



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

213 219

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D501/36

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2531 613
(31) 399,400

(22) 18.07.83
(32) 19.07.82

(44) 05.09.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) NAKANISHI, SUSUMU, US;
(73) PFIZER INC., NEW YORK, US

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KRISTALLINEM NATRIUM-CEFOPERAZON

(57) Kristallines Natrium-cefoperazon und ein Verfahren zu seiner Herstellung unter Zusammenbringen einer wäßrigen Acetonlösung von Natrium-cefoperazon mit einer Lösung von Aceton-Methylenchlorid.

Verfahren zur Herstellung von kristallinem Natrium-cefoperazon

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues, bequemes und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von Natrium-cefoperazon, insbesondere auf die Herstellung von kristallinem Natrium-cefoperazon, das von restlichen organischen Lösungsmitteln im wesentlichen frei ist.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Cefoperazon ist ein Breitband- β -Lactamantibiotikum, das gewöhnlich parenteral als Natriumsalz verabreicht wird, welches nach den vorhandenen Arbeitsweisen (GB-PS 1 508 071) als amorpher Feststoff anfällt.

Amorphe Verbindungen sind im allgemeinen weniger erwünschenswert als eine kristalline Form unter dem Gesichtspunkt der Herstellung, Lagerung und Verwendung.

Eine kristalline Verbindung ist wesentlich stabiler als eine amorphe Form der Verbindung und widersteht Zersetzung und Verfärbung. Für pharmazeutische Verwendung ist es viel leichter, eine besondere Dosierungsform unter Verwendung einer kristallinen Verbindung als eine amorphe Form hiervon herzustellen. Schließlich sind amorphe Formen einer Verbindung häufig viel

hygroskopischer als die kristalline Form.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Es ist nun gefunden worden, daß ein relativ einfaches, billiges Verfahren angewandt werden kann, um kristallines Natrium-cefoperazon zu erhalten, das im wesentlichen frei ist von restlichen organischen Lösungsmitteln, wobei eine wässrige Acetonlösung, die etwa 3 bis 30 Gew.-% Natrium-cefoperazon enthält, mit etwa einem 4-fachen Volumen Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) bei einer Temperatur von etwa 5 bis 40 °C zusammengebracht und das anfallende kristalline Natrium-cefoperazon abgetrennt und getrocknet wird.

Für das Verfahren wird eine leicht zugängliche Anlage genutzt, und es zeichnet sich durch leichte Handhabung, Wirtschaftlichkeit über alles und hohe Qualität der kristallinen Verbindung aus. Das erfindungsgemäß hergestellte stabile kristalline Natrium-cefoperazon ist in den gleichen Dosierungsformen und Mengen für die gleichen Zwecke brauchbar wie die früheren amorphen Produkte, weist aber nicht die oben erwähnten Mängel des amorphen Produkts auf.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann zur Herstellung kristallinen Natrium-cefoperazons aus einer wässrigen Acetonlösung, die etwa 3 bis 30 % (Gew. /Vol.) Natrium-cefoperazon bei einem bevorzugten Gehalt von 5 bis 15 % (Gew.-/Vol.) enthält, angewandt werden.

Die erwähnte wässrige Acetonlösung von Natrium-cefoperazon wird bequemerweise in situ durch Behandeln einer Acetonlösung oder von Suspensionen, die etwa 5 bis 35 % (Gew.-/Vol.) Cefoperazon, freie Säure, enthalten, mit einer wässrigen Lösung, die etwa ein Äquivalent einer basischen Verbindung, wie Natriumhydroxid, Natriumbicarbonat oder Natriumcarbonat, hergestellt. Dem Fachmann wird klar sein, daß viele andere Quellen für Natriumbasen verwendet werden können, um Natrium-cefoperazon in situ

herzustellen, wie z.B. Natrium-ethylhexanoat.

Die anfallende wässrige Acetonlösung von Natrium-cefoperazon wird mit etwa einem 4-fachen Volumen (Vol./Vol.) einer Lösung von Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) behandelt. Ein kleineres Volumen dieser Lösung kann verwendet werden, ohne vom Erfindungsgedanken abzuweichen, aber die Ausbeute des gewonnenen kristallinen Natrium-cefoperazons wird geringer sein. Die Temperatur für das Zusammenbringen dieser Lösungen ist etwa 5 bis 40 °C, wobei ein bevorzugter Temperaturbereich 15 bis 23 °C ist.

Nach der Abscheidung des kristallinen Natrium-cefoperazons wird das Gemisch etwa 1 h gerührt, danach wird filtriert und getrocknet.

Das Trocknen kann bei Raumtemperatur unter Vakuum oder bei erhöhten Temperaturen unter Vakuum erfolgen. Die bevorzugte Temperatur für das Trocknen ist etwa 42 °C unter einem Vakuum von 2 mbar (1,5 mm Hg). Unter diesen bevorzugten Bedingungen ist das kristalline Natrium-cefoperazon in etwa 15 bis 16 h trocken.

