,4% m/m. Bedømmelse ved HPLC 100% m/m. Urenheder, ligeledes bedømt ved HPLC, 1,1% m/m (hvoraf 0,1% og 0,6% m/m var henholdsvis Δ^2 -isomeren og anti-isomeren); isomerforholdet var 0,98:1.

Eksempel 5

10 Cefuroximaxetil

En vasket og til ca. 125 g koncentreret opløsning af det udkrævede cefuroximaxetil i ætylacetat, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, omrørtes i 1 time ved 33°C indtil krystallisationen var godt i gang. Efter oplagring af suspensionen natten over ved stuetemperatur tilsattes der 62,5 ml industrielt metyleret ætanol i løbet af 5 timer under omrøring, efterfulgt i løbet af den næste time af 250 ml petroleumsæter med kp. 100-120°C. Efter omrøring af den krystallinske suspension i yderligere i yderligere 1,5 time indsamledes den, udskiftningsvaskedes med 75 ml af en blanding af petroleumsæter (kp. 100-120°C)/ætylacetat 2:1 og tørredes natten over i vakuum ved 45°C til frembringelse af 19,2 g af den i overskriften angivne forbindelse. Vandindhold (Karl Fischer) 0,2% m/m; opløsningsmiddelindhold (g.l.c.) 0,8% m/m. Urenheder bedømt ved HPLC 0,8% m/m (heraf 0,1% m/m og 0,7% m/m henholdsvis Δ^2 -isomer og anti-isomer); isomerforhold 1,05:1. Bedømmelse ved HPLC 96% m/m.

Eksempel 6

30

Cefuroximaxetil

Et vasket og trækulbehandlet koncentrat (ca. 100 g) af cefuroximaxetil i ætylacetat, indeholdende ca. 2% Δ^2 -isomer, og vundet på lignende måde som beskrevet i eksempel 1, podedes og omrørtes i 30 minutter indtil krystallisationen var godt i gang. Der tilsattes dråbevis 100 ml isopropanol i løbet af 30 minutter, efterfulgt i løbet af 50 minutter af 170 ml destilleret vand. Den resulterende opslæmning koncentreredes

i vakuum til 250 g og afkøledes til 12°C i løbet af 1 time.
Det krystallinske produkt opsamledes ved filtrering, udskift-
ningsvaskedes med en iskold opløsning af 100 ml 20% isopro-
panol i destilleret vand og tørredes over en weekend i vakuum
5 ved 40°C. Den i overskriften angivne forbindelse vandtes i
en mængde på 20,1 g. Vandindhold ifølge Karl Fischer 0,4%
m/m, opløsningsmiddelindhold (g.l.c.) 0,03% m/m. Urenheder
bedømt ved HPLC 1,5% (heraf 0,4% m/m og ca. 0,6% m/m henholds-
vis Δ^2 -isomer og anti-isomer). Isomerforhold 1,05:1.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af krystallinsk cefuroxim-1-acetoxystylester med en renhedsgrad på mindst 95% masse/masse, og som er udkrystalliseret i et R- til S-isomerforhold på 0,9-1,1:1, k e n d e t e g n e t ved at man krystalliserer cefuroxim-1-acetoxystylester fra en opløsning deraf i et organisk eller vandigt opløsningsmiddel eller en blanding deraf, isolerer og tørrer produktet.
- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at cefuroxim-1-acetoxystylesteren er udkrystalliseret i et R- til S-isomerforhold på ca. 1:1.
- 10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved at det anvendte opløsningsmiddel indbefatter en ester.
- 15 4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved at opløsningsmidlet omfatter en ester eller halogeneret kulbrinte, eventuelt i blanding med en æter, eller en alifatisk eller aromatisk kulbrinte; eller en keton eller et amid i blanding med vand.
- 20 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller krav 2, k e n d e t e g n e t ved at opløsningsmidlet omfatter en alkohol i blanding med vand.
- 25 6. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved at opløsningsmidlet er metyl- eller ætylacetat, eventuelt i blanding med diisopropylater, petroleumsater eller toluen.
7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at i det mindste et forholdsvis sent afsnit af krystallisationstrinnet udføres ved 10-30°C.
- 30 8. Krystallinsk cefuroxim-1-acetoxystylester, k e n d e t e g n e t ved at den har en renhedsgrad på mindst 95% masse/masse, og hvori R- til S-isomerforholdet er 0,9-1,1:1.
9. Krystallinsk cefuroxim-1-acetoxystylester ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at R- til S-isomerforholdet er ca. 1:1.
- 35 10. Krystallinsk cefuroxim-1-acetoxystylester, k e n d e t e g n e t ved at den har et infrarødt spektrum i nujol som vist på tegningen.

