



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

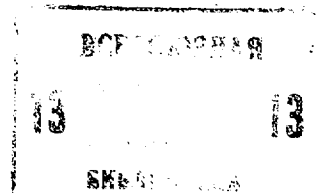
(19) **SU** (11) **1266471** **A3**

(51) 4 C 07 D 501/34 // A 61 K 31/545

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

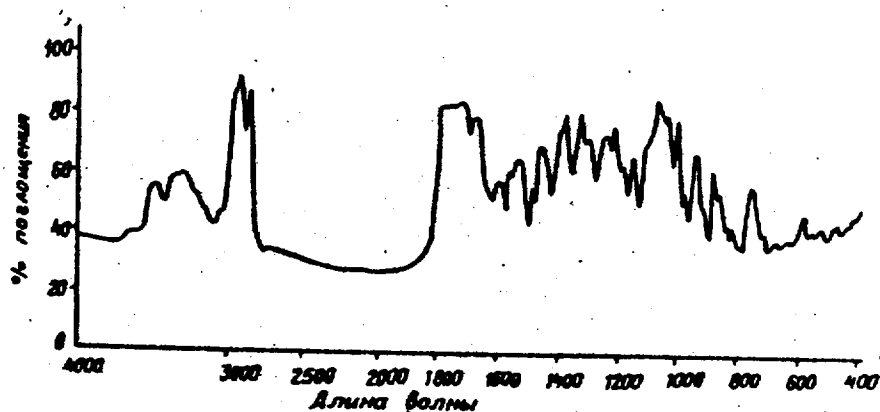
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



- (21) 3624504/23-04
(22) 29.07.83
(31) 8222019
(32) 30.07.82
(33) GB
(46) 23.10.86. Бюл. № 39
(71) Глэксо Груп Лимитед (GB)
(72) Гарольд Альфред Крипс, Джон
Чарльз Клейтон, Леонард Годфри
Эллиотт, Эдвард Маккензи Вильсон (GB)
(53) 547.869.1.07(088.8)
(56) Патент Великобритании
№ 1571683, кл. C 07 D 501/34,
опублик. 1980.

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМОРФНОЙ ФОРМЫ ЦЕФУРОКСИМ-АКСЕТИЛА, содержащего не более 5 мас.% примесей в виде R- или S-изомера или смеси R- и S-изомеров, отличающийся тем, что соответствующий изомер цефуроксим-аксетила в кристаллической форме растворяют в органическом растворителе или в гомогенной смеси органических растворителей, или в гомогенной смеси органического растворителя с водой и полученный раствор с концентрацией цефуроксим-аксетила 1-30 мас.% сушат или удаляют из него растворитель путем вытеснения с выделением целевого продукта.



(19) **SU** (11) **1266471** **A3**

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют органический растворитель, выбранный из группы, включающей ацетон, ацетонитрил, тетрагидрофуран, диоксан, спирт, сложный эфир и хлоруглеводород, или их гомогенную смесь, или его гомогенную смесь с водой.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что получают аморфную форму цефуроксим-аксетила в виде смеси R- и S-изомеров при соотношении R-и S-изомеров (0,9-1,1):1.

4. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что осуществляют распылительную сушку.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что распылительную сушку осуществляют в присутствии инертного газа, такого как азот.

6. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что осуществляют сушку на валике.

7. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что осуществляют сушку вымораживанием.

8. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что осуществляют сушку осаждением растворителя.

1

Изобретение относится к получению новой структурной формы антибиотика цефалоспоринового ряда, а именно аморфной формы цефуроксим-аксетила - 1-ацетоксиэтилового эфира (6R, 7R)-3-карбамоилоксиметил-7-[(Z)-2-(фурил-2)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, обладающей активностью против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Цель изобретения - получение новой аморфной формы цефуроксим-аксетила, обладающей более высокой эффективностью и повышенной адсорбционной способностью.

С помощью синтезов 1 и 2 получают исходные продукты.

Синтез 1. Цефуроксим-натрий.