Häufig werden, wenn organische Lösungsmittel bei der Bildung kristalliner Salze organischer Verbindungen verwendet werden, große Mengen unerwünschter organischer Lösungsmittel in der Kristallstruktur des Salzes eingeschlossen und machen sie ungeeignet für menschliche Verwendung oder erfordern außerordentliche Trocknungsbedingungen, um die Menge organischen Lösungsmittels auf einen für menschliche Verwendung annehmbaren Bereich zu senken. Das erfindungsgemäße Verfahren liefert kristallines Natrium-cefoperazon, das im wesentlichen frei ist von restlichen organischen Lösungsmitteln, ohne zu scharfen Trocknungsbedingungen Zuflucht nehmen zu müssen.

Wie zuvor erwähnt, ist Natrium-cefoperazon ein Breitband-Antibiotikum, das bei der Behandlung bakterieller Infektionen beim Menschen brauchbar ist. Die Verwendung dieser Verbindung für diesen Zweck ist auf dem Fachgebiet beschrieben, dazu gehört die

GB-PS 1 508 071 und die US-PS 4 087 424.

Die folgenden Beispiele dienen ausschließlich der weiteren Veranschaulichung.

Beispiel 1

Zu einer Aufschlämmung von 10 g Cefoperazon als freier Säure in 30 ml Aceton wurden 1,23 g Natriumbicarbonat in 11,3 ml über 30 min gegeben, wobei die Temperatur bei etwa 4 bis 6 °C gehalten wurde. Zur anfallenden Lösung mit einem pH von weniger als 6,5 wurden unter Rühren 37 ml einer Lösung von Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) getropft, wobei die Temperatur bei etwa 15 bis 20 °C gehalten wird, und das Gemisch wird eine Stunde gerührt. Methylenchlorid (66 ml) wurde über 17 min zugetropft, und die Suspension wurde nach einstündigem Rühren filtriert, mit Methylenchlorid gewaschen und bei 42 °C (2 mbar (1,5 mm Hg)) 15 h getrocknet, 9,3 g (95 % Ausbeute).

Das Produkt, Natrium-cefoperazon, enthielt 0,003 % restliches Aceton, 0,12 % Methylenchlorid und 1,9 % Wasser.

Beispiel 2

Zu einer Suspension von 3,3 g Cefoperazon als freier Säure in 30 ml Aceton, auf 4 bis 8 °C gekühlt, werden 196 mg Natriumhydroxid in 10 ml Wasser über 10 min unter Kühlung zugesetzt, um die Temperatur bei 4 bis 8 °C zu halten. Zur anfallenden Lösung werden 40 ml Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) unter Rühren über 20 min getropft, wobei die Temperatur bei etwa 5 bis 15 °C gehalten wird. Nach einstündigem Rühren der anfallenden Suspension werden weitere 120 ml Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) bei 5 bis 15 °C zugesetzt und eine weitere Stunde gerührt. Methylenchlorid (50 ml) wird über 15 min zugesetzt, und die Suspension wird eine weitere Stunde gerührt. Sie wird filtriert, und das gewünschte Produkt wird mit Methylenchlorid gewaschen und bei etwa 42 °C (2 mbar bzw. 1,5 mm Hg) 16 h getrocknet.

Beispiel 3

Zu einer Suspension von 14,2 g Cefoperazon in 60 ml Aceton werden 1,1 g Natriumcarbonat in 22 ml Wasser über 45 min gegeben, wobei die Temperatur bei 4 - 6 °C gehalten wird. Zu dem anfallenden Gemisch werden unter Rühren 80 ml Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) getropft, wobei die Temperatur bei 35 - 40 °C gehalten wird. Nach zweistündigem Rühren werden weitere 280 ml Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) zugesetzt und es wird weitere 2 h gerührt. Die Suspension wird filtriert, und die Feststoffe werden mit Methylenchlorid gewaschen. Das kristalline Natriumcefoperazon wird bei 42 °C (2 mbar bzw. 1,5 mm Hg) 18 h getrocknet.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Natrium-cefoperazon, im wesentlichen frei von restlichen organischen Lösungsmitteln, gekennzeichnet dadurch, daß eine wässrige Acetonlösung, die etwa 3 bis 30 % (Gew./Vol.) Natrium-cefoperazon enthält, mit dem etwa 4-fachen Volumen (Vol./Vol.) einer Lösung von Aceton-Methylenchlorid (95:5, Vol./Vol.) bei einer Temperatur von etwa 5 bis 40 °C zusammengebracht und das anfallende kristalline Natrium-cefoperazon abgetrennt und getrocknet wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die wässrige, Natrium-cefoperazon enthaltende Acetonlösung durch Zusammenbringen einer Acetonlösung oder Suspension, die etwa 5 bis 35 % (Gew./Vol.) freier Cefoperazon-Säure enthält, mit einer wässrigen Lösung, die etwa 1 Äquivalent einer Base, ausgewählt unter Natriumhydroxid, Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat, in situ gebildet wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die wässrige Acetonlösung etwa 5 bis 15 % (Gew./Vol.) Natrium-cefoperazon enthält und die Lösung mit der Lösung von Aceton-Methylenchlorid bei etwa 15 bis 23 °C zusammengebracht wird.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Abtrennen durch Filtrieren und das Trocknen unter Vakuum (2 mbar bzw. 1,5 mm Hg) bei etwa 42 °C erfolgt.