

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ Gesuchsnummer: 4180/83

⑬ Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)

⑫ Anmeldungsdatum: 29.07.1983

⑭ Erfinder:
Crisp, Harold Alfred, Harrow Weald/Middx (GB)
Clayton, John Charles, Pinner/Middx (GB)
Elliott, Leonard Godfrey, Ulverston/Cumbria (GB)
Wilson, Edward McKenzie, Penn/High Wycombe (GB)

⑭ Patent erteilt: 15.08.1986

⑮ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑯ Patentschrift veröffentlicht: 15.08.1986

⑰ Amorphe Form eines Cefuroximesters, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Zusammensetzung.

⑱ Amorpher Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester, welcher weniger als 5 % m/m Verunreinigungen enthält, ist beständig und hat eine erhöhte Absorption durch den gastrointestinalen Trakt und dementsprechend eine hohe Bioverfügbarkeit bei oraler und rektaler Verabreichung. Es werden auch Verfahren zur Herstellung des Produktes beschrieben, einschliesslich der Gewinnung aus einer Lösung desselben. Eine bevorzugte Methode ist die Verwendung von Sprührocknungstechniken, jedoch wird auch Walzentrocknung, Lösungsmittelfällung oder Gefriertrocknung beschrieben. Weiterhin werden pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend das Produkt, beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester in amorpher Form, welcher weniger als 5% m/m Verunreinigungen enthält.
2. Produkt gemäss Anspruch 1, frei von kristallinem Material.
3. Produkt gemäss Anspruch 1 oder 2, in Form eines Gemisches von R- und S-Isomeren, worin das Verhältnis von R- zu S-Isomeren von 3:2 bis 2:3 beträgt.
4. Produkt gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von R- zu S-Isomeren von 0,9:1 bis 1,1:1 liegt.
5. Produkt gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, in Form von hohlen Mikrokugeln.
6. Verfahren zur Herstellung einer weniger als 5% m/m Verunreinigungen enthaltenden, amorphen Form des Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) esters als R-Isomeres oder S-Isomeres oder als Gemisch des R- und des S-Isomeren, dadurch gekennzeichnet, dass das entsprechende Isomere oder Gemisch von Isomeren des Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) esters in kristalliner Form in einem organischen Lösungsmittel oder einer homogenen Mischung von organischen Lösungsmitteln oder einer homogenen Mischung aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser aufgelöst wird und die entstandene Lösung, die eine Konzentration an Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester von 1 bis 30% m/m hat, durch Verdampfen des bzw. der Lösungsmittel(s) getrocknet wird, um den Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester in amorpher Form zu erhalten.
7. Verfahren zur Herstellung einer weniger als 5% m/m Verunreinigungen enthaltenden, amorphen Form des Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) esters als R-Isomeres oder S-Isomeres oder Gemisch des R- und des S-Isomeren, dadurch gekennzeichnet, dass das entsprechende Isomere oder Gemisch von Isomeren des Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) esters in kristalliner Form in einem organischen Lösungsmittel oder einer homogenen Mischung von organischen Lösungsmitteln oder von einem organischen Lösungsmittel und Wasser aufgelöst wird und der Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester von der entstandenen Lösung, welche eine Konzentration an letzterem von 1 bis 30% m/m hat, durch Zugabe eines Nicht-Lösungsmittels ausgefällt wird, um den besagten Ester in amorpher Form zu erhalten.
8. Verfahren gemäss Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung ein organisches Lösungsmittel, ausgewählt aus Ketonen, Alkoholen, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Estern, chlorierten Lösungsmitteln, homogenen Mischungen von wenigstens zwei der erwähnten Lösungsmitteln und homogenen Mischungen von wenigstens einem der erwähnten Lösungsmittel und Wasser, enthält.
9. Verfahren gemäss Anspruch 6 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration an Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester in Lösung vor der Gewinnung wenigstens 10% m/m beträgt.
10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6, 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewinnung rasch durch Sprühtröcknung, gegebenenfalls in Anwesenheit eines inneren, trocknenden Gases, bewirkt wird.
11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6, 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewinnung durch Walzentrocknung oder Gefriertrocknung bewirkt wird.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester gemäss Anspruch 1 im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern und/oder Exzipienten und in einer Form, welche zur Absorption durch den Gastro-Intestinal-Trakt angepasst ist.
13. Cefuroxim- (1-acetoxyethyl) ester gemäss Anspruch 1 als Mittel zur Bekämpfung bakterieller Infektionen des menschlichen oder tierischen Körpers.

Die Erfindung betrifft eine neue, amorphe Form des 1-Acetoxyethylesters von Cefuroxim (Cefuroxim-axetil), ein Verfahren zur Herstellung derselben und eine diese enthaltende Zusammensetzung.

Die Verbindung (6R,7R)- 3-Carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-cephem-3-em-4-carbonsäure ist unter dem Namen «Cefuroxim» bekannt. Diese Verbindung ist ein wertvolles Antibiotikum, das durch eine hohe Breitbandaktivität gegenüber grampositiven und gramnegativen Mikroorganismen ausgezeichnet ist, wobei diese Eigenschaft noch durch die sehr hohe Stabilität der Verbindung für β-Lactamasen, welche durch eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Mikroorganismen erzeugt werden, gesteigert wird. Sie wird vom Säugetierkörper gut vertragen und wird als Antibiotikum in der klinischen Praxis in grossem Masse verwendet. Cefuroxim und seine Salze sind hauptsächlich von Wert als injizierbare Antibiotika, denn sie werden vom Gastro-Intestinal-Trakt mangelhaft absorbiert und sind daher im Serum und im Urin nur in niedrigen Konzentrationen nach oraler Verabreichung vorhanden. Es bestand daher ein Bedürfnis für eine Form von Cefuroxim, das in der Lage ist, vom Gastro-Intestinal-Trakt nach oraler Verabreichung absorbiert zu werden.

Es wurde gefunden, dass eine geeignete Veresterung der Carboxylgruppe des Cefuroxims die Wirksamkeit einer oralen Verabreichung verbessert. Die Anwesenheit einer solchen geeigneten, veresterten Gruppe ergibt eine merkliche Absorption der Verbindung vom Gastro-Intestinal-Trakt, wo nach die veresterte Gruppe durch Enzyme hydrolysiert wird, welche beispielsweise im Serum und Körpergeweben vorhanden sind, so dass sich die antibiotisch aktive Stammsäure ergibt. Um nach oraler Verabreichung wirksam zu sein, muss der Ester genug stabil sein, um den Sitz der Absorption ohne merklichen Abbau zu erreichen, er muss nach Erreichung des geeigneten Sitzes ausreichend absorbiert werden und muss ausreichend zur Hydrolyse durch systemische Esterasen in der Lage sein, damit die Stammsäure innerhalb kurzer Zeit aus dem absorbierten Ester freigesetzt wird. In der GB-PS 1 571 683 ist eine Anzahl von Estern des Cefuroxims beschrieben, dass sie Eigenschaften haben, die sie von bedeutendem, möglichem Wert als oral verabreichbare Antibiotika erscheinen lassen.