Хлорсульфонилизотиоцианат (226 мл) добавляют к раствору триэтиламина (10 мл) в метилацетате (3,8 л). Полученный прозрачный раствор охлаждают до -15°C и на протяжении 10 мин добавляют суспензию (6R, 7R)-3-гидрокси-метил-7-[(Z)-2-(фурил-2)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты (763 г) в метилацетате (2,3 л), предварительно охлажденном до -15°C . Остаточное твердое вещество ополаскивают метилацетатом (700 мл). Смесь перемешивают при -5°C в течение 30 мин, причем через 10 мин получают прозрачный раствор.

2

К реакционной смеси быстро добавляют воду (1,2 л) при 8°C и температура быстро поднимается до 10°C , а затем медленно до 17°C . Смесь перемешивают в течение 60 мин при 15°C с получением густой белой суспензии. Добавляют метилацетат (3,6 л) с последующим постепенным добавлением раствора гидроокиси натрия (288 г) в воде (5,2 л). Это дает прозрачную двухфазную смесь при 26°C , имеющую pH 2,35.

Слой разделяют и верхний органический слой промывают раствором хлористого натрия (600 г) в воде (2 л). Два водных слоя последовательно промывают метилацетатом (2 л). Органические слои сливают в единую массу, перемешивают с древесным углем марки "Норит SX Плюс" (76 г) в течение 30 мин и фильтруют через слой продукта "Найфло-Суперсел", причем слой промывают метилацетатом (1,5 л). Фильтрат и смыв комбинируют и перемешивают при 20°C при одновременном добавлении на протяжении 20 мин раствора 2-этилгексаноата натрия (338 г) в смеси метилацетата (2 л) и воды (40 мл) с получением белой суспензии, имеющей pH 5,5. Суспензию перемешивают в течение 10 мин и фильтруют, осадок на фильтре промывают метилацетатом (5,1 л), отсасывают до сухого состояния и сушат при 30°C .

в вакууме в течение 24 ч с получением цефуроксим-натрия (851,9 г); $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$, (с 0,5; 0,1 М, рН 4,5-буфер); $\lambda_{\text{макс}}$ (H_2O) 273 нм; ($E_{1\text{см}}^{1\%}$ 387), примеси 2,0% по данным жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД).

Синтез 2. Кристаллический цефуроксим-аксетил.

(RS)-1-Ацетоксиэтилбромид (12,5 г) 10 добавляют к перемешиваемой смеси цефуроксим-натрия (20 г) в диметилацетамиде (110 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при $+1^\circ$ в течение 90 мин и добавляют карбонат калия 15 (0,5 г). Перемешивание продолжают в течение 2 ч при $1-3^\circ\text{C}$ при добавлении реакционной смеси к интенсивно перемешиваемой смеси этилацетата 20 (200 мл) и водного 3%-ной бикарбоната натрия (200 мл) для разрушения возможного избыточного 1-ацетоксиэтилбромида. Через 1 ч органический 25 слой (1,5% Δ^2 -изомера по данным ЖХВД) отделяют, промывают нормальной (н) хлористоводородной кислотой (100 мл) и водным 20%-ным хлористым натрием, содержащим 2% бикарбоната натрия (30 мл). Все три водные фазы 30 последовательно промывают этилацетатом (100 мл). Скомбинированные органические экстракты перемешивают в течение 30 мин с древесным углем (марка "Норит SX Плюс", 2 г), фильтруют через слой кизельгура, который 35 промывают этилацетатом (2·25 мл). Скомбинированный фильтрат и смыв упаривают в вакууме до 150 г и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч до установления 40 устойчивой кристаллизации. На протяжении 45 мин добавляют диизопропиловый эфир (250 мл) для завершения кристаллизации и перемешивание продолжают еще 1 ч. Продукт собирают фильтрованием, промывают смесью 45 (2:1) диизопропилового эфира и этилацетата (150 мл) и сушат в течение 2 дн в вакууме при 50°C с получением кристаллического цефуроксим-аксета 50 тила (19,3).

Содержание растворителя (ГЖХ) 0,2 мас.%; примеси (ЖХВД) 1,8%; отношение между изомерами (ЖХВД) 1,09:1; $[\alpha]_D^{20}$ (1% в диоксане) $+ 37^\circ$; 55 $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (278 нм, MeOH) 389.

