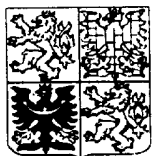


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1342-94**

(22) Přihlášeno: **01. 06. 94**

(30) Právo přednosti:
04. 06. 93 US 93/071550

(40) Zveřejněno: **15. 12. 94**
(Věstník č. 12/94)

(47) Uděleno: **19. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 463/00

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce vynálezu:

Plocharczyk Edward Francis, Zionsville, IN,
US;
Strouse Erin Eckert, Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:

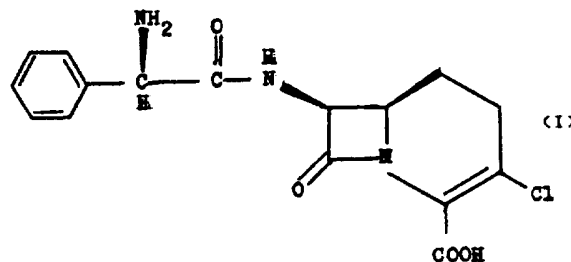
Švorčík Otakar JUDr. advokát, Hálkova 2,
Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy krystalického
monohydrátu karbacefalosporinu
konverzí jeho dihydrátu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy krystalického monohydrátu karba-
cefalosporinu vzorce I, při kterém se na jeho krysta-
lický dihydrát působí teplotou 50 až 65 °C a relativní
vlhkostí 60 až 100 %, vede k vysokým výtěžkům
čistého produktu bez nutnosti filtrace monohydrátu.



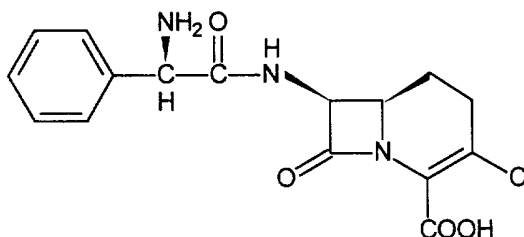
Způsob přípravy krystalického monohydrátu karbacefalosporinu konverzí jeho dihydrátuOblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy krystalického monohydrátu karbacefalosporinu konverzí jeho dihydrátu.

10 Dosavadní stav techniky

Karbacefalosporin, antibiotikum v β -laktamové formě vzorce I



15

(I),

je potentní orálně aktivní antibiotikum, známé pod označením loracarbef. Je popsáno například v americkém patentovém spise číslo 4 335 211, J. Hashimoto a kol., 15. 6.1982.

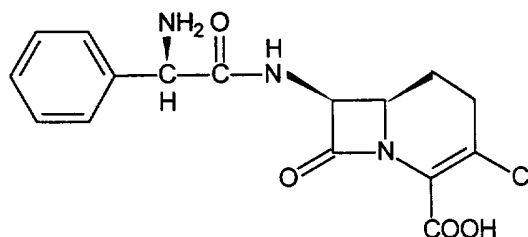
20 Sloučenina vzorce I může mít různé formy, také formu krystalického monohydrátu, která je popsána v evropské přihlášce vynálezu 0 311366, zveřejněné 12. dubna 1989. Jiné známé formy solvátů sloučeniny vzorce I jsou popsány v americkém patentovém spise číslo 4 977 257, Eckrich a kol. Forma krystalického dihydrátu loracarbefu je popsána v evropské přihlášce vynálezu 0 369686, zveřejněné 23. května 1990. Podle této evropské přihlášky vynálezu se krystalický
25 monohydrát může připravovat suspendováním dihydrátu ve vodě, jeho rozpuštěním přísadou kyseliny a přidáním zásady k úpravě hodnoty pH nebo nejdříve přidáním zásady a pak kyseliny.

Zjistilo se, že loracarbef krystalický monohydrát, kterým jsou "vlasovité" krystaly, je velmi pomalu filtrovatelný. Při filtraci monohydrátu mají krystaly sklon k vytváření rohože na
30 filtračním prostředí, která předchází nebo snižuje schopnost odstraňovat vodu z filtračního koláče, čímž se zvyšuje objem promývací kapaliny. Jelikož je loracarbefmonohydrát mírně rozpustný ve vodě (přibližně 10 mg/ml), dochází ke ztrátám výtěžku se zvyšujícím se objemem promývací kapaliny.

35 Se zřetelem na shora uvedené obtíže se jevila potřeba vyvinout způsob přípravy krystalického monohydrátu karbacefalosporinu, který by byl účinnější a nevyžadoval filtraci krystalického monohydrátu.