Es ist wichtig, dass die Cephalosporinverbindungen zur oralen Verabreichung in einer Form vorliegen, welche eine hohe Bio-Zugänglichkeit schafft, wodurch die Absorption des Antibiotikums im Blutstrom maximiert und die Menge des in dem Gastro-Intestinal-Trakt verbleibenden Antibiotikums minimiert wird. Jedes Antibiotikum, welches nicht absorbiert wird, ist therapeutisch unwirksam und kann auch, in dem es in dem Gastro-Intestinal-Trakt verbleibt, Nebenwirkungen verursachen. Andere Faktoren, zusätzlich zu der Bio-Freigbarkeit, sind ebenfalls von Wichtigkeit, einschliesslich insbesondere die Notwendigkeit für die Cephalosporinverbindung, dass sie in im wesentlichen reiner Form, welche beim Lagern stabil ist, vorhanden ist. Im allgemeinen wurde bisher gefunden, dass Cephalosporinverbindungen in hochreiner, kristalliner Form die beste Ausgewogenheit von Eigenschaften aufweisen, wobei solche Materialien sowohl gute Lagerbeständigkeit als auch hohe Bio-Freigbarkeit bei der Verabreichung aufweisen.

Von den in der britischen Patentbeschreibung 1 571 683 beschriebenen Estern wurde der Cefuroxim- (1-acetoxyethyl)-ester als von besonderem Interesse gefunden. Die Verfahren zur Herstellung des obigen Esters, welche in der britischen Patentbeschreibung 1 571 683 in Beispielen beschrieben sind, ergeben das Material entweder in verhältnismässig unreiner, amorpher Form oder in Form von reinerem, kristallinem Material.

Im Hinblick auf die letzte Erfahrung auf dem Cephalosporin-Gebiet wurde der Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester zur kommerziellen Verwertung zunächst in im wesentlichen reiner, kristalliner Form hergestellt. Es wurde jedoch überraschenderweise gefunden, dass das im wesentlichen reine, kristalline Cefuroxim-axetil nicht die beste Ausgewogenheit der Eigenschaften zur kommerziellen Verwertung hat und dass im Gegensatz zur bisherigen Erfahrung auf dem Cephalosporin-Gebiet dieser Ester vorteilhaft in nachfolgend definierter hochreiner und amorpher Form verwendet wird. Es wurde daher festgestellt, dass hochreiner Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester, wenn er in im wesentlichen amorpher Form vorliegt, eine höhere Bio-Verfügbarkeit bei oraler Verabreichung hat als in kristalliner Form und dass darüber hinaus die amorphe Form eine entsprechende chemische Stabilität bei der Lagerung hat. Dies steht im Gegensatz zur bekannten Neigung der amorphen Materialien, dass sie eine geringere chemische Stabilität gegenüber kristallinen Materialien aufweisen, und trotz der bekannten Neigung von hochreinen, amorphen Materialien zum Kristallisieren. So wird im Gegensatz zu den bisherigen Cephalosporinverbindungen, welche für die Kommerzialisierung entwickelt wurden, Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester eher in hochreiner, amorpher Form als in kristalliner Form hergestellt und verwendet.

Der amorphe Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester gemäß der Erfindung enthält weniger als 5% Masse/Masse (m/m), vorteilhaft weniger als 3% m/m, Verunreinigungen. Es sei erwähnt, dass mit der Bezugnahme auf Verunreinigungen solche gemeint sind, die nicht restliche Lösungsmittel, welche von dem angewandten Herstellungsverfahren des Esters zurückgeblieben sind, einschliessen. Irgendwelches vorhandenes Restlösungsmittel wird wünschenswerterweise nur in weniger als 6% m/m und ganz bevorzugt weniger als 2% m/m vorhanden sein.

Typische Verunreinigungen, welche vorhanden sein können, sind die Δ^2 -Isomeren und die entsprechenden E-Isomeren des Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) esters.

Der Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester gemäß der Erfindung ist vorzugsweise im wesentlichen frei von kristallinem Material.

Der Ester besitzt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in der 1-Stellung der 1-Acetoxyethyl-Gruppe und kann daher in der Form von R- und S-Isomeren und Mischungen davon existieren. Der amorphe Ester gemäß der Erfindung ist vorzugsweise in Form eines Gemisches seiner R- und S-Isomeren, wie einer Mischung mit im wesentlichen verbesserter Löslichkeit, verglichen mit amorphem R-Isomerem oder amorphem S-Isomerem kann beispielsweise in dem Bereich von 3:2 bis 2:3 liegen, wobei Verhältnisse von 1,1:1 bis 0,9:1 und besonders etwa 1:1 bevorzugt sind.

Der Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester gemäß der Erfindung hat wünschenswerterweise einen Wert E 1% bei seinem λ_{max} in Methanol, korrigiert für jeglichen Lösungsmittelgehalt, von etwa 395 bis 415. Zusätzlich dazu, dass der Ester gemäß der Erfindung ein Verhältnis von R- zu S-Isomeren von 0,9:1 bis 1,1:1, insbesondere von etwa 1:1, aufweist, hat es wünschenswerterweise einen $[\alpha]_D$ -Wert in Dioxan von etwa +35° bis +41°, wiederum korrigiert bezüglich jeglichen Lösungsmittelgehaltes. In den Fig. 1 und 2 der beigefügten Zeichnungen ist das Infrarotspektrum bzw. NMR-Spektrum für Proben von hochreinem, amorphem Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester gemäß der Erfindung gezeigt.

Nach Absorption wird der Ester in die stammantibiotische Säure Cefuroxim überführt, von der bekannt ist, dass sie eine hohe antibakterielle Aktivität gegenüber einem breiten Bereich von grampositiven und grammnegativen Organismen aufweist. Der Ester ist daher wertvoll bei der oralen oder rek-

talen Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten oder Infektionen, welche durch pathogene Bakterien verursacht werden.

Der Ester gemäß der Erfindung wird zweckmäßig hergestellt durch ein Verfahren, welches ein weiteres Merkmal der Erfindung darstellt und die Gewinnung des Esters aus seinen Lösungen unter Bedingungen umfasst, wodurch ein hochreines, amorphes Produkt erhalten wird.

Techniken, welche zur Gewinnung von amorphem Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester aus dessen Lösung angewandt werden können, umfassen solche, bei welchen das Lösungsmittel aus der Lösung, vorzugsweise rasch, entfernt wird und das Produkt abgeschieden wird, und solche, wobei das Produkt aus der Lösung ausgefällt wird. Methoden, welche die Verwendung dieser Verfahren umfassen und welche als zufriedenstellend gefunden wurden, umfassen Sprühtrocknen, Walzentrocknung, Lösungsmittelfällung und Gefriertrocknen.