Индивидуальные R- и S-изомеры 1-ацетоксиэтилового эфира цефурокси-

ма обозначены как А и В (названия изомеров А и В не установлены). Значения, приведенные для $E_{1\text{см}}^{1\%}$ и $[\alpha]_D$, не скорректированы по содержанию 5 растворителя.

Пример 1. 10%-ный (мас./об.) ацетоновый раствор смеси R- и S-изомеров цефуроксим-аксета пропускают через аппарат "Ниро Мобайл Майнор Спрей Драйер" (микрораспылительная сушилка), производства фирмы "Ниро-Копенгаген", Дания, использующий воздух в качестве сушильного газа и вращающийся распылитель на скорости около 35000 об/мин. Температуры на входе и выходе газа составляют 124 и 70°C соответственно. Достигают извлечение 75 мас.% продукта распылительной суши. Микроскопически внешний вид продукта типичен для продуктов распылительной суши (полые сферы). Анализом методом ЖХВД установлено: 97 мас.% продукта и 2,0 мас.% примесей, что пересчитано на сухое вещество с учетом измеренного содержания растворителя 0,15 мас.% (ГЖХ), и содержания воды 0,8 мас.% (прибор фирмы "Карл Фишер"). Отношение изомеров 1,04:1 (ЖХВД).

ИК-спектр (нуджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3480-3210 (NH , NH_2 -комплекс), 1782 (β -лактам), 1760 (ацетат), 1720 (4-сложноэфирная группа), 1720 и 1594 (карбамат), 1676 и 1534 cm^{-1} (7-амидо); $[\alpha]_D$ (диоксан) $+ 38^\circ$; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 398.

Рентгеновский анализ порошка в капилляре диаметром 0,3 мм по методу Дебая-Шерера в камере диаметром 114,6 мм при экспозиции в течение 3 ч излучением CuK_α дает простое гало (отсутствие кристаллов, что подтверждает аморфный характер продукта).

Пример 2. Смесь R- и S-изомеров цефуроксим-аксета (20,25 г) растворяют в ацетоне (200 мл) при температуре окружающей среды. Раствор освещают пропусканием через спеченное стекло и прокачивают через распылительную форсунку для двух текучих сред, используя азот под давлением 1 kg/cm^2 в качестве распылительной среды, в стеклянную сушильную камеру распылительно-сушильного аппарата типа "Мини-Спрей НО", исполь-

зую смесь воздуха и азота (1:1) в качестве высушивающего газа. Температуры газа на вводе и на выпуске соответственно составляют 75 и 55°C. Получают 14,1 г (70,5%) аморфного материала, содержащего 1,1 мас.% ацетона (ГЖХ). Примеси (по данным ЖХВД) 1,7 мас.%, включая 0,2 мас.% цеф-2-ем-соединения. Отношение изомеров 1,03:1.

ИК-спектр (нуджол) $\gamma_{\text{макс}}$ аналогичен приведенному на чертеже; $[\alpha]_D^{25}$ (диоксан) +35°; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 386.

Пример 3. 15%-ный ацетоновый раствор цефуроксим-аксетила (смесь R- и S-изомеров 1:1) пропускают через распылительную сушилку замкнутого цикла, использующую азот в качестве рециркуляционного газа и вращающийся распылитель на скорос-

ти 24000 об/мин. Температуры газа на вводе и выпуске составляют соответственно 105 и 70°C. Рециркулируемый газ охлаждают для удаления основной массы испаренного ацетона. Степень извлечения аморфного продукта 90% при содержании ацетона 1,0 мас.% (ГЖХ) и воды 0,7 мас.% (прибор "Карл Фишер"), уровень содержания примесей 1,3 мас.% (ЖХВД).

ИК-спектр (нуджол) (пластинки KBr) приведен на чертеже. $[\alpha]_D^{25}$ (диоксан) +38°; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 398.

Примеры 4-17. Получение аморфного цефуроксим-аксетила. Данные представлены в табл. 1. Методики этих примеров аналогичны методике примера 2. ИК-спектры (нуджол) каждого из продуктов аналогичны представленному на чертеже.

