ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195748
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 501/02
C 07 D 501/60 //
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 16 12 76
(21) (PV 2295-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 12 75
(642922) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno **31 05 79**

(45) Vydáno 15 05 83

(72)
Autor vynálezu YANG KUO SHANG, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

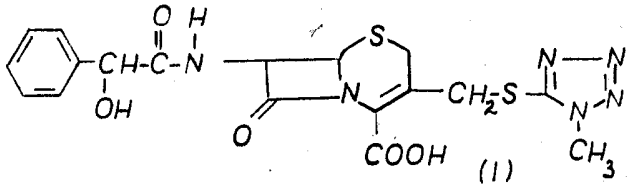
(54) Způsob výroby krystalické bezvodé sodné soli cefamandolu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby krystalické bezvodé sodné soli cefamandolu. Tímto názvem se označuje antibiotikum ze skupiny cefalosporinů, to jest kyselina 7-

2

-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová strukturního vzorce I,



(I)

která byla popsána Ryanem v patentovém spise USA 3 641 021. Toto parenterální antibiotikum, cefamandol, se vyznačuje velmi širokým spektrem a vynikající účinností proti infekčním mikroorganismům gramnegativního typu. Ačkoliv lze cefamandol poměrně snadno připravit, je velmi obtížné získat farmaceuticky vhodnou sůl cefamandolu v krystalické podobě, která by byla dostatečně stálá a dostatečně čistá pro parenterální aplikaci.

Po velmi rozsáhlém výzkumu tohoto antibiotika byla připravena sodná sůl O-formylesteru cefamandolu v γ-krystalické podobě, jak je popsána v belgickém patentovém spisu 840 179. Tato krystalická forma sodné soli O-formylderivátu cefamandolu je vhodná pro parenterální aplikaci, avšak nejlépe se podává, je-li formulována do farmaceutického prostředku spolu se slabou zásadou, jako je uhličitan sodný. Takovéto prostředky jsou popsány v patentovém spisu USA 3 928 592 (1975).

Stabilní, krystalická forma sodné soli cefamandolu, vhodná pro výrobu v průmyslovém měřítku a pro snadnou aplikaci, by vyloučila nutnost přípravy O-formylderivátu a tím by značně zjednodušila výrobu tohoto antibiotika.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby krystalické bezvodé formy sodné soli cefamandolu; tato forma bezvodé sodné soli

cefamandolu se snadno připravuje a je stabilní, jak je to žádoucí u prostředků obsahujících toto antibiotikum.

Vynález rovněž popisuje krystalický methanolát sodné soli cefamandolu. Tato forma je vhodným krystalickým meziproduktem při přípravě bezvodých krystalů sodné soli cefamandolu způsobem podle vynálezu.

Krystalická bezvodá sodná sůl cefamandolu se připravuje odstraněním rozpouštědla z krystalického solvátu sodné soli cefamandolu za sníženého tlaku.

Krystalická bezvodá sodná sůl cefamandolu je bílá mikrokrystalická tuhá látka, kterou lze nejlépe charakterizovat ohybovým obrazcem rentgenových paprsků práškového vzorku, jak je níže uveden. Ohybový obrazec byl získán zářením mědi, filtrovaným přes nikl (Cu : Ni) při vlnové délce $\lambda = 1{,}5405\ 10^{-10}$ m. Meziplanární vzdálenosti jsou uvedeny ve sloupci se záhlavím „d" a relativní intenzity ve sloupci se záhlavím „I/I_1".

vzdálenost d	relativní intenzita I/I_1
14,24	0,61
12,70	0,22
8,14	0,15
7,92	0,23
7,25	0,71
6,60	0,15
6,43	0,30
5,33	0,13
5,06	0,12
4,83	0,55
4,29	0,29
4,17	0,15
4,02	0,26
3,64	0,12
3,60	0,13
3,58	0,12
3,50	0,05
3,42	0,06
3,28	0,07
3,20	0,08
3,14	0,06
2,96	0,09
2,87	0,21
2,80	0,06
2,72	0,15
2,67	0,08
2,57	0,07
2,52	0,04
2,41	0,12
2,29	0,15

Při zkoumání stálosti krystalické bezvodé soli se ukázalo, že antibiotická účinnost ani krystalinita se prakticky nesnižují, uchovává-li se tato sůl týden při teplotách 60 °C.

Vynález rovněž popisuje krystalickou monohydrátovou formu sodné soli cefamandolu. Této nové formy je možno použít k přípravě krystalické bezvodé formy, způsobem podle vynálezu, jak bude dále blíže popsáno.

Krystalický monohydrát sodné soli cefamandolu obsahuje přibližně 4 hmotnostní % vody, což odpovídá poměru vody k sodné soli cefamandolu 1 : 1.