Lösungsmittel für den Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester werden je nach der Technik und den Bedingungen, welche angewandt werden, ausgesucht. Geeignete Lösungsmittel zur Auflösung des Esters unter Bildung von Lösungen, aus denen die Gewinnung möglich ist, umfassen organische Lösungsmittel, beispielsweise Ketone, z.B. Aceton; Alkohole, z.B. Methanol oder Ethanol, gewünschtenfalls in Form von methyliertem Spiritus (z.B. IMS); Acetonitril; Tetrahydrofuran; Dioxan; Ester, z.B. Methyl- oder Ethylacetat; chlorierte Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan oder Chloroform; und Mischungen davon, gewünschtenfalls mit anderen Lösungsmitteln, z.B. Wasser, wo dies eine homogene Phase ergibt.

Die Konzentration von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester in dem Lösungsmittel ist vorteilhaft so hoch als möglich, wobei gleichzeitig ein im wesentlichen amorphes Produkt erhalten wird; bevorzugte Konzentrationen sind grösser als 1% m/m, vorzugsweise grösser als 10% m/m. Die maximale Konzentration in dem Lösungsmittel wird von dem verwendeten Lösungsmittel abhängen und wird im allgemeinen weniger als 30% m/m sein. Beispielsweise wird die Konzentration in Aceton zweckmäßig innerhalb des Bereichs von 10 bis 20% m/m liegen. Die Lösungsmittel können gewünschtenfalls erhitzt werden, als Hilfe für die Löslichkeit und Entfernung des Lösungsmittels.

Im allgemeinen wurde gefunden, dass der Ester eine ausreichende Hitzestabilität besitzt, um beim Sprühtrocknen beständig zu sein, und infolgedessen ist das Sprühtrocknen eine bevorzugte Methode zur Durchführung der Gewinnung. Sprühtrocknungssysteme können in üblicher Weise arbeiten, um ein amorphes Produkt im wesentlichen frei von kristallinem Material und frei von besonderen Verunreinigungen zu erhalten. Sprühtrocknungssysteme im geschlossenen Zyklus, worin das Trocknungsmedium recycelt wird, sind besonders sicher und ökonomisch zur Anwendung bei der Erzielung des erfundungsgemässen Produktes.

Bei Anwendung des Sprühtrocknens umfassen geeignete Lösungsmittel zum Auflösen des Esters vor dem Sprühtrocknen organische Lösungsmittel, beispielsweise Ketone, z.B. Aceton; Alkohole, z.B. Methanol oder Ethanol, gewünschtenfalls in Form von methylierten Spiritussen (z.B. IMS); Acetonitril; Tetrahydrofuran; Ester, z.B. Methyl- oder Ethylacetat; chlorierte Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan oder Chloroform; und Mischungen davon, gewünschtenfalls mit anderen Lösungsmitteln, z.B. Wasser, wo dies eine homogene Phase ergibt.

Das trocknende Gas kann Luft sein, jedoch ist dies unerwünscht mit entflammabaren Lösungsmitteln, wobei inerte Gase, wie Stickstoff, Argon und Kohlendioxid, in diesem Fall bevorzugt sind. Die Gaseinlasstemperatur zu dem Sprühtrockner wird je nach dem verwendeten Lösungsmittel gewählt, kann jedoch beispielsweise in dem Bereich von 50 bis

140 °C, vorzugsweise 60 bis 125 °C, liegen. Die Gasauslass-temperatur ist in ähnlicher Weise abhängig von dem Lösungsmittel, kann jedoch beispielsweise im Bereich von 45 bis 100 °C, vorzugsweise 50 bis 80 °C, liegen.

Die Anwendung von Schnellverdampfungstechniken, insbesondere die Anwendung der Sprühtrocknung, führt auch besonders leicht zur Bildung von Produkten mit einem durchgehenden Bereich von Teilchengrößen. Das Produkt der Sprühtrocknung hat die Form von hohlen Mikrokugeln, welche zweckmäßig zu pharmazeutischen Zusammensetzungen verarbeitet werden können.

Bei Anwendung von Walzentrocknung umfassen geeignete Lösungsmittel zur Auflösung des Esters vor dem Trocknen Ketone, z.B. Aceton; Alkohole, z.B. Methanol oder Ethanol, gewünschtenfalls in Form von methylierten Spiritussen (z.B. IMS); Acetonitril; Tetrahydrofuran; Dioxan, Ester, z.B. Methyl- oder Ethylacetat; chlorierte Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan oder Chloroform; und Mischungen davon, gewünschtenfalls mit anderen Lösungsmitteln, z.B. Wasser, wo dies eine homogene Phase ergibt.

Bei Durchführung der oben erwähnten Sprühtrocknungs- oder Walzentrocknungs-Techniken ist es sehr erwünscht, dass der Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels unter dem Koagulationspunkt des erfundungsgemäßen Produktes unter den angewandten Bedingungen liegt. Im allgemeinen wird der Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise unterhalb 80 °C sein, wenn nicht verminderter Druck angewandt wird, wodurch die Anwendung höhersiedender Lösungsmittel ermöglicht wird.

Bei Anwendung der Lösungsmittelfällung sind geeignete Lösungsmittel, aus denen der Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)-ester ausgefällt werden kann, Ketone, z.B. Aceton; Alkohole, z.B. Methanol oder Ethanol, gewünschtenfalls in Form methylierter Spiritusse (z.B. IMS); Acetonitril; Tetrahydrofuran; Dioxan; Ester, z.B. Methyl- oder Ethylacetat; chlorierte Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan oder Chloroform; und Mischungen davon, gewünschtenfalls mit anderen Lösungsmitteln, z.B. Wasser, wo dies eine homogene Phase ergibt. Die Ausfällung kann durch Zugabe geeigneter Mengen eines Nicht-Lösungsmittels für den Ester bewirkt werden. Geeignete Nicht-Lösungsmittel umfassen Wasser, Alkane und Mischungen von Alkanen, z.B. Hexan oder Petrolether mit mittlerem Siedebereich (z.B. 60–80 °C), Ether, z.B. Isopropyl-ether, oder aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol oder Toluol. Das Lösungsmittel und das Nicht-Lösungsmittel sollten verträglich sein, d.h. sie sollten mindestens teilweise mischbar oder vorzugsweise ganz mischbar sein. Typische Kombinationen von Lösungsmittel und Nicht-Lösungsmittel sind Dichlormethan/Isopropylether, Ethylacetat/Petrolether und Aceton/Wasser. Der Feststoff sollte aus der Lösung so rasch als möglich entfernt und so rasch als möglich getrocknet werden, um die Bildung irgendeines kristallinen Materials zu vermeiden. Als Hilfe für die rasche Gewinnung kann ein Trägergas, z.B. Luft, durch die Lösung sprudeln gelassen werden.