Таблица 1

Пример	Растворитель	Температура, °C		Отношение изомеров в продукте	Примеси, мас.%	Диоксан $[\alpha]_D^{25}$, град.	$E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH)
		на вводе	на выпуске				
4	Ацетон/вода	62	55	1,05:1	1,8	+35	390
5	Промышленный метилированный спирт	80	70	1,05:1	1,9	+36	386
6	Ацетонитрил	72	63	1,00:1	1,6	+35	389
7	Тетрагидрофуран	75	65	1,04:1	2,0	+34	384
8	Метилацетат	63	55	0,94:1	1,3	+35	387
9	Хлороформ (безводный)	64	58	1,02:1	1,5		
10	Ацетон/вода	70	50	1,05:1	1,2		
11	Этилацетат/вода	72	64	1,02:1	1,4		
12	Метилацетат/вода	64	57	0,98:1	1,2		
13	Метанол/вода	67-70	55-59	1,04:1	1,9		
14	Метанол/ацетон	63	54	1,03:1	1,2		
15	Этанол/ацетон	83	65	1,02:1	1,6		
16	Ацетон/метилацетат	63	54	1,02:1	1,6		
17	Ацетон	85-90	75	Чистый В	0,9	+9	387

Пример 18. Раствор очищенного кристаллического 1-ацетоксиэтилового эфира цефуроксима (изомер А) (77 г) в ацетоне (1,8 л) при 45°C подвергают распылительной сушке по методике примера 2 через распылительную форсунку для двух текучих сред при давлении распыляющего азота 0,5 кг/см². Температура газа на входе 85-90°C, а на выпуске - около 75°C. Продукт (39 г) имеет содержание ацетона 0,15 мас.% и примесей (по данным ЖХВД) 2,8 мас.%.
 ИК-спектр (нуджол) подтверждает аморфный характер продукта. Рентгеновский анализ порошка дает несколько слабосветящихся линий, которые свидетельствуют о присутствии незначительных кристаллов. $[\alpha]_D$ (диоксан) +64°; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 386.

Пример 19. Смесь R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила (10 г) растворяют в горячем ацетоне (70 мл) и упаривают в вакууме до пеноподобного продукта. Его разрушают и сушат в течение ночи в вакууме при 40°C с получением 9,8 г цефуроксим-аксетила. По данным ИК-спектра (нуджол) (аналогичен приведенному на чертеже) и микроскопического изучения продукт аморфный. Содержание ацетона (ГЖХ) 2,9%, содержание примесей (по данным ЖХВД) 3,4 мас.%, а отношение изомеров 1,14:1.

Используя приведенную методику, чистый аморфный цефуроксим-аксетил получен также с использованием в качестве растворителей ИМС, метанола и этилацетата.

Пример 20. Смесь R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила (5 г), взятых 1:1, растворяют в кипящем этилацетата (200 мл) и концентрируют при атмосферном давлении до 70 мл. Раствор сохраняют в горячем состоянии и добавляют каплями на протяжении 27 мин к интенсивно перемешиваемому петролейному эфиру (т.кип. 60-80°C; 560 мл), температура которого поддерживается ниже 3°C. После добавления суспензию перемешивают еще 10 мин, фильтруют, проводят вытеснительную промывку петролевым эфиром (т.кип. 60-80°C) и сушат в течение ночи в вакууме при 50°C с получением 4,5 г аморфного цефуроксим-аксетила. Содержание растворителя (ГЖХ) 0,25 мас.%; $[\alpha]_D$ (1% в диоксане) +39°;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 388. Микроскопическое изучение подтверждает аморфный характер продукта.