Krystalická struktura monohydrátu se liší od krystalické struktury jak bezvodé formy, tak i methanolátu. Ohybový obrazec rentgenových paprsků práškového vzorku monohydrátu je uveden níže. Ohybový obrazec byl získán za použití záření mědi, filtrovaného přes nikl, o vlnové délce $\lambda = 1{,}5405\ 10^{-10}$ m.

meziplanární vzdálenost d	relativní intenzita I/I_1
13,79	0,57
12,23	0,40
8,23	0,12
7,52	0,09
7,21	0,40
7,02	0,60
6,67	0,15
6,19	0,25
5,09	0,10
4,84	0,42
4,70	0,33
4,15	0,37
3,99	0,26
3,84	0,08
3,76	0,09
3,65	0,12
3,55	0,10
3,40	0,08
3,25	0,10
3,07	0,11
2,92	0,06
2,76	0,16
2,65	0,11
2,62	0,05
2,49	0,15
2,41	0,05
2,36	0,07
2,23	0,11

Monohydrát se připraví z methanolového solvátu nahrazením krystalového methanolu vodou v krystalech methanolu. Výroba monohydrátu se provádí tak, že se krystaly methanolátu vystaví působení vlhkého vzduchu. Nahrazení methanolu vodou probíhá přijatelnou rychlostí při relativní vlhkosti vzduchu v rozmezí přibližně 40 až 60 % při teplotě v rozmezí asi 20 až 30 °C. Výhodnou relativní vlhkostí vzduchu je 50% vlhkost při teplotě 25 °C. Příprava krystalického monohydrátu se takto vhodně provádí ve vlhčicí komoře.

Monohydrát je méně stálý než bezvodá forma. Zbarvuje se a ztrácí částečně svou antibiotickou účinnost; při standardním testu stability, prováděném při teplotě 60 °C po dobu 1 týdne, dochází rovněž ke zborcení krystalové struktury.

Výše popsanou bezvodou krystalickou formu sodné soli cefamandolu je možno připravit z monohydrátu. Krystalová voda monohydrátu se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá bezvodá krystalická forma.

Monohydrátovou krystalickou formu je možno dehydratovat za sníženého tlaku při teplotě v rozmezí přibližně 45 až 50 °C za vzniku bezvodé formy. Výhodně se přitom do vakuové sušárny vloží sušicí činidlo, aby se rychlost tvorby bezvodé formy zvýšila.

Monohydrát ztrácí vodu při teplotě místnosti za nulové relativní vlhkosti; avšak rychlost ztráty vody je mnohem nižší, než když se dehydratace provádí výše popsaným postupem.

Bezvodá forma sodné soli cefamandolu se znovu přemění v monohydrátovou krystalickou formu, je-li vystavena působení vlhkého vzduchu. Například při relativní vlhkosti asi 55 % a teplotě asi 25 °C pohltí bezvodá forma přibližně 40 hmotnostních % vody za méně než 1 hodinu. Proto se bezvodá krystalická forma uchovává před použitím v uzavřených nádobách nebo v suché atmosféře, aby se zabránilo vzniku méně stálé monohydrátové formy.

Krystalickou bezvodou formu sodné soli cefamandolu je možno skladovat ve větších množstvích v uzavřených nádobách pro následné formulování. Alternativně ji lze připravit v podobě jednotkových dávek v uzavřených amulkách pro parenterální aplikaci při léčení infekčních onemocnění. Krystalický monohydrát je meziproduktem pro přípravu krystalické bezvodé formy.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují.

Příklad 1

Příprava monohydrátu sodné soli cefamandolu

10 g krystalického methanolátu sodné soli cefamandolu, připraveného, jak popsáno v příkladu 2, se při teplotě místnosti vystaví po dobu přibližně 16 hodin působení vzduchu o relativní vlhkosti 50 ± 10 %, čímž se získá 9,8 g (kvantitativní výtěžek) krystalů monohydrátu sodné soli cefamandolu.

Příklad 2

Příprava krystalického methanolátu sodné soli cefamandolu

K roztoku 100 g kyseliny cefamandolové v přibližně 200 ml methylalkoholu se pomalu přidává roztok 25 g bezvodého octanu sodného ve 300 ml methylalkoholu, až pH roztoku dosáhne hodnoty 6. Vzniklý roztok se ponechá stát při teplotě místnosti, až krystalizace methanolátové krystalické formy je skončena. Krystaly se odfiltrují přes Büchnerovu nálevku a promyjí bezvodým ethylalkoholem a diethyletherem.

Příklad 3

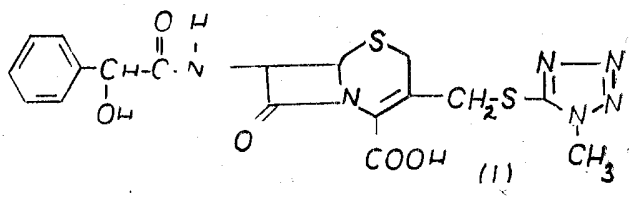
Příprava bezvodé krystalické formy sodné soli cefamandolu

Krystalický monohydrát sodné soli cefamandolu, připravený postupem podle příkladu 1, se podrobí působení sníženého tlaku za teploty v rozmezí 45 až 50 °C k odstranění krystalové vody. Do vakuové sušárny, v níž se postup provádí, se vloží adsorbens pro zachycení uvolňované krystalové vody, čímž se tento postup zrychlí.

Získá se bezvodá krystalická forma sodné soli cefamandolu v kvantitativním teoretickém výtěžku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby krystalické bezvodé sodné soli cefamandolu, to jest kyseliny 7-(D-2-hydroxy-2-fenyl-acetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že se krystalický monohydrát sodné soli kyseliny 7-(D-2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové podrobí působení sníženého tlaku při teplotě v rozmezí 45 až 50 °C.

Severografia, n. p., závod 7, Most