Die Technik der Lösungsmittelfällung kann zweckmäßig angewandt werden auf die Reaktionsmischung, welche nach der Veresterungsreaktion, worin der Ester gebildet wurde, zurückbleibt, um direkt ein amorphes Produkt zu erhalten. Dies kann erzielt werden durch Zugabe eines Lösungsmittels, z.B. eines Esters, wie Ethylacetat, zu der Reaktionsmischung und danach eines geeigneten Nicht-Lösungsmittels, z.B. Petrolether.

Wenn das Gefriertrocknen angewandt wird, so umfassen geeignete Lösungsmittel zum Auflösen des Cefuroximaxetils vor dem Trocknen Dioxan und tert.-Butanol. Die Temperatur, bei der die Gewinnung bewirkt wird, hängt von dem Gefrierpunkt des angewandten Lösungsmittels ab, z.B. bei der

Gewinnung mit Dioxan wird bei einer Temperatur von etwa 12 °C gearbeitet.

Um den Ester in hochreiner Form durch die obigen Techniken zu erhalten, ist es notwendig, ein Ausgangsmaterial geeigneter Reinheit anzuwenden, d.h. das mindestens so rein ist wie das Endprodukt. Ein solches Ausgangsmaterial kann durch irgendeine geeignete Methode, z.B. durch Kristallisation, erhalten werden.

Die Lösung, aus der der Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester 10 gewonnen wird, enthält vorzugsweise ein Gemisch von sowohl R- als auch S-Isomeren, wodurch das Produkt als Gemisch von R- und S-Isomeren erhalten wird. Im allgemeinen wird das Verhältnis R/S-Isomeres des Produktes in Lösung sich in dem erhaltenen Endprodukt exakt widerspiegeln, z.B. 15 beim Sprühtrocknen, und dieses Verhältnis für das Endprodukt kann demgemäß gewünschtenfalls gesteuert werden durch Einstellung des R/S-Isomeren-Verhältnisses in der Lösung.

In dem Endprodukt kann Restlösungsmittel in wechselnden Mengen unmittelbar nach der Verdampfung oder Ausfällung vorhanden sein. Dies kann, falls notwendig, durch eine weitere Behandlung, z.B. durch Trocknen unter Vakuum, entfernt werden.

Der Ester gemäß der Erfindung kann für die orale oder 25 rektale Verabreichung formuliert werden.

Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung sind bevorzugt, weil dadurch eine erhöhte Absorption des Esters über den Gastro-Intestinal-Trakt ausgenutzt werden kann. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen können die

30 Form von beispielsweise Tabletten oder Kapseln haben, welche durch übliche Mittel mit pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten hergestellt werden, beispielsweise Bindemitteln, z.B. vorgelatinierter Maisstärke, Polyvinyl-pyrrolidon oder Hydroxypropyl-methylcellulose; Füllstoffen, z.B. Stärke, 35 Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumphosphate; Gleitmitteln, z.B. Magnesiumstearat, hydrierte, pflanzliche Öle, Talk, Siliciumdioxid, Polyethylenglykole; Zerteilungsmitteln, z.B. Kartoffelstärke- oder Natriumstärkeglykolat; oder Netzmitteln, z.B. Natriumlaurylsulfat. Flüssigkeiten, z.B. 40 Siliciumdioxid, kann gewünschtenfalls auch verwendet werden. Die Tabletten können nach bekannten Methoden überzogen werden.

Die Herstellung einer Zusammensetzung, geeignet zur Bildung von Tabletten, Kapseln oder Granulaten, kann ebenfalls durch Sprühtrocknen oder Walztrocknen einer Suspension von reinem amorphem Cefuroxim-axetil mit den Exzipienten, welche für diese Tabletten, Kapseln oder Granulaten geeignet sind, erreicht werden.

Flüssige Präparate zur oralen Verabreichung können die 50 Form von beispielsweise Lösungen, Sirupen oder Suspensionsen haben oder sie können als trockenes Produkt dargeboten werden, entweder zur Zubereitung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung zur Verabreichung als Flüssigkeit oder zur direkten Verabreichung, und 55 dann mit Wasser oder einer anderen geeigneten Flüssigkeit heruntergespült werden. Solche flüssigen Präparate können durch übliche Mittel mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen hergestellt werden, wie Suspendiermitteln, z.B. Sorbit-sirup, Methylcellulose oder hydrierte, essbare Fette und Öle, 60 wie hydriertes Rizinusöl; Emulgier- oder Verdickungsmitteln, z.B. Lecithin, Aluminiumstearat oder Akaziengummi; nicht-wässrigen Trägern, z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester und Ethylalkohol; und Konservierungsmitteln, z.B. Methyl- oder Butyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure; und geeigneten Aroma- und Geschmacksmitteln und Süßmitteln.

Das erfundungsgemäße Produkt kann auch in rektale Zusammensetzungen formuliert werden, wie Suppositorien oder

Retentionsklistieren, z.B. enthaltend übliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride.

Die Zusammensetzungen können zwischen 0,1 und 99% des aktiven Bestandteils, zweckmässig 30 bis 90% für Tabletten und Kapseln und 3 bis 50% für flüssige Medikamente, enthalten. Zusammensetzungen in Einheitsdosisform enthalten zweckmässig 50 bis 500 mg des aktiven Bestandteils. Dosierungen, welche zur Humanbehandlung verwendet werden, werden typisch in dem Bereich von 100 bis 3000 mg/Tag, z.B. 1000 bis 1500 mg/Tag für Erwachsene und 250 bis 1000 mg/Tag für Kinder, sein, obzwar die genaue Dosierung u.a. von der Häufigkeit der Verabreichung abhängen wird.

Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Ester wie vorher definiert in Mischung mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern und/oder Exzipienten. Solche Zusammensetzungen sind vorzugsweise für die Absorption über den Gastro-Intestinal-Trakt, z.B. zur oralen Verabreichung, angepasst. Bei einer bevorzugten Ausführungsform werden solche Zusammensetzungen wünschenswerterweise das Produkt gemäss der Erfindung, im wesentlichen frei von kristallinem Material, enthalten.

Die folgenden, nichtbeschränkenden Beispiele erläutern die Erfindung. In allen diesen Beispielen waren die verwendeten Ausgangsmaterialien in hochreiner, kristalliner Form. Solche Ausgangsmaterialien können beispielsweise durch Verfahren erhalten werden, wie sie in der GB-PS 1 571 683 beschrieben sind, oder sie können alternativ durch Kristallisation von hochreinem Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester aus einem organischen Lösungsmittel hergestellt werden, beispielsweise einem Ester, wie Ethylacetat, in Mischung mit einem Ether, wie Isopropylether, oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Toluol; oder wässrigem Alkohol, wie industriellem, methyliertem Spiritus. Die Kristallisation kann zweckmässig bei 10 bis 30 °C durchgeführt werden.

Das hochreine Natriumcefuroxim, das als Ausgangsmaterial für das obige Veresterungsverfahren verwendet werden kann, kann u.a. erhalten werden durch Reaktion von (6R,7R)-3-Hydroxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure mit Chlorsulfonylisocyanat in einem Alkylacetat als Lösungsmittel bei einer Temperatur von –25 °C bis +10 °C und anschliessende Hydrolyse in situ bei einer Temperatur von +10 bis +30 °C und Kristallisation durch Zugabe von Natrium-2-ethylhexanoat in Aceton oder Methylacetat als Lösungsmittel.