Пример 21. Смесь R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила (6 г), взятых 1:1, растворяют в кипящем дихлорметане (240 мл), оставляют охлаждаться и фильтруют. Фильтрат ректифицируют до объема 55 мл при атмосферном давлении и по каплям добавляют на протяжении 42 мин к интенсивно перемешиваемому диизопропиловому эфиру (195 мл), охлажденному ниже 3°C. После добавления суспензию перемешивают в течение еще 15 мин, фильтруют, промывают диизопропиловым эфиром (100 мл) и сушат в течение ночи в вакууме при 50°C с получением 5,5 г аморфного цефуроксим-аксетила. Микроскопическое изучение свидетельствует о присутствии менее 1% кристаллического материала. $[\alpha]_D$ (1% в диоксане) +36°; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ 387 (MeOH). Содержание растворителя (ГЖХ) 1%.

Пример 22. Холодную воду подают с расходом 750 мл/мин в 5-литровый пластиковый стакан, снабженный горизонтальной щелью сразу же под своим верхним краем. Воду дополнительно перемешивают с помощью лопастной мешалки (600 об/мин) при одновременном пробулькивании потока азота при расходе 12 л/мин. Раствор смеси R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила (200 г), растворяют в теплой (45°C) смеси ацетона (600 мл) и воды (66 мл) и добавляют с помощью перистальтического насоса при постоянном расходе на протяжении 13 мин в образующуюся воронку воду. Осажденный аморфный цефуроксим-аксетил переносят через горизонтальную щель в виде пены и собирают. Аморфный цефуроксим-аксетиловый продукт сразу же собирают и сушат до постоянной массы в вакууме при 55°C с получением 170 г продукта.

Содержание растворителя (ГЖХ) менее 0,01 мас.%; примеси (по данным ЖХВД) 1,8%; отношение изомеров - 1,14:1; $[\alpha]_D$ (1% в диоксане) +40°; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 395. Данные рентгеновской кристаллографии свидетельствуют о существенной аморфности продукта при наличии небольшого содержания кристаллического материала.

Пример 23. Смесь R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила (100 г),

взятого 1:1, растворяют при перемешивании в ацетоне (1 л) и подогревании до 40°C. Валики сушильного аппарата нагревают до 75°C, по кожуху пропускают пар (давление 2 бара) и в аппарате создают вакуум 737 мм рт.ст. В условиях скорости вращения валиков 175 об/мин приготовленный раствор цефуроксим-аксетила засасывают с расходом около 200 мл/мин. Продукт снимают раклей с валиков и собирают со степенью извлечения 94 мас.%. Примеси (по данным ЖХВД) 1,1 мас.%; содержание растворителя (ГЖХ) 1,6 мас.%. Данные рентгеновской кристаллографии и ИК-спектров (нуджол) показывают, что материал аморфен. ИК-спектр в нуджоле аналогичен приведенному на чертеже.

Пример 24. Раствор смеси R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила (10 г), взятых 1:1, в диоксане (100 мл) подвергают сублимационной сушке с получением продукта (10,7 г), который содержит 5,5 мас.% диоксана после просеивания на сите 40 меш (диаметр отверстия 0,21 мм) и сушки в печи в вакууме при 50°C в течение 20 ч.

ИК-спектр (нуджол) аналогичен приведенному на чертеже. Данные ИК-спектроскопии и микроскопического изучения подтверждают аморфный характер продукта. $[\alpha]_D^{25}$ (1% в диоксане) +37°; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 388.

Пример 25. Суспензию цефуроксим-натрия (20 г) в диметилацетамиде (100 мл) охлаждают до 14°C и добавляют (RS) 1-ацетоксиэтилбромид (10 мл). Смесь перемешивают при 14°C в течение 45 мин прежде, чем добавить безводный карбонат калия (0,5 г). После перемешивания в течение еще 45 мин добавляют этилацетат (200 мл) и 3%-ный раствор бикарбоната натрия (200 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и двум фазам дают возможность разделяться. Водный слой промывают этилацетатом (100 мл). Затем два органических слоя последовательно промывают 1 М хлористоводородной кислотой (100 мл) и 20%-ным раствором хлористого натрия (30 мл). Скомбинированные органические слои перемешивают с древесным углем (2 г) в течение 30 мин до фильтрования. Фильтрат концентриру-

ют в вакууме до 176 мл. К концентрации добавляют воду (1,9 мл) и все выливают в перемешиваемый бензин (т.кип. 60-80°C) (1,76 л) на протяжении 15 мин. Осажденный продукт отфильтровывают и промывают смесью бензина (105 мл) и этилацетата (12 мл), а затем еще раз бензином (118 мл). После сушки в вакууме при 40°C получают цефуроксим-аксетил (17,9 г). Растворители (ГЖХ): этилацетат 1,6%, бензин 1,5%; примеси (ЖХВД) 4,1 мас.%; отношение изомеров 1,06:1; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (MeOH) 364. ИК-спектр (нуджол) типичен для аморфного материала.

