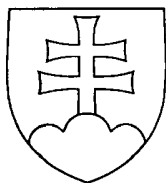


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 22.12.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: A 2397/94
(32) Dátum priority: 23.12.94
(33) Krajina priority: AT
(40) Dátum zverejnenia: 08.10.97
(86) Číslo PCT: PCT/EP95/05088, 22.12.95

(21) Číslo dokumentu:

815-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

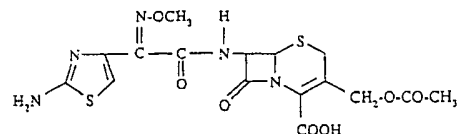
C 07D 501/06,
C 07D 501/24,
C 07D 417/12,
C 07B 47/00

(71) Prihlasovateľ: BIOCHEMIE GESELLSCHAFT m.b.H., Kundl, AT;

(72) Pôvodca vynálezu: Macher Ingolf, Woergl, AT;
Widschwentner Gerhard, Soell, AT;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob prípravy cefotaxímu a jeho sodnej soli**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob prípravy cefotaxímu v zmesi acetónu a vody a jeho použitie na prípravu sodnej soli cefotaxímu a kryštalickej sodnej soli cefotaxímu vo forme zabalených aglomerátov a vo forme ihličiek.

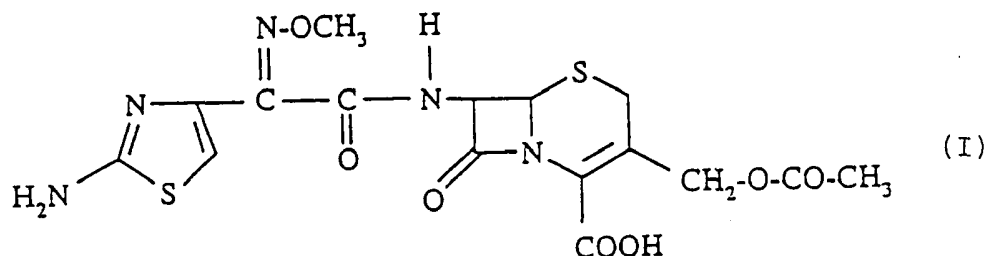


(11)

Spôsob prípravy cefotaxímu a jeho sodnej soli

Oblasť techniky

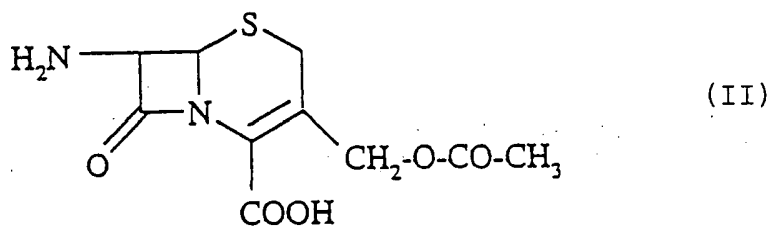
Vynález sa týka spôsobu prípravy cefalosporínu, konkrétne cefotaxímu vzorca I



Doterajší stav techniky

Cefotaxím je širokospektrálny cefalosporín tretej generácie a je jedným z najdôležitejších parenterálne aplikovaných antibiotík. Všeobecne sa podáva vo forme sodnej soli.

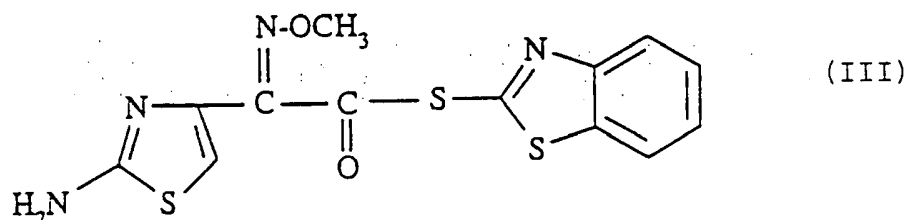
Podľa spôsobov prípravy cefotaxímu, ktoré sú známe, sa môže do 7-aminocefalosporanovej kyseliny (známej pod skratkou 7-ACA) vzorca II



zaviesť zodpovedajúci postranný reťazec, v ktorom môže byť aminoskupina v chránenej alebo nechránenej forme.

Cefotaxím vo forme voľnej kyseliny sa môže previesť na zodpovedajúcu sodnú soľ v ďalšom stupni, s použitím zdroja sodných iónov.

Vysoko účinným spôsobom je zavedenie postranného reťazca do 7-aminocefalosporanovej kyseliny a jej reakcia s reaktívnym tioesterom vzorca III



Zlúčenina vzorca III je známa pod skratkou MAEM.