Die Herstellung dieser Materialien ist in den folgenden Herstellungsbeispielen erläutert. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Herstellung 1

Cefuroxim-natrium

226 ml Chlorsulfonylisocyanat wurden zu einer Lösung von 10 ml Triethylamin in 3,8 l Methylacetat gegeben. Die entstandene, klare Lösung wurde auf –15° abgekühlt und eine Suspension von 763 g (6R,7R)-3-Hydroxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure in 2,3 l Methylacetat, die auf –15° vorgekühlt war, wurde während 10 min zugesetzt. Der restliche Feststoff wurde mit 700 ml Methylacetat eingespült. Das Gemisch wurde 30 min bei –5° gerührt, wobei nach 10 min eine klare Lösung erhalten wurde. 1,2 l Wasser bei 18° wurden rasch zu dem Reaktionsgemisch gegeben, wobei die Temperatur rasch auf 10° und dann langsam auf 17° anstieg. Das Gemisch wurde 60 min bei 15° gerührt und ergab eine dicke, weisse Suspension. 3,6 l Methylacetat wurden zugegeben und dann erfolgt eine gleichmässige Zugabe einer Lösung von 288 g Natriumhydroxid in 5,2 l Wasser. Dies ergab ein klares Zweiphasen-Gemisch bei 26° mit einem pH von 2,35. Die Schich-

ten wurden getrennt, und die obere organische Schicht wurde mit einer Lösung von 600 g Natriumchlorid in 2 l Wasser gewaschen. Die zwei wässrigen Schichten wurden aufeinanderfolgend mit 2 l Methylacetat gewaschen. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 76 g Norit SX Plus Tierkohle 30 min verrührt und durch ein Bett von Hyflo Supercel filtriert, wobei das Bett mit 1,5 l Methylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und bei 20° gerührt, während eine Lösung von 338 g Na-trium-2-ethylhexanoat in einem Gemisch von 2 l Methylacetat und 40 ml Wasser während 20 min zugesetzt wurde und eine weisse Suspension mit einem pH von 5,5 erhalten wurde. Die Suspension wurde 10 min gerührt und filtriert und der Kuchen mit 5 × 1 l Methylacetat gewaschen, trockengesaugt und 24 h bei 30° im Vakuum getrocknet und ergab 851,9 g

Cefuroxim-natrium: $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$ (c 0,5; 0,1M pH 4,5 Puffer); $\lambda_{\text{max}} (\text{H}_2\text{O}) 273 \text{ nm } 1\%$ (E $1\% \text{ cm}^{-1}$ 387); Verunreinigungen durch HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) 2,0%.

Herstellung 2

Kristalline Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester

12,5 g (RS)-1-Acetoxyethylbromid wurden zu einer gerührten Mischung von 20 g Cefuroxim-natrium in 110 ml Dimethylacetamid bei 0 °C gegeben. Das Gemisch wurde 90 min bei +1° gerührt und 0,5 g Kaliumcarbonat wurden zugesetzt. Das Rühren wurde weitere 2 h bei 1 bis 3° fortgesetzt, während die Reaktionsmischung zu einer rasch gerührten Mischung von 200 ml Ethylacetat und 200 ml wässrigem 3%igen Natriumbicarbonat zugesetzt wurde, um jeglichen Überschuss von 1-Acetoxyethylbromid zu zerstören. Nach 1 h wurde die organische Schicht [1,5% Δ²-Isomeres aufgrund von Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)] abgetrennt, mit 100 ml N Salzsäure und 30 ml wässrigem 20%igen Natriumchlorid, enthaltend 2% Natriumbicarbonat, gewaschen. Alle drei wässrigen Phasen wurden aufeinanderfolgend mit 100 ml Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden 30 min mit 2 g Aktivkohle (Norit SX Plus) verrührt, durch ein Kieselgurbett filtriert, welches mit 2 × 25 ml Ethylacetat gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate und Waschwässer wurden im Vakuum auf 150 g eingedampft und 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt, bis die Kristallisation gut fortgeschritten war. 250 ml Diisopropylether wurden während 45 min zugesetzt, um die Kristallisation zu vervollständigen, und das Rühren wurde eine weitere Stunde fortgesetzt. Das Produkt wurde durch Filtern gesammelt, mit 150 ml 2:1 Diisopropylether/Ethylacetat gewaschen und ein Wochenende im Vakuum bei 50° getrocknet und ergab 19,3 g kristalline Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester.

Lösungsmittelgehalt [Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (GLC)] 0,2% m/m; Verunreinigungen gemäss HPLC 1,8%; Isomeren-Verhältnis (HPLC) 1,09:1; $[\alpha]_D$ (1% in Dioxan) +37°;

E $1\% \text{ cm}^{-1}$ (278 nm, MeOH) 389.

Die einzelnen R- und S-Isomeren des Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)esters werden zweckmässig durch die Buchstaben A und B bezeichnet, wobei diese Buchstaben verwendet werden, um die entsprechenden Isomeren, wie in der GB-PS 1 571 683, zu bezeichnen. Die Identität der Isomeren A und B wurde nicht bestimmt. Die in den folgenden Beispielen angegebenen Isomeren-Verhältnisse sind ausgedrückt als A:B. Die Temperaturen sind in °C angegeben. Die Werte, welche für

$E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ und $[\alpha]_D$ angegeben sind, sind nicht bezüglich des Lösungsmittelgehalts korrigiert.

Beispiel 1

Eine 10% m/vol Acetonlösung eines Gemisches von R- und S-Isomeren des Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)esters wurde durch einen Niro Mobile Minor-Sprührockner gegeben, der von Niro, Kopenhagen/Dänemark geliefert wird, unter Verwendung von Luft als Trocknungsgas und einem Rotationszerstäuber, der bei etwa 35 000 U/min lief. Die Gaseinlass-temperatur und Gasauslasstemperatur waren 124° bzw. 70°. Es wurde eine Gewinnung von 75% m/m des sprühgetrockneten Produktes erhalten. Das mikroskopische Aussehen war typisch für ein sprühgetrocknetes Produkt (hohle Kugeln). Eine Analyse mittels HPLC ergab 97% m/m und Verunreinigungen mittels HPLC von 2,0% m/m, beide berechnet zum Trocknen aus einem gemessenen Lösungsmittelgehalt von 0,15% m/m (GLC) und einem Wassergehalt von 0,8% m/m (Karl Fischer). Das Isomerenverhältnis war 1,04:1 (HPLC). Das Infrarotspektrum (Nujol), v_{\max} 3480–3210 (NH, NH₂-Komplex), 1782 (β -Lactam), 1760 (Acetat), 1720 (4-Estergruppe), 1720 und 1594 (Carbamat) und 1676 und 1534 cm⁻¹

(7-Amido); $[\alpha]_D$ (Dioxan) + 38°; $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 398.