Пример 26. Ацетон (2000 мл), воду (324 мл) и ИМС (36 мл) добавляют с перемешиванием в колбу с последующим добавлением 600 г смеси R- и S-изомеров цефуроксим-аксетила, взятых 1:1. Содержимое колбы нагревают до 42°C и перемешивают до растворения твердого вещества. Непосредственно перед употреблением раствор охлаждают до 20°C. В осадительный сосуд добавляют воду (2000 мл) и перемешивают при 800 об/мин. Азот подают в раствор в центре воронки, создаваемой мешалкой, с расходом 10 л/мин. Воду (850 мл/мин) и раствор цефуроксим-аксетила (115 мл/мин) добавляют одновременно в зону турбулентного потока в осадителе. Перелив из осадителя направляют на сито с размером отверстий 125 мкм, где осажденный продукт в виде аэрированной суспензии удерживается, а проходящие через него прозрачные растворы направляются на выброс.

Собранный на сите осажденный продукт переносят на фильтр, на котором предусмотрена фильтровальная бумага для дальнейшего обезвоживания. Обезвоженный продукт осушают в вакууме при 45°C до тех пор, пока содержание влаги не будет ниже 1%. Получают 410 г цефуроксим-аксетила. ИК-спектр (нуджол) подтверждает существенно аморфный характер продукта.

Готовят следующие фармацевтические препараты.

Таблетки	
Состав	мг на таблетку
Цефуроксим-аксетил	300,00 (эквивалентно 250 мг (цефуроксима))

Крахмал	
1500 (фирма "Колоркон")	
(прежелатинизированный крахмал)	161,5
Крахмало-гликолят натрия	20,0
Лаурилсульфат натрия	10,0
Полиэтиленгликоль 6000 (микронизованный)	7,5
Двуокись кремния	1,0

Общая масса 500,0

Методика приготовления.

Полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, крахмалогликолят натрия и двуокись кремния пропускают через сито 60 меш (размер отверстия 0,25 мм) и смешивают с небольшим количеством активного ингредиента. Затем все это смешивают с крахмалом и остальными ингредиентами и таблеточный лист получают прямым прессованием. Таблеточные листы дробят, пропускают через сито 20 меш (размер отверстия 0,8 мм) и результирующие гранулы прессуют, используя нормальные вогнутые пуансоны, с получением таблеток массой 500 мг.

На таблетки затем может быть нанесена пленка производных целлюлозы с добавлением пластификаторов, окрасивающих веществ и консервантов, если это необходимо, с использованием методов нанесения из водных или органических растворителей.

В качестве альтернативы предварительной стадии подготовки заготовочного вырубного листа смесь может быть уплотнена с помощью валков или смесь может быть сразу же спрессована в таблетки.

Капсулы

Состав	мг на капсулу	50
Цефуроксим-аксетил	300,00 (эквивалентно 250 мг цефуроксима)	55
Микрокристаллическая целлюлоза	24,75	

Гидрированное растительное масло	4,0
Лаурилсульфат натрия	9,0
Двуокись кремния	1,25

Методика приготовления.

- 10 Активный ингредиент уплотняют прикатыванием валиком, после чего пропускают через сита, последовательно, 20, 30 и 60 меш (размер отверстия 0,8, 0,5 и 0,25 мм). Остальные ингредиенты пропускают через сито 60 меш вместе с небольшим количеством активного ингредиента, а затем смешивают с остальным активным ингредиентом.

- 20 После этого смесь заполняют капсулы из твердого желатина с наполнением массой 339 мг.