Podľa opísaného spôsobu reakcie nie je nutné chrániť aminoskupinu 2-aminotiazolylovej funkcie, a acylačná reakcia poskytuje vysoké výťažky bez toho, aby dochádzalo k významným sekundárnym reakciám. Tento postup využívajúci aktívny ester bol prvýkrát opísaný v EP-0 037 380.

Podľa príkladov 1 a 2 EP-0 037 380 sa príprava cefotaxímu vo forme voľnej kyseliny uskutočňuje tak, že sa

- a) silyluje 7-aminocefalosporanová kyselina (7-ACA) vzorca II N,O-bis(trimetylsilyl)acetamidom,
- b) silylovaná 7-ACA sa acyluje MAEM vzorca III v dichlórmetáne,
- c) uskutoční sa extrakcia zmesou vody a hydrogénuhličitanu draselného,
- d) cefotaxím sa reextrahuje vo forme voľnej kyseliny do zmesi etylacetátu a butanolu, a
- e) organická fáza obsahujúca cefotaxím sa vysuší a odparí a produkt sa premyje dietyléterom.

Tento postup je ekonomicky prijateľný, avšak v priemysel-

nom merítku je z ekologických dôvodov obtiažne používať dichlórmétán, najmä pri výrobe liečiv, a dietyléteru je treba sa vyhnúť z dôvodov technologickej bezpečnosti. Spracovanie reakčnej zmesi podľa EP-O 037 380 je komplikované.

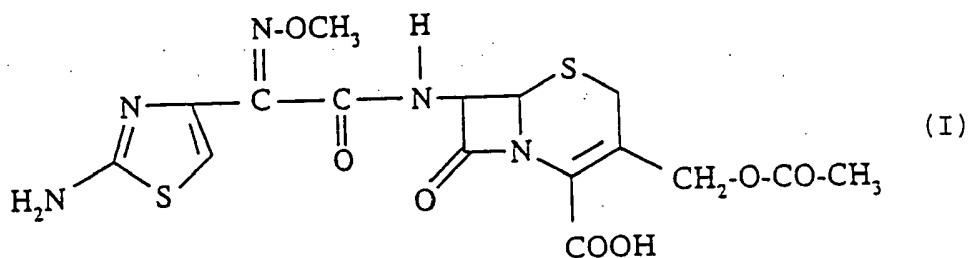
Cefotaxím vo forme voľnej kyseliny má vysokú tendenciu viazať rozpúšťadlá a tvoriť solváty, ako je opísané napríklad v US 5 336 776 alebo US 4 224 371.

Pri príprave sodnej soli cefotaxímu zo solvátu cefotaxímu sa rozpúšťadlo, ktoré je obsiahnuté v solváte, prenáša do stupňa vytvárania sodnej soli. To má za následok nežiadúcu kontamináciu sodnej soli rozpúšťadlami použitými v acylačnom stupni a problémy pri spätnom získaní rozpúšťadiel použitých v stupni vytvárania soli.

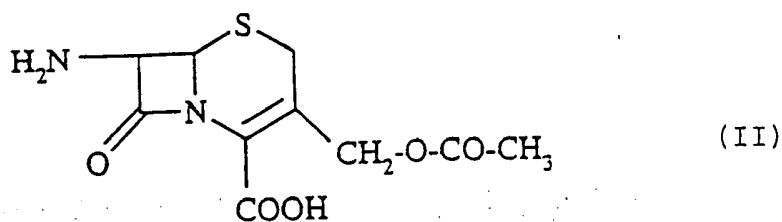
Podstata vynálezu

S prekvapením sa našiel zjednodušený, ekologicky priaznivý a ekonomicky spôsob prípravy cefotaxímu, ktorý prekonáva nevýhody spôsobov známych z doterajšieho stavu techniky a ktorým sa získa cefotaxím a jeho sodná soľ vo výbornej čistote, stabilite a s vysokými výťažkami.

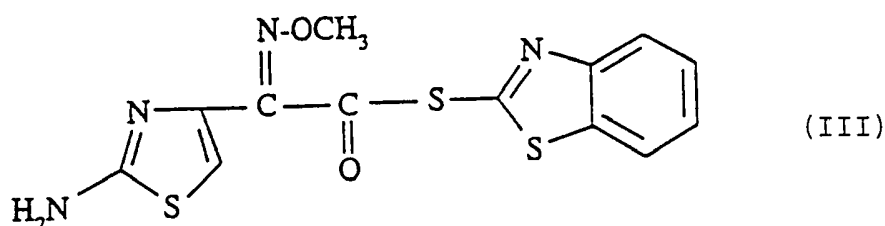
Podľa jedného uskutočnenia vynález opisuje spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I



reakciou zlúčeniny vzorca II



so zlúčeninou vzorca III



v acetóne.

Spôsob podľa vynálezu sa môže uskutočniť nasledovne.

Zlúčenina vzorca II sa acyluje zlúčeninou vzorca III s použitím acetónu ako rozpúšťadla. Pritom môže byť prítomná voda a výhodne sa použije zmes acetónu a vody. Koncentrácia reaktantov v acylačnej reakčnej zmesi všeobecne nemá vplyv na reakciu ako takú. S prekvapením sa však zistilo, že výťažky môžu závisieť na koncentrácii reaktantov v použitej vode a acetóne, hoci je o cefotaxíme známe, že je takmer nerozpustný vo vode alebo/a acetóne. Výťažky sa môžu znižovať s riedením reakčnej zmesi. Reakcia sa môže teda uskutočňovať vo vysokých koncentráciách. Optimálne výsledky sa môžu dosiahnuť pokiaľ sa na 1 gram 7-ACA použije zhruba 3-6 ml, napríklad 3-5 ml, ako 3,1 až 4,5 ml acetónu a zhruba 0,1 až 0,3 ml, napríklad 0,1 až 0,25 ml, ako 0,13 až 0,18 ml vody.

Pomer vody a acetónu môže byť taký, že sa v prítomnosti zásady získa roztok, napríklad môže byť zhruba 8:1 až zhruba

45:1, napríklad 10:1 až zhruba 35:1.

Acylácia sa uskutočňuje obvyklým spôsobom.

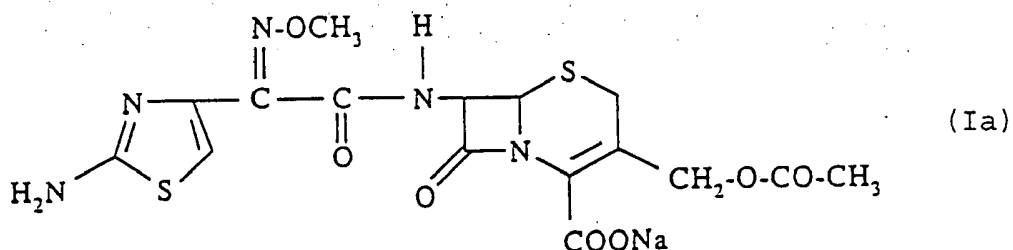
Podľa jedného uskutočnenia vynálezu sa môže 7-ACA vzorca II suspendovať v zmesi acetónu a vody v prítomnosti MAEM vzorca III a v prítomnosti zásady. Medzi vhodné zásady patria trialkylamíny s 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, napríklad trietylamín alebo N-etyldimetylamín, pikolin, N-substituovaný morfolín, alebo anorganické zásady ako je hydroxid sodný, hydrogénuhličitan sodný alebo uhličitan sodný alebo ich draselné analógy. Pomer zásady a zlúčeniny vzorca II môže byť zhruba 1:1 až 1:2, napríklad 1:1, 1:1,2 alebo 1:1,5. Pomer zlúčeniny vzorca II a zlúčeniny vzorca III môže byť taký, ako je opísaný v EP-O 037 380. Teplota nie je rozhodujúca a môže byť napríklad medzi 0 až 50 °C, ako medzi 10 a 20 °C. Po dokončení reakcie, ktorá sa môže zaistiť bežným spôsobom, napríklad chromatograficky, sa pridá kyselina. Medzi vhodné kyseliny patria anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, alebo organické kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová alebo kyselina toluénsulfónová. Získa sa kryštalický cefotaxím vo forme voľnej kyseliny vzorca I. Pokiaľ je to žiadúce, napríklad na uľahčenie miešania, môže sa k suspenzii kryštálov pred izoláciou cefotaxímu pridať ďalší acetón alebo zmes acetónu a vody.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje použitie vyššie opísaného spôsobom na prípravu sodnej soli zlúčeniny vzorca I ako je definovaná vyššie, napríklad spôsob prípravy sodnej soli zlúčeniny vzorca I ako je definovaná vyššie, ktorý zahrňuje

- i) reakciu zlúčeniny vzorca II so zlúčeninou vzorca III v acetóne, a
- ii) premenu zlúčeniny vzorca I získanej v stupni i) v prítomnosti zdroja sodných iónov v acetóne.

Zlúčeninu vzorca I získanú v stupni i) je možné izolovať.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje spôsob prípravy natrium-cefotaxímu vzorca Ia



pri ktorom sa podrobí reakcii 7-aminocefalosporanová kyselina vzorca II so zlúčeninou vzorca III v rozpúšťadlovej zmesi tvorenej acetónom a vodou v prítomnosti zásady a zlúčenina vzorca I definovaná vyššie sa premení na zlúčeninu vzorca Ia v rozpúšťadlovej zmesi tvorenej acetónom a vodou v prítomnosti zdroja sodných iónov.

Premena na sodnú soľ sa môže uskutočňovať bežným spôsobom. Podľa jedného uskutočnenia vynálezu sa táto premena uskutočňuje v rovnakom rozpúšťadle aké sa použilo na prípravu zlúčeniny vzorca I, tzn. cefotaxím vo forme voľnej kyseliny sa môže suspendovať v acetóne, napríklad v zmesi acetónu a vody, v prítomnosti zdroja sodných iónov. Pomer acetónu a vody nie je na vytváranie soli ako takej rozhodujúci.

Medzi zdroje sodných iónov patria napríklad sodné soli karboxylových kyselín, ako je natriumacetát, sodná soľ dietyloctovej kyseliny alebo natrium-2-etylhexanoát, alebo anorganické zdroje sodíka, ako je hydroxid sodný, hydrogénuhličitan sodný alebo uhličitan sodný. Sodné ióny sa môžu pridávať v ekvivalentnom množstve vzhľadom ku karboxylovej skupine cefotaxímu alebo v nadbytku, napríklad v pomere 1:1 až 1:2, ako 1:1 alebo 1:1,5 alebo 1:1,2. Po prípadnej filtrácii reakčnej zmesi sa môžu pridať zárodkové kryštály. Na dokončenie kryštalizácie sa môže pridať ďalší acetón. Reakčná teplota

nie je rozhodujúca. Kryštalizácia sa môže uskutočňovať napríklad pri teplotách medzi 0 a 50 °C. Na dokončenie kryštalizácie sa môže kryštálová suspenzia pred izoláciou produktu ďalej ochladiť. Izolácia sodnej soli cefotaxímu sa môže uskutočniť bežným spôsobom.

Výhody tohoto spôsobu v porovnaní s EP-O 037 380 sú nasledujúce:

- Príprava cefotaxímu a príprava sodnej soli cefotaxímu sa môže uskutočňovať v rovnakom rozpúšťadle.
- Stopy acetónu v sodnej soli cefotaxímu sú fyziologicky prijateľné.
- Je možné vyhnúť sa silylácii.
- Neuskutočňuje sa extrakcia.

Spôsob podľa vynálezu je teda jednoduchým spôsobom prípravy sodnej soli cefotaxímu vzorca I bez používania ochranných skupín a bez extrakcie; kryštalizácia cefotaxímu sa môže teda uskutočňovať priamo v reakčnej nádobe. Je nutné len jediné organické rozpúšťadlo - acetón - ktorý sa môže ľahko spätne izolovať. Okrem toho sú cefotaxím a sodná soľ cefotaxímu pripravené spôsobom podľa vynálezu veľmi kvalitné. Spôsob podľa vynálezu je teda veľmi vhodný na použitie v priemyselnom merítku.

S prekvapením sa zistilo, že sodná soľ cefotaxímu, získaná spôsobom podľa vynálezu sa môže vykryštalizovať vo forme rôznych (makroskopických) kryštálov. Primárne kryštály vznikajú vo forme tenkých ihličiek. Sodná soľ cefotaxímu môže byť po dokončení kryštalizácie vo forme:

- a) zaoblených aglomerátov,
- b) pravidelne vytvorených ihličiek, alebo
- c) zmesi ihličiek a zaoblených aglomerátov.

Forma kryštálov môže závisieť na podmienkach kryštalizácie, ako je čas pridávania acetónu v kryštalizačnom stupni (skrátенý čas pridávania môže viesť k vzniku zaoblených aglomerátov), pomer acetónu a vody (zníženie množstva vody môže viesť ku vzniku zaoblených aglomerátov), množstvo zárodkových kryštálov (zníženie množstva zárodkových kryštálov môže viesť k vzniku zmesi malých ihličiek a malých zaoblených aglomerátov), forma zárodkových kryštálov (použitie ihličiek ako zárodkových kryštálov môže neočakávane viesť k vzniku sodnej soli cefotaxímu vo forme zaoblených aglomerátov); použitie kryštálov známych z doterajšieho stavu techniky, ako sú napríklad kryštály známe pod ochrannou známkou Claforan, ako zárodkových kryštálov, môže neočakávane viesť ku vzniku sodnej soli cefotaxímu vo forme ihličiek). Pri podmienkach uvedených napríklad v príklade 7 sa sodná soľ cefotaxímu získa v podstate vo forme zaoblených aglomerátov a pri podmienkach uvedených napríklad v príklade 8 sa sodná soľ cefotaxímu získa v podstate vo forme ihličiek. Zdá sa, že skôr známe kryštály sodnej soli cefotaxímu, napríklad dostupné na trhu pod ochrannou známkou Claforan, sú zmesou primárnych kryštálov (hlavne vo forme fragmentov), ktoré sa líšia od tenkých ihličiek a aglomerátov s ostrými hranami. Forma kryštálov sa stanoví fotografovaním pod svetelným mikroskopom.

Sodná soľ cefotaxímu vo forme zaoblených aglomerátov alebo vo forme ihličiek, alebo vo forme zmesi zaoblených aglomerátov a ihličiek, je nová a výhodná.

Vynález teda zahŕňa podľa ďalšieho uskutočnenia sodnú soľ cefotaxímu, tzn. sodnú soľ zlúčeniny vzorca I, vo forme zaoblených aglomerátov a podľa ešte ďalšieho uskutočnenia sodnú soľ cefotaxímu, tzn. sodnú soľ zlúčeniny vzorca I, vo forme ihličiek.

Zdanlivá hustota zaoblených aglomerátov získateľných podľa vynálezu (stanovená podľa European Pharmacopeia) sa môže líšiť, napríklad od 0,23 do 0,5 g/ml (Claforan: 0,46 g/ml).

Ich hustota po utrasení je výhodne viac ako 0,2 g/ml a menej ako 0,65 g/ml, najmä menej ako 0,6 g/ml, zvlášť menej ako 0,55 g/ml. Hustota po utrasení kryštálov z doterajšieho stavu techniky, napríklad dodávaných pod ochrannou známkou Claforan, je 0,68 g/ml.

Hustota po utrasení sa stanoví podľa metódy uvedenej v European Pharmacopeia po 2500 , utraseniach vzorky s hmotnosťou napríklad 10 g. Hustota sa zvyšuje, ale ustáli sa po približne 2500 utraseniach.

Vynález zahŕňa podľa ďalšieho uskutočnenia sodnú soľ cefotaxímu, tzn. sodnú soľ zlúčeniny vzorca I, vo forme zaoblených aglomerátov s hustotou po utrasení 0,2 g/ml až 0,6 g/ml.

Sodná soľ cefotaxímu získaná podľa vynálezu sa môže použiť rovnakým spôsobom a podávať v rovnakých dávkach a rovnakým spôsobom ako sodná soľ cefotaxímu podľa doterajšieho stavu techniky.

Sodná soľ cefotaxímu vo forme zaoblených aglomerátov a vo forme ihličiek vykazuje lepšiu tekutosť ako kryštály podľa doterajšieho stavu techniky, napríklad kryštály získané pod ochrannou známkou Claforan. Kryštály doterajšieho stavu techniky, napríklad kryštály získané pod ochrannou známkou Claforan, sa všeobecne prilepujú na stenu sklenenej nádoby, zaoblené aglomeráty a ihličky získané podľa vynálezu to nerobia.

Nasledujúce príklady bližšie ilustrujú vynález bez toho, aby v akomkoľvek smere obmedzovali jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V príkladoch sa používajú nasledujúce skratky:

7-ACA: zlúčenina vzorca II

MAEM: zlúčenina vzorca III

cefotaxím: (Z)-(6R,7R)-3-(acetoxymetyl)-7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-2-metoxyminoacetamidol]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina
(zlúčenina vzorca I)

sodná soľ cefotaxímu: sodná soľ (Z)-(6R,7R)-3-(acetoxymetyl)-7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-2-metoxyminoacetamidol]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylovej kyseliny

Obsah cefotaxímu alebo sodnej soli cefotaxímu sa stanoví HPLC (flash chromatografiou).

Príklad 1

Príprava cefotaxímu

54,4 g 7-ACA sa suspenduje v zmesi 20 ml vody a 60 ml acetónu. Pri teplote miestnosti sa v priebehu približne 10 minút pridá 30,7 ml trietylamínu. Počas zhruba 30 minút sa získa roztok. Pridá sa 72,7 g MAEM a ďalších 120 ml acetónu. Po uplynutí 1,5 hodiny nie je detekovaný žiadny zvyšný východiskový materiál. V priebehu zhruba 10 minút sa pridá celkom 18,3 ml koncentrovanej vodnej kyseliny chlorovodíkovej. Po zhruba 5 minútach vykryštalizuje cefotaxím vo forme voľnej kyseliny. Suspenzia kryštálov sa mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti a hodnota pH sa upraví na 3,5 s použitím ďalšej kyseliny chlorovodíkovej.

V priebehu 30 minút sa po kvapkách pridá 400 ml acetónu a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Kryštalický cefotaxím vo forme voľnej kyseliny sa oddelí filtráciou a suší sa cez noc vo vákuovej sušiackej komore. Výťažok je 71,6 g, obsah cefotaxímu je 93,5 %. Zvyškovými rozpúšťadlami sú acetón, ktorý tvorí 6,2 % a voda, ktorá tvorí 0,6 %.

Príklad 2

Príprava sodnej soli cefotaxímu

40 g cefotaxímu vo forme voľnej kyseliny sa suspenduje v zmesi 40 ml vody a 60 ml acetónu. Pridá sa 12 g trihydrátu octanu sodného. Získa sa roztok, ktorý sa sfiltruje. Filtračné lôžko sa premyje zmesou 3 ml vody a 15 ml acetónu, rozdelenú na dve časti. Pri teplote 25 °C sa k zmiešaným filtrátom pridá 0,4 g zárodkových kryštálov a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Pomaly kryštalizuje sodná soľ cefotaxímu. Počas 3 hodín sa po kvapkách pridá 600 ml acetónu a suspenzia sa mieša počas ďalších 30 minút pri vyššie uvedenej teplote. Kryštalická sodná soľ cefotaxímu sa oddelí filtráciou, premyje sa acetónom a suší sa cez noc vo vákuovej sušiackej komore pri teplote 40 °C. Výťažok tvorí 36,6 g, obsah sodnej soli cefotaxímu je 95,9 %, obsah vody 3,8 %.

Príklad 3

Príprava cefotaxímu

228,3 g 7-ACA sa suspenduje v 720 ml acetónu. Suspenzia sa zmieša s 30 ml vody a ochladí sa na teplotu 0 až 2 °C. V priebehu zhruba 2 minút sa pridá 112,4 ml N-etyldimetylamínu. Zmes sa mieša pri vyššie uvedenej teplote až sa získa číry roztok (približne počas 30 minút). Pridá sa 296,5 g MAEM, reakčná zmes sa zohreje na teplotu 15 °C a pri tejto teplote sa mieša. Po zhruba 30 minútach sa získa roztok a po uplynutí 2,5 hodiny nie je detekovaný žiadny zvyšný východiskový materiál. V priebehu 5 minút sa po kvapkách pridá roztok 207,7 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny v 300 ml acetónu. Reakčná zmes sa naočkuje 1 g zárodkových kryštálov a zohreje sa na teplotu 20 °C. Výsledný suspenzia kryštálov sa mieša pri tejto teplote počas ďalších 3 hodín. Kryštalický cefotaxím vo forme voľnej kyseliny sa oddelí filtráciou, premyje sa acetónom a vysuší sa vo vákuovej sušiackej komore pri teplote

40 °C. Výťažok je 301,0 g, obsah cefotaxímu je 91,7 %. Zvyškovým rozpúšťadlom je acetón, ktorý tvorí 7,8 %.

Príklad 4

Príprava cefotaxímu

228,3 g 7-ACA sa suspenduje v 720 ml acetónu. Suspenzia sa zmieša s 30 ml vody a ochladí sa na teplotu 0 až 2 °C. V priebehu zhruba 2 minút sa pridá 134 ml N-trietylaminu. Zmes sa mieša pri vyššie uvedenej teplote až sa získa číry roztok (približne počas 30 minút). Pridá sa 296,5 g MAEM, reakčná zmes sa zohreje na teplotu 15 °C a pri tejto teplote sa mieša. Po zhruba 30 minútach sa získa roztok a po uplynutí 4 hodín nie je detekovaný žiadny zvyšný východiskový materiál. V priebehu zhruba 5 minút sa po častiach pridá 191,7 g pevného monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny. Vnútorná teplota sa zvýši na 20 °C a zmes sa ďalej mieša. Počas zhruba 10 minút prejde celá p-toluénsulfónová kyselina do roztoku. K roztoku sa pridajú 2 g zárodkových kryštálov a zmes sa mieša pri vyššie uvedenej teplote počas 2 hodín. Suspenzia kryštálov sa ochladí na teplotu 10 °C a mieša sa pri nej cez noc. Produkt sa oddelí filtráciou, premyje sa acetónom a vysuší sa vo vákuovej sušiacej komore pri teplote 40 °C. Výťažok je 341,4 g, obsah cefotaxímu je 94,1 %. Zvyškovými rozpúšťadlami sú acetón, ktorý tvorí 6,6 % a voda, ktorá tvorí 0,5 %.

Príklad 5

Príprava cefotaxímu

Reakcia sa uskutoční analogicky ako v príklade 4, miesto 191,7 g monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej sa však použije 177,2 g benzénsulfónovej kyseliny. Výťažok je 308,8 g, obsah cefotaxímu je 93,6 %. Zvyškovým rozpúšťadlom je acetón, ktorý tvorí 7,2 %.

Príklad 6

Príprava cefotaxímu

Reakcia sa uskutoční analogicky ako v príklade 4, miesto 191,7 g monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej sa však použije 92,3 g metánsulfónovej kyseliny. Výťažok je 323,9 g, obsah cefotaxímu je 93,7 %. Zvyškovými rozpúšťadlami je acetón, ktorý tvorí 7,7 % a voda, ktorá tvorí 0,6 %.

Príklad 7

Príprava sodnej soli cefotaxímu

12 g trihydrátu octanu sodného sa rozpustí v 30 ml vody. K miešanému roztoku sa pridá 150 ml acetónu a 40 g cefotaxímu vo forme voľnej kyseliny. Po približne 10 minútach sa získa roztok. Tento roztok sa prefiltruje cez filtračné lôžko a potom cez sterilný filter. Filtre sa premyjú zmesou, ktorú tvorí celkom 6 ml vody a 30 ml acetónu. Teplota filtrátu sa upraví na 20 °C, filtrát sa naočkuje 0,4 g zárodkových kryštálov a mieša sa počas 30 minút. Sodná soľ cefotaxímu čiastočne vykryštalizuje. Na dokončenie kryštalizácie sa v priebehu 3 hodín po kvapkách pridá 550 ml acetónu a zmes sa mieša počas ďalších 30 minút pri teplote 20 °C. Sodná soľ cefotaxímu sa oddelí filtráciou, premyje sa acetónom a suší sa cez noc vo vákuovej sušiackej komore pri teplote 40 °C. Získa sa kryštalický natrium-cefotaxím v podstate vo forme zaoblených aglomerátov vykazujúci dobrú tekutosť s hustotou po utrasení nižšou ako 0,68 g/ml. Výťažok je 38,8 g, obsah sodnej soli cefotaxímu je 95,9 %. Zvyškovými rozpúšťadlami sú acetón, ktorý tvorí 0,4 % a voda, ktorá tvorí 4,0 %.

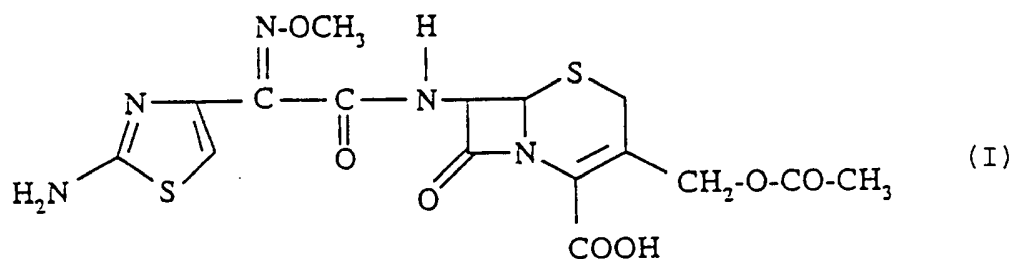
Príklad 8

Príprava sodnej soli cefotaxímu

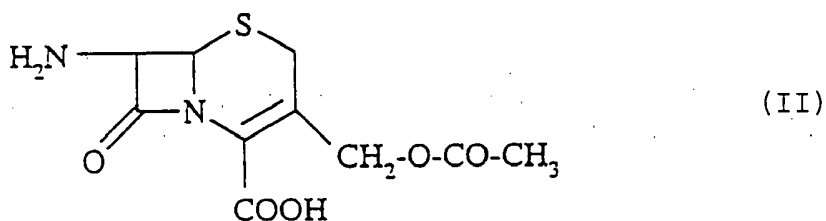
6 g trihydrátu octanu sodného sa rozpustí v 20 ml vody. K miešanému roztoku sa pridá 40 ml acetónu a 20 g cefotaxímu vo forme voľnej kyseliny. Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a počas 2-5 minút sa získa roztok. Tento roztok sa prefiltruje cez filtračné lôžko a potom cez sterilný filter. Filtre sa premyjú schladenou zmesou 3 ml vody a 15 ml acetónu. Filtrát sa naočkuje 0,2 g zárodkových kryštálov (Claforan) a zohreje sa na teplotu 20 °C. Zmes sa mieša počas 60 minút. Sodná soľ cefotaxímu čiastočne vykryštalizuje. Na dokončenie kryštalizácie sa v priebehu 3 hodín po kvapkách pridá 300 ml acetónu a zmes sa mieša počas ďalších 30 minút pri teplote 20 °C. Sodná soľ cefotaxímu sa oddelí filtráciou, premyje sa acetónom a suší sa cez noc vo vákuovej sušiackej komore pri teplote 40 °C a počas 1,5 hodiny v prúde suchého plynného dusíka pri teplote 70 °C. Získa sa kryštalický natrium-cefotaxím v podstate vo forme ihličiek. Výťažok je 18,7 g, obsah sodnej soli cefotaxímu je 97,9 %. Zvyškovými rozpúšťadlami sú acetón, ktorý tvorí 0,36 % a voda, ktorá tvorí 1,44,0 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

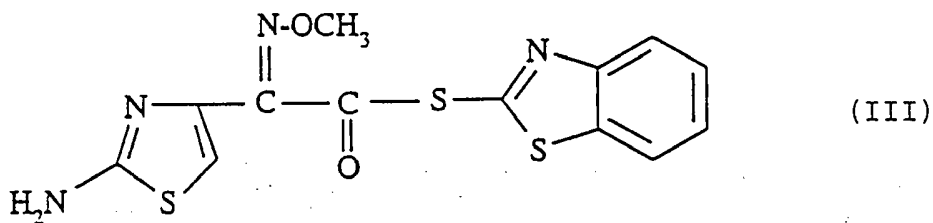
1. Spôsob prípravy cefotaxímu vzorca I



v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa reakcii podrobí zlúčenina vzorca II



so zlúčeninou vzorca III



v acetóne.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti vody.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti zásady.

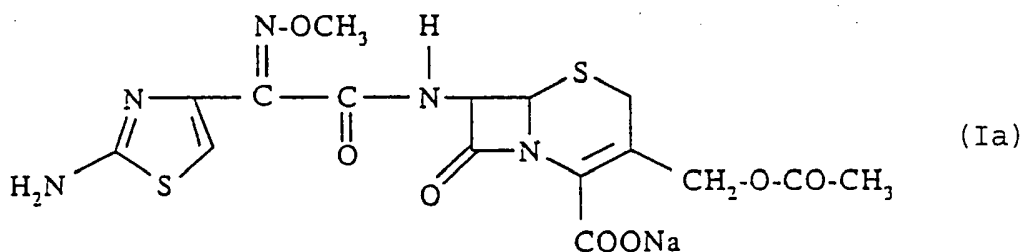
4. Použitie spôsobu podľa nároku 1 na prípravu sodnej soli cefotaxímu vzorca I definovaného v nároku 1.

5. Spôsob prípravy sodnej soli cefotaxímu vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

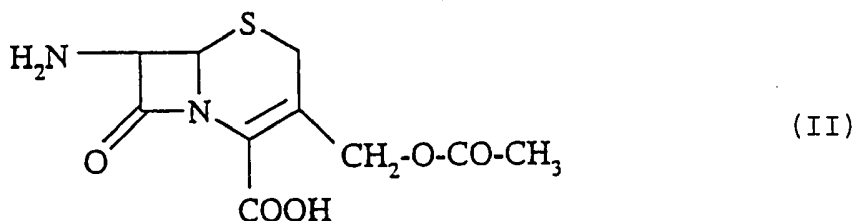
- i) zlúčenina vzorca II podrobí reakcii so zlúčeninou vzorca III v acetóne, a
- ii) cefotaxím vzorca I získaný v stupni i) sa premení v prítomnosti zdroja sodných iónov v acetóne.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočňuje v prítomnosti vody.

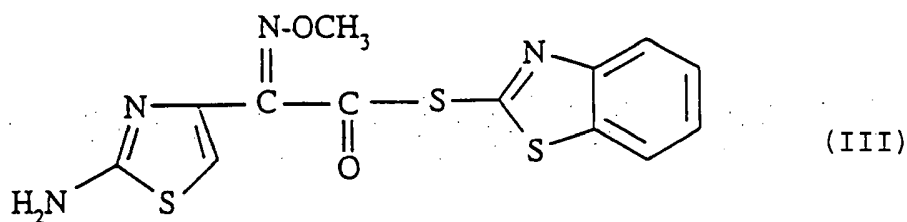
7. Spôsob prípravy natrium-cefotaxímu vzorca Ia



v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina vzorca II



podrobí reakcii so zlúčeninou vzorca III



v rozpúšťadlovej zmesi tvorenej acetónom a vodou v prítomnosti zásady a cefotaxím vzorca I podľa nároku 1 sa premení na natrium-cefotaxím vzorca Ia definovaný vyššie v rozpúšťadlovej zmesi tvorenej acetónom a vodou v prítomnosti zdroja sodíka.

8. Spôsob prípravy sodnej soli cefotaxímu vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

- a) zlúčenina vzorca II podrobí reakcii so zlúčeninou vzorca III v prítomnosti anorganickej zásady alebo trialkylamínu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, v zmesi acetónu a vody,
- b) izoluje sa cefotaxím vzorca I,
- c) cefotaxím vzorca I sa podrobí reakcii so zdrojom sodných iónov v zmesi acetónu a vody, a
- d) izoluje sa sodná soľ cefotaxímu vzorca I.

9. Sodná soľ cefotaxímu vzorca I podľa nároku 1 vo forme zaoblených aglomerátov.

10. Sodná soľ cefotaxímu vzorca I podľa nároku 1 vo forme zaoblených aglomerátov s hustotou po utrasení 0,2 g/ml až 0,6 g/ml.

11. Sodná soľ cefotaxímu vzorca I podľa nároku 1 vo forme ihličiek.