Röntgenstrahlenpulveranalyse in einer Kapillare von 0,3 mm Durchmesser nach der Debye-Scherrer-Methode in einer 114,6 mm Durchmesser Kamera durch Exposition während 3 h einer CuK_α-Strahlung ergab einen einfachen Ring (Abwesenheit von Kristallen, Bestätigung der amorphen Natur des Produktes).

Beispiel 2

20,25 g eines Gemisches von R- und S-Isomeren des Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)esters wurden in 200 ml Aceton bei Umgebungstemperatur gelöst. Die Lösung wurde durch gesintertes Glas geklärt und durch einen Zwei-Strahl-Flüssigkeitsatomisator gepumpt unter Verwendung von Stickstoff unter 1 kg/cm² als zerstäubende Flüssigkeit, in die Glastrocknungskammer eines Mini-Spray HO-Sprührocknungsapparats unter Verwendung von einem Gemisch von etwa 50:50 Luft und Stickstoff als Trocknungsgas. Die Gaseinlass- und -auslasstemperaturen waren 75° bzw. 55°. Die Ausbeute war 14,1 g (70,5%) an amorphem Material, enthaltend 1,1% m/m Aceton (GLC). Verunreinigungen (durch HPLC) 1,7% m/m einschließlich 0,2% m/m Ceph-2-em-Verbindung. Isomeren-Verhältnis 1,03:1. v_{\max} (Nujol) ähnlich dem in Fig. 1 gezeigten. $[\alpha]_D$ (Dioxan) + 35°; $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 386.

Beispiel 3

Eine 15%ige Acetonlösung von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester (etwa 1:1 Gemisch der R- und S-Isomeren) wurde durch einen Sprührockner mit geschlossenem Kreislauf unter Verwendung von Stickstoff als recyclierendes Gas- und eines rotierenden Radzerstäubers bei einer Geschwindigkeit von 24 000 U/min geleitet. Die Gaseinlass- und -auslasstemperaturen waren 105° bzw. 70°. Das recyclierende Gas wurde gekühlt, um das meiste des verdampften Acetons zu entfernen. Die Gewinnung des amorphen Produktes betrug 90% mit einem Acetongehalt von 1,0% m/m (GLC), Wasser 0,7% m/m (Karl Fischer), HPLC-Verunreinigungsspiegel 1,3% m/m. Infrarot (Nujol) (KBr-Platten) und NMR-Spektren (DMSO-d₆) sind in den Fig. 1 bzw. 2 gezeigt. $[\alpha]_D$ (Dioxan) + 38°; $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 398.

Weitere Beispiele 4 bis 17, welche die Herstellung von amorphem Ester erläutern, sind in der folgenden Tabelle an-

gegeben. Das Verfahren dieser Beispiele war ähnlich demjenigen von Beispiel 2. Das Nujol-Infrarotspektrum jedes der Produkte war ähnlich demjenigen, welches in Fig. 1 gezeigt ist.

Beisp. Nr.	Lösungsmittel	Einlass-temp. °C.	Auslass-temp. °C.
4	Aceton/Wasser	62	55
10 5	industrieller, methylierter Spiritus	80	70
6	Acetonitril	72	63
7	Tetrahydrofuran	75	65
8	Methylacetat	63	55
15 9	Chloroform (wassergesättigt)	64	58
10	Aceton/Wasser	70	50
11	Ethylacetat/Wasser	72	64
12	Methylacetat/Wasser	64	57
13	Methanol/Wasser	67–70	55–59
20 14	Methanol/Aceton	63	54
15	Ethanol/Aceton	83	65
16	Aceton/Methylacetat	63	54
17	Aceton	85–90	75

Beisp. Nr.	Produkt Isomeren-Verhältnis	Verunreinigungen (% m/m)	$[\alpha]_D$ (Dioxan)	$E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH)
30 4	1,05:1	1,8	+35°	390
5	1,05:1	1,9	+36°	386
6	1,00:1	1,6	+35°	389
7	1,04:1	2,0	+34°	384
8	0,94:1	1,3	+35°	387
35 9	1,02:1	1,5		
10	1,05:1	1,2		
11	1,02:1	1,4		
12	0,98:1	1,2		
13	1,04:1	1,9		
40 14	1,03:1	1,4		
15	1,02:1	1,6		
16	1,02:1	1,6		
17	reines B	0,9	+9	387

45

Beispiel 18

Eine Lösung von 77 g gereinigtem, kristallinem Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester (Isomeres A) in 1,8 l Aceton wurde wie in Beispiel 2 bei 45° sprühgetrocknet durch eine Zwei-Flüssigkeitszerstäuberdüse mit einem Stickstoff-Atomiersdruck von 0,5 kg/cm². Die Gaseinlasstemperatur war 85 bis 90° und die Auslasstemperatur ca. 75°. Das Produkt (39 g) hatte einen Acetongehalt von 0,15% m/m und Verunreinigungen gemäß HPLC von 2,8% m/m. Das Infrarotspektrum (Nujol) bestätigte die amorphe Natur des Produktes. Die Röntgenstrahlenpulveranalyse zeigte einige wenige feine Linien, welche die Anwesenheit weniger Kristalle andeuten.

$[\alpha]_D$ (Dioxan) + 64° $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 386.

60

Beispiel 19

10 g eines Gemisches der R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester wurden in 70 ml heißem Aceton gelöst und im Vakuum zu einem Schaum eingedampft. Dieser wurde gebrochen und über Nacht im Vakuum bei 40° getrocknet und ergab 9,8 g Ester, wie durch IR (Nujol) gezeigt wurde (ähnlich demjenigen in Fig. 1) und mikroskopische Untersuchung als amorph festgestellt wurde. Der Acetonge-

halt (GLC) war 2,9%. Verunreinigungen gemäss HPLC waren 3,4% m/m und das Isomeren-Verhältnis war 1,14:1.

Nach dem obigen Verfahren wurde reiner, amorpher Ester auch unter Verwendung von IMS, Methanol und Ethylacetat als Lösungsmittel erhalten.

Beispiel 20

5 g eines etwa 1:1 Gemisches von R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester wurden in 200 ml siedendem Ethylacetat gelöst und bei Atmosphärendruck auf 70 ml eingeengt. Die Lösung wurde heiß gehalten und tropfenweise während 27 min zu 560 ml rasch gerührtem Petrolether (Kp. 60–80°), der unter 3° gehalten wurde, zugesetzt. Nach der Zugabe wurde die Suspension weitere 10 min gerührt, filtriert, zur Verdrängung mit Petroläther (Kp. 60–80°) gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 50° getrocknet und ergab 4,5 g amorphen Ester. Lösungsmittelgehalt (GLC) 0,25% m/m; $[\alpha]_D$ (1% in Dioxan) +39°; E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 388. Mikroskopische Untersuchung bestätigte die amorphe Natur des Produktes.