Порошок для оральной суспензии (в саше)

25 Состав (на саше)	Количество, мг
Цефуроксим-аксетил	300
Лаурилсульфат натрия	25
30 Гидроксипропил-метилцеллюлоза	90
35 Апельсиновый экстракт растительной сушки	150
40 Клецевинный сахар	До 2220

Методика приготовления.

Лаурилсульфат натрия, гидроксипропил-метилцеллюлозу и вкусовое вещество растирают с активным ингредиентом. Эту смесь затем дополнительно смешивают с клецевинным сахаром, добавляя последний в две стадии. Точная навеска может быть затем наполнена в подходящую емкость, например саше из подходящей ламинированной фольги, и герметизирована завариванием. Перед употреблением порошок разводят добавлением приблизительно 15 мл воды незадолго до приема.

Суспензия в масле

Состав (на дозу 5-мл)	Количество, мг
-----------------------	----------------

Цефуроксим-аксетил	300
Лецитин	35
Бутилгидроксibenзоат	2
Моностеарат алюминия	25
Дистеарат алюминия	25
Гидрированное касторовое масло	17,5
Жидкое вкусовое вещество	25
Сахарная глазурь	1500
Хлористый натрий	2,5
Фракционированное кокосовое масло	До 5 мл
Методика приготовления.	

Часть кокосового масла нагревают, затем к маслу при перемешивании добавляют лецитин, бутилгидроксibenзоат, стеараты алюминия, гидрированное касторовое масло, сахарную глазурь и хлористый натрий.

Кристаллическую и аморфную формы 1-ацетоксиэтилового сложного эфира цефуроксима применяют орально к человеку (добровольцам) и определяют степень поглощения каждой формы. Испытания показали, что аморфная форма лучше адсорбируется по сравнению с кристаллической формой.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом.

Двадцать здоровых добровольцев-мужчин принимают орально по одной дозе в 250 мг 1-ацетоксиэтилового сложного эфира цефуроксима либо в аморфной, либо в кристаллической форме. Производят отбор мочи через 0-6 и 6-12 ч после приема сложного эфира цефуроксима. Объемы и концентрации антибиотика, присутствующего в моче, определяют в 20 мл аликвоты. Затем оценивают общее количество антибиотиков в моче и выражают их в процентах относительно количества, примененного первоначально в виде 1-ацетоксиэтилового сложного эфира цефуроксима. Процент извлечения, следовательно, есть мера количества антибиотика, абсорбированного из гастро-интестинального тракта после орального применения.

Результаты процентного извлечения из мочи, выражены в виде средней величины для 12 добровольцев, приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Форма	Извлечение из мочи цефуроксима, %, после 0-12 ч
Кристаллическая	31,0
Аморфная	42,1

Аморфная форма 1-ацетоксиэтилового сложного эфира цефуроксима при оральном введении имеет поглощение 42,1%, кристаллическая - 31,0%. Более высокий уровень поглощения аморфной формы важен, особенно в клиническом смысле. Оральное поглощение должно быть как можно большим для более полного поглощения исходного антибиотика потоком крови. При этом он наиболее эффективен. Вещество, которое не поглощается, терапевтически неактивно и, кроме того, вызывает нарушения в кишечном тракте, что может привести к побочным эффектам, таким как диарея. Следовательно, для того, чтобы уменьшить появление побочных эффектов, уровень поглощения должен быть максимально возможным. Таким образом, аморфный 1-ацетоксиэтиловый сложный эфир цефуроксима не только дает уровни поглощения на одну треть выше, чем кристаллический сложный эфир, но также на одну треть меньше вещества не усваивается в кишечнике.

Кроме того, цефалоспориновое соединение находится по существу в чистой форме и должно быть стабильным при хранении. Известно, что кристаллическая форма β -лактамовых антибиотиков обладает хорошей стабильностью свойств. Однако аморфная форма 1-ацетоксиэтилового сложного эфира цефуроксима не только обладает биоактивностью при оральном введении, но также обладает хорошей химической стабильностью.

Следовательно, аморфный цефуроксим-аксетил обладает наилучшим балансом свойств, отличается от других соединений цефалоспоринов, которые получают в промышленности, и его преимущественно используют в этой форме.