40 Podstata vynálezu

Podstata způsobu přípravy krystalického monohydrátu karbacefalosporinu vzorce I



(I),

5 spočívá podle vynálezu v tom, že se krystalický dihydrát karbacefalosporinu vzorce I vystavuje působení teploty přibližně 50 až přibližně 65 °C a relativní vlhkosti přibližně 60 až přibližně 100 %.

10 Loracarbefový dihydrát má destičkovitou formu, a proto se filtruje mnohem rychleji než krystalická monohydrátová forma loracarbefu. Zkouškami se zjistilo, že filtrovatelnost dihydrátu je 20 krát rychlejší než monohydrátu. Prováděly se zkoušky převádění dihydrátu na monohydrát jak ve formě mokrého koláče, tak ve formě suché pevné látky samotnou vysokou teplotou. Tyto zkoušky byly však neúspěšné.

15 S překvapením se zjistilo, že vysoká relativní vlhkost spolu s vysokými teplotami vede ke konverzi dihydrátu na monohydrát v pevném stavu. Na tomto objevu je založen způsob podle vynálezu, podle kterého se před hází izolaci monohydrátu filtrací, jelikož se monohydrát může izolovat prostřednictvím vytvoření snadno filtrovaného dihydrátu který se pak v pevném stavu převádí na monohydrát. Není tedy zapotřebí nechávat vykristalovat monohydrát z roztoku za použití kyseliny nebo zásady, jak bylo nutné podle známého stavu techniky.

20 Konverze v pevném stavu dihydrátu na monohydrát se provádí v prostředí jak zvýšené teploty, přibližně 50 až přibližně 65 °C, tak vysoké relativní vlhkosti přibližně 60 až přibližně 100 %. Jakkoliv se při způsobu podle vynálezu může použít i jiný forem loracarbefu, zjistilo se, že dihydrátová forma se konvertuje výlučně na monohydrát. Jiné formy solvátu, například bis (dimethylformaid)ový solvát a thanolát se převádějí při vystavení působení kombinace vysoké teploty a relativní vlhkosti na ne onohydrátové formy nebo na směsi forem. Proto se vynález zaměřuje na převádění dihydrátových krystalů výlučně na formu monohydrátovou.

30 Dihydrátová forma se může připravovat o sobě známými způsoby, jak je například popsáno ve shora uvedené zveřejněné přihlášce vynálezu číslo 0 369686. Dihydrát může být ve formě mokrého koláče nebo suchého prášku. Dihydrát se vnese do nepokryté nádoby, s nádobou se vnese do vlhké komory o relativní vlhkosti přibližně 60 až přibližně 100 % a o teplotě přibližně 50 až přibližně 65 °C. Výhodnou je relativní vlhkost přibližně 80 % až přibližně 90 % a teplota přibližně 50 až přibližně 60 °C. Dihydrát se ponechá v těchto podmínkách po dobu několika hodin, přičemž se zjišťuje, že v některých případech konverze monohydrátu při relativní vlhkosti 35 90 % a teplotě 60 °C proběhne za 8 hodin. Konverze se může monitorovat mikroskopickým sledováním a jakmile se materiál jeví pod mikroskopem jako konvertovaný na monohydrát, odeberou se vhorky a odešlou se pro potvrzení složení Karl Fischerovou (KF) zkouškou a rentgenovou difrakcí. Je pravděpodobné, že probíhá konverze pevné formy na pevnou formu 40 spíše než rozpouštění a rekrytalizace. To je překvapivé, jelikož dochází k čisté ztrátě vody ve vlhkém prostředí.

45 Mikroskopicky se zjišťuje změna destičkovitého dihydrátu na jehlicovitý monohydrát v průběhu konverze. Hodnota Karl Fishera (KF) kolísá od 9 % do 5 % v soulase se změnou dihydrátu na monohydrát. Rent nové difrakční obrazce vytvářeného materiálu jsou identické s rentgenovými

difrakčními obrazci mono drátu. Nepozorují se tedy žádné nové píky, takže je doloženo, že dihydrát přechází výlučně na monohydrát.

5 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10 Dihydrát loracarbefu (5,0 g, výchozí hodnota KF = 9,3 %) se vloží do Petriho misky a umístí se ve vlhké komoře o relativní vlhkosti 60 % a o teplotě 20 °C. Ponechá se tak po dobu 24 hodin a monitoruje se mikroskopickým pozorováním. Nepozoruje se žádná změna, teplota se proto zvýší o 10 °C a vše se ponechá po dobu dalších 24 hodin. Tento proces se opakuje až se dosáhne 60 °C. Nežjišťuje se žádný růst monohydrátu až do dosažení teploty 50 °C a při teplotě 60 °C se 15 pozoruje mnohem více monohydrátu. Rentgenové difrakční obrazce dokládají, že do teploty 50 °C setrvává hlavně dihydrátová forma avšak při teplotě 60 °C dokládají rentgenové difrakční obrazce primárně monohydrát vedle stop dihydrátu. Zkouška KF vykazuje pokles obsahu vody, když se materiál udržuje na teplotě 60 °C.

20

Příklad 2

Dihydrát loracarbefu (3,0 g) se vloží do Petriho misky a bez uzavření se umístí ve vlhké komoře o relativní vlhkosti 80 % a o teplotě 60 °C. Po dvou hodinách se pozoruje pod mikroskopem ve 25 velké míře monohydrát. Rentgenové difrakční obkládají konverzi a vykazují hlavně monohydrát a malé množství zbytkového dihydrátu.

Příklad 3

30

Dihydrát loracarbefu (5,0 g, výchozí hodnota KF = 8,7 %) se vloží do Petriho misky a bez uzavření se umístí ve vlhké komoře o relativní vlhkosti 80 % a o teplotě 60 °C. Konverze se monitoruje za použití mikroskopu, přičemž se materiál po 72 hodinách jeví primárně jakožto monohydrát. Produkt má hodnotu KF 5,5 %, množství látky je 0,51 % a potence 96,5 %.

35

Příklad 4

40 Jednohrdlová Parr baňka o obsahu 500 ml se vybaví kaučukovou zátkou a dvěma koncentrickými trubičkami. Trubičky jsou cestou pro zavádění a odvádění vodní páry nasycené dusíkem dovnitř baňky. Konec každé trubičky se utěsni a dírka se vyvrtá do stěny trubičky. Tak se získá objem pro strhávání vody, když v trubičkách kondenzuje vodní pára. Dihydrát loracarbefu se vnese na dno Parrovy baňky a baňka se těsně uzavře. Parrova baňka se pak ponoří do pryskyřičné baňky o objemu 4 litrů naplněné vodou. Pryskyřičná baňka má ohřívací plášť a kontrolor teploty, 45 nastavený na 65 °C. Suchý dusík se zavádí do vody prostřednictvím frity ze slinutého kovu řízenou rychlostí 100 ml/min. Tak se získá dusíkem nasycený proud vodní páry o teplotě vody a ponořené Parrovy baňky. Pryskyřičná baňka a trubka Parrovy baňky se utěsni a spojí se tak, aby se 100 ml/min dusíku převádělo do Parrovy baňky. Dihydrát loracarbefu, vnesený do Parrovy baňky, má obsah vody 8,9 % podle Karl Fischerovy titrace. Vizualní pozorování pod 50 optickým mikroskopem dokládá destičkovité krystaly charakteristické pro dihydrátovou formu. Po vystavení dihydrátu působení teploty 65 °C a 100 ml/min vodní páry nasycené dusíkem (100 relativní vlhkost) po dobu 70 hodin se materiál z Parrovy baňky vyjme. Vizualní

pozorování pod optickým mikroskopem dokládá jehlicovité krystaly charakteristické pro monohydrátovou formu. KF titrací zjištěn obsah 5,5 % vody.

5 Průmyslová využitelnost

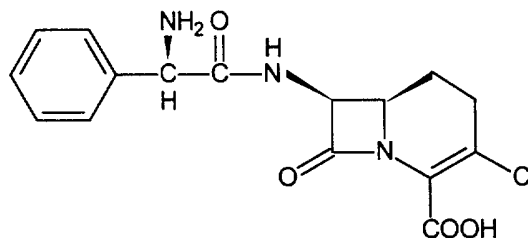
Způsob přípravy krystalického monohydrátu karbacefalosporinu vzorce I. při kterém se na jeho krystalický dihydrát působí teplotou 50 až 65 °C a relativní vlhkostí 60 až 100 %, vede k vysokým výtěžkům čistého produktu bez nutnosti filtrace monohydrátu.

10

15 PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Způsob přípravy krystalického monohydrátu karbacefalosporinu vzorce I



20

(I),

konverzí jeho dihydrátu, **vyznačující se tím**, že se krystalický dihydrát karbacefalosporinu vzorce I vystavuje působení teploty 50 až 65 °C a relativní vlhkosti 60 až 100 %.

25 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se krystalický dihydrát karbacefalosporinu vzorce I vystavuje působení relativní vlhkosti 80 až 90 %.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se krystalický dihydrát karbacefalosporinu vzorce I vystavuje působení teploty 50 až 60 °C.

30

35

Konec dokumentu