Beispiel 21

6 g eines etwa 1:1 Gemisches der R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester wurden in 240 ml siedendem Dichlormethan gelöst, abkühlen gelassen und filtriert. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 55 ml bei Atmosphärendruck destilliert und tropfenweise während 42 min zu 195 ml rasch gerührtem, auf unter 3° gekühltem Diisopropylether gegeben. Nach der Zugabe wurde die Suspension weitere 15 min gerührt, filtriert, mit 100 ml Diisopropylether gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 50° getrocknet und ergab 5,5 g amorphen Ester. Die mikroskopische Untersuchung deutete an, dass weniger als 1% kristallines Material vorhanden war. $[\alpha]_D$ (1% Dioxan) +36°; E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 387 (MeOH); Lösungsmittelgehalt (GLC) 1%.

Beispiel 22

Kaltes Wasser wurde mit einer Geschwindigkeit von 750 ml min^{-1} in einen 5 l Plastikbecher geleitet, der mit einer horizontalen Öffnung gerade unterhalb seines oberen Endes versehen war. Das Wasser wurde zusätzlich mittels eines Paddelrührers (600 U/min) gerührt, während ein Stickstoffstrom mit 12 l min^{-1} durchgeperlt wurde. Eine Lösung von 200 g eines Gemisches der R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl) ester, gelöst in einer 45° warmen Mischung von 600 ml Aceton und 66 ml Wasser, wurde dann mittels einer peristaltischen Pumpe mit einer konstanten Geschwindigkeit während 13 min in das sprudelnde Wasser gegeben. Der ausgefällte, amorphe Ester wurde durch die horizontale Öffnung als Schaum getragen und gesammelt. Das amorphe Produkt wurde unmittelbar gesammelt und bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum bei 55° getrocknet und ergab 170 g. Der Lösungsmittelgehalt (GLC) war kleiner als 0,01% m/m. Die Verunreinigungen gemäss HPLC betragen 1,8%. Das Isomeren-Verhältnis war 1,14:1. $[\alpha]_D$ (1% Dioxan) +40°;

E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 395. Die Röntgenstrahlen-Kristallographie zeigte, dass das Produkt im wesentlichen amorph war mit einem kleinen Gehalt an kristallinem Material.

Beispiel 23

100 g eines etwa 1:1 Gemisches der R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester wurden in 1 l Aceton unter Röhren und Erwärmen auf 40° gelöst. Die Walzen eines Trockners wurden auf 75° beheizt, Dampf (2 bar Druck)

wurde in den Mantel eingeleitet und an den Apparat ein Vakuum von 737 mm angelegt. Unter Anwendung einer Walzengeschwindigkeit von 1,75 U/min wurde die hergestellte Lösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 200 ml/min eingesaugt. Das Produkt wurde von den Walzen geschnitten und in 94% m/m gesammelt. Die Verunreinigungen mittels HPLC betragen 1,1% m/m. Der Gehalt an Lösungsmittel (GLC) betrug 1,6% m/m. Die Röntgenstrahlen-Kristallographie und das Infrarotspektrum (Nujol) zeigten an, dass das Material amorph war. Das Nujol-Infrarotspektrum war ähnlich dem in Fig. 1 gezeigten.

Beispiel 24

Eine Lösung von 10 g einer etwa 1:1 Mischung der R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester in 100 ml Dioxan wurde gefriergetrocknet und ergab 10,7 g Produkt, welches 5,5% m/m Dioxan enthielt, nachdem durch ein 40 Mesh Sieb gesiebt und im Vakuum 20 h im Ofen bei 50° getrocknet worden war. Das Infrarot(Nujol)-Spektrum war ähnlich dem in Fig. 1 gezeigten. Das Infrarot(Nujol)-Spektrum und die mikroskopische Prüfung bestätigten die amorphe Natur des Produktes. $[\alpha]_D$ (1% in Dioxan) +37°; E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 388.

Beispiel 25

Eine Aufschlämmung von 20 g Natrium-cefuroxim in 100 ml Dimethylacetamid wurde auf 14° gekühlt und 10 ml (RS)-1-Acetoxyethylbromid wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 45 min bei 14° gerührt, bevor 0,5 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt wurden. Nach dem Rühren während weiterer 45 min wurden 200 ml Ethylacetat und 200 ml 3%ige Natriumbicarbonatlösung zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt und die zwei Phasen wurden abtrennen gelassen. Die wässrige Schicht wurde mit 100 ml Ethylacetat gewaschen und die beiden organischen Schichten wurden dann aufeinanderfolgend mit 100 ml M Salzsäure und 30 ml 20%iger Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten, organischen Schichten wurden mit 2 g Kohle während 30 min vor dem Filtern verrührt. Das Filtrat wurde auf 176 ml im Vakuum eingeengt. 1,9 ml Wasser wurden zu dem Konzentrat zugesetzt, welches während 15 min in 1,76 l gerührten Petrolether (60–80°) geleitet wurde. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert und mit einem Gemisch aus 105 ml Petrolether und 12 ml Ethylacetat gewaschen und anschliessend mit 118 ml Petrolether. Durch Trocknen bei 40° im Vakuum erhielt man 17,9 g Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester: Lösungsmittel (GLC) 1,6% Ethylacetat, 1,5% Petrolether; Verunreinigungen gemäss HPLC 4,1% m/m; Isomeren-Verhältnis 1,06:1; E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (MeOH) 364. Das Infrarotspektrum in Nujol war typisch für amorphes Material.

Beispiel 26

2000 ml Aceton, 324 ml Wasser und 36 ml IMS wurden unter Röhren in einen Kolben geleitet und anschliessend 600 g einer etwa 1:1 Mischung der R- und S-Isomeren von Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester. Der Inhalt des Kolbens wurde auf 42° erwärmt und gerührt, bis sich der feste Stoff löste. Unmittelbar vor der Verwendung wurde die Lösung auf 20° gekühlt.

2000 ml Wasser wurden in einen Ausfällkessel gegeben und bei 800 U/min gerührt. Stickstoff wurde in die Lösung in das Zentrum des Strudels, der durch ein Flügelrad bei 10 l min^{-1} verursacht wurde, eingeleitet.

850 ml Wasser/min und die Lösung des Esters (115 ml/

min) wurden gleichzeitig in die Turbulenzzone in dem Ausfäl-
ler eingeführt. Das Überströmende aus dem Füllungsapparat
wurde auf 125 Mikron Maschensieb geleitet, wo das ausge-
fällte Produkt in Form einer belüfteten Aufschlämung zu-
rückgehalten wurde und die klaren Flüssigkeiten ließen durch
und wurden verworfen.

Das gefällte Produkt, welches auf dem Sieb gesammelt
war, wurde auf ein Filter gebracht, das mit einem Filterpapier
zur weiteren Entwässerung ausgestattet war. Das entwässerte
Produkt wurde im Vakuum bei 45° getrocknet, bis der Feuch-
tigkeitsgehalt auf weniger als 1% vermindert war, und es er-
gaben sich 410 g Cefuroxim-axetil.

Das Infrarot(Nujol)-Spektrum bestätigte die im wesent-
lichen amorphe Natur des Produktes.

Pharmazeutische Beispiele

1. Tabletten

Zusammensetzung	mg/Tablette
Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester gemäss der Erfindung (äquivalent)	300,00
Stärke 1500 (Colorcon, Inc.) (vorgelatinisierte Stärke)	250 mg Cefuroxim) 161,5
Natriumstärke-glykolat	20,0
Natriumlaurylsulfat	10,0
Polyethylenglykol 6000 (mikronisiert)	7,5
Siliciumdioxid	1,0
Gesamtgewicht	500,0

Herstellungsmethode

Das Polyethylenglykol, Natriumlaurylsulfat, Natrium-
stärke-glykolat und Siliciumdioxid wurden durch ein 60
mesh-Sieb geleitet und mit einer kleinen Menge des aktiven
Bestandteils vermischt. Dieses wurde dann mit der Stärke und
dem Rest der Bestandteile vermischt und Kugeln wurden
durch direkte Kompression hergestellt. Die Kugeln wurden
durch ein 20 mesh-Sieb geleitet und die entstandenen Granu-
late unter Verwendung normaler, konkaver Stempel zu einem
Tablettengewicht von 500 mg verpresst.

Die Tablette kann dann mit einem Film überzogen wer-
den, mit Cellulosederivaten als Plastifiziermittel, Färbemitt-
eln und Konservierungsmitteln, falls notwendig, unter Ver-
wendung der wässrigen oder organischen Lösungsmittel-
Methoden.

Als Alternative zu der vorhergehenden Kugel-Stufe kann
die Mischung durch Walzenverdichtung verdichtet oder die
Mischung kann direkt in Tabletten verpresst werden.

2. Kapseln

Zusammensetzung	mg/Kapsel
Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester gemäss der Erfindung (äquivalent)	300,00
mikrokristalline Cellulose	250 mg 24,75
hydriertes Pflanzenöl	9,0
Natriumlaurylsulfat	4,0
Siliciumdioxid	1,25

Herstellungsmethode

Der aktive Bestandteil wurde durch Walzenverdichtung
verdichtet und dann nacheinander durch ein 20, 30 und 60
mesh-Sieb geleitet. Die verbleibenden Bestandteile wurden
durch ein 60 mesh-Sieb geleitet, zusammen mit einer kleinen
Menge des aktiven Bestandteils und dann mit dem Rest des
aktiven Bestandteils vermischt. Die Mischung wurde dann in
Hartgelatine-Kapseln Grösse 0 eingefüllt, und zwar auf ein
Füllgewicht von 339 mg.

3. Pulver für orale Suspension (in Sachets)

Zusammensetzung (pro Sachet)	mg
Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester gemäss der Erfindung	300
15 Natriumlaurylsulfat	25
Hydroxypropyl-methylcellulose	90
sprühgetrocknetes Orangenaroma	150
Puderzucker auf	2220

Herstellungsmethode

Das Natriumlaurylsulfat, die Hydroxypropyl-methyl-cel-
lulose und das Aroma wurden mit dem aktiven Bestandteil
verrieben. Diese Mischung wurde dann weiter mit dem Puder-
zucker vermischt, wobei der letztere in zwei Stufen zugegeben
wurde. Das genaue Gewicht kann dann in einen geeigneten
Behälter eingefüllt werden, z.B. Sachets aus einer geeigneten
Schichtfolie, und durch Hitze versiegelt werden. Vor der Ver-
wendung wird das Pulver durch Zugabe von etwa 15 ml Was-
ser kurz vor der Verabreichung zubereitet.

35 4. Ölige Suspension

Zusammensetzung (pro 5 ml Dosis)	mg
Cefuroxim-(1-acetoxyethyl)ester gemäss der Erfindung	300
Lecithin	35
40 Butylhydroxybenzoat	2
Aluminiummonostearat	25
Aluminiumdistearat	25
hydriertes Rizinusöl	17,5
flüssiges Aroma	25
45 Staubzucker	1500
Natriumchlorid	2,5
fraktioniertes Kokosnussöl auf	5 ml

50 Herstellungsmethode

Etwas von dem Kokosnussöl wird erhitzt, dann wird das
Lecithin, das Butylhydroxybenzoat, die Aluminiumstearate,
das hydrierte Rizinusöl, der Staubzucker und das Natrium-
chlorid zu dem Öl unter Mischen zugesetzt. Die Mischung
wird gekühlt und Cefuroxim-axetil und Aromastoff zuge-
setzt. Der Rest des erforderlichen Kokosnussöls wird dann
zugesetzt und das Präparat vermischt und verfeinert.

657 134
1 Blatt*

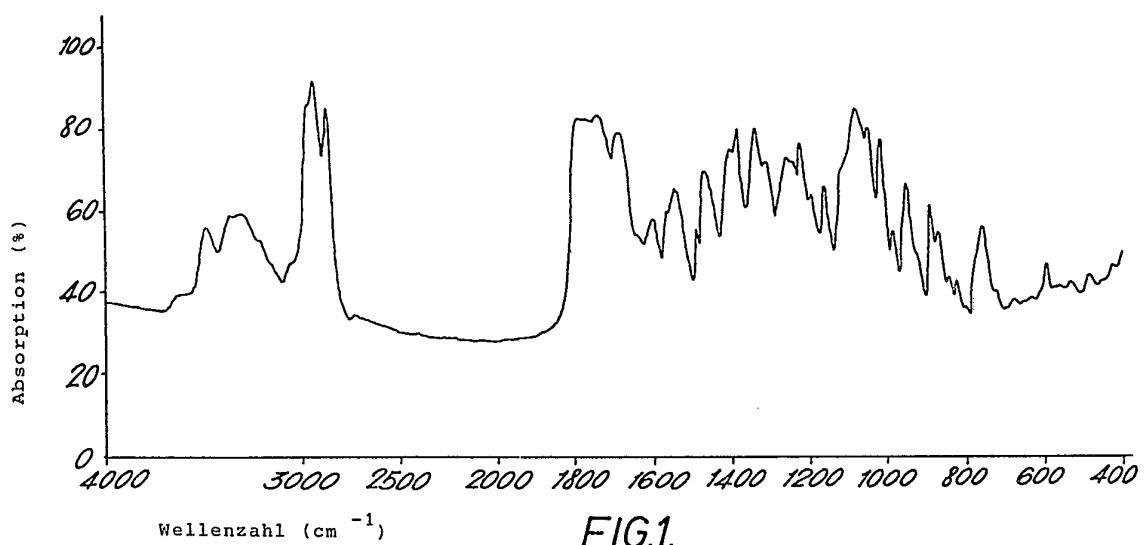


FIG.1.

FIG.